



ISSN 0122-3429

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

VOLUMEN 4 No. 2

Resolución Mingobierno No. 107-febrero/95 MAYO - AGOSTO 1998

PUBLICACION OFICIAL DE LA ASOCIACION COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

AÑO1998 **VOLUMEN** Volumen 4 NO. 2**ARCHIVO**

Portada

Pages from asomeno_vol_4_n_2-2

Pages from asomeno_vol_4_n_2-3

Pages from asomeno_vol_4_n_2-4

Pages from asomeno_vol_4_n_2-5

Pages from asomeno_vol_4_n_2-6

Pages from asomeno_vol_4_n_2-7

Pages from asomeno_vol_4_n_2-8

Pages from asomeno_vol_4_n_2-9

Pages from asomeno_vol_4_n_2-10

Pages from asomeno_vol_4_n_2-11

Pages from asomeno_vol_4_n_2-12

Pages from asomeno_vol_4_n_2-13

Pages from asomeno_vol_4_n_2-14

Pages from asomeno_vol_4_n_2-15

Pages from asomeno_vol_4_n_2-16

TITULO

Portada

Tabla de contenido

Créditos

Editorial - Discurso de inauguración del primer simposio Colombo-Venezolano de menopausia

Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMS)
Suplementos de calcio en menopausia y climaterio. ¿Cuál usar?

Cambios de densidad mineral ósea en mujeres pre y postmenopáusicas: correlación con marcadores de recambio óseo.

Informe preliminar

Coloquio sobre terapia hormonal de sustitución

Terapia de sustitución hormonal, cíclica y oral

Terapia hormonal de suplencia.

Modades continuas

Tipo y manejo de complicaciones hemorrágicas en la TRH esquema cíclico

Tipo y manejo de las complicaciones hemorrágicas en la terapia hormonal de sustitución, (THS) con el tratamiento continuo

Terapia transdérmica: ¿una solución real?.

Alivio de los síntomas, prevención de las osteoporosis: ventajas y desventajas de la vía transdérmica
Efectos de la terapia de reemplazo hormonal sobre el sistema cardiovascular

Salud en la segunda mitad de la vida de la mujer. Función sexual

Pages from asomeno_vol_4_n_2-17
Pages from asomeno_vol_4_n_2-18
Pages from asomeno_vol_4_n_2-19
Pages from asomeno_vol_4_n_2-20

Andrógenos
Resúmenes bibliográficos
Casos clínico
Indicaciones a los autores

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

CONTENIDO

EDITORIAL

- * Discurso de inauguración del primer simposio Colombo-Venezolano de menopausia
Inauguration Discourse First symposium Colombo-Venezuelan of menopause
Jaime Machicado Herrera, MD

REVISIÓN DE TEMA (OBJECT´S REVIEW)

- * Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMS)
Selectives estrogen receivers modulars (SERMS)
Raymond F. Kuffan, PhD
Henry U Bryant, PhD

CONCEPTO(CONCEPTS)

- * Suplementos de calcio en menopausia y climaterio.
¿Cúal usar?
supplements of calcium en Menopause and climateric.
What to use?
Clara Ruth Vargas ND

TRABAJOS DE INVESTIGACION(RESEARCH WORKS)

- * Cambios de densidad mineral ósea en mujeres pre y postmenopáusicas: correlación con marcadores de recambio óseo.
Informe preliminar.
Change of bone mineral density in pre and postmenopausal women.
Correlation whit counters of bond changes.
Preliminary Inform.
Francisco Picazo MD., William Onatra, MD.,
Antonio Cano, MD., Juan Tarin, PhD

RESUMENES DE EVENTOS (SUMMARY OF EVENTS)

- * Coloquio sobre terapia hormonal de sustitución
Colloquy about hormonal therapy of substitution
Presentacion: Jaime Urdinola, MD
- * Terapia de sustitución hormonal, cíclica y oral.
Therapy of hormonal substitution, cyclical and oral
Fabio Sanchez E. MD
- * Terapia hormonal de suplencia.
Modades continuas.
Hormonal Therapy of substitution.
Modalities continue
Ricardo Rueda Sáenz, MD., FRCSC
- * Andrógenos.
Androgens.
Juan Blumel, MD
- * Acercamiento pseudohormonal: Fitoestrógenos Pseudohormonal
Approaching: Fitoestrogenics
Magdalena Duran J., MD
- * Tipo y manejo de complicaciones hemorrágicas en la TRH esquema cíclico.
Type and handling of hemorrhagic complications in TRH cyclical outline.
Gustavo Gómez T., MD

- * Tipo y manejo de las complicaciones hemorrágicas en la terapia hormonal de sustitución, (THS) con el tratamiento continuo.
Type and handling of hemorrhagic complications in hormonal therapy of substitution (THS) whit treatment continuos.
Jaime Urdinola, MD
- * Terapia transdérmica: ¿una solución real?.
Transdermical therapy: A real solution?
Eduardo Castro V, MD

- * Alivio de los síntomas, prevención de las osteoporosis: ventajas y desventajas de la vía transdérmica.
Relief of symtoms, osteoporosis prevention:
Advantages and disadvantages
William Onatra H., MD

I SIMPOSIO COLOMBO-VENEZOLANO DE MENOPAUSIA. (FIRST SYMPOSIUM COLOMBO-VENEZUELAN OF MENOPAUSE)

Coordinador Jaime Machicado, MD.

- * Efectos de la terapia de reemplazo hormonal sobre el sistema cardiovascular.
Effects of hormonal replacement therapy on the cardiovascular system.
Orlando Figueroa G., MD

V CONGRESO NACIONAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DE LAMENOPAUSIA (V NATIONAL CONGRES OF SPANISH ASOCAITION FOR MENOPAUSE STUDY)

Coordinators: A. Cano, F. Bonilla Musoles, M. Tortajada MD.

- * Salud en la segunda mitad de la vida de la mujer. Función sexual.
Health in the second half of woman life. Sexual function.
Vicente Salvatierra, MD

RESUMENES BIBLIOGRAFICOS (BIBLIOGRAPHY SUMMARY)

- * Unidad de investigación clínica y reproducción humana.
Hospital Infantil Universitario Lorencita Villegas de Santos.
Santafé de Bogota.
Clinic and human reproduction Unit Research Lorencita Villegas de Santos Child Univeritary Hospital.
Camilo Rueda B. Germán Barón C.,
Rodrigo Cuevas M

CASOS CLINICOS (CLINICAL CASES)

- * Comité editorial
Editorial Committee

INFORMACION SOBRE PROXIMOS EVENTOS EN MENOPAUSIA INFORMATION ABOUT NEXT EVENTS ON MENOPAUSE CONGRESOS

INDICACIONES A LOS AUTORES

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA
PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA ASOCIACION COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Carrera 13 No. 48-26 Oficina 103 - Telefax 2853173. Teléfono 2459646

RESOLUCION MINGOBIERNO No.107 de 1995

VOLUMEN 4 . No. 2

DIRECTOR

WILLIAM ONATRA, MD;
FABIO SANCHEZ, MD;
ISRAEL DIAZ, MD;

JAIME MACHICADO, MD;
BERNARDO MORENO, 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 CASTELBONDO, 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, MD (PERU)
JULIO POZUELOS, MD (GUATEMALA)
GUILLERMO SANTIBAÑEZ, MD (MEXICO)
RICARDO TOPOLANSKY, MD (URUGUAY)
ANTONIO CANO, MD (ESPAÑA)

RONALD BOSSEMETTER, 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 (REPUBLICA)
GASPAR VALLECILLO, MD (HONDURAS)
SANTIAGO PALACIOS, MD (ESPAÑA)

JUNTA DIRECTIVA DE LA

ASOCIACION COLOMBIANA DE MENOPAUSIA (1996 -1998)

WILLIAM ONATRA HERRERA, MD - PRESIDENTE
FRANCISCO PARDO VARGAS, MD - SECRETARIO
BETTY LOPEZ MUNARRIZ, 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 O., MD - SECRETARIO
FRANCISCO GARCIA H., MD - TESORERO

ZONA OCCIDENTE -CAPITULO DE ANTIOQUIA

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

ZONA NORTE 2-CAPITULO DE BOLIVAR

JAIME BARRIOS, MD - PRESIDENTE
JULIO FACIOLINCE C., MD - VICEPRESIDENTE
JOSEFINA COLINA, MD - SECRETARIA
ALVARO MONTERROSA, MD - TESORERO

CAPITULO DISTRITO CAPITAL

GABRIEL ACUÑA DIAZ, MD - PRESIDENTE
RICARDO ALVARADO S., MD - VICEPRESIDENTE
ROSSEMARY DIAZ DEL C., ND - SECRETARIA
HARLOLD BELALCAZAR G., 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

CAPITULO DEL TOLIMA

JAIME RENGIFO A., MD - PRESIDENTE -
SECRETARIO -TESORERO.

ZONA ORIENTE 1 - CAPITULO NORTE DE SANTANDER

JAIME MACHICADO N., MD - PRESIDENTE
MARIO GALVIS M., MD - SECRETARIO
SANDRA VIVIANA T., LIC - TESORERA PUBLIMEDICAS LTDA.
HERNAN TASCON -DIRECTOR COMERCIAL

ZONA ORIENTE 2 - CAPITULO DE SANTANDER

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

Discurso de inauguración del Primer Simposio Colombo-Venezolano de Menopausia

Corresponde a nuestro Capítulo, abrir una nueva página en el desarrollo científico de nuestro Departamento; y porqué no decirlo, de la región.

Hace dos años, recibimos un legado de pioneros que como los doctores William Onatra, Jaime Urdinola, Roberto Jaramillo, Gabriel Acuña y muchos otros más, entendieron el compromiso de organizar una Asociación que involucrara múltiples disciplinas relacionadas con una etapa crítica en la vida de la mujer, como es la Menopausia y el Climaterio.

Esa semilla por ellos sembrada, con esfuerzo y tenacidad, fue posteriormente capitalizada por otros grupos profesionales a todo lo largo y ancho del país, y que como nosotros, nos unimos para dar vida a la Asociación Colombiana, destacando eso sí, la antigüedad que la Asociación del Atlántico, de la mano del Dr. Israel Díaz, tiene en esta disciplina.

Ahora, es palpable la importancia de este conglomerado científico que como vivimos en reciente oportunidad con motivo del XXI Congreso Nacional de Ginecología, congrega un importante número de personas deseosas de capacitarse y actualizarse en este tema.

Y eso pretende nuestro Capítulo: Capacitar a nuestro gremio médico y paramédico, en conceptos que por ser recientes y modificar conductas, no están libres de controversias, que solo, con el esmero y dedicación, podremos ir aclarando, en beneficio de nuestra comunidad y en el propio ejercicio de nuestra práctica clínica.

Nuestro capítulo ha entendido la multiplicidad de ingredientes propios de estos años en la vida de la mujer, que tocan íntimamente su bienestar biológico y emocional o psicológico. Es por eso, que en su diseño, hemos tratado que no se nos escape detalle en la revisión de todos los temas, con un importante contenido humanístico.

Reviste especial importancia, que en curso de este evento, se cita la Junta Directiva Nacional de la Asociación y los representantes y presidentes de todos los capítulos, con quienes desarrollaremos una Asamblea Extraordinaria con el fin de actualizar unos estatutos que nos permitan un funcionamiento acorde con las exigencias cambiantes del momento.

Y no podíamos efectuar un evento de esta magnitud en esta zona de frontera, sin contar con la agradable y siempre bienvenida participación de nuestros colegas de la República de Venezuela, con quienes estamos seguros, a través de actividades como éstas, estrecharemos aún más nuestros lazos de hermandad y caminaremos por el mismo rumbo, en la solución de los problemas comunes de nuestras gentes.

A las casas farmacéuticas que de una u otra forma apoyaron la realización de este evento, nuestro Capítulo quiere expresarle su reconocimiento.

Y a ustedes estimados colegas y profesionales de la salud, esperamos que al término de estos tres días, sus expectativas se vean colmadas y el enriquecimiento intelectual logrado, trascienda en beneficios en su práctica profesional.

A nuestros Conferencistas invitados, a los Presidentes y Coordinadores de Mesa, a la Junta Directiva Nacional, a nuestros colegas de Venezuela, a los Presidentes de los diferentes Capítulos de la Asociación y a ustedes estimados colegas y asistentes al evento, nuestro Capítulo les da la más cordial bienvenida al Primer Simposio Colombo-Venezolano de Menopausia.

Jaime Machicado Herrera

Resumen

En resumen, existen varios compuestos no relacionados desde el punto de vista químico que son capaces de interactuar con el receptor de estrógeno y producir perfiles in vivo singulares (Tabla 1). Compuestos con perfiles in vivo característicos de un antagonista “puro” (por ejemplo, ICI-164384) o un agonista relativamente “puro” (por ejemplo, 17-estradiol) representan los extremos opuestos del espectro de esta clasificación. Entre estos dos extremos se encuentran los MSRE, que se caracterizan por su selectividad clínica y/o preclínica como agonistas totales o parciales en ciertos tejidos deseados (por ejemplo, el hueso), y como antagonistas o agonistas mínimos en los tejidos reproductivos. Dentro de esta clase farmacológica cada MSRE se puede diferenciar de manera adicional según los perfiles de actividad en los tejidos reproductivos. El tamoxifeno, un MSRE de primera generación con actividad antiestrogénica en el tejido mamario, tiene utilidad terapéutica en el cáncer de mama. El raloxifeno, conocido como un MSRE de segunda generación, manifiesta selectividad potencialmente útil también en el tejido uterino. De acuerdo con esto, el raloxifeno parece ser un fármaco adecuado para el tratamiento de las complicaciones postmenopáusicas, incluyendo la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular. Conforme se realicen mayores avances en farmacología y biología molecular de agentes activos sobre los receptores estrogénicos, evolucionarán otras subclasificaciones de los MSRE, además de una mayor comprensión de la utilidad terapéutica de estas nuevas clases de compuestos estrogénicos.

El estado postmenopáusico se define cada vez más como un factor de riesgo específico que afecta a aspectos importantes de la salud de la mujer. En esta revisión se resumen brevemente los beneficios y desventajas del tratamiento con estrógenos o terapia de reemplazo hormonal (TRH). Además, se repasa la situación actual y las futuras perspectivas de los esfuerzos farmacéuticos que se centran en el descubrimiento de estrógenos mejorados para el tratamiento postmenopáusico.

Summary

Exist several components without relation since the chemical view point, they are capable of work with the estrogen receptor and produce profiles in vivo singulars (tabla 1). Composed with profiles in vivo characteristics of a “pure” antagonist (In example, ICI-164384) or an antagonist relatively “pure” (In example, 17-estradiol) represent the opposed external of the spectral of this classification. Between this two extremes finds MSRE, whose characteristic for its clinical selectivity and/or preclinical like total agonist

or partial in certain weaving (In example, the bond), and as minimums antagonist or agonists in the reproductive weaves. Inside in this pharmacological class each MSRE is possible differentiate of additional form according the activity profiles in the reproductive weaves. The tamoxifeno, a MSRE of firsts generation with antiestrogenical activity in the mammary weave, has therapeutical utility in the mamma cancer. The raloxifeno, knows as MSRE of second generation, manifests selectivity also potentially useful in uterine weave. In accordance with that, the raloxifeno seems be a adequate pharmaco for treatment of post-Menopausal complications, including the osteoporosis and cardiovascular sickness. According to exists more advances in pharmacology and molecular biology of active agents on estrogenics receipts, will evolution other subclassifications of MSRE, moreover of a largest compression of the therapeutic utility of this new classes of estrogen compounds.

El estado postmenopáusico como factor de riesgo que afecta a la salud de la mujer

La menopausia, la transición que sufren las mujeres de la etapa reproductiva a la no reproductiva de la vida, se caracteriza por el cese de la menstruación, y se presenta a una edad media cercana a los 50 años. Si consideramos la expectativa de vida actual de unos 80 años, las mujeres norteamericanas pasan aproximadamente la tercera parte de su vida en estado postmenopáusico. Así pues, hoy día el potencial de efectos crónicos del estado postmenopáusico sobre la salud de la mujer es sustancialmente mayor de lo que era a principios de siglo, cuando la expectativa de vida promedio era considerablemente más corta.

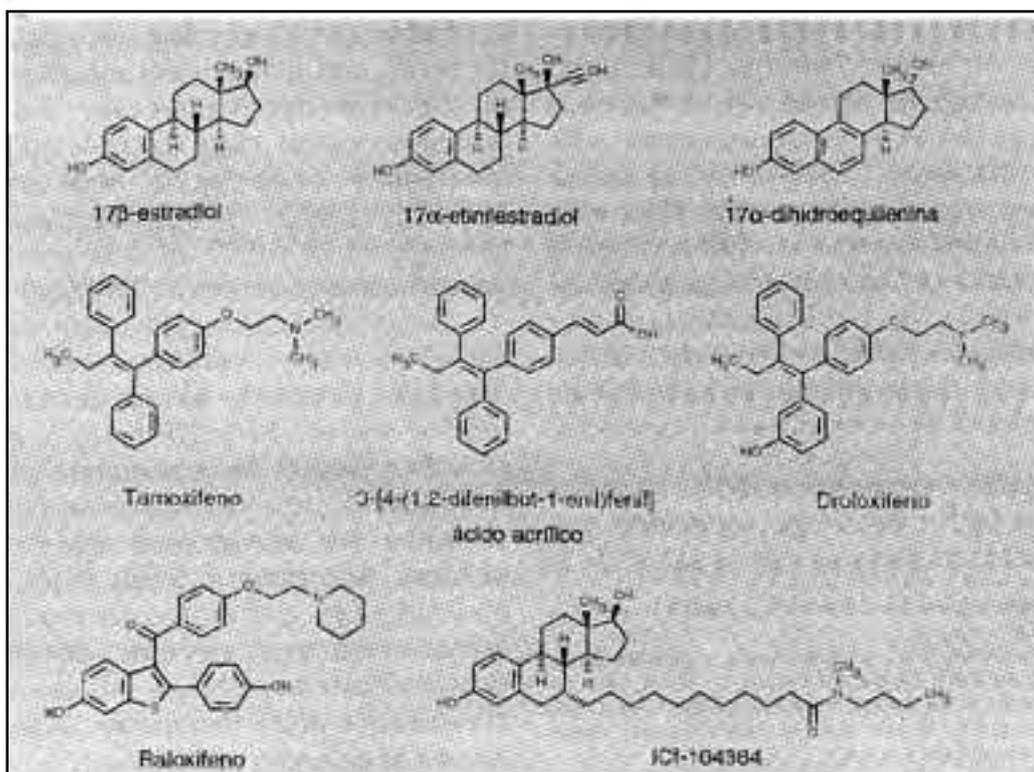
Los estudios clínicos y epidemiológicos realizados han demostrado que el estado postmenopáusico constituye un importante factor de riesgo para al menos dos trastornos crónicos: la enfermedad cardiovascular 1-2 y la osteoporosis 3-4, que son importantes causas de mortalidad y morbilidad en las mujeres. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en las mujeres 5. Las mujeres premenopáusicas están relativamente protegidas de la enfermedad cardiovascular en comparación con los hombres; sin embargo, esta protección se pierde gradualmente después de la menopausia 6. Más aún, la aparición de la enfermedad cardiovascular se precipita debido a la menopausia quirúrgica prematura 2. La osteoporosis está presente aproximadamente en una de cada cuatro mujeres mayores de 65 años 7, y la aparición de la deficiencia que la distingue, la densidad mineral ósea baja, también se acelera debido a la menopausia quirúrgica prematura 4. Aunque las fracturas óseas osteoporóticas no contribuyen de manera sustancial a la mortalidad, representan una causa significativa de morbilidad en la

mujer, incluyendo el dolor, la pérdida de talla y, en algunos casos, fracturas vertebrales. En el caso de las fracturas más graves, por ejemplo la de cadera, con frecuencia es necesaria la hospitalización. De acuerdo con estas consideraciones, resulta evidente que un manejo terapéutico eficaz del estado postmenopáusico va a constituir la piedra angular en las estrategias para proteger o mejorar la salud de la mujer en el siglo XXI.

La etapa postmenopáusica se caracteriza por cambios en las concentraciones de hormonas sexuales circulantes. De ellos, el de mayor impacto es la reducción plasmática de 17-estradiol (Fig. 1), al menos del 10% de los valores previos a la menopausia. De acuerdo con esto, se han llevado a cabo considerables

esfuerzos en materia de investigación para establecer el papel que desempeña la carencia de estrógeno en las secuelas crónicas de la menopausia. Además, se sigue explorando activamente el tratamiento estrogénico (sobre todo en combinación con progestina como TRH), que se inicia principalmente para aliviar los síntomas perimenopáusicos tales como bochornos y sequedad vaginal, en centros de investigación académicos y farmacéuticos para demostrar su eficacia con una mejoría en el cumplimiento para la prevención y el tratamiento de complicaciones postmenopáusicas crónicas tales como la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular.

Figura 1. Estructura química de los compuestos activos sobre los receptores de estrógeno.



Beneficios y desventajas del tratamiento estrogénico postmenopáusico

La eficacia del estrógeno, un agente antirresortivo, para prevenir la pérdida ósea menopáusica en varias partes del esqueleto está ampliamente documentada tanto en estudios caso-control como en estudios observacionales⁸⁻⁹. El tratamiento preventivo óptimo debe iniciarse en las primeras fases de la menopausia, antes de que se produzca una pérdida ósea sustancial, ya que el estrógeno tiende a mantener la masa ósea inicial. No obstante, se puede demostrar eficacia incluso cuando el tratamiento se inicia muchos años después de la menopausia¹⁰. La terapia de reemplazo estrogénica (TRE) sin oposición y la terapia combinada con estrógeno y progestina (TRH) parecen tener efectos protectores similares sobre la densidad mineral ósea¹¹. Si bien no se ha definido claramente la duración de la terapia estrogénica postmenopáusica que se requiere para preservar la densidad ósea hasta la vejez, la mitigación del efecto después de la suspensión del medicamento sugiere que quizá sea necesario continuar la terapia de por vida¹². De acuerdo con estos efectos sobre la densidad ósea, se han demostrado reducciones sustanciales como consecuencia de fracturas óseas, particularmente las de cadera, tanto con TRE como con TRH⁸. En resumen, el estrógeno se considera el tratamiento de elección para pacientes con reducción de la densidad mineral ósea si no existen contraindicaciones al respecto¹³.

En la literatura se han comunicado efectos benéficos de la TSE sobre la función cognoscitiva en mujeres postmenopáusicas¹⁴⁻¹⁵, particularmente respecto al mantenimiento de la memoria a corto plazo¹⁶. Además, en estudios clínicos pequeños¹⁷ se ha demostrado que el estrógeno mejora los síntomas clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer. No obstante, existe controversia en la literatura respecto a los efectos del estrógeno sobre la función cognoscitiva¹⁸. Así pues, se requieren estudios clínicos adicionales para comprender mejor el papel que desempeña el estrógeno en el sistema nervioso central.

Los resultados globales sobre el estrógeno de más de 20 estudios caso-control y observacionales, los mismos que se realizaron casi en su totalidad con estrógeno conjugado sin oposición, proporcionan fundamento al papel protector de la TRE frente a la enfermedad cardiovascular en mujeres postmenopáusicas¹⁹. De diversos estudios de angiografía coronaria se deriva el efecto cardioprotector del estrógeno: en ellos se determinó que el riesgo relativo global de enfermedad coronaria para usuarias frente a no usuarias de estrógenos era de 0,41²⁰. Stampfer y Colditz llevaron a cabo un metaanálisis de todos estos estudios, y sus resultados indicaron un riesgo relativo global de 0,56 para usuarias de estrógeno en comparación con no usuarias²⁰. En otro metaanálisis se obtuvieron resultados similares²¹. En contraste con los aparentes beneficios del estrógeno frente a la enfermedad coronaria, un metaanálisis de aproximadamente 15 estudios sobre los efectos del estrógeno en el accidente cardiovascular cerebral indicó un riesgo relativo de 0,96 entre las usuarias de estrógeno²¹.

A pesar de estos significativos hallazgos epidemiológicos, todavía prevalecen importantes interrogantes acerca de los efectos cardiovasculares sobre la terapia estrogénica. Debido a que ninguno de los estudios mencionados anteriormente incluyó un grupo control asignado aleatoriamente, no es posible descartar el sesgo en la selección como factor contribuyente a las reducciones observadas en el riesgo²². Dicho sesgo puede considerarse como un factor potencial, porque, por lo general, las usuarias de estrógeno son más sanas y tienen una mejor preparación académica que los controles. No obstante, también se ha discutido que el sesgo en la selección puede subestimar, más que sobrestimar, la reducción en el riesgo debido a los estrógenos²³. Se han iniciado estudios clínicos aleatorizados, prospectivos, tales como el Women's Health Initiative²⁴, para proporcionar una respuesta más definitiva a estos interrogantes. No obstante, los resultados no estarán disponibles hasta principios del próximo siglo. Más aún, debido a la elevada incidencia de eventos adversos sobre el útero en el estudio Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI, Intervenciones Postmenopáusicas Estrógeno/Progestina)²⁵, es poco probable que las mujeres que no hayan sido histerectomizadas reciban estrógeno sin oposición en el Women's Health Initiative, como se había planeado originalmente.

Por lo general, la práctica actual en materia de prescripción de estrógenos incluye una progestina para limitar la estimulación uterina y reducir así el riesgo de cáncer uterino (vide infra). Puesto que las progestinas raras veces se utilizaban en los años 1980, cuando se llevaron a cabo los estudios cardiovasculares mencionados anteriormente, se dispone de poca información acerca del efecto de la TRH sobre la enfermedad cardiovascular. Los estudios limitados realizados hasta la fecha sobre los efectos cardiovasculares de la TRH han presentado resultados contradictorios²⁶. No obstante, en un reciente estudio retrospectivo, el análisis de las arterias periféricas mediante ultrasonografía de modo B de alta resolución sugirió que la administración a largo plazo de estrógeno sin oposición y TRH (utilizando levonorgestrel) eran igualmente eficaces para reducir la aparición de lesiones ateroscleróticas en mujeres postmenopáusicas²⁷. El estudio Women's Health Initiative y otros estudios aleatorizados proporcionarán datos cruciales sobre este aspecto. No obstante, la diversidad de progestinas disponibles con androgenicidad variable, junto con los distintos regímenes de posología para la TRH, pueden comprometer la capacidad de cualquier estudio para proporcionar una respuesta definitiva. Más aún, como es poco probable que el estrógeno sin oposición no se utilice en pacientes con útero intacto, puede ser que la comparación entre TRE y TRH con respecto a los efectos cardiovasculares no resulte factible en mujeres que no hayan sido histerectomizadas.

Las desventajas más importantes de la terapia estrogénica crónica en mujeres postmenopáusicas se relacionan sobre todo con los tejidos reproductivos, es decir, la mama y el útero. Las usuarias de estrógeno sin oposición desarrollaron cáncer endometrial a índices de tres a seis veces más altos que las no

usuarias después de usarlos durante 3 a 10 años; transcurrido este tiempo, el índice de riesgo aumenta a diez veces²⁸. No obstante, la inclusión de una progestina en el régimen de posología previene la aparición de cáncer uterino²⁹. Antes del desarrollo de cáncer se presentan trastornos endometriales precancerosos (hiperplasia adenomatosa o atípica) con una frecuencia promedio del 10% al año en mujeres postmenopáusicas que toman estrógeno sin oposición, lo cual conduce a la suspensión del tratamiento²⁵.

El cáncer de mama es a la vez el tumor reproductivo más frecuente y el más temido por las mujeres. Todavía no se dispone de datos concluyentes acerca del impacto de la terapia estrogénica postmenopáusica sobre su riesgo de presentación. Sin embargo, cada vez es más numerosa la literatura que sugiere que la terapia estrogénica a largo plazo (entre 10 y 15 años) provoca un aumento del 30% al 50% en el riesgo de cáncer de mama; parece ser que los cursos de tratamiento a un plazo más corto (5 años o menos) carecen de efectos²⁸. Aparentemente, la historia familiar de cáncer de mama y la administración de dosis de estrógeno más elevadas que las requeridas para prevenir la pérdida ósea se asocian con riesgos todavía mayores de cáncer de mama durante la terapia estrogénica. A pesar de ello, siguen existiendo importantes interrogantes sobre el impacto del sesgo de selección y el sesgo de comprobación sobre estos riesgos. Además de ello, los datos disponibles en la literatura son contradictorios por lo que respecta al impacto que tiene la adición de progestina sobre este riesgo³¹⁻³². Sin embargo, un informe reciente del Nurse's Health Study (Estudio de Salud de las Enfermeras) proporciona los datos más convincentes de que se dispone hasta la fecha en cuanto a que la terapia estrogénica a largo plazo incrementa el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres postmenopáusicas. Más aún, en contraste con el cáncer uterino, la adición de progestina no reduce este riesgo³³.

La TRH cíclica se asocia a varios efectos colaterales que incluyen el sangrado intermitente, el edema, los cólicos en la parte baja del abdomen y la sensibilidad en las mamas. Se ha comunicado que, de estos efectos, el sangrado intermitente constituye una cuestión fundamental que afecta al cumplimiento del tratamiento en las mujeres norteamericanas con útero intacto³⁴. Recientemente, ha aumentado la popularidad de la TRH combinada continua (es decir, la inclusión continua, más que cíclica, de progestina) debido a su capacidad de reducir las complicaciones de sangrado³⁵; no obstante, hoy día se desconoce el impacto de este popular régimen de administración sobre los beneficios y desventajas de la terapia estrogénica.

En vista de las mencionadas desventajas conocidas y sospechadas/temidas de la terapia estrogénica, aunadas a la falta de estudios aleatorizados para documentar el beneficio cardiovascular de manera concluyente, la prescripción y el cumplimiento de la terapia de reemplazo crónica ha sido por demás deficiente³⁶. Se estima que del 20% de mujeres a quienes se prescribe TRE o TRH en Estados Unidos, menos

del 40% continúa con el tratamiento durante más de un año³⁷. De hecho, algunos autores alegan que hasta este uso limitado del estrógeno resulta inapropiado a la luz de lo que actualmente entendemos por sus beneficios y desventajas³⁸. Más aún, el reciente informe del Nurse's Health Study que documenta el incremento en el riesgo de cáncer de mama entre usuarias de estrógeno³³ probablemente tenga un efecto adverso adicional sobre los índices de prescripción y cumplimiento asociados a la terapia estrogénica crónica en el futuro.

Aunque nuestra comprensión de la relación entre riesgo y beneficio de la TRH debe acrecentarse a través de los estudios aleatorizados, sigue siendo factible que la relación que se determine para dicha terapia no justifique la prescripción y el uso crónico con un alto grado de cumplimiento en todas las mujeres postmenopáusicas con el útero intacto. Estas consideraciones proporcionan el fundamento de los esfuerzos de investigación que se están realizando en centros académicos y en la industria farmacéutica, y que corren paralelos con los estudios citados y diseñados para caracterizar de manera más completa la terapia estrogénica y optimizarla. Dicho esfuerzo consiste en la búsqueda de un fármaco que reemplace al estrógeno con menos efectos colaterales, en particular la reducción del riesgo de inducción de cánceres de tejidos reproductivos. Según la Dra. Suzanne Oparil, ex presidenta de la American Heart Association (Asociación Norteamericana de Cardiología), "la búsqueda de mejores estrógenos tiene una enorme importancia"³⁹. De acuerdo con ello, surge el siguiente interrogante: ¿cuál es el perfil de un estrógeno ideal para el tratamiento crónico de las mujeres postmenopáusicas?

Perfil ideal y viabilidad de un agente terapéutico para la postmenopausia.

Una premisa básica en esta sección es que las principales complicaciones postmenopáusicas son resultado primordialmente de la deficiencia de producción de estrógeno endógeno tras la cesación de la función ovárica. Por ello el enfoque terapéutico ideal debe revertir las consecuencias nocivas de la deficiencia de estrógeno en los tejidos apropiados. Si bien los enfoques alternos no resultan inconcebibles, a pesar de ello queda claro que el espectro de consecuencias adversas de la deficiencia estrogénica se revierte o previene con mayor eficacia y rapidez a través de la administración de estrógeno exógeno. Sin embargo, con el objeto de alcanzar dicha eficacia con un perfil de seguridad apropiado, es factible que se requiera el desarrollo de una novedosa clase de fármacos basados en el estrógeno con el perfil farmacológico apropiado.

Y así, el estrógeno postmenopáusico ideal deberá producir los efectos benéficos del estrógeno sobre el sistema vasomotor, los tejidos esqueléticos y el sistema cardiovascular sin ocasionar los efectos adversos del estrógeno sobre los tejidos reproductivos. Más aún, el agente ideal deberá tener un alto índice terapéutico o margen de seguridad, porque es factible que se utilice durante un período prolongado de manera profiláctica. Dicho perfil equivale a revertir la deficiencia

de estrógeno en ciertos tejidos deseados, al mismo tiempo que se evitan los tejidos en donde el estrógeno produce efectos adversos. Dicho perfil selectivo puede alcanzarse a través de uno de dos medios. La primera posibilidad implica el aprovechamiento de la distribución en un tejido preferencial (por ejemplo, en los sistemas óseo y/o cardiovascular, pero no en el tejido reproductivo), lo cual tiene como resultado un mejor índice terapéutico. Como los efectos del estrógeno, benéficos y adversos, son mediados en numerosos tejidos, la viabilidad de lograr la selectividad estrogénica deseable según la distribución tisular se considera baja. Los esfuerzos realizados en materia de investigación en la industria farmacéutica en los últimos 20 años explican esta postura.

El segundo enfoque factible para alcanzar selectividad estrogénica implica desarrollar compuestos que activen los receptores de estrógeno únicamente en los tejidos deseados, y permanecer inactivos o actuar como antagonistas en los tejidos reproductivos. Este enfoque general se ha explotado ampliamente en otros campos de la farmacoterapia basada en receptores, pero su éxito hasta la fecha ha dependido de la existencia y de la distribución diferencial de subtipos de receptores en todo el cuerpo. A pesar de los considerables esfuerzos realizados en los laboratorios académicos y farmacéuticos, todavía no se evidencia la existencia de subtipos funcionales de receptores de estrógeno. En consecuencia, la perspectiva de desarrollar con éxito un estrógeno ideal para el tratamiento postmenopáusico parece lejana.

A pesar de estas consideraciones, los avances en el campo de los antiestrógenos no esteroides han mejorado las expectativas para desarrollar compuestos novedosos con perfiles que se acerquen más al del estrógeno postmenopáusico ideal. De manera específica, se ha demostrado que ciertos compuestos que originalmente se desarrollaron como antagonistas del estrógeno para la prevención o tratamiento del cáncer de mama, por ejemplo, el tamoxifeno, producen efectos tipo agonistas del estrógeno en otras partes del cuerpo⁴⁰. Según Compston, "el ejemplo del tamoxifeno ha demostrado el potencial de los agonistas selectivos del estrógeno que podrían contrarrestar la necesidad de cualquier tipo de progestágeno en mujeres que no hayan sido histerectomizadas"⁹. Avances adicionales en la farmacología y la biología molecular de los antiestrógenos han identificado una nueva clase de compuestos denominados moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (MSRE)⁴¹. Compuestos selectos de esta clase manifiestan potencial como alternativa para la TRE o TRH con una mejoría en la relación riesgo/beneficio relativa al tratamiento existente.

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (MSRE) como un nuevo enfoque farmacológico ante la terapia de reemplazo estrogénica

En la búsqueda en pos de un "estrógeno ideal", el MSRE se define como un compuesto que produce agonismo estrogénico en uno o más tejidos objetivo tales como el hueso, el hígado, etc., junto con un antagonismo y/o agonismo mínimo

(esto es, clínicamente insignificante) estrogénico en tejidos reproductivos tales como la mama o el útero. Como ya se indicó, el "antiestrógeno" no esteroideo tamoxifeno, un tri-feniletileno (Fig. 1), es el primer compuesto cuyos datos clínicos demuestran la viabilidad de alcanzar el perfil del MSRE. El tamoxifeno se desarrolló originalmente como un antiestrógeno que producía beneficios significativos en pacientes con cáncer de mama⁴², aunque también manifestó efectos benéficos semejantes a un agonista estrogénico sobre el hueso⁴³ y el colesterol sérico^{40,44}. Los estudios aleatorizados realizados sobre el cáncer de mama han documentado más ampliamente unas reducciones significativas en la enfermedad cardiovascular en grupos tratados con tamoxifeno frente a placebo⁴⁵⁻⁴⁶. No obstante, de manera similar al estrógeno sin oposición, una importante inquietud que limita el uso difundido del tamoxifeno en la prevención del cáncer de mama es la estimulación uterina y el incremento en el riesgo de cáncer endometrial⁴⁷⁻⁴⁸. Basado en el perfil clínico global, el tamoxifeno actúa como MSRE respecto al tejido mamario, aunque carece de selectividad en el útero, donde el tamoxifeno produce el agonismo suficiente para dar como resultado cáncer uterino en la condición de deficiencia estrogénica.

¿Cómo puede alcanzar el tamoxifeno un grado de selectividad tisular respecto a sus acciones estrogénicas, particularmente a la luz de las discusiones anteriores relativas a su baja viabilidad al respecto? Las respuestas a esta pregunta apenas descifran el grado celular y molecular. Por ejemplo, el receptor de estrógeno (RE) contiene dos funciones activadoras de la transcripción (AF-1 AF-2; esta última depende de la unión a hormonas) para los elementos de respuesta estrogénica (ERE) entre los promotores de los genes⁴⁹. La unión de tamoxifeno al RE inhibe la función AF-2 y la transcripción de genes⁵⁰; no obstante, en ciertos tejidos/células donde la función AF-1 es lo suficientemente potente como para activar la transcripción independiente de la AF-2, el tamoxifeno actúa como agonista estrogénico⁵¹⁻⁵². Los contextos celular y promotor y la alteración de la conformación receptor-ligando (distinta de la producida por el estrógeno) parecen intervenir en los efectos del tamoxifeno⁵²⁻⁵³.

Además de estas consideraciones, hallazgos recientes sugieren que la transducción descendente de señales genómicas del complejo activado receptor-ligando es más compleja de lo que se pensaba con anterioridad, pues implica sitios de transcripción AP-1 dentro del DNA además del ERE clásico⁵⁴. Más aún, el agonismo del tamoxifeno en sitios AP-1 es específico de ciertas células, y se presenta en líneas celulares que se originan del tejido uterino pero no del mamario⁵⁵. Es evidente que se requieren trabajos adicionales para comprender con detalle las acciones agonistas/antagonistas selectivas de tejidos del tamoxifeno. No obstante, existen varias investigaciones prometedoras que podrían acrecentar nuestra comprensión del fundamento celular y molecular de estos efectos.

Aunque el tamoxifeno produce una reducción del colesterol sérico semejante a la de los agonistas estrogénicos, no está claro el mecanismo subyacente de este efecto, y puede que

Tabla 1. Clasificación de los agentes activos sobre los receptores estrogénicos según los perfiles *in vivo* de los compuestos

Sitio	MSRE			
	Antiestrógenos Puros	Primera Generación	Segunda Generación	Estrógenos
Hueso	Antagonista	Agonista	Agonista	Agonista
Metabolismo del colesterol	?	Agonista (?)	Agonista	Agonista
Utero	Antagonista	Parcial agonista	Antagonista	Agonista
Mama	Antagonista	Antagonista	Antagonista	Agonista
Compuesto prototipo ¹	ICI-164384	Tamoxifeno	Raloxifeno	17 β -estradiol

no implique a los receptores estrogénicos. Por ejemplo, Cypriani y cols. han demostrado que en sistemas de cultivos celulares el tamoxifeno inhibe la biosíntesis celular del colesterol a través de un mecanismo independiente del receptor estrogénico⁵⁶, posibilidad que fundamentan los datos clínicos preliminares⁵⁷. Por lo tanto, a pesar de los prometedores datos *in vitro* antes citados, se requieren estudios farmacológicos en el animal *in vivo* para demostrar que, de hecho, la reducción del colesterol por parte del tamoxifeno está mediada por la activación de receptores estrogénicos.

Hallazgos preclínicos con un antiestrogénico diferente, el raloxifeno (LY-139481, o la sal clorhidrato, LY156758, previamente denominada keoxifeno), han demostrado un potencial para mejorar la selectividad de los efectos estrogénicos en tejidos objetivo. El raloxifeno, de manera similar al tamoxifeno, se desarrolló originalmente para el tratamiento del cáncer de mama; no obstante, el núcleo benzotiofeno del raloxifeno (Fig. 1) representaba una desviación estructural significativa del tamoxifeno. El raloxifeno producía una potente inhibición tanto de la unión del estradiol al receptor estrogénico⁵⁸ como de la proliferación dependiente del estrógeno en células MCF-7 derivadas del tejido tumoral mamario humano⁴¹, ⁵⁹. Además, se demostró la actividad antagonista estrogénica *in vivo* del raloxifeno en modelos de tumores mamaros inducidos por carcinógenos en roedores⁶⁰⁻⁶¹. En el tejido uterino, el raloxifeno resultó significativamente más eficaz que el tamoxifeno como antagonista de la respuesta uterotrónica al estrógeno en ratas inmaduras y, en contraste con el tamoxifeno, el raloxifeno apenas produjo una respuesta uterotrónica mínima que no fue dependiente de la dosis en ratas ooforectomizadas⁶². Así pues, el raloxifeno es singular como antagonista del receptor uterino de estrógeno, produciendo un bloqueo casi completo de las respuestas uterotrónicas al estrógeno debido a su mínimo efecto agonista en este tejido. En efecto, recientemente se demostró su capacidad para antagonizar el efecto estimulador uterino del tamoxifeno en ratas ooforectomizadas⁶³.

Se han caracterizado extensamente los efectos del carácter agonista de estrógeno que tiene el raloxifeno en ratas ooforectomizadas. Tras su administración oral (de 0,1 a 10 mg/kg/día) a ratas ooforectomizadas durante 5 semanas, la

densidad mineral ósea fue significativamente mayor en el fémur distal y la tibia proximal en comparación con la de ratas ooforectomizadas tratadas con vehículo⁶⁴. El análisis histomorfológico reveló que el raloxifeno, de manera análoga al estrógeno, inhibe la resorción ósea⁶⁵; no obstante, en contraste con el estrógeno, apenas produjo un ligero incremento en el peso uterino que no se acompañó de cambios significativos en algunos parámetros uterinos histológicos tales como la talla de las células epiteliales y la eosinofilia de la estroma⁶⁴. La masa ósea se mantuvo conservada durante la administración crónica de raloxifeno durante 6 meses a ratas ooforectomizadas; además, se documentó la preservación de la solidez ósea. En este último estudio, los efectos positivos del raloxifeno sobre las propiedades biomecánicas del hueso fueron indistinguibles de los asociados con la administración de una forma de estrógeno disponible por vía oral, el 17-etinilestradiol (EE2) (Fig. 1). Es importante señalar que la administración crónica de raloxifeno en este estudio no ocasionó un aumento significativo del peso uterino, en tanto que una dosis de EE2 igual de eficaz sobre el hueso incrementó cuatro veces el peso uterino comparado con el de ratas ooforectomizadas control⁶⁶. De acuerdo con su efecto similar al del estrógeno sobre el hueso en ratas ooforectomizadas, el raloxifeno también ocasionó una reducción significativa en el colesterol sérico⁶⁴. Después de una semana de administración oral, la reducción máxima de colesterol por parte del raloxifeno (del 50% al 75%) fue significativamente menor que la producida por EE2 (del 85% al 95%), y además se demostró que el raloxifeno antagoniza la reducción de colesterol sérico a una dosis máxima eficaz de EE2 (Kauffman y cols., datos sin publicar). Así pues, el fundamento farmacológico para la reducción del colesterol por parte del raloxifeno se caracteriza como un agonismo estrogénico parcial en ratas ooforectomizadas. Por analogía con estudios previos sobre estrógeno⁶⁷⁻⁶⁸, el mecanismo del raloxifeno para la reducción del colesterol aparentemente implica la inducción de receptores hepáticos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) mediada por receptores estrogénicos, lo cual tiene como resultado la intensificación de la depuración de lipoproteínas séricas que contienen las apolipoproteínas apoB o apoE.

Según los hallazgos mencionados con anterioridad en ratas ooforectomizadas, el perfil del raloxifeno se adapta a los

critérios de un MSRE con respecto a los efectos agonistas selectivos sobre el hueso y el colesterol, en comparación con los efectos antagonistas en el útero y la mama. Los datos clínicos iniciales resultan alentadores por lo que se refiere a la pregunta de si el perfil de MSRE del raloxifeno se manifiesta en mujeres postmenopáusicas. Tras 8 semanas de administración de raloxifeno (200 ó 600 mg/día) a mujeres postmenopáusicas sanas en estudios a doble ciego controlados con placebo, los marcadores bioquímicos séricos y urinarios del metabolismo óseo se vieron alterados en dirección y grado de manera similar a los observados con 0,625 mg/día de estrógenos conjugados⁶⁹. En este estudio también se redujo el colesterol sérico y el colesterol-LDL, mientras que el colesterol-HDL no se vio afectado de manera significativa con ninguna dosis. Un hallazgo esencial en este estudio fue la observación de que el raloxifeno careció de efecto estimulador sobre la histología uterina. De hecho, se observó un contraste bien definido entre el estrógeno conjugado, que produjo una marcada estimulación del útero, y la dosis alta de raloxifeno, que a diferencia de aquél se asoció con una reducción significativa en la cuantificación global en cuanto a histología uterina para respuesta estrogénica⁶⁹. Por lo tanto, si bien los datos clínicos disponibles son limitados, sugieren que el raloxifeno actúa como un MSRE en mujeres postmenopáusicas con un perfil similar de selectividad tisular, según se observó en estudios preclínicos. Se están realizando estudios preclínicos y clínicos para proporcionar una comprensión más detallada de los efectos del raloxifeno sobre los sistemas óseo y cardiovascular y los tejidos reproductivos.

Hasta la fecha, el mecanismo de los efectos selectivos del raloxifeno por ciertos tejidos sigue siendo tema de exhaustivos esfuerzos de investigación. Resulta interesante observar que en el contexto celular donde el tamoxifeno es capaz de producir efectos agonistas del estrógeno a través del sitio de transcripción AF-1 (vide supra), el raloxifeno actuó como antagonista, al igual que el antagonista estrogénico esteroideo “puro” ICI-164384⁵³. Más aún, en ensayos de protección de RE por proteasa, la unión de raloxifeno protegió una secuencia de péptidos diferente a la de 17-estradiol, lo cual sugiere que el raloxifeno produjo una conformación singular del complejo RE-ligando⁵³. McDonnell y cols. propusieron que la conformación singular de receptores inducida por ligandos explica el perfil del raloxifeno in vitro, que es distinto al de los 17 β -estradiol, tamoxifeno e ICI-164384⁵³. Como consecuencia adicional de esta conformación singular, es factible que el complejo raloxifeno-RE también se una a una(s) secuencia(s) de DNA distintas del ERE en tejidos donde el raloxifeno ejerce efectos agonistas del estrógeno. Resulta pertinente recordar que se ha identificado un elemento capaz de ser inducido por raloxifeno (EIR) distinto del ERE en el promotor TGF-3 que, al ser activado por raloxifeno-RE, provoca una marcada estimulación de la transcripción⁷⁰. El promotor de genes sensibles al estrógeno en los tejidos reproductivos, por ejemplo, vitelogenina y el receptor de progesterona, carecen de este EIR. En consecuencia, y de acuerdo con la capacidad del raloxifeno de antagonizar la unión del estrógeno al RE, se observa un per-

fil antagonista de estrógeno puro en estudios de cultivos celulares en que interviene este último promotor⁷⁰. Se están realizando estudios adicionales para definir con mayor claridad los fundamentos moleculares y celulares de este perfil singular de MSRE observado con el raloxifeno.

Si bien los datos son limitados, los disponibles evidencian que ciertos análogos estructurales cercanos del tamoxifeno también actúan como MSRE selectivos uterinos. Por ejemplo, recientemente se demostró la selectividad funcional por el hueso frente al útero con el compuesto ácido 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]acrílico (Fig. 1) en ratas ooforectomizadas⁷¹. Datos in vitro generados en células uterinas Ishikawa humanas confirmaron la baja actividad estrogénica de este compuesto⁷¹. De manera similar, en un informe reciente se comunicó que el droloxifeno (3-hidroxi-tamoxifeno) (Fig. 1) previene la pérdida ósea inducida por ooforectomía en ratas sin incrementar el peso uterino⁷². Otros análogos del trifeniletileno potencialmente interesantes incluyen el idoxifeno⁷³ y el toremifeno⁷⁴. Así pues, es posible que la selectividad uterina del raloxifeno no sea específica del núcleo benzotiofeno y que esté potencialmente compartida por ciertos miembros de la serie de compuestos trifeniletileno.

Otra clase de compuestos con farmacología relacionada es la de los antagonistas estrogénicos esteroideos, ejemplificados por ICI-164384 e ICI-182780. Se ha generado un considerable interés por las propiedades antagonistas del estrógeno relativamente “puras” de estos compuestos in vivo, particularmente por lo que respecta al tratamiento del cáncer de mama. Así pues, hasta la fecha no existe indicación alguna a partir de los estudios in vivo de que estos agentes produzcan efectos agonistas benéficos del estrógeno de los MSRE en tejidos no reproductivos, por ejemplo, el hueso. En contraste, los hallazgos preclínicos sugieren que ICI-182780 actúa como antagonista del estrógeno en el tejido esquelético, lo cual tiene como resultado una pérdida ósea significativa en ratas hembra⁷⁵.

Además de los avances mencionados anteriormente en materia de farmacología estrogénica que se originan de la clase de antiestrógenos no esteroideos, existe un enfoque alternativo para el descubrimiento de compuestos estrogénicos que cuenten con un perfil mejorado. Dicho enfoque implica la caracterización de componentes individuales de estrógenos conjugados derivados de la orina de yeguas encintas. En este contexto, Washburn y cols. comunicaron recientemente que un compuesto de esta naturaleza, el sulfato 17-dehidroequilenina (Fig. 1), reducía el colesterol sérico en ratas ooforectomizadas con efectos apenas mínimos sobre el peso uterino⁷⁶. No ha quedado claro el papel que desempeña el receptor de estrógeno en estos efectos, y no se dispone de datos sobre los efectos de este compuesto en el hueso. No obstante, se requieren estudios con sulfato 17-dehidroequilenina para determinar si este compuesto tiene potencial para el tratamiento de la condición postmenopáusica, ya sea como MSRE o no.

Desafíos y oportunidades para el futuro

La perspectiva a largo plazo para la farmacología crónica en el estado postmenopáusico parece prometedora. Los estudios clínicos aleatorizados que se están realizando nos proporcionarán una mayor comprensión de los beneficios y desventajas de la TRH crónica a lo largo de los próximos 5 a 10 años. Es factible que los índices globales de prescripción y cumplimiento al tratamiento mejoren, dependiendo de los resultados de estos estudios, ya que tanto la paciente como el médico entenderán mejor la relación entre riesgo y beneficio de la TRH.

No obstante, existe la posibilidad de que la relación entre riesgo y beneficio para la TRH, como se está estudiando en el Women's Health Initiative (terapia combinada continua), no sea la adecuada para justificar su uso difundido en mujeres postmenopáusicas con útero intacto. Esta posibilidad ha impulsado la búsqueda de estrógenos mejorados que eliminen la necesidad de la inclusión de progestinas durante la terapia estrogénica. Una novedosa clase de compuestos descritos aquí, los MSRE, parece representar una promesa en este sentido. Las alternativas para el uso de estrógenos no selectivos tradicionales en la terapia postmenopáusica se han convertido en una posibilidad real, y el raloxifeno es el primer ejemplo de un MSRE que manifiesta la selectividad apropiada por el hueso y el metabolismo del colesterol frente al útero en extensos estudios preclínicos y clínicos iniciales.

No obstante, falta contestar importantes interrogantes antes de que los MSRE se consideren como una alternativa viable para la TRH o la TRE. Ante todo será preciso establecer su eficacia clínica con respecto a la conservación del

hueso y a la enfermedad cardiovascular. Como el estudio clínico de eventos cardiovasculares requiere trabajos prolongados, y como no está claro qué mecanismo(s) preciso(s) explica(n) el beneficio cardiovascular ("cardioprotección") del estrógeno, también resultarán de gran importancia los datos iniciales en relación con los efectos de los fármacos sobre los factores de riesgo cardiovascular y la aterosclerosis subclínica. También es necesario analizar la eficacia con respecto al alivio de los síntomas perimenopáusicos, tales como la inestabilidad vasomotora. Además de la demostración de la eficacia, será importante realizar estudios de seguridad a largo plazo, particularmente con respecto al tejido uterino, para establecer una mejoría en la relación entre riesgo y beneficio en la terapia estrogénica. Así pues, quedan por realizar extensos estudios clínicos con el objeto de determinar si algún miembro de la clase de los MSRE va a manifestar un perfil clínico global que se aproxime al estrógeno ideal para la prevención y tratamiento de las complicaciones postmenopáusicas en las mujeres.

Casi todos los estudios clínicos mencionados implican un marco de tiempo crónico (entre 3 y 10 años), extensos grupos de pacientes e importantes inversiones financieras. En consecuencia, se requieren proporciones sustanciales de recursos y un riesgo financiero significativo para el desarrollo de un estrógeno mejorado como lo sería un MSRE. No obstante, dada la importancia de la condición postmenopáusica como factor de riesgo que afecta a la salud de la mujer, además de los inconvenientes conocidos y potenciales de la terapia existente, la balanza se inclina de manera tal que nos indica que debemos proceder de manera expedita a satisfacer esta importante necesidad médica.

BIBLIOGRAFIA

1. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and the risk of cardiovascular disease: The Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447-452.
2. Parrish HM, Carr LA, Hall DG y Cols. Time interval from castration in premenopausal women to development of excessive coronary atherosclerosis. *Amer J Obst Gynecol* 1967; 99: 155-162.
3. Aitken JM, Hart DM, Anderson JB y Cols. Osteoporosis after oophorectomy for non-malignant disease in premenopausal women. *Brit Med J* 1973; 2: 325-328.
4. Richeson LS, Wahner HW, Melton LJ, III y Cols. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Eng J Med* 1984; 311: 1273-1275.
5. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Eng J Med* 1993; 329: 247-256.
6. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns in coronary heart disease - Morbidity and mortality in the sexes: A 26-year follow-up of the Framingham population. *Amer Heart J* 1986; 111: 383-390.
7. Peck WA, Riggs BL, Bell NH y Cols. Research directions in osteoporosis. *Amer J Med* 1988; 84: 275-282.
8. Lindsay R, Aitken JM, Anderson JB. Long-term prevention of post-menopausal osteoporosis by estrogen. *Lancet* 1976; 1:1038-1041.
9. Compston JE. HRT and osteoporosis. *Brit Med Bull* 1992; 48: 309-344.
10. Quigley MET, Martin PL, Burnir AM, Brooks P. Estrogen therapy arrests bone loss in elderly women. *Amer J Obst Gynecol* 1987; 156: 1516-1523.
11. Munk-Jensen N, Pors Nielsen S, Obel EB, Eriksen PB. Reversal of postmenopausal vertebral bone loss by

- estrogen and progestogen: A double blind, placebo-controlled study. *Brit Med J* 1988; 296: 1150-1152.
12. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Xiel DP, Wilson PWF, Andersen JJ. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Eng Med J* 1993; 329: 1141-1146.
 13. Consensus Development Conference. Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Amer J Med* 1990; 90: 107-110.
 14. Furuholm M, Fedor-Freybergh, P. The influence of estrogens on the psyche in climacteric and post-menopausal women. En: *Consensus on Menopause Research- Van Keep PA, Greenblatt RB, Albeaux-Fernet MM. (Eds.). University Park Press, Baltimore 1976; 84-93.*
 15. Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1988; 13: 345-357.
 16. Sherwin BB. Estrogen and Memory in Postmenopausal Women. Third Annual Meeting. North American Menopause Society 1992; 50.
 17. Honjo H, Tanaka H, Kashiwagi T, Urabe M, Okada H, Hayashi M, Hayashi K. Senile dementia-Alzheimer's type and estrogen. *Hormone Metab Res* 1995; 27: 204-207.
 18. Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D. Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. *JAMA - J Am Med Assn* 1993; 269: 2637-2641.
 19. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA - J Am Med Assn* 1991; 265: 1861-1867.
 20. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary disease: A quantitative assessment of the epidemiological evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
 21. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger D, Ernster UL, Cummings SR. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-1037.
 22. Posthuma WFM, Westendorp RGJ, Vandenbrouke JP. Cardioprotective effect of hormone replacement therapy in postmenopausal women: Is the evidence biased? *Brit Med J* 1994; 308: 1268-1269.
 23. Stevenson JC, Baum M. Hormone replacement therapy. *Brit Med J* 1994; 309: 191.
 24. Kirchstein R. From the National Institutes of Health: Largest US clinical trial ever gets underway. *JAMA - J Am Med Assn* 1993; 270: 1521.
 25. Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA - J Am Med Assn* 1995; 273: 199-208.
 26. Manson JE. Postmenopausal hormone therapy and atherosclerotic disease. *Amer Heart J* 1994; 128: 1337-1343.
 27. Punnonen RH, Jokela HA, Dastidar PS, Nevala M, Laippala, PJ. Combined oestrogen-progestin replacement therapy prevents atherosclerosis in postmenopausal women. *Maturitas* 1995; 21: 179-187.
 28. Barrett-Connor E. Hormone replacement and cancer *Brit Med Bull* 1992; 48: 345-355.
 29. Voigt LF, Weiss NS, Chu J, Daling JR, McKnight B, van Belle G. Progestogen supplementation of exogenous estrogens and risk of endometrial cancer *Lancet* 1991; 338: 274-277.
 30. Hunt K, Vessey M. Mortality from cancer and cardiovascular disease and hormonal substitution therapy. *Prog Reproduct Biol Med* 1989; 13: 63-71.
 31. Ewertz M. Influence of non-contraceptive exogenous and endogenous sex hormones on breast cancer risk in Denmark. *Int J Cancer* 1988; 42: 832-888.
 32. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy. II. A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 74-79.
 33. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter, DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, Speizer FE. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Eng J Med* 1995; 332: 1589-1593.
 34. Ferguson KJ, Hoegh C, Johnson S. Estrogen replacement therapy: A survey of women's knowledge and attitudes. *Arch Intern Med* 1989; 149: 133-136.
 35. Prough SG, Aksel S, Wiebe RH y Cols. Continuous estrogen/progestin therapy in menopause. *Amer J Obst Gynecol* 1987; 157: 1449-1453.

36. Hammond CB. Women's Concerns with hormone replacement therapy - Compliance issues. *Fert Steril* 1994; 62: 157S-160S.
37. Ravnkar VA. Compliance with hormone replacement therapy: Are women receiving the full impact of hormone replacement therapy preventative health benefits? *Women's Health Issues* 1992; 2: 75-82.
38. Rosenberg L. Hormone replacement therapy: The need for reconsideration. *Amer J Public Health* 1993; 83: 1670-1673.
39. Bell L. Change of heart. *Dallas Morning News* 1995; Feb 7: 6D.
40. Furr BJA, Jordan VC. The pharmacology and clinical use of tamoxifen. *Pharmacol Ther* 1984; 25: 127-205.
41. Sato M, Glasebrook AL, Bryant HU. Raloxifene: A selective estrogen receptor modulator. *J Bone Miner Metab* 1995; 12 (Suppl. 2): S9-S20.
42. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. *Lancet* 1992; 339: 71-85.
43. Gotfredsen R, Christiansen C, Palshof T. The effect of tamoxifen on bone mineral content in pre-menopausal women with breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 853-857.
44. Sismondi P, Biglia N, Giai M, Sgro L, Campagnoli C. Metabolic effects of tamoxifen in postmenopause- *Anticancer Res* 1994; 14: 2237-2244.
45. McDonald CC, Stewart HJ. Fatal myocardial infarction in the Scottish adjuvant tamoxifen trial- *Brit Med J* 1991; 303: 435-437.
46. Rutqvist LE, Mattson A. Cardiac and thromboembolic morbidity among postmenopausal women with early stage breast cancer in a randomized trial of adjuvant tamoxifen. *J Nat Cancer Inst* 1993; 85: 1398-1406.
47. Fisher B, Constatino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen treated breast cancer patients: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *J Nat Cancer Inst* 1994; 86: 527-537.
48. Ross D, Whitehead M. Hormonal manipulation and gynecological cancer: The tamoxifen dilemma- *Curr Opin Obst Gynecol* 1995; 7: 63-68.
49. Kumar V, Green S, Stack G, Berry M, Jin JR, Chambon P. Functional domains of the human estrogen receptor *Cell* 1987; 51: 941-951.
50. Webster NJ, Green S, Jin JR, Chambon P. The hormone binding domains of the estrogen and glucocorticoid receptors contain an inducible transcription activating function. *Cell* 1988; 54: 199-207.
51. Berry M, Metzger D, Chambon P. Role of the two activating domains of the estrogen receptor in the cell-type and promoter-context dependent agonistic activity of the antioestrogen 4-hydroxytamoxifen. *EMBO J* 1990; 9: 2811-2818.
52. Tzukerman MT, Esty A, Santiso-Mere D, Danielian P, Parker MG, Stein RB, Pike JW, McDonnell DP. Human estrogen receptor transactional capacity is determined by both cellular and promoter context and mediated by two functionally distinct intramolecular regions. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 21-30.
53. McDonnell DP, Clemm DL, Hermann T, Goldman ME, Pike JW. Analysis of estrogen receptor function in vitro reveals three distinct classes of antiestrogens. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 659-669.
54. Umayahara Y, Kawamori R, Watada H, Imano E, Iwama N, Morishima T, Yamasaki Y, Kajimoto Y, Kamada T. Estrogen regulation of the insulin-like growth factor I gene transcription involves an AP-1 enhancer *J Biol Chem* 1994; 269: 16433-16442.
55. Webb P, López GN, Uht RM, Kishner PJ. Tamoxifen activation of the estrogen receptor/AP-1 pathway: Potential origin for the cell-specific estrogen-like effects of antiestrogens- *Mol Endocrinol* 1995; 9: 443-456.
56. Cypriani B, Tabacik C, Descomps B. Effect of estradiol and antiestrogens on cholesterol biosynthesis in hormone-dependent and -independent breast cancer cell lines. *Biochim Biophys Acta* 1988; 972: 167-178.
57. Gylling H, Mantyla E, Miettinen TA. Tamoxifen decreases serum cholesterol by inhibiting cholesterol synthesis. *Atherosclerosis* 1992; 96: 245-247.
58. Blac LJ, Jones CD, Falcone JF. Antagonism of estrogen action with a new benzothioephene derived antiestrogen. *Life Sci* 1983; 32: 1031-1036.
59. Wakeling AE, Valcaccia B, Newbould E. y Cols. Non-steroidal antiestrogens Receptor binding and biological response in rat uterus, rat mammary carcinoma and human breast cancer cells. *J Steroid Biochem* 1984; 20: 111-120.
60. Clemens JA, Bennett DR, Black LJ, Jones CD. Effects of a new antiestrogen, keoxifene (LY156758), on growth of

- carcinogen-induced mammary tumors and on LH and prolactin levels. *Life Sci* 1983; 32: 2869-2875.
61. Gottardis NM, Jordan VC. Antitumor actions of keoxifene and tamoxifen in the N-nitrosomethylurea-induced rat mammary carcinoma model. *Cancer Res* 1987; 47: 4020-4024.
 62. Jones CD, Jevnikar MG, Pike AJ, Peters MK, Black LJ, Thompson AR, Falcone JF, Clemens JA. Antiestrogens 2. Structure-activity studies in a series of 3-aryl-2-arylbenzo [b] thiophene derivatives leading to [6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) benzo [b] thien-3-yl] [4- [2-(1-piperidinyl) ethoxy] phenyl] methanone hydrochloride (LY156758), a remarkably effective estrogen antagonist with only minimal intrinsic estrogenicity *J Med Chem* 1984; 27: 1057-1066.
 63. Fuchs-Young R, Magee DE, Cole HW, Short L, Glasebrook AL, Rippy MK, Termine JD, Bryant HU. Raloxifene is a tissue specific anti-estrogen that blocks tamoxifen or estrogen-stimulated uterotrophic effects. *Endocrinology* 1995; 136 (Suppl.): 57.
 64. Black LJ, Sato M, Rowley ER, Magee DE, Bekele A, Williams DC, Cullinan DJ, Bendele R, Kauffman RF, Bensch WR, Frolik CA, Termine JD, Bryant HU. Raloxifene (LY139481 HCl) prevents bone loss and reduces serum cholesterol without causing uterine hypertrophy in ovariectomized rats. *J Clin Invest* 1994; 93: 63-69.
 65. Evans G, Bryant HU, Magee D, Sato M, Turner RT. - The effects of raloxifene on tibia histomorphometry in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1993; 134: 2283-2288.
 66. Turner CH, Sato M, Bryant HU. Raloxifene preserves bone strength and bone mass in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1994; 135: 2001-2005.
 67. Brown MS, Goldstein JL. The estradiol-stimulated lipoprotein receptor of rat liver. *J Biol Chem* 1980; 254: 11360-11366.
 68. Ma PTS, Yamamoto T, Goldstein JL, Brown MS. Increased mRNA for low density lipoprotein receptor in livers of rabbits treated with 17-ethinyl estradiol. *Proc Nat Acad Sci USA* 1986; 83: 792-796.
 69. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ y Cols. Effects of raloxifene (LY139481) on biochemical markers of bone and lipid metabolism in healthy postmenopausal women. En: *Proceedings of the Fourth International Symposium on Osteoporosis and Consensus Development Conference*, 1993. C. Christiansen and B. Riis (Eds.). Handelstrykkeriet Aalborg Aps, Aalborg, Denmark 1993; 119-121.
 70. Yang NN, Hardiker S. Estrogen receptor: Two ligands, two transcription pathways. *J Bone Miner Res* 1994; 9(Suppl-1): S144.
 71. Wilson TM, Henke BR, Momtahan TM, Charifson PS, Batchelor KW, Lubahn DB, Moore LB, Oliver BB, Sauls HR, Triantafyllou JA, Wolfe SG, Baer PG. 3-[4-(1,2-Diphenylbut-1-enyl) phenyl]acrylic acid: A non-steroidal estrogen with functional selectivity for bone over uterus in rats. *J Med Chem* 1994; 37: 1550-1552.
 72. Ke HZ, Chen HK, Simmons HA, Pirie CM, Ma YF, Jee WS, Thompson DD. Droloxifene, a new estrogen agonist, prevents ovariectomy-induced bone loss in growing and aged female rats. *Endocrinology* 1995; 136: 2435-2441.
 73. Coombes RC, Haynes BC, Dousett M, Quigley M, English J, Judson IR, Griggs LJ, Potter GA, Mccaque R, Jarman M. Idoxifene: Report of a phase I study with patients with metastatic breast cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 1070-1074.
 74. Honesty HD, Shemana I, Gams, RA, Herry DS y Cols. Anti-estrogenic potency of toremifene and tamoxifen in postmenopausal women. *A. J Clin Oncol* 1993; 16: 117-122.
 75. Gallagher A, Chambers TJ, Tobias JH. The estrogen antagonist ICI 182,780 reduces cancellous bone volume in female rats. *Endocrinology* 1993; 133: 2787-2791.
 76. Washburn SA, Adams MR, Clarkson TB, Adelman SJ. A conjugated equinoestrogen with differential effects on uterine weight and plasma cholesterol in the rat. *A. J Obst Gynecol* 1993; 169: 251-256.

SUPLEMENTOS DE CALCIO EN MENOPAUSIA Y CLIMATERIO ¿CUAL USAR?

Clara Ruth Vargas*

Durante la menopausia y el climaterio, el metabolismo del Calcio se ve afectado por la disminución en la producción y en los niveles de estrógenos lo que conlleva a cambios en la remoción de Calcio de los huesos haciendo que el calcio se pierda con más rapidez de lo que se reemplaza. De hecho se ha demostrado que durante el climaterio, en ausencia de estrógenos aumenta la sensibilidad ósea hacia el efecto de la PTH lo que provoca aumento en la resorción ósea e hipercalcemia.

Entre la cuarta y quinta décadas de la vida, la modificación del equilibrio del calcio, hace que la masa esquelética disminuya paralelamente con el aumento de la edad a un ritmo de aproximadamente de 0.7% año de la masa total.

Otro problema de las mujeres post menopáusicas es la producción reducida de vitamina D y de sus metabolitos, lo cual a su vez disminuye la eficiencia con la que el Calcio de la dieta se absorbe en el intestino. Así mismo, ciertos medicamentos como los antiácidos de Aluminio, glucocorticoides, diuréticos, tetraciclinas e isoniazida intervienen en la absorción del mineral. Lo anterior unido a elementos dietarios como una baja ingesta y la presencia de factores que limitan la absorción del calcio puede conllevar a osteoporosis.

Por todo esto, la ingesta de Calcio en esta etapa de la vida debe incrementarse. Las recomendaciones oscilan entre 1500 y 2000 mg diarios. Existen múltiples pruebas de que es posible prevenir la pérdida de hueso de las mujeres post menopáusicas, mediante la administración de suplementos de Calcio. Sin embargo, es bien claro que la suplementación de calcio debe acompañarse de una terapia de reemplazo hormonal y un programa controlado de Actividad Física. Estudios del balance de Calcio han demostrado que en la mujer postmenopáusica sin tratamiento estrogénico, no es posible alcanzar un balance positivo incluso un balance neutro de calcio únicamente con la ingestión de suplementos.

Un estudio realizado por Dawson-Hugues B y Harris S terminado a finales de 1997 en el que se incluyeron 176 hombres y 213 mujeres que recibieron diariamente un placebo o bien 500 mg de calcio más 700 UI de colecalciferol, analizados durante tres años, mostró que las personas tratadas con suplementos experimentaron medio de la densidad mineral ósea del 0.30%, mientras que en las tratadas con placebo se registró una disminución del 1.04%. El efecto fue ligeramente menos intenso en los hombres que en las mujeres. Un 5.9% de los sujetos tratados con el suplemento de Calcio y vitamina D experimentaron fracturas no vertebrales, frente a un 12.9% de los tratados con placebo. Por otro lado, existen datos clínicos que muestran que la suplementación combinada de calcio y vitamina D entre mujeres mayores de 60 años reducen la incidencia de fracturas**.

La FDA (Food and Drug Administration) define los suplementos nutritivos como sustancias que son necesarias para los procesos nutricionales y metabólicos del organismo. Teniendo en cuenta esta definición se encuentra que hay gran cantidad de suplementos de Calcio que suministran el calcio libre o combinado con otros nutrientes.

Dentro de los suplementos de calcio más empleados se encuentran el carbonato de Calcio, el Fosfato de Calcio, el Lactato de Calcio, el Gluconato de Calcio, el Citrato de Calcio, el glicerofosfato de Calcio, el Oxido de Calcio, el Pantotenato de Calcio, el Pirofosfato de Calcio y el Sulfato de Calcio.

Es necesario tener en cuenta que la excreción urinaria de Calcio, está más influida por la absorción de Calcio intestinal que por la cantidad ingerida en la dieta. Cuanto más eficaz sea la absorción intestinal de Calcio, mayor será el cambio absoluto en el Calcio urinario para una determinada ingesta.

El aporte de Calcio elemental de cada suplemento es variable: el Carbonato de Calcio aporta 40% de Calcio elemental, el Fosfato 23.3%, el Lactato 13% y el Gluconato 9%. Los preparados de Caseinato de Calcio, aportan aproximadamente 120 mg por cada 10g (una cucharada).

Debido a que el Calcio requiere un medio ácido para absorberse, en personas con secreción de ácido baja, el Calcio puede absorberse mejor si se ingiere con las comidas o después de ellas que en ayuno. El 40% de las personas de edad avanzada no tienen ácido cuando el estómago está vacío y el 10% presentan aclorhidria. En este grupo de personas pueden absorberse con mayor eficacia el Citrato de Calcio y el Malato Citrato de Calcio.

Una causa frecuente del déficit de Calcio en la dieta de mujeres postmenopáusicas es el bajo consumo de productos lácteos por intolerancia a la lactosa. Por otro lado, las dietas que son deficitarias en Calcio también suelen serlo en vitamina D, ya que la frente dietética de estos nutrientes son prácticamente las mismas. En respuesta a ello, se han empleado preparados libres de lactosa y productos que contienen la enzima lactasa para favorecer la absorción (en promedio aportan 240 mg de Calcio por porción).

Otra forma de asegurar un aporte adecuado de Calcio, es a través de leches y productos fortificados con el mineral, un ejemplo de ello son las leches altas en Calcio que aportan 510 mg y 52.5 UI de vitamina D3. Finalmente, otra modalidad terapéutica es el uso de la Hormona Calcitonina, una hormona que inhibe la resorción ósea al bloquear los efectos estimulantes de la PTH. Es posible que el deterioro de la producción de esta hormona contribuya a la pérdida ósea relacionada con la

edad, y la terapéutica con la hormona disminuya el índice de pérdida ósea en mujeres osteoporóticas.

Cualquiera que sea el medio por el cual se suplan las necesidades de Calcio, debe tenerse en cuenta que no sobrepase las cantidades recomendadas, por lo que deben sumarse el aporte dietario y el aporte por suplementos y/o alimentos fortificados. Esto es de gran importancia, ya que se han encontrado efectos adversos con dosis superiores a 4.000 mg diarios. Dichos efectos incluyen: cálculos en vías urinarias en personas susceptibles, hipercalcemia y síndromes alcalinos.

Adicionalmente, algunas pruebas indican que los suplementos de Calcio pueden reducir de 40 a 45% la absorción de Hierro no Hem, pero no se conoce su importancia clínica. También se puede presentar estreñimiento, sobre todo con suplementos de Carbonato de Calcio, lo que puede remediarse dividiendo una dosis única en varias dosis diarias o cambiando el suplemento por Citrato de Calcio, Gluconato, etc.

A continuación se presentan los suplementos de Calcio más empleados.

SUPLEMENTOS DE CALCIO				
NOMBRE COMERCIAL (LABORATORIO)	COMPOSICION	CONTRAINDICACIONES	PRESENTACION	DOSIS DIARIA RECOMENDADA
POSTURE (Lab. Wyeth)	Fosfato de Calcio tribásico 1500mg Equivale a 600mg de Calcio libre	Hipercalciuria, Hipercalcemia, litiasis renal.	Caja X 30 tabletas	1-2 tabletas diarias
POSTURE D (Lab. Wyeth)	Fosfato de Calcio tribásico 1600mg Vitamina D 125 UI	Hipercalciuria, Hipercalcemia, litiasis renal.	Caja X 30 tabletas	1-2 tabletas diarias

CALCIUM PASTEUR (Lab. Pasteur S.A.)	Gluconato de Calcio 10 g Sacarosa 90 g.	Pueden presentarse molestias gastrointestinales leves. Hipercalcemia, Hipercalcemia, litiasis renal, hipertiroidismo, insuficiencia renal grave, diabetes.	Envase polvo de 130 g.	3 cucharadas soperas tres veces/día, disueltas en agua.
CALCIO GLUCONATO AL 10%	Gluconato de Calcio 10 g	Pacientes digitalizados. La inyección via endovenosa debe ser muy lenta, no más de 2 ml por min, pues si es demasiado rápida puede producir bradicardias.	Ampollas 5 y 30 ml	1 ampolla/día
CALCITRIOL D3 (Lab. Beta)	Carbonato de Calcio 10 g Vitamina D3 Manitol sorbitol polvo, aspartame estearato de magnesio	Hipercalcemia, Hipercalcemia, litiasis renal, hipertiroidismo, insuficiencia renal grave, diabetes, fenilcetonuria, calcificaciones tisulares.	Envases con 15 y 30 comprimidos masticables	1-3 comprimidos por día preferentemente 30 a 45 minutos antes de las comidas.
CALCIO BASE DUPOMAR (Lab. Dupomar)	Carbonato de Calcio 1250 mg	Hipercalcemia, Hipercalcemia, litiasis renal, hipertiroidismo.	20 y 60 comprimidos masticables o ingeribles	1 comprimido masticable 2 veces al día
RUBRACAL (Lab. Craveri)	Carbonato de Calcio 1250 mg	Hipercalcemia, Hipercalcemia, litiasis renal, hipertiroidismo.	30 y 60 comprimidos masticables u ingeribles	1 a 3 comprimidos diarios
CALCOPAN B12 (Lab. Lando)	Fosfato de Calcio tribásico 270 mg	Hipercalcemia Hipercalcemia	Caja X 20 grageas	1-3 grageas diarias
CALCIUM SANDOZ FORTISIMO (Lab. Novartis)	Calcio Lactato Gluconato 5.23 g Carbonato de Calcio 400 mg	Puede presentar trastornos gastrointestinales. Contraindicaciones: hipersensibilidad a los componentes, hipercalcemia, falla renal aguda, deben ser evitadas altas dosis de vitamina D.	Envase de 10 y 30 comprimidos efervescentes	½ a 1 comprimido al día. En casos graves, dos comprimidos diarios efervescentes
ULTRACALCIUM (Lab. Temis Lotaló)	Carbonato de Calcio 1250 mg equivalente a 500 mg de Calcio elemental.	Hipercalcemia, Hipercalcemia	Envase con 30 comprimidos masticables	1-3 comprimidos diarios
ADOLCAS (Lab. Casasco)	Monofluorofosfato de Na 57 mg Carbonato de Calcio 625 mg	Hipersensibilidad a los componentes, hipercalcemia, falla renal aguda, litiasis cálcica.	Caja por 30, 60 y 100 comprimidos y caja por 30 y 60 sobres granulados.	2-4 comprimidos o sobres al día
CALCI FQT (Lab. Labinca)	Eletato calcio disódico 0.1 g Ergocaliferol 10000 UI Canonchalcina 0.015 mmg	Hipersensibilidad a los componentes. Hipervitaminosis D, hipercalcemia	Ampolla bebible de 5 ml	1-2 ampollas al día
REGUCAL (Lab. Balfarda)	Calcio, Pírolato 1000 mg	Hipercalcemia, Hipercalcemia	Crusador; caja por 30 sobres granulado efervescente	1-2 sobres diarios
NEOCALCIO VITAM (Lab. Hetty labor SRL)	Lactato de Calcio 0.5 g Pantotenato de calcio 0.5 g Vits A; B1; B2; B3; B6	Hipercalcemia, Hipercalcemia	Solución con 150 ml	1-3 cucharadas al día

ILDUX (Lab. Balfarda)	Glutamina, Monofluorofosfato Gluconato de Calcio	Hipercalcemia, Hipercalcia	Caja con 30 comprimidos	1-3 comprimidos al día
FLUOCALCIC (Lab. Raffo)	Citrato de Calcio Monofluorofosfato de Sodio 100 mg Carbonato de calcio 1250 mg	Hipercalcemia, Hipercalcia	Caja con 20 y 60 comprimidos	2 comprimidos diarios
FLUCALIN (Lab. Ariston)	Calcio Glucoheptonato 2.5 g Calcio gluconato 2.5 g Ácido ascórbico 5.0 g Vitamina C 100mg Fosfato tricálcico 260 mg		Jarabe por 100ml y caja con 100 caramelos	1 cucharada sopera dos veces al día 3-4 caramelos diarios
GLUCONATO DE CALCIO FADA (Lab. FADA ind. Com y Farmac S.A.)	Gluconato de calcio 1350 mg	Debe administrarse por vía endovenosa lenta	Ampolla de 5 y 10 ml	1-3 ampollas diarias vía endovenosa
LACTATO DE CALCIO MERCK (Lab. Merck química)	Lactato de calcio 500 mg		Caja por 50 grageas	5-6 grageas diarias
NEOCALCIO (Lab. Hetty Labor)	Gliceril lactato de calcio 300 mg Equivalente a 30 mg de calcio libre		Envase con 8 ampollas de 5 ml	1-3 ampollas diarias vía endovenosa
PRESACAL (Lab. Gramon)	Sales de calcio equivalente a 1 g de calcio	Hipercalcia, litiasis renal cálcica.	Envase con 10 comprimidos efervescentes	1 comprimido diario
RAFFO Ca (Lab. Raffo)	Calcio 1000 mg Carbonato de calcio 1000 mg Ácido cítrico 4352 mg	Hipercalcia	Tubo con 10 comprimidos efervescentes de 1000 mg y tubos con 20 y 60 Comprimidos efervescentes de 500 g	1 comprimido efervescente diario
OSTRAM (Lab. Merck Química)	Fosfato tricálcico 3300 mg equivalente a 1200 mg de calcio elemental	Hipersensibilidad conocida al principio activo o alguno de los componentes, hipercalcemia, insuficiencia renal, litiasis renal cálcica, calcinosis tisular	Envase con 30 sobres	Un sobre diario
TRIDINAL F (Lab. Rostag)	Flúor Calcio 1000 mg	No debe ser administrado en pacientes con osteomalacia	Envase con 40 y 120 comprimidos masticables	1-2 comprimidos diarios
CALTRATE (Lab. Procaps)	Carbonato de Calcio 600 mg	Hipersensibilidad al medicamento hipercalcemia, hipercalcia grave, insuficiencia renal	Frasco por 30 tabletas	1-2 tabletas día en una o dos tomas.
CALCIBON	Citrato de Calcio 200 mg	Hipofosfatemia, hipercalcemia, cálculos renales.	Caja por 30 tabletas	1 tableta 3 veces día

CAMBIOS DE DENSIDAD MINERAL OSEA EN MUJERES PRE Y POSTMENOPAUSICAS: CORRELACION CON MARCADORES DE RECAMBIO OSEO. INFORME PRELIMINAR

A. Francisco Picazo*, Willian Onatra**, Antonio Cano***, Juan Tarin****

Resumen

Objeto: Observar el comportamiento óseo en medición anual por DEXA en mujeres climatéricas con y sin tratamiento hormonal y su correlación con marcadores óseos.

Material y Métodos: Se tomaron 68 pacientes en edades de 30-60 años. Se clasificaron en 3 grupos I) $n = 29 < 50$ años sin tratamiento, II) $n=21 > 50$ años sin tratamiento, III) $n=18$, entre 45 y 55 años con terapia hormonal de reemplazo. Se practicó osteodensitometría por DEXA al inicio y al año con mediciones a nivel lumbar, cuello de fémur, trocánter, intertrocantereo, Triángulo de Wards y cadera total como marcadores de recambio óseo se dosificó cada 3 meses durante un año, PTHc y PTHi terminal, Osteocalcina, D-Piridinolina, calcio, creatinina urinaria.

Resultados: El promedio de edad de la menopausia fue de 44,49 y 46 años para los grupos I y III respectivamente. El IMC mostró valores normales en los grupos I y III, con sobre peso en el grupo II. Las mediciones de Densidad mineral ósea a nivel Lumbar muestra una pérdida del - 0.11% anual en el grupo I y II y una ganancia del +0.36%. Las diferentes mediciones en cadera muestran una tendencia de pérdida entre el 0.01% y 0.10% en los grupos I y II y una ganancia en las mujeres tratadas de 0.01 a 0.14%. La PTHc tiende a aumentar en el grupo I y una disminución en el grupo II y III sin ser significativa, la PTHi tiende a disminuir en los 3 grupos con diferencias significativas en el grupo que recibió THR (III). La Osteocalcina tiende a disminuir en los 3 grupos, con diferencia con $p < 0.05$ en el grupo I. La relación Ca/Piridinolina evidencia una disminución a lo largo de los 12 meses sin ser significativa en los 3 grupos. La relación Calcio/ Creatinina permanece estable en los grupos I y II, disminuye en el grupo II pero no significativamente. La correlación entre DMO y marcadores del metabolismo óseo es significativo en la relación calcio piridinolina a nivel de columna lumbar y Triángulo de Wards en las mujeres con THR.

Resumen: Se confirma que tanto las mujeres pre como postmenopáusicas sin tratamiento presentan una pérdida ósea a nivel lumbar y cadera del 0.11% anual y al recibir THR la recuperación es del 0.36% anual. La osteocalcina es un buen marcador de resorción ósea, existiendo una buena correlación entre DMO y piridinolina-creatinina.

Palabras claves: Densidad mineral ósea, osteodensitometría, marcadores óseos, osteocalcina, PTH, piridinolinas, calciuria, creatinuria.

Summary

Purpose: Watch the bone behavior in annual measurement by DEXA in climacterical women with and without

hormonal treatment and its relation with bone counters.

Material and methods: Sixty-eight (68) patients was taken with 30 to 60 years old. They was classified in three groups, I) $n=29 < 50$ years old without treatment, II) $n=21 > 55$ years old without treatment, III) $n=18$, between 45 and 55 years old with hormonal therapy of replacement.

Osteodensitometry by DEXA was practiced at onset and one year after, with measurements at Lumbar Region level, Femur Neck, Trochanter Intertrochanter, Ward's Triangle and Total Hip, as bone change counters, each three months, during one year, PTHc and Terminal PTHi, Osteocalcina, D-Piridinoline, Calcium and Urinary Creatinina, was dosed.

Summary: It confirmed the women pre and post-menopausal without treatment show a loss osseous at lumbar level and Hip of 0.11% annual and receiving THR the recuperation is of 0.36% annual. The Osteocalcina is a good counter of bone resorption, existing a good relation between DMO and "Piridinoline - Creatinina".

Key Words: Bone Mineral Density, "Osteodensitometry", Bone Counters, Osteocalcina, PTH, Piridinolinas, Calciuria, Creatinuria.

Introducción

La osteoporosis es una entidad multifactorial caracterizada por la disminución de la masa ósea, debida a un desbalance entre la formación y resorción ósea¹⁻³. Es aceptado por diferentes estudios que esta pérdida es progresiva al aumentar la edad y se acelera en la mujer después de la menopausia ante la disminución de las hormonas esteroideas³⁻⁵. Estudios longitudinales han demostrado que la pérdida de hueso durante la premenopausia se lleva a cabo a nivel lumbar, fémur y antebrazo en un promedio de 0.9 a 1% anual⁶⁻⁸. Estudios seccionales cruzados han encontrado que la pérdida de masa ósea en columna lumbar es de 0-3 a 1.3%, en el Triángulo de Wards es de 0.6-0.8% y en cuello femoral de 0.2-0.6% por año⁹⁻¹¹. Por el contrario otros estudios longitudinales como cruzados no han demostrado pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) en la premenopausia¹²⁻¹⁴.

La tasa de pérdida de masa ósea se encuentra determinada por factores genéticos, metabólicos y medio ambientales (dieta, ejercicio)¹⁵. Durante la postmenopausia esta disminución se acelera calculándose una pérdida anual entre el 1-5%, comprometiendo inicialmente la columna lumbar, pelvis y posteriormente todo el esqueleto (osteoporosis postmenopáusica)¹⁶.

Los factores determinantes no están muy claramente definidos implicándose en parte a la disminución de los estrógenos, al pico de masa ósea y en forma individual (las perdedoras rápidas). En estas condiciones el riesgo de fractura aumenta siendo mayor en las mujeres que en el hombre^{2, 17}.

Diferentes estudios han demostrado el aumento de la hormona paratiroidea (PTH) a medida que progresa la edad¹⁸⁻¹⁹, no debida a una disminución de la filtración glomerular sino más bien secundaria a una combinación de deficiencia de Vitamina D y baja ingesta de calcio²⁰. Las determinaciones séricas de calcio, magnesio, fósforo han mostrado su utilidad en las enfermedades con alto recambio óseo como la enfermedad de Paget o en el hiperparatiroidismo secundario²¹. Diferentes marcadores de formación -fosfatasa alcalina total (AP), fosfatasa alcalina específica para hueso (BAP)²², Osteocalcina (OC)²³⁻²⁴- y de resorción -fosfatasa ácido tartrato resistente²⁵, hidroxiprolina urinaria²⁶⁻²⁷, la Deoxi y Piridinolinas urinarias²⁸⁻²⁹- han sido utilizadas en la evaluación de recambio óseo, encontrándose una elevación significativa entre un 30-80% después de la menopausia y su disminución después de iniciada la terapia hormonal de reemplazo³⁰. Su sensibilidad y especificidad son variables en cada uno de ellos, pero en general son bajas. El objetivo de los autores fue evaluar el recambio óseo durante un año en mujeres pre y postmenopáusicas con y sin tratamiento hormonal de reemplazo.

Material y métodos

Sujetos Se tomaron 68 pacientes de la consulta de menopausia, con edades comprendidas entre 30 y 60 años, 50 de ellas no deseaban ningún tipo de medicación y aceptaron voluntariamente ingresar al estudio, 18 recibieron medicación: 17-b estradiol vía transdérmica 50 ug dos veces por semana (histerectomizada) más 5 mg de acetato de medroxiprogesterona cíclica por 10 días a las que tenían útero, previa ecografía transvaginal. Se clasificaron en tres grupos:

1) 29 Mujeres pre menopáusicas < de 50 años con sin alteraciones del ciclo, sin tratamiento,

2) 21 Mujeres postmenopáusicas > de 50 años, sin tratamiento.

3) 18 Mujeres Perimenopáusicas entre 45 - 55 años con tratamiento.

Se incluyeron mujeres climatéricas sanas que llegaron a la consulta de Menopausia del Hospital Universitario de Valencia con síndrome climatérico o con falla ovárica prematura sin patología asociada. Se excluyeron las Hipertensas, Diabéticas, las que estaban en tratamiento tiroideo o en manejo para su artritis, alteraciones confirmadas de columna o cadera y con contraindicaciones para terapia hormonal de reemplazo (THR).

Se realizó su seguimiento durante un año durante el cual se realizaron determinaciones de recambio óseo cada 3 meses de: Parato hormona Intacta (PTH-I) y C terminal (PTH-CT), Osteocalcina (OC), Fosfatasa alcalina (AP), Fosfatasa alcalina isoenzima ósea (B-ALP), Calcio, Fósforo, Magnesio, Piridinolina-Creatinina (U_{pyr-cr}) y Calcio-creatinina (UCa-Cr) en orina de 24 horas y Rx de densidad mineral ósea (DEXA) inicial y al año.

Obtención y almacenamiento de las muestras: Las muestras de sangre y orina fueron recolectadas en ayuno de 12 horas, los sueros almacenados a -70°C, las orinas fueron procesadas el mismo día.

-Medida de Densidad mineral ósea: La densidad mineral ósea (DMO) fue medida por absorciometría dual de RX (DEXA) al inicio del estudio y a los 12 meses, en un densitómetro Hologic QDR 200 (Hologic Inc. Waltham MA. USA). Las mediciones se llevaron a cabo en la columna lumbar (L2-L4), cuello de fémur (neck), región trocanterea (Troch), triángulo de Ward's (ward's), cadera total (hip-t). Este sistema utiliza un colimador dicromático RX origina (70-140Kvp). El contenido de la DMO se expresa en g-cm². Los coeficientes de variación en columna 1.4%, cuello fémur 0.9%, trocanter 1.5%, Triángulo de Ward's 1.4%. Se determina el valor T (cuando los resultados se comparan con el pico de masa ósea de mujeres jóvenes sanas), aceptando >1 desviación standart (DS) como osteopenia, y >2.5 DS osteoporosis (OMS)³¹.

-Determinaciones Bioquímicas: La determinación de la PTH -C terminal se hizo por RIA del Instituto de Investigación Nichols, la PTH -intacta fue medida en un ensayo inmunoradiométrico de doble anticuerpo. El coeficiente de variación (CV) intraensayo fue menos del 10% y 5% respectivamente.

La Osteocalcina fue medida por un kit de RIA (Inestar, Stillwater. Minesota USA) con CV intra e inter-ensayo de menos del 7% -12%.

Fosfatas isoenzima específica para hueso (B-ALP) fue medida con un IRMA específico humano, de doble anticuerpo monoclonal dirigido contra la isoenzima ósea humana y B-ALP) purificada de células de osteosarcoma humano SAOS2 como estándar (Ostase, Hybritech, Inc San Diego, USA). Este ensayo IMC= Índice de masa corporal I=valor inicial F= valor final a) Valor significativamente diferente del grupo II y III (p<0.001). b) Valor significativamente diferente del grupo I y III (p<0.001) tiene reacción cruzada de sólo el 16% con la isoenzima hepática circulante. La sensibilidad es del 0.2 ng/ml y el CV intra e interensayo es menos del 7 y 9% respectivamente³². La actividad de Fosfatasa alcalina fue medida utilizando el método colorimétrico estandar con un CV de menos del 5%.

Grupos	I n=29	II n=21	III n=18	Valor de P
Edad (años)	46.51± 3.69a	53.38±3.80	52.00±5.50	0.001
Menarquia	12.77±1.16	12.00±1.94	13.14±2.40	0.355
E. Menopausia	44.57±3.82	49.68±3.74b	46.56±6.10	0.001
IMC I	23.38±8.63	27.08±4.16	21.67±10.3	0.103
F	23.38±8.46	26.89±3.70	21.73± 9.94	0.109

Meses	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Valor P
0	0.49±0.43	0.87±1.59	0.49±0.67	0.360
2	0.40±0.40	0.83±1.94	0.50±0.47	0.526
4	0.34±0.36	0.40±0.23	0.17±0.14	0.144
6	0.48±0.45	0.63±1.21	0.28±0.11	0.493
8	0.55±0.80	0.32±0.32	0.35±0.38	0.470
10	0.54±0.52	0.45±0.50	0.36±0.12	0.640
12	0.66±1.12	0.55±0.73	0.20±0.20	0.335
Valor p	0.422	0.391	0.176	

Tabla 3. PTHi-terrninal (ng-ml)

Meses	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Valor P
0	53.90±17.04	56.12±31.41	59.44±28.75	0.859
2	61.04±35.07	55.92±36.93	46.43±22.62	0.500
4	61.12±31.17	53.95±23.82	39.38±20.82	0.539
6	47.40±21.00	40.05±11.10	42.43±22.98	0.550
8	41.53±23.99	41.95±11.46	40.26±23.69	0.981
10	40.36±26.00	43.74±30.59	82.74±85.74	0.067*
12	39.41±36.34	36.70±45.10	39.61±20.89	0.958
Valor p	0.189	0.154	0.039*	

Tabla 4. Osteocalcina (ng-ml)

Meses	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Valor P
0	7.20±3.70	6.83±3.66	7.51±3.44	0.840
2	6.05±3.02	6.88±3.23	7.02±3.04	0.610
4	6.95±2.53	7.24±3.18	5.96±3.66	0.583
6	8.37±3.28	8.59±2.84	7.32±2.89	0.590
8	7.03±2.99	8.04±3.16	5.55±2.61	0.128
10	6.68±3.16	5.64±1.78	7.36±4.74	0.432
12	5.72±3.70	6.99±7.62	5.48±2.13	0.672
Valor p	0.042*	0.725	0.067	

Tabla 5. Relación Piridinolina-creatinina (nmol-nmol)

Meses	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Valor P
0	75.03±96.01	66.67±28.04	68.41±20.09	0.920
2	100.9±60.97	80.49±35.03	61.98±17.58	0.690
4	69.56±62.77	108.2±202.6	56.27±36.53	0.461
6	66.96±44.84	97.21±108.1	62.05±41.32	0.328
8	75.76±75.03	49.54±15.38	53.28±44.17	0.254
10	75.03±132.8	52.67±28.59	47.89±20.39	0.612
12	66.46±98.99	58.21±26.20	49.17±37.09	0.735
Valor p	0.215	0.100	0.243	

Tabla 6. Relación calcio-creatinina urinaria (nmol-nmol)

Meses	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Valor P
0	0.15±0.07	0.16±0.07	0.16±0.06	0.683
2	0.15±0.07	0.17±0.08	0.15±0.08	0.645
4	0.17±0.07	0.16±0.10	0.14±0.05	0.528
6	0.15±0.07	0.15±0.05	0.12±0.06	0.313
8	0.15±0.08	0.16±0.07	0.14±0.08	0.722
10	0.17±0.11	0.16±0.05	0.14±0.08	0.710
12	0.16±0.12	0.15±0.05	0.13±0.07	0.492
Valor p	0.410	0.210	0.274	

Las concentraciones de calcio total y calcio urinario fue medido usando un espectrofotómetro (IL95), Lexington, Massachusetts (USA). El calcio ionizado de sangre total fue medido en un analizador ISE Ca²⁺/pH (Cornig 634, Medfield, Massachusetts, USA)³³ y Fósforo sérico (Pi) fue realizado por el método de amnifosfomolibdato.

Las recolecciones de orina se llevaron a cabo con un ayuno de 12 horas. Las determinaciones de Creatinina fueron medidas colorimétricamente y los enlaces cruzados de la Piridinolina total y Deoxypyridinolina fueron medidas usando ion-par en cromatografía de alta presión³⁴ con una precisión intraensayo de < 3%.

Análisis estadístico: Los resultados fueron analizados utilizando el SPSS (Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales). El promedio de comparación a lo largo y entre grupos se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) de una vía (corregida por el test de honestidad de Tukey) y el test de Kruskal-Wallis fue usado para comparar los datos de distribución de normalidad. El F-test para linealidad se utilizó para los datos comparativos³⁵. Para el análisis de regresión lineal se aplicó el del rango de correlación Spearman. El valor de P por debajo del 5% se aceptó como significativo. Para el cálculo en % de aumento o decremento en la densitometría se determinó de acuerdo con el programa pre-establecido.

III. Resultados

Las características epidemiológicas de los 3 grupos se presentan en la tabla I, encontrándose diferencias significativas entre los 3 grupos tanto en el promedio de edad como en la edad de la menopausia (p<0.05). La Menarquia no presenta variación al comparar los tres grupos. Si bien el Índice de Masa Corporal (IMC) no varía al cabo de un año, si permite

Tabla 7. Determinaciones iniciales

	I	II	III	Valor P
FAi(ug-l)	15.75 + 8,53	16.53 + 11.40	16.12 + 4.49	0.971
FA t (mU-ml)	22.25 + 8.35	25.22 + 11.14	24.09 + 9.62	0.640
Calcio (mg-%)	9,76 + 0.63	9.40 + 0.26	10.31 + 2.92	0.307
Fósforo (mg-%)	3.37 + 0.55a	3.30 + 0.68	7.20 + 8.56	0.065
Magnesio (mg-%)	2.01 + 0.19	2.00 + 0.12	2.18 + 0.35	0.144

caracterizar cada uno de los grupos: Grupo I (premenopáusicas) dentro del rango de normalidad, Grupo II (postmenopáusicas) con sobrepeso y el Grupo III (perimenopáusicas con tratamiento) mujeres normales pero con tendencia a delgadez.

-Determinaciones bioquímicas

La PTHc muestra unos valores iniciales en el grupo I dentro de límites normales con tendencia a elevarse al cabo

de un año, sin ser significativo, el grupo II y III disminuyen progresivamente en las diferentes mediciones en el tiempo siendo significativas en éste último grupo (tratadas) Tabla 2. La PTHi mostró una tendencia a la disminución en los grupos I y II sin ser significativa, en el grupo III (tratadas) los valores descienden progresivamente con significancia estadística (p<0.05).Tabla 3.

Tabla 8. Mediciones por DEXA (g/cm²)

Localización	I	II	III	Valor P
L2-14				
I	0,963+0,09b	0,919+0,11	0,872+0,15a	0,059
F	0,950+0,09	0,906+0,12	0,910+0,15	0,360
Valor de P	0,019	0,161	0,001	
%	-0,11+0,23a	-0,11+0,34a	0,36+0,40b	0,001
Cuello de Fémur				
I	0,785+0,09b	0,772+0,11b	0,696+0,10a	0,020
F	0,774+0,08	0,767+0,13b	0,691+0,11a	0,029
Valor de P	0,100	0,655	0,922	
%	-0,05+0,37	-0,09+0,47	0,01+0,39	0,615
Trocánter				
I	0,669+0,08	0,655+0,10	0,623+0,09	0,235
F	0,663+0,07	0,654+0,11	0,616+0,10	0,653
Valor de P	0,092	0,061	0,001	
%	-0,10+0,31a	-0,04+0,46	-0,18+0,31b	0,034
Intertrocánter				
I	1,060+0,14b	1,074+0,17	0,954+0,15a	0,038
F	1,061+0,13	1,060+0,17	0,975+0,15	0,132
Valor de P	0,616	0,099	0,133	
%	0,03+0,33	-0,11+0,29	0,16+0,31	0,070
T. de Ward's				
I	0,663+0,08b	0,621+0,19	0,551+0,13a	0,014
F	0,652+0,08b	0,610+0,21	0,539+0,12a	0,042
Valor de P	0,180	0,248	0,133	
%	-0,15+0,53	-0,27+0,28	-0,19+0,65	0,798
Cadera Total				
I	0,902+0,11b	0,908+0,13	0,818+0,12a	0,052
F	0,898+0,10	0,892+0,17	0,831+0,12	0,173
Valor de P	0,440	0,108	0,128	
%	-0,03+0,27	-0,10+0,27a	0,14+0,39b	0,045

Tabla 9. Valor de T y % de ganancia o pérdida en DMO

Localización	I	II	III	Valor de P
L2-14				
I	-0,76+0,82b	-1,46+1,20	-1,60+1,46a	0,052
F	-0,54+0,84	-1,26+1,00	-1,26+1,36	0,294
Valor de P	0,012	0,196	0,001	
%	-1,47+6,08	3,66+13,33	-1,93+6,04	0,228
Cuello de Fémur				
I	-1,08+0,96b	-1,22+1,13b	-2,06+1,09a	0,008
F	-1,19+0,89	-1,26+1,32b	-2,02+1,01a	0,011
Valor de P	0,100	0,557	0,707	
%	2,25+5,69	-8,45+10,46	-0,02+2,45	0,260
Trocánter				
I	0,58+0,89	0,73+1,20	-1,12+1,06	0,326
F	-0,55+0,85	-0,75+1,28	-0,89+1,11	0,632
Valor de P	0,101	0,966	0,022	
%	2,39+17,30	-11,56+43,31	-0,18+11,64	0,198
Intertrocánter				
I	0,52+1,1b	0,53+1,27	-1,40+1,12a	0,036
F	-0,51+0,96	-0,62+1,22	-1,23+1,08	0,131
Valor de P	0,663	0,189	0,108	
%	2,29+12,54	4,66+25,70	-1,06+3,68	0,190
T. de Ward's				
I	-1,30+0,79b	-1,58+1,73	-2,22+1,24a	0,034
F	-1,21+0,81b	-1,60+1,94	-2,33+1,13a	0,042
Valor de P	0,204	0,252	0,336	
%	11,14+0,76	0,59+2,18	0,40+1,04	0,677
Cadera Total				
I	-0,56+0,94b	-0,59+1,13b	-1,32+1,08a	0,040
F	-0,54+0,84	-0,68+1,14	-1,17+1,02	0,173
Valor de P	0,415	0,102	0,101	
%	-3,74+12,99	-0,11+1,18	-0,77+3,22	0,326

Las cifras de osteocalcina (OC) aumentan tanto en el grupo I como en el II hasta el 8° mes para disminuir en los meses 10 y 12, con diferencia significativa en el grupo I. En el grupo III (tratadas) esta disminución se mantiene progresivamente hasta los 12 meses con una $p > 0.005$. Tabla 4.

La relación piridinolina -creatinina (UPYD-Cr) y la de calcio -creatinina (UCa-Cr) mantienen niveles relativamente constantes a lo largo de las diferentes determinaciones en los grupos I y II con tendencia a disminuir en el grupo III, sin ser significativa. Tablas 5 y 6.

En la tabla 7 se muestran los valores iniciales de la Fosfatasa isoenzima, Fosfatasa Alcalina, Calcio, Fósforo y Magnesio. No hay diferencias significativas excepto el Fósforo en relación con las pacientes que recibieron tratamiento ($p < 0.001$).

Tabla 10. Correlaciones entre densidad mineral ósea y hormonas calciotrópicas y marcadores del metabolismo óseo

	PTHc	PTH-I	OS	UCa/Cr	Upyr/Cr
Grupo I					
Lumbar-I	-0.0756	-0.1954	-0.1543	-0.1258	-0.0581
Lumbar-F	-0.0858	-0.0609	-0.1171	-0.0372	-0.0379
Ward's-I	-0.1048	0.1183	0.0430	-0.0438	0.0677
Grupo II					
Ward's-F	-0.1262	0.2224	0.0849	-0.1915	0.0188
Cuello-I	-0.1404	0.0064	0.1013	-0.1249	0.0162
Cuello-F	-0.1319	0.0646	0.0394	-0.0990	-0.0012
Grupo III					
Lumbar-I	-0.0267	-0.1122	0.2306	-0.3391	-0.0848
Lumbar-F	-0.0202	-0.0233	0.0851	-0.3268	-0.1601
Ward's-I	-0.1218	0.0838	0.0604	-0.1081	-0.1302
Ward's-F	-0.1256	0.0276	0.0530	-0.0971	-0.1313
Cuello-I	0.0170	-0.0959	0.0185	-0.0332	0.0392
Cuello-F	0.0137	-0.0247	-0.0348	-0.0412	-0.1364
Grupo III					
Lumbar-I	-0.5164*	-0.2300	0.1340	-0.1532	-0.4129
Lumbar-F	-0.4172	-0.2288	0.1462	-0.2223	-0.5470*
Ward's-I	-0.3029	-0.3814	-0.0323	-0.3137	-0.4731*
Ward's-F	-0.2704	-0.4031	0.0411	-0.3007	-0.5290*
Cuello-I	0.1380	-0.3811	0.1323	-0.1506	-0.3719
Cuello-F	0.1056	-0.3504	0.2300	-0.1942	-0.3704

La densidad mineral ósea fue medida a nivel lumbar y diferentes sitios de la cadera evidenciando que las pacientes del grupo III (perimenopáusicas) ingresan al estudio con menor DMO que las del grupo I y II. A nivel Lumbar las mujeres del grupo I premenopáusicas) disminuyen en forma significativa la DMO ($p < 0.05$) con una pérdida anual del 0.11%, el grupo II (postmenopáusicas) la pérdida en gr-cm² es menor sin diferencia significativa y con un porcentaje de pérdida anual similar al grupo I (0.11%). Las del grupo III (tratadas) ganan DMO ($p < 0.001$) en + 0.36% anual con diferencias significativas a

nivel Lumbar, cuello de fémur y Triángulo de Wards. En las determinaciones realizadas un año después se aprecia una pérdida progresiva en el grupo I en columna Lumbar, y Trocanter, en el grupo II a nivel intertrocantereo, en porcentaje de -0.10%. Las pacientes tratadas grupo III muestran una ganancia significativa a nivel lumbar y del trocanter de 0.36 y 0.18%.

Tabla 8. El valor de T muestra como en el grupo I a pesar de la pérdida en gr-cm² se mantiene a lo largo del año sin ser osteopénicas ($> 1DS$). El grupo II ingresa con un grado leve de osteopenia que se mantiene a cabo de los 12 meses y el grupo III a pesar de ingresar de tener una T mayor (-1.60), se recupera sin llegar a los límites de normalidad.

El análisis de correlación entre la densidad mineral ósea obtenida por densitometría y las hormonas calciotrópicas-marcadores urinarios de resorción ósea muestra una pobre correlación entre los grupos I y II pero en el grupo III hay evidencia de su significancia entre los valores finales de columna lumbar y triángulo de Ward's. Tabla 10.

Discusión

Se ha establecido que la mujer al llegar a la edad de la menopausia inicia una pérdida progresiva de su densidad mineral ósea de 1% anual, pero este valor varía de población en población y modificado por factores medio ambientales. Recientemente, se ha podido demostrar que las pacientes con un aumento mayor del índice de masa corporal acusan una mejor DMO y por el contrario las pacientes delgadas independientemente de los factores nutricionales, la pérdida ósea es menor.

El presente trabajo ratifica estas observaciones demostrando que las pacientes con menor índice de masa corporal tienen menor densidad mineral ósea. Las pacientes postmenopáusicas por el contrario presentan un aumento de peso frente a las premenopáusicas sin ser significativo y su pérdida anual es relativamente menor al compararla con el grupo I36-37.

Estudios preliminares han evidenciado que la PTH y la Osteocalcina aumentan a medida que progresa la edad para declinar en la senectud. Nuestros datos confirman que esto es cierto para la PTH intacta y la osteocalcina en el grupo I, con muy pocas variaciones en el grupo II. En el grupo III como era de esperarse y descrito por otros autores estos valores disminuyen con la terapia de reemplazo hormonal y/o PTH-calcitonina³⁸.

El estudio europeo de cohorte OFELY en 725 mujeres sanas entre 31 y 89 años se presenta una disminución de masa ósea en el nivel Lumbar de -5 a -8% después de los 40 años y en Triángulo de Wards en -11% después de los 35 años³⁹. En otro estudio mediciones por DEXA en 16 Instituciones europeas en mujeres postmenopáusicas, encuentra una disminución en la cabeza del fémur de -1.23% a los 55 años, 0.77% año a los 65 años y -0.31% por año a los 75 años⁴⁰. Los cambios en DMO demuestran en este estudio que la

pérdida mineral ósea en los grupos que no reciben tratamiento a nivel lumbar es del -0.11% por año, en cuello de fémur oscila en -0.01% y -0.09%, en triángulo de Wards -0.15 - 0.27 año, con recuperación a nivel Lumbar en las que reciben tratamiento de +0.36% año, cuello de Fémur +0.01, y triángulo de Ward's de -0.19%, la respuesta en general de la cadera es de +0.14% año que en términos generales está por debajo de lo reportado en la literatura y que podría explicarse ante el aumento de peso de éstas últimas. Las mujeres del grupo III ingresan al estudio con menor DMO y de no haber sido por la terapia de reemplazo este grupo llegaría más rápidamente a la osteoporosis. Cabe destacar que se confirma en el seguimiento a un año en pacientes tratadas y no tratadas la pérdida de 0.1% anual en un estudio de mujeres chinas después de hacer el análisis de regresión se confirma que la disminución en cadera es -0.2% a -1.0%⁴¹. Hay evidencias que el hueso tanto a nivel lumbar y en sitios de la cadera como cuello de fémur y el triángulo de Ward's son los más sensibles para predecir el grado de pérdida ósea y la respuesta al tratamiento. En nuestros resultados es evidente esta apreciación encontran-

do significancia estadística no sólo en estos tres lugares sino también a nivel del trocanter.

Varios autores han correlacionado los marcadores tanto de resorción como de formación ósea y la densitometría. Ha sido difícil correlacionar el valor que puedan tener los marcadores a nivel urinario como predictores de pérdida ósea y sólo se ha aceptado como diagnóstico en pacientes perdedoras y rápidas o en el seguimiento de tratamientos específicos. En el presente estudio no pudimos comprobar su valor en estas mujeres en seguimiento a largo plazo y con diferentes determinaciones. El análisis estadístico de correlación muestra en las pacientes tratadas que la relación piridinolina-creatinina correlaciona de forma significativa con los valores controles después de un año a nivel lumbar y triángulo de Ward's⁴²⁻⁴³. En conclusión se puede afirmar que la osteocalcina y la relación piridinolina-creatinina son unos buenos marcadores de resorción ósea en el manejo y seguimiento de las pacientes en el climaterio, confirmando que la medición por DEXA es un buen método para evaluar la pérdida ósea.

BIBLIOGRAFIA

1. Riggs BL, Melton LJ. III The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 620-627.
2. Seeman E. Reduced bone density in women with fractures: contribution of low peak bone density and rapid bone loss. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 15S-25S.
3. Lindsay R. The menopause and osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 16S-19S.
4. Nordin BEC, Need AG, Chatterton BE, Horowitz M, Morris HA. The relative contributions of age and years since menopause to postmenopausal bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 70: 83-88.
5. Rannevick G, Jeppsson S, Johnell O, Bjerre B, Laurell-Borulf Y, Svanberg L. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered prolif os steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 1995; 21: 103-113.
6. Albanese CV, Civitelli R, Tibollo FG, Masciangelo R, Mango D. Endocrine and physical determinants of bone mass in late postmenopause. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 263-270.
7. Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL et al. Rates of bone loss in the appendicular and axial skeleton of women: evidence of substantial vertebral bone loss before menopause. *J Clin Invest* 1986; 77: 1487-1491.
8. Kroger H, Heikkineme J, Laitinen K et al. Dual energy X ray absorptiometry in normal women: a cross-sectional study of 717 Finnish volunteers. *Osteoporosis Int* 1992; 2: 135-140.
9. Falch JA, Sandvik L. Perimenopausal appendicular bone loss: a ten years prospective study. *Bone* 1990; 11: 425-428.
10. Elders PJ, Lips P, Netelenbos JC et al. Long term effect of calcium supplementation on bone loss in perimenopausal women. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 963-970.
11. Garton M, Martin J, New S et al. Bone mass and metabolism in women aged 45-55. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 563-570.
12. Nilas L, Christiansen C. Bone mass and its relationship to age and the menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 987-702.
13. Recker RR, Lappe JM, Davies KM et al. Change in bone mass immediately before menopause. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 857-862.
14. Lukert B, Higgins J, Stoskop JM. Menopausal bone loss partially regulated by dietary intake of vitamin D. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 173-179.
15. Christiansen C. Postmenopausal bone loss and risk of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1994; 1: 47S-51.
16. Gallagher JC, Goldar D, Moy A. Total bone calcium in normal women: effect of age and menopause status. *J Bone Miner Res* 1987; 2: 491-496.
17. Melton LJ III, Chrischilles EA, Cooper C et al. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1005-1010.

18. Forero MS, Klein RF, Nissenson RA et al. Effect of age on circulating immunoreactive and bioactive parathyroid levels in women. *J Bone Miner Res* 1987; 2: 363-366.
19. Alba MM, Ardila EA, Onatra W et al. Diagnóstico y manejo de mujeres con osteoporosis postmenopáusica. *Rev Col Obstet Ginecol* 1991; 42: 105-115.
20. Young G, Marcus R, Minkoff JR et al. Age related rise in parathyroid hormone in man: the use of intact and midmolecule antisera to distinguish hormone secretion from retention. *J Bone Miner Res* 1987; 2: 367-374.
21. Guo CY, Thomas WE, Dehami AW et al. Longitudinal changes in bone mineral density and turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3487-3491.
22. Shiele F, Arthur Y, Flanch A et al. Total tartrate-resistant and tartrate-inhibited acid phosphatases in serum: biological variations and reference limits. *Clin Chem* 1988; 34: 685-690.
23. Brawn JP, Delmas PB, Malaval L et al. Serum bone gla-protein: a specific marker of bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1984; 1: 1091-1093.
24. Gamero P, Shih WJ, Gineyts E et al. 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.
25. Stepon JJ, Pospichell J, Scheiber V et al. The application of plasma tartrate-resistant acid phosphatase to assess changes in bone resorption in response to artificial menopause and its treatment with estrogen or norethisterone. *Calcif Tissue Int* 1989; 45: 237-280.
26. Prestwood, Pilbeam CC, Buleson JA et al. The short term effects of conjugated estrogen on bone turnover in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 366-371.
27. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocrin Rev* 1966; 17: 333-368.
28. Raisz LG, Wiita B, Artis A et al. Comparison of the effects of estrogen alone plus androgen on biochemical markers of bone formation and resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1966; 81: 37-43.
29. Seibel MJ, Robins SP, Biblezikien JP. Urinary pyridium cross-linkes of collagen specific markers of bone resorption in metabolism bone disease. *Trens Endocrinol Metab* 1992; 3: 263-270.
30. Cosman F, Nieves J, Wilkinson C et al. Bone density change and biochemical indices of skeletal turnover. *Calcif Tissue Int* 1996; 58: 236-243.
31. OMS. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report. Ginebra 1994.
32. Garnero P, Delmas PD. Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1046-1053.
33. Cali LP, Bowers GN, Young DS. A Referee method for the determination of total calcium in serum. *Chin Chem* 1973; 19: 1208-1213.
34. Uebelhart D, Gineyts E, Chapuy M et al. Urinary excretion of pyridinium crosslinks: a new marker of metabolic bone disease. *Bone Miner* 1990; 8: 87-96.
35. Norusis MJ. SPSS Base System User's Guide. McGraw Hill. New Tork 1990.
36. Marcus R, Greendale G, Blunt BA. et al. Correlates of bone mineral density in the postmenopausal estrogen-progestin intervention trial. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1467-1476.
37. Sánchez J, Onatra W, Villegas JG et al. Correlación entre el índice de masa corporal y densidad mineral ósea en mujeres pre y postmenopáusicas. *Rev Col Menop* 1997; 3: 89-92.
38. Hodsmen AB, Fraher LJ, Watson PH et al. A randomized controlled trial to compare to efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoposis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 620-628.
39. Ariot ME, Sornay-Rendu E, Garnero P, Very-Marty B, Delmas PD. Apparent pre and postmenopausal bone lossevaluated by DXA at different skeletal sites in women: the OFELY cohort. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 683-690.
40. Lunt MF, Adams J, Benevolenskaya L et al. Population based geographic variations in DXA bone density ub Europe: the EVOS study. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 175-189.
41. Tsai KS, Chen WC, Sánchez TV et al. Bone densitometry of proximal femur in Chinese subjects: gender differences in bone mass and bone areas *Bone* 1977; 20: 365-369.
42. Taguchi GI, Nakayama CO, Minaguchi H. Specific changes of urinary excretion of cros-linked N-telopeptides of type Y collagen in pre and postmenopausal women: correlation with other markers of bone turnover. *Calcif Tissue Int* 1997; 60:

COLOQUIO SOBRE TERAPIA HORMONAL DE SUSTITUCION

Jaime Urdinola*

Presentacion

El 20 de noviembre de 1997 se llevó a cabo en el Hotel Royal Radisson de Santafé de Bogotá un Coloquio sobre Terapia Hormonal de Sustitución, el cual fue organizado por la Unidad de Climaterio y Menopausia del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Simón Bolívar de Santafé de Bogotá. El Coloquio tuvo el patrocinio económico de la Química Schering Colombiana.

Este tipo de reunión se lleva a cabo los primeros miércoles de cada mes, con motivo de los almuerzos sobre Menopausia y Climaterio organizados por el Director y el Editor de los Resúmenes del Coloquio.

Se explica a continuación la definición del Coloquio - como nueva metodología educativa- y el objetivo del mismo.

• **Definición**

Coloquio es la reunión entre dos o más personas, para conferenciar, platicar o dialogar de manera informal o familiar, en este caso sobre un tema académico o científico.

• **Objetivo**

Llenar el vacío que se produce al final de las presenta-

ciones que se realizan únicamente de manera magistral en los eventos clásicos como los congresos médicos, y que no permiten el intercambio profundo y fecundo de ideas entre el expositor y los participantes del auditorio.

Es permitir un foro abierto para que se dé realmente una conversación en muchas vías y sentidos, entre el presentador del tema y los asistentes con la ayuda de un moderador, con el fin de atondar en el mismo, y fundamentalmente para que con la dinámica generada entre todos se puedan aclarar las dudas existentes.

Se participa en un proceso inmediato después de la presentación de cada tema, al hacer preguntas directas al conferencista o al tomar posición iniciando la discusión, se considera importante en el intercambio la comunicación de las experiencias, sin caer en el facilismo de contar únicamente las anécdotas olvidando el sustento de los datos que validan en este caso la THS (Terapia Hormonal de Sustitución).

Se ha autorizado a la Revista Colombiana de Menopausia la publicación de estos Resúmenes, como una manera más de colaboración con la Asociación Colombiana de Menopausia y como una forma de contribuir a la difusión del conocimiento y de las experiencias propias.

* M.D. Editor de los Resúmenes y Director del Coloquio.

TERAPIA DE SUSTITUCIÓN HORMONAL, CÍCLICA Y ORAL

Fabio Sánchez E.*

La única alteración endocrina cuya terapia de sustitución es controvertida es la insuficiencia ovárica que da origen a la menopausia, a pesar de las evidencias benéficas que tiene la terapia hormonal de sustitución (THS) con relación al control de los diferentes síntomas y como preventivo en la enfermedad cardiovascular, la osteoporosis, reducción de la mortalidad y

especialmente, para procurar el bienestar y mejorar la autoestima de cada persona¹⁻².

Varios autores consideramos que la menopausia es un evento fisiológico asociado a un déficit estrogénico y como toda

endocrinopatía debe ser tratada, de común acuerdo con la paciente e independiente del tiempo en que ha transcurrido la menopausia³.

En un estudio efectuado en Finlandia se demostró que los médicos tienen más temor en prescribir la THS que las mujeres en tomarlas⁴. Este concepto está reforzado por una investigación efectuada a médicas en Inglaterra⁵, donde se

apreció cómo el empleo de THS alcanzó 41,2% en 954 médicas encuestadas, quienes tienen por sus propios conocimientos, una actitud más crítica y consentimiento informado acerca de los beneficios y riesgos de ésta medicación, única investigación que muestra tan alto índice de cumplimiento de la THS.

La terapia cíclica se utiliza principalmente en mujeres que están con trastornos del ciclo, durante la perimenopausia, y en la menopausia inicial, terapia que les permite no sólo regular sus ciclos menstruales sino controlar los síntomas neurovegetativos secundarios al déficit estrogénico.

Esta terapia utiliza varios esquemas y compuestos hormonales.

A. Compuestos hormonales

Los Estrógenos más utilizados en la THS son:

A.1. Los estrógenos Naturales que son idénticos a los estrógenos que producen los ovarios, tales como el Valerato de Estradiol, que es un estrógeno natural y se utiliza en dosis de 2mgs. y el 17 alfa Estradiol micronizado, que es la hormona natural por excelencia y que por sus características moleculares se absorbe fácilmente a nivel gástrico.

A.1.2 - Estrógenos Conjugados, son una mezcla de 65% de sulfato de estrona (estrógeno natural) y un conjunto de otras

sustancias, equilin, equilenin, denominadas estrógenos equinos; se utilizan en dosis de 0.625 y en raras ocasiones se puede utilizar dosis de 1.25 mgs.

A.1.3 Los Estrógenos Semi-sintéticos, que aunque tienen actividad estrogénica, su estructura y su potencia son muy diferentes, es así como son 200 a 1.000 veces más potentes que los estrógenos naturales con respecto a su actividad en el hígado lo que agrava su efecto en la hipertensión y en las enfermedades tromboembólicas cuando se encuentran en los anticonceptivos orales.

A.1.4 Los Estrógenos Sintéticos tampoco se utiliza en la THS

Los Estrógenos cuando se administran por vía oral se metabolizan del 35 al 60% a nivel gastrointestinal y hepático, sufren una inducción a nivel del OH a = 0 en el carbono 17, dando origen a estrona principalmente en la forma de 3 alfa glucurónido de estrona, metabolito inerte que antes de llegar a la circulación sistémica se elimina por la orina, bilis y materias fecales, modificando la farmacodinamia del compuesto.

A nivel plasmático, los estrógenos orales producen un primer pico de absorción a nivel sérico y una caída secundaria relativamente rápida y se continúa en concentraciones sostenidas y bajas, la relación E2 / E1 es menor de 1, a diferencia de la aplicación transdérmica cuya concentración es continua y la relación E2 / E1 es mayor de 1.

Por la vía oral se presenta una mayor concentración de estrógenos a nivel hepático que por la transdérmica, lo que hace que estimulen la mayor concentración de SHBG, TBG Y CBG o transcortina, factores fibrinolíticos y de coagulación; éste último efecto es mayor con los estrógenos sintéticos; con respecto a los lípidos, reducen el colesterol total y el LDL, aumentan la fracción HDL y principalmente la HDL2. No hay un consenso con respecto al aumento de los triglicéridos, es así como en pacientes con LDL y triglicéridos bajos (tipo I) se benefician de la THS más que las que tienen triglicéridos elevados (tipo IV)⁵⁻⁶.

B. Progesterona y Progestágenos

B.1 La progesterona natural no se utiliza en la THS pues es pobremente absorbida por la vía oral, rápidamente se destruye a nivel gastrointestinal, efecto que se mejora cuando se administra en forma micronizada, además en el hígado se hidroxila y conjuga reduciendo su actividad hormonal, por lo cual son necesarias dosis de 200 mg por día de progesterona micronizada para la protección endometrial, dosis que se asocia a múltiples síntomas, principalmente somnolencia.

Cuando se administran por vía oral 200 mg de progesterona, se obtiene una concentración sérica de 20 ng/ml a las 2 horas y 5 ng a las 8 horas en el suero y cuando se administran 300 mg, se obtienen 40 ng a las 2 horas.

B.1.2 Los progestágenos: son compuestos sintéticos con actividad progestacional, siendo los más utilizados, los derivados de la 17 OH progesterona, tales como la Medroxiprogesterona, en dosis de 10 mg y el Acetato de Ciproterona 1mg, y los derivados de la 19 nortestosterona como el Acetato de Noretidrona o NETA. Actualmente no se utilizan compuestos derivados de la 19 Norprogesterona.

La administración de Progestágenos en forma cíclica por 10 a 14 días, están indicados para:

1. Regular los ciclos.
2. Disminuir la hiperplasia endometrial y el riesgo de cáncer de endometrio

Efecto de la Terapia oral Cíclica

Con respecto a las lipoproteínas, efecto que ha sido más estudiado y discutido por su efecto protector de la enfermedad cardiovascular, son múltiples los informes y difieren en los resultados, Hirvonen utilizó valerato de E2 + Acetato de Ciproterona (n: 26), grupo A y obtuvo descenso del colesterol en 9 %, y con E2 + NETA (n: 24) grupo B, descendió en un 11%, HDL disminuyó 12% en el grupo B y ningún cambio significativo en el grupo A. Alwers⁹ en un estudio inter-institucional utilizó en el grupo A (n=25) estrógenos conjugados/ Medroxiprogesterona y en el B (n=31) Valerato de Estradiol / Acetato de ciproterona, no se apreció ninguna modificación en colesterol tanto en el grupo A como en el B, Elevación de la HDL de 12,9% en el grupo A y 17,8% en el B, incremento de los triglicéridos en 34,6 para el A y 19,6 en el B pero con cifras dentro de parámetros normales y discreta disminución de la LDL de 7,6 y 7,2 para los grupos A y B respectivamente, lo que hace que la relación CT/ HDL y LDL/ HDL descienda en ambos grupos.

Comparando el efecto del acetato de ciproterona y el norgestrel sobre los lípidos, se aprecien como el primero incrementa la síntesis de SHBG, reduce el colesterol en un 5% y el LDL en un 8%, efecto que no ocurre con el norgestrel, el cual disminuye el HDL, LDL, SHBG triglicéridos y colesterol⁷⁻⁹.

Utilizando valerato de estradiol/medroxiprogesterona (VE/MPA) vs estrógenos conjugados /medrogestone (EC/M) no se Ec/M, LDL disminuyó con EV/ MPA y no ocurrió con EC/M¹⁰.

Con la terapia hormonal no se observan cambios en el peso y la presión arterial, efecto que pudimos comprobar en nuestra investigación interinstitucional⁹.

De lo anterior se puede concluir que las diferentes vías de administración y dosis de la THS tiene variados efectos

metabólicos es así como la terapia oral es muy útil en pacientes con hipercolesterolemia, en tanto se benefician de la terapia transdérmica las pacientes fumadoras, con migraña, enfermedad fibroquística y los trastornos hepatobiliares.

B.1. Cíclica, durante 21 días y 10 de descanso, semejando la ingesta de los anticonceptivos orales; tienen el riesgo que durante el tiempo de descanso se pueden reactivar los síntomas neurovegetativos (por la privación hormonal).

B.2 Cíclica Continua, en donde se administra el estrógeno en forma indefinida y el progestágeno en forma cíclica por 14 días; esquema que asegura una concentración estrogénica mínima durante todo el tiempo de la ingesta y permite a la vez proteger a la paciente de los síntomas neurovegetativos una vez ocurre la privación hormonal del progestágeno.

Ventajas de la administración cíclica

1. Las pacientes continúan con el mismo esquema utilizado para los anticonceptivos orales.
2. Tiene un tiempo de descanso en la ingesta de medicamentos.
3. Continúan menstruando en forma regular, situación que desean algunas pacientes.
4. Es segura, bien tolerada y se puede administrar durante periodos largos.
5. Se puede suspender o modificar la dosis cuando se desee.
6. Es de fácil administración.

La Vía actualmente más utilizada para la THS a nivel mundial es la Oral por su fácil dosificación, transporte, almacenamiento y bajo costo del medicamento; sin embargo hay pacientes que toleran mal el medicamento y se hace necesario utilizar otras vías.

Preparados comerciales administrados por el esquema cíclico oral

Medicamento	Días	Descanso	Nombre Comercial
Valerato de Estradiol (2 mg) Acetato de Ciproterona (1mg x10)	21	10	Climene®
Valerato de Estradiol (2 mg) Norgestrel (0.5 mg)	21	10	Cycloprovera® (No existe en Colombia)
Estrógenos Conjugados (0,625) Medroxiprogesterona (10 mg)	28 14	0	Prempak MPA® cíclico 5 y 10
Valerato de Estradiol (2 mg) Medroxiprogesterona (10 mg)	28 14	0	Progynova® Provera®
Estrógenos Conjugados (0,625) Medroxiprogesterona (10 mg)	28 14	0	Ayerogen® Provera®

Desventajas

1. Continuar menstruando.
2. Continúan con los síntomas neurovegetativos, principalmente en el período de descanso con el esquema cíclico de 21 días.
3. Se puede olvidar su administración.
4. Puede ser mal tolerada al provocar dispepsias, flatulencia, náuseas y vómitos.
5. Utilizarla en pacientes con dificultad para deglutir o rechazo al consumo de tabletas orales.

Efectos colaterales

Trastornos del ciclo: en 32 mujeres con THS cíclica, el 63% continuaron con ciclos regulares durante 2 años y el 31% (10) presentaron uno o 2 períodos hemorrágicos alternados con períodos de amenorrea. En 2 mujeres con trastornos del ciclo el estudio histológico informó atrofia en una y secretor avanzado en otra; a diferencia del tratamiento transdérmico continuo en donde no se presentó menstruación regular y 52 % entraron en amenorrea y 48% (10) tuvieron trastornos del ciclo. A 3 pacientes se les hizo curetaje y se informó atrofia endometrial. Otros efectos indeseables son el edema premenstrual y la mastodinia en los primeros ciclos del tratamiento¹¹.

BIBLIOGRAFIA

1. Ettinger B, Friedman G, Bush T et al. Reduced mortality associated with long term postmenopausal estrogen therapy. *Obstet. Gynecol* 1996; 87: 6-12.
 2. Grodstein F, Stampfer MI, Colditz G et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Medic* 1997; 336: 1769-1775.
 3. Teran A-Z, Gambrell RD. Menopause, comprehensive Management in Eskin BH. *The menopause, comprehensive management*. 3th edit. New York. McGraw Hill 1994; 307-327.
 4. Tomado de Hemminki E, Topo P, Malin M, Kangas I. Physicians views on hormone therapy around and after menopause. *Maturitas* 1993; 16: 163-173.
 5. Isaacs AJ, Britton AR, Mc Pherson K. Utilisation of hormone replacement therapy by women doctors. *Brit Med J*. 1995; 311: 1399-1401.
 6. Ellerington MC, Hillard TC, Whitehead MI et al. Rates of administration for oestrogen and progestogen replacement therapy. *Menopause*. Pág. 345-364.
 7. Lufkin E, Ory SJ. Relative value of transdermal and oral estrogen therapy in various clinical situations. *Mayo Clin Proc*. 1994; 69: 131-135.
 8. Hirvonen E, Elliensen J, Schmidt Gonnwitzer K. Comparison of Two hormone replacement regimens. Influence on lipoproteins and bone mineral content. *Maturitas* 1990; 12: 127-136.
 9. Alwers R, Onatra W, Urdinola J, Sánchez F, Del Posso H. Modificaciones del perfil lipídico normal en mujeres menopáusicas sometidas a terapia hormonal de Sustitución combinada. En prensa.
 10. Egarter C, Geurts P, Boschitsch E et al. The effect of estradiol valerate plus medroxyprogesterone acetate and conjugated estrogens plus medrogestone on climateric symptoms and metabolic variables in perimenopausal women. *Act Obstet Gynecol Scan* 1996; 75: 386-393.
 11. Hirvonen E, Stenman UH, Malkonen M. Et al. New natural oestradiol / ciproterone acetate oral contraceptive for premenopausal women. *Maturitas* 1988; 10: 201-213.
- * Ginecólogo. Endocrinólogo. Unidad de Osteoporosis y Climaterio de la Clínica del Prado. Medellín.

Ricardo Rueda Sáenz*

Los beneficios de la hormonoterapia de suplencia durante la menopausia son claros. Su impacto epidemiológico en la disminución de causas de morbimortalidad tan importantes como las enfermedades cardíacas y cerebrovasculares, así como el mantenimiento de la masa ósea, y mejoramiento de la calidad de vida al controlar los efectos del hipoestrogenismo hace que cada vez más no solamente la comunidad gineco-obstétrica sino las de otras especialidades tome conciencia de los beneficios tan grandes que otorga una terapia hormonal de suplencia (THS) bien conducida en la mujer con falla ovárica de diferentes causas. Desafortunadamente, por temores fundados en los resultados de algunos estudios epidemiológicos, como por ejemplo el incremento de la incidencia de cáncer de seno con el uso continuado y a largo plazo de la THS, así como la aparición de sangrado menstrual y sintomatología premenstrual con la adición de progesterona a estos regímenes, muchas mujeres prefieren no iniciar la THS y algunas otras habiendo iniciado, la descontinúan rápidamente al recibir información muchas veces parcializada e incompleta. Por esto menos del 20% de las mujeres potenciales candidatas para una THS se encuentran en tratamiento hormonal.

Lo importante en nuestra labor de educación a nuestras pacientes así como a la comunidad médica, no solamente es el convertirnos en "hormone pushers" per se, sino que estamos en condiciones de proveer una información lo más precisa y objetiva posible para que la paciente tome una decisión basada en información sólida. Sea cual fuere esta decisión, la mujer deberá ser apoyada y guiada para mantener su estado de salud en la mejor forma posible.

La THS puede ser administrada de diversas formas de acuerdo con el tipo de compuesto esteroideo, la vía de administración y su posología y por último pero no menos importante de acuerdo con el objetivo perseguido con la terapia. En esta presentación he sido invitado a discutir los beneficios de las formas continuas de THS.

Antes de presentar los diferentes tipos de THS continua, se presentarán algunos conceptos relevantes de la dinámica de receptores estrogénicos y progestacionales y su interacción con estas hormonas.

Los estrógenos y la progesterona ejercen su acción biológica a nivel del órgano blanco como el endometrio, por medio de su interacción con receptores nucleares, los cuales inducen la transcripción del DNA y producción de mRNA para traducirse finalmente en síntesis proteica y funciones celulares especializadas. La acción de los estrógenos en su receptor es a su vez automoduladora, ya que induce la formación de nuevos receptores para estrógenos y también para progesterona ("up regulation"). De otro lado, la progesterona

ejerce un efecto negativo sobre sus propios receptores así como para los receptores estrogénicos ("down regulation") posiblemente por medio de la inducción de un factor regulador de los receptores estrogénicos. Además la progesterona en el caso del endometrio incrementa la concentración de la 17 HSD que es la enzima responsable de la conversión del potente estradiol a estrona con menor potencia. Esta dinámica de receptores esteroideos se logra en cuestión de horas a unos pocos días y se puede manipular farmacológicamente con la administración de estrógenos y progesterona en las diferentes secuencias terapéuticas.

Con la reciente descripción de un segundo receptor para estrógenos (ER-beta) por investigación conjunta de grupos norteamericanos y europeos, cuyos efectos una vez ocupados por el ligando parecen ser antagónicos a aquellos ejercidos por el mismo ligando al ocupar el receptor estrogénico conocido tradicionalmente (ER-alfa), se abren inmensas avenidas de investigación que permitirán dilucidar el gran espectro de acción de los estrógenos y podrían ayudar a explicar algunos de los efectos paradójicos ejercidos por los compuestos estrogénicos. Estos receptores estrogénicos no solamente difieren en su efecto a nivel celular, sino que tienen una distribución diferente en el organismo.

Este gran descubrimiento permitirá la síntesis de moléculas estrogénicas con efectos específicos y afinidades individuales por cada receptor; de tal forma que se puedan individualizar los efectos deseados. Así por ejemplo, el objetivo sería buscar aquel estrógeno que proteja a la mujer postmenopáusica contra la enfermedad cardiovascular, la enfermedad de Alzheimer y la osteoporosis, sin incrementar el riesgo de carcinoma mamario o endometrial, como sucede con los suplementos estrogénicos actuales. De otro lado, se podría pensar en versiones de antiestrógenos como el tamoxifeno que protejan contra el cáncer de seno sin predisponer a riesgo de desarrollar neoplasias endometriales.

El argumento único con el cual se utilizan los progestágenos en asociación con los estrógenos en la THS, es para lograr una protección del endometrio contra los efectos mitogénicos de los estrógenos sobre éste, y de esta forma reducir o abolir el riesgo de hiperplasia y/o neoplasia del endometrio. Sin embargo, la utilización de progesterona es la responsable de efectos secundarios como la aparición de sangrado menstrual, sintomatología premenstrual, depresión, irritabilidad, mastalgia y quizás más importante, los progestágenos en cierta medida atenúan los efectos benéficos de los estrógenos sobre el incremento de la síntesis de HDL. Este último efecto no ocurre por ocupación del receptor de progesterona, sino por un efecto de incremento de lipasas hepáticas mediado por andrógenos, que conlleva a un incremento en la degradación de la HDL.

Por esto último es recomendable en los diferentes regímenes de THS utilizar las dosis más bajas posibles de progesterona y por el menor tiempo para conferir protección endometrial.

Existen diferentes protocolos para la administración de THS. La mayoría de ellos conllevan la utilización de estrógenos solos o acompañados de la utilización de progesterona en diferentes modalidades. Algunos combinan los dos anteriores con la utilización de andrógenos y de tibolona, los cuales no serán discutidos en esta presentación.

Los estrógenos administrados de manera cíclica, durante 21 días cada mes, han sido utilizados durante varias décadas. Estos protocolos en general tienen la desventaja de que dejan desprotegida a la usuaria durante 7 días del ciclo (25% de el tiempo) de los efectos benéficos de los estrógenos. Aunque al combinarlos con la utilización secuencial de progestágenos (por 7 a 10 días cada mes), proveen un adecuado control del ciclo menstrual evitando sangrados uterinos anormales (SUA), y dando una adecuada protección endometrial, tienen el inconveniente de asociarse con sintomatología vasomotora y otras manifestaciones de hipoestrogenismo durante los 7 días libres de THS. De otro lado, como en todos los protocolos en que se utilizan progestágenos en forma secuencial, se pueden observar síntomas premenstruales, especialmente en mujeres con antecedentes de síndrome de tensión premenstrual o disfórico de fase lútea (DSMIII). Este protocolo de THS comúnmente llamado “cíclico secuencial” además en el plano teórico, priva a las pacientes de los efectos protectores de los estrógenos sobre la síntesis de HDL y la regulación de la resorción ósea por inhibición de la actividad osteoclástica durante el 25% de tiempo efectivo de la THS. Aunque no existen grandes estudios prospectivos de asignación aleatoria que evidencien las apreciaciones anteriores, desde el punto de vista puramente fisiopatológico la falta de estrógenos durante 7 días de el mes, y su asociación con progestágenos durante otros 7 a 10 días hace que el “up regulation” de receptores homólogos (de sus propios receptores) y heterólogo (de receptores de progesterona) éste abolido durante esos días, y por consiguiente no existe receptividad para estas hormonas en los diferentes órganos blanco.

Los protocolos en los cuales se utilizan los estrógenos de manera continua son diversos. Existe la administración de estrógenos no asociada a progestágenos, reservada exclusivamente para la paciente histerectomizada por diversas causas, con contadas excepciones, denominada estrogenoterapia de suplencia (ETS).

Los protocolos en que se utilizan estrógenos continuamente en asociación con progesterona se pueden clasificar de la siguiente forma:

1. THS continua secuencial (THS-CS): En esta se administran estrógenos durante los 30 días de el mes y se combinan la utilización de progesterona durante 13 días. Esta modalidad

ofrece una adecuada protección endometrial, pero se asocia con los efectos indeseables de la utilización secuencial de progesterona antes descritos.

2. THS continua combinada (THS-CC): En esta se utilizan estrógenos de manera continua durante 30 días y se combina con la utilización de progesterona en dosis bajas durante los mismos 30 días del ciclo. Esta se usa con el argumento de abolir el sangrado menstrual cíclico por privación, y evitar la sintomatología premenstrual asociada a el uso cíclico de progestágenos.

Aunque tiene ventajas como la utilización de dosis totales más bajas de gestágenos durante el ciclo, desafortunadamente durante los primeros 6 meses de terapia se observa con frecuencia SUA en forma de manchados, lo que afecta las tasas de continuidad de la terapia. De otro lado, el grado de protección endometrial en este protocolo no ha sido aún adecuadamente evaluado.

3. THS continua intermitentemente (THS-CI): En esta se utilizan los estrógenos de manera continua, y se combina con la administración de progesterona cada 60 a 90 días durante un período de 13 a 14 días. Esta modalidad se utiliza en pacientes que desean espaciar sus menstruaciones, pero requiere de medidas para la vigilancia endometrial más estrictas, ya que aunque tampoco se ha evaluado de manera precisa el grado de protección endometrial, se teme que éste no sea el ideal.

4. THS continua interrumpida: En esta se utilizan los estrógenos también en forma continua y se asocia a la administración de progestágenos en dosis bajas 3 días sí y 3 días no. Este protocolo, uno de los más recientemente descritos por investigadores canadienses, tiene ventajas teóricas cómo ofrecer la mejor alternativa para una dinámica de receptores estrogénicos y progestacionales adecuada, manteniendo concentraciones satisfactorias de ambos receptores en todo momento en los diferentes órganos blanco. Sin embargo, aunque su eficacia ha sido demostrada en estudios piloto, su seguridad necesita ser evaluada en estudios comparativos con adecuado diseño experimental a más largo plazo.

En términos generales, las modalidades de THS que utilizan la administración continua de estrógenos como lo sostiene el Profesor Malcom Whitehead de el Kings's College de Londres, Reino Unido, obedecen el principio fisiológico fundamental de que los ovarios no detienen su producción esteroidea en ningún momento de el ciclo durante los años de vida reproductiva y esto debe regir también para los diferentes protocolos de THS.

Finalmente, la utilización de los diferentes protocolos de THS se debe siempre basar en evidencias sólidas de investigación bienconducida, rigiéndose estrictamente por los principios de “MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS”.

LECTURAS SUGERIDAS

1. Bush TI, Miller SR. Menopause, hormone therapy and prevention of cardiovascular disease. En: Wallach EE, Zacur HE eds: Reproductive Medicine and Surgery. Mosby 1995; 1019-1027.
2. Byyny RL, Speroff L. A clinical guide for the care of olderwomen. Williams and Wilkins, 1990.
3. Pennisi E. Differing Roles found for estrogen's two receptors. Science. 1997; 277(5331): 1439.
4. Paech K, Webb P, Kuiper GGJM et al. Differential Ligand activation of estrogen receptors ER-alpha and ER-Beta at AP1 sites. Science. 1997; 277(5331): 1508-1510.
5. Casper RF. Modes of sex steroid replacement: Novel concepts. En: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds: reproductive Endocrinology, Surgery and Technology, Vol. 2. Lippincott-Raven, Philadelphia - New York, 1996; 1776-1782.
6. Zacur HA. (Editorial). A balanced view of hormone replacement therapy. The endocrinologist 1991; 1(2): 71-72.

TIPO Y MANEJO DE COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS EN LA TRH ESQUEMA CÍCLICO

Gustavo Gómez T.*

Con el aumento del número de mujeres que entran al período de la menopausia, debido al aumento de la expectativa de vida al nacer y la disminución de la mortalidad temprana, consecuencia de diagnósticos más tempranos y terapias más efectivas, por una parte, y el interés despertado en los médicos por el tema, por otra, son muchos los profesionales de la medicina que está usando la TRH aún en pacientes asintomáticas.

Aunque se ha llegado a un consenso sobre el efecto protector de la TRH en el sistema cardiovascular con una reducción de hasta el 50% de la mortalidad por ECV en pacientes usuarias corrientes y constantes del reemplazo hormonal y la indiscutible reducción de la pérdida de masa ósea después de la menopausia en estas pacientes, el uso de la TRH es bajo (12% en la Clínica de Menopausia del Centro Médico Imbanaco en Cali) y el abandono es alto.

Las causas de abandono de la TRH involucran tanto a la paciente como al médico. La primera porque sufre los efectos secundarios o los miedos o las expectativas negativas, y los segundos porque no están bien informados o han tomado una posición definida acerca de una complicación determinada o no están lo adecuadamente capacitados para resolver una complicación dada.

Las causas médicas de consulta más frecuentes que generan abandono de la terapia de reemplazo hormonal son:

- a) Tensión mamaria
- b) Cefalea y migraña
- c) Aparición de vasos subdérmicos
- d) Aumento de dilataciones varicosas
- e) Sangrado vaginal anormal
- f) Cáncer de seno
- g) Aumento de peso
- h) Distensión abdominal

Casi la mitad de los ítem anteriores son efectos secundarios de la acción progestacional. Muchos autores han mostrado que la mayor causa de abandono de la terapia de reemplazo es el hecho de que las mujeres no quieren reiniciar la menstruación.

Tradicionalmente, se ha preconizado que todo tipo de sangrado post-menopáusico debe ser investigado, y la biopsia de endometrio ha sido ampliamente usada para tal efecto. Sin embargo, la utilización de cada vez más terapia hormonal ha cambiado el enfoque y el concepto de Hemorragia Uterina Disfuncional Inducida debe ser replanteada.

Terapia de reemplazo estrogénico

Se ha utilizado en el manejo de la sintomatología postmenopáusica de la paciente con o sin útero y de manera cíclica o continua. Trabajos en los años 70 han mostrado una incidencia de carcinoma de endometrio del 24%²⁻³. Hay un incremento de 8-10 veces más cáncer de endometrio cuando se usa sin progesterona². Además la incidencia de hiperplasia endometrial es del orden del 20-30%. Esta es dependiente de la dosis y la duración del tratamiento. En la actualidad el uso de TRE en pacientes con útero, sólo está indicado en pacientes con intolerancia severa a los progestágenos y bajo una estricta supervisión del endometrio. No hay duda que una mujer que reciba sólo estrógenos y presente sangrado vaginal anormal debe tener una biopsia de endometrio.

Terapia de reemplazo estrógeno-progestágeno (THR)

Es obvio por lo antes dicho que en la actualidad, y después de los trabajos en los cuales se describía la desaparición del riesgo de hiperplasia y/o Ca. de endometrio cuando se usaba progesterona, que ésta está indicada en paciente con útero. Los progestágenos inhiben la síntesis de DNA inducida por los estrógenos. También alteran las enzimas endometriales estimuladas por los estrógenos⁴.

La hiperplasia endometrial se reduce con el uso de 10-12 días de terapia progestínica cada mes. Se ha demostrado que con el uso de estrógenos en forma cíclica por 25 días o continua, el uso de progestágenos debe ser de mínimo 10 días hasta 14 días.

En la terapia continua de estrógenos se puede utilizar progestágeno continuo o cíclico por 10 días, y en ambos se reduce la hiperplasia endometrial preexistente en 98-99%. En el último caso el 80-90% de los pacientes tienen sangrado cíclico.

En la terapia continua usando progestágenos por 12 días el endometrio secretor sólo se encuentra en 61-72%². No se encuentra hiperplasia en el resto de los pacientes, por lo tanto se colige que no se necesita cambio al estado secretor para que haga su efecto protector. Por lo tanto en el esquema continuo si hay sangrado regular se considera que la paciente está adecuadamente protegida. Si la paciente tiene sangrado por fuera del tiempo esperado podría necesitar una biopsia endometrial. Si hay sangrado durante la terapia de progestágeno se ha encontrado endometrio proliferativo², por lo tanto es posible que la dosis de progestágeno sea inadecuada y debe incrementarse puesto que en los pacientes que sangran después del día 10 de progestágeno al terminarlo, muestran endometrio secretor.

En la terapia continua combinada se utiliza el estrógeno y el progestágeno diariamente. En este esquema, el primer trabajo en 280 pacientes, se ha reportado una incidencia de sangrado de menos del 5%. Después se han usado una variedad amplia de regímenes de estrógenos y progestínicos²⁻⁵⁻⁶.

En general hay una alta incidencia de sangrado irregular en los primeros 3-4 meses del inicio de la terapia continua combinada. La incidencia de sangrado es del 25%-92% de las mujeres, sin embargo en estudios con seguimiento de un año o más la incidencia de sangrado vaginal se reduce significativamente⁷⁻⁸.

Todos los trabajos tienen estudios histológicos endometriales y la mayoría muestran atrofia endometrial en la terapia combinada continua.

Los progestágenos usualmente utilizados son medroxi-progesterona, 2,5; 5.0 y 10 mg; acetato de noretindrona 0.350; 0.700 mg. También se usa el acetato de ciproterona a dosis de 1 mg y acetato de noretisterona 1 mg. El uso de estos progestágenos inhibiendo la acción de los estrógenos en el endometrio han despertado el interrogante de si también lo hacen en los efectos del estrógeno en la enfermedad cardiovascular. También se sabe que los progestágenos tienen efectos secundarios como: cambios de conducta, depresión, tensión mamaria, distensión abdominal y aumento de peso, que son dosis dependientes y que algunas pacientes no pueden tolerar. Bajas dosis de progestágeno reducen la ocurrencia y severidad de los síntomas¹.

El sangrado irregular en el esquema continuo combinado con estrógenos conjugados (0.625-1.25 mg y noretisterona 0.35-2.1 mgs usado con el fin de evitar el sangrado por privación y la estimulación estrogénica del endometrio mostró amenorrea en el 65% de los pacientes con baja dosis de estrógenos (0.625). Con la dosis alta (1.25) se encontró sangrado irregular los primeros tres meses de tratamiento en el 53% de los pacientes y a los 15 meses todas estaban en amenorrea. A los seis meses se encuentra atrofia de endometrio en el 56% de los pacientes sin importar la dosis de estrógeno⁹.

Cuando se compara con el tratamiento continuo de estrógenos progesterona con el cíclico y su efecto en tensión arterial, colesterol, triglicéridos, HDL y LDL no hay cambios significativos pero el sangrado vaginal se elimina en el continuo, mientras el 80% continúa sangrando cíclicamente en el grupo control¹⁰.

Seguimientos de 52 semanas (de un régimen de estrógenos conjugados (0.625 mgs) con medroxiprogesterona (2,5-5 mgs) muestra endometrio atrófico y marcada disminución del sangrado vaginal después de las primeras trece semanas con una mayor disminución después de 26 semanas¹¹.

En un estudio piloto de 48 pacientes con tratamiento de

reemplazo hormonal continuo con 0.625 - 1.25 EC y 10 mg de medroxiprogesterona. Cuando se compara con esquema continuo se encuentra de nuevo atrofia endometrial con mayor atrofia en el grupo de 1.25. Se encuentra un modesto aumento de HDL y en el tratamiento continuo una mayor disminución de LDL en comparación con el cíclico. Un mayor aumento de triglicéridos se encuentra en el esquema continuo⁶.

El sangrado por privación, el sangrado intermenstrual, la necesidad de monitorización del endometrio y los efectos secundarios de los progestágenos, como el síndrome premenstrual son las causas más frecuentes de abandono de la TRH.

Debido a la alta incidencia de sangrado irregular y profuso en el esquema continuo-combinado, y la reiniciación de la menstruación en el cíclico, inducen al médico a hacer una biopsia de endometrio.

Aunque algunos han preconizado la toma de biopsia de endometrio previo al inicio de la TRH, la incidencia de patología en una población de mujeres sin irregularidades es muy baja para justificarlo⁷⁻⁸. La incidencia de anomalías de endometrio es de menos del 1.5% en pacientes sin sangrado anormal¹².

En los pacientes con tratamiento cíclico combinado recibiendo un progestágeno por 10-14 días, la biopsia de endometrio sería necesaria cuando haya un sangrado irregular y prolongado.

Por otra parte en estas pacientes con terapia combinada continua, cualquier sangrado en los tres o cuatro primeros meses de inicio de la terapia se considera que es debida al tratamiento.

El manejo ecográfico del sangrado anormal en el sangrado postmenopáusico se ha documentado¹³⁻¹⁴ y se han descrito datos como el que el límite de seguridad para pacientes que reciben estrógenos solos es de 6.7 mm; estrógenos más progesterona de 5.4 mm. En endometrios de 8 mm o más de grosor el 30% presentan hiperplasia endometrial histológica.

Finalmente, el sangrado anormal en el esquema continuo combinado:

- a) Es de esperar en los primeros tres o cuatro meses de iniciada la terapia
- b) Posteriormente se disminuye hasta menos del 5% a los trece meses de terapia
- c) Presenta la mayor incidencia de amenorrea comparada con otros esquemas de TRH.
- d) El patrón histológico más común es la atrofia endometrial
- e) Por lo tanto el manejo sintomático puede ser adicionando un suplemento de estrógenos
- f) Si concomitantemente hay síntomas de efectos progestacionales se debe reducir la dosis de éste.

g) El manejo con biopsia endometrial con la cureta de Pipelle se debe reservar para casos de sangrado irregular y prolongado

h) La ecografía es un indicador para biopsia endometrial en la terapia combinada continua, teniendo como límite un grosor de 5 mm

i) El esquema continuo sólo de estrógenos no tiene cabida en las pacientes con útero, a no ser que haya contraindicación absoluta de uso de progestágenos

j) La ablación endometrial sería una buena opción para estas pacientes

BIBLIOGRAFIA

1. Hahn RG. Compliance consideration with estrogen replacement withdrawal bleeding and other factors *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1854.
2. Whitehead MI et al. The role and use of progestogens. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 59'S.
3. Whitehead MI. The effects of estrogens and progesterone on the postmenopausal endometrium. *Maturitas* 1978; 1: 87.
4. Flowers CE et al. Mechanims of uterine bleeding in postmenopausal patients receiving estrogens alone or with a progestin. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 135.
5. Staland B. Continuous treatment with estrogens and progesterone. A method to avoid endometrial stimulation. *Maturitas* 1981; 3: 1145.
6. Clisham PR et al. Comparison of continuous versus secuential estrogen and progestin therapy in post menopausal women. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 24.
7. Christiansen C et al. Five year with continuous combined estrogen/progesterone therapy. Effect on calcium metabolism, lipoprotein, and bleeding pattern *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97: 11087.
8. Leather AT et al. Endometrial histology and bleeding patterns after eighth years of continuous combined estrogens and progesterone therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 1008.
9. Magos AL et al. Amenorrhea and endometrial atrophy with continuous oral estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1985; 165: 496.
10. Stanley G. et al. Continuos estrogen/progestin therapy in menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1449.
11. Weinstein L. et al. Evaluation of a continuous combined low-dose regimen of estrogen-progestin for treatment of the menopausal patient. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1534.
12. Archer DF et al. Endometrial morphology in asyntomatic postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 317.
13. Nasri NM et al. Correlation of ultrasound finding and endometrial histopathology inpostmenopausal women. *Br J Obstet Gynecol.* 1989; 96: 1333.
14. Gramberg S. et al. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 47.

TIPO Y MANEJO DE LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS EN LA TERAPIA HORMONAL DE SUSTITUCIÓN (THS) CON EL TRATAMIENTO CONTINUO

Jaime Urdinola*

Se han utilizado diferentes tipos de tratamiento a través de diferentes vías en la THS, con el fin de aumentar el cumplimiento y la continuidad y adherencia a la terapia, intentando especialmente solucionar la presencia de sangrado genital ya que la mayoría de las mujeres prefiere no presentar ningún tipo de hemorragia¹⁻², no iniciando siquiera la terapia o descontinuándola. El tratamiento continuo combinado en la THS es un ejemplo de las maniobras farmacológicas intentadas para aumentar el cumplimiento frente a la presencia de la hemorragia genital. Además, la asociación continua con el gestágeno permite utilizar dosis más bajas que las utilizadas tradicionalmente en el tratamiento cíclico.

Se pueden utilizar las dosis diarias continuas de las siguientes combinaciones de estrógeno + gestágeno, disponibles en Colombia:

Estrógeno diario: Vía oral
1.0 mg - Estradiol micronizado, o
0.625 mg - Estrógenos equinos conjugados (EEC), o
2.0 mg - Valerianato de estradiol,
17 β -estradiol
Vía transdérmica
50 ug / día- Parches de 3.5 ó de 7 días
Gestágeno diario Vía oral
2.5 ó 5.0 mg - Acetato de medroxiprogesterona (MPA)
0.35 mg - Noretindrona (NET)
1.0 ó 2.0 mg - Acetato de Noretindrona (NETA)

La persistencia del sangrado al utilizar los regímenes cíclicos tradicionales continúa siendo una barrera para el adecuado cumplimiento. Pero es muy satisfactorio pasar del 80 a 90 % de hemorragia por supresión, al 80% de mujeres sin hemorragia con el tratamiento continuo, lo cual significa una ventaja especial en este sentido.

El problema aparentemente sencillo de la hemorragia por escape es algo preocupante, y que se agrava con el día a día que pasa en las mujeres con el tratamiento continuo combinado. Cerca del 40 al 60% de las mujeres bajo este tipo de terapia experimentan hemorragia por escape durante los 6 primeros meses, y este porcentaje decae a aproximadamente el 20% después de un año de tratamiento³.

Mientras que el porcentaje obtenido de amenorrea es bastante satisfactorio, el número de mujeres que continúan presentando hemorragia por escape se puede considerar como considerable, y en la realidad se convierte en un problema de difícil manejo.

La hemorragia por escape es muy similar a la que se presenta durante la administración de los anticonceptivos orales, especialmente con los de microdosis, en donde el endometrio se modifica bajo la fuerte influencia del gestágeno convirtiéndose en atrófico y con una altura bastante reducida, lo que implica de manera práctica que es muy difícil obtener material adecuado y en suficiente cantidad para anatomía patológica durante el curetaje con propósitos de biopsia.

Complicaciones Hemorrágicas en la THS Continua

Se necesita de experiencia y de conocer la situación a fondo, para tomar la decisión de realizar una biopsia, la cual desde este punto de vista puede no llegar a ser efectiva en relación a los costos, independientemente del instrumento o del tipo de técnica utilizados⁴.

La paciente necesita de un apoyo constante durante los primeros meses de tratamiento continuo de acuerdo con las razones expuestas. Como recomendación después de los 6 primeros meses, el juicio médico indicará si es necesario realizar una valoración simple mediante ultrasonido transvaginal, la ayuda de la histerosonografía o proceder a una histeroscopia⁵, lo que permitirá encontrar un número grande e insospechado de miomas o pólipos intracavitarios.

No existe tampoco un método ideal y efectivo en la modificación del tipo o dosis de los medicamentos administrados para manejar la hemorragia por escape. Se ha intentado aumentar la dosis del gestágeno, sin que la tasa llegue a disminuirse de manera significativa. Puede ser un intento farmacológico, pero a lo único que conlleva probablemente es a que aumenten los efectos secundarios atribuibles al gestágeno³.

Tal vez la medida de más éxito es la de intentar ganar tiempo en la medida en que la mayoría de las pacientes dejarán de sangrar en forma espontánea, con la ayuda de adecuada información médica, el frecuente contacto telefónico para disminuir la ansiedad y el apoyo que permita la persistencia de la mujer afectada. La biopsia estará indicada si la mujer o el médico se encuentran muy preocupados frente a la posibilidad de alguna patología.

Las pacientes presentan una mayor tasa de hemorragia por escape, mientras más cerca estén al momento de su menopausia o al hecho de haber suspendido poco antes un tratamiento hormonal de tipo cíclico secuencial. Esta es una buena razón para que la THS inicial sea de tipo cíclico secuencial y para esperar siquiera 2 años antes de comenzar un tratamiento continuo. Probablemente para aquellas que continúan presentando

hemorragia por escape durante el tratamiento continuo, sea una buena idea regresar al programa secuencial para que la hemorragia

por privación se presente en la forma esperada y ordenada, y no en la forma irregular e inesperada de la hemorragia por escape.

BIBLIOGRAFIA

1. Hahn RG. Compliance consideration with estrogen replacement: withdrawal bleeding and other factors. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1854-1858.
2. Ravnkar VA. Compliance with hormonal therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1332.
3. Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F, for the Menopause Study Group: Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 686-692.
4. Urdinola J. Hemorragia Uterina Anormal durante la THS. En: Dirección de Recursos Humanos-Ministerio de Salud-República de Colombia: Conferencia de Consenso - Documento de Actualización de la Terapia de Suplencia Hormonal durante la Menopausia. Medellín, 1995.
5. Parsons AK. Detection and surveillance of Endometrial Hyperplasia / Carcinoma. En: Lobo RA (Ed.): *Treatment of the Postmenopausal Woman - Basic and Clinical Aspects*. Raven Press, New York, 1994; 385-398.

TERAPIA TRANSDÉRMICA: ¿UNA SOLUCIÓN REAL?

Eduardo Castro V.*

A. Sistemas de Liberación Disponibles

Los sistemas de liberación disponibles hoy día en el mercado para la terapia estrogénica transdérmica fueron desarrollados con el objeto de mantener los beneficios de la aplicación cutánea, eliminando las desventajas mostradas por aceites y cremas.

Los parches contienen una cantidad fija de estradiol, el sitio de absorción es limitado por el tamaño del parche, evitando así las diferencias causadas por áreas variables de aplicación, y la cantidad de droga liberada es constante, evitando picos y descensos en los niveles los cuales sí están asociados con la administración oral. Los sistemas disponibles actualmente en el mercado incluyen los denominados de primera generación o de reservorio, los cuales contienen un depósito que contiene el estradiol en un gel alcohólico (etanol). Los de segunda generación presentan una matriz adhesiva homogénea que va liberando el estradiol. En los sistemas de matriz, la incorporación del estradiol y el adhesivo en la misma capa presenta ventajas prácticas: Optimiza la adherencia a la piel por ser estos parches más delgados¹, y evita el uso de alcohol, utilizado para solubilizar el estradiol en los primeros, el cual ha sido implicado como causante de buena parte de las reacciones cutáneas adversas².

De acuerdo con la duración del período de liberación de estradiol los parches pueden dividirse en aquellos que liberan el medicamento durante un período de 3.5 días, y otros más recientemente desarrollados que lo liberan durante un período de 7 días. Finalmente, en cuanto a la dosis liberada por unidad de tiempo, existen parches que proporcionan 25, 37.5, 50, 75 y 100 microgramos (ug) diarios de estradiol.

B. Farmacocinética

En los parches diseñados para durar 3.5 días, se obtienen concentraciones máximas de estradiol dentro de las primeras 2 a 8 horas de su aplicación. Para el parche de 50 ug las concentraciones estables en suero presentan un rango de 20 a 50 picogramos (pg) por mililitro (ml)³, mientras que para el de 100 ug el rango se encuentra entre 46 y 152 pg / ml⁴.

En cuanto a los parches de 7 días los valores séricos máximos fueron obtenidos dentro de las primeras 12 horas de su aplicación, y se mantuvieron en este nivel por cerca de 48 horas, disminuyendo muy lentamente en los 5 días siguientes. Las concentraciones promedio en suero durante los 7 días fueron de 70 y 35 pg / ml para los parches de 100 y 50 ug / día, respectivamente.

En estudios de dosis múltiple no se presentó acumulación del medicamento a través de 3 semanas consecutivas de

uso, y la relación estrona / estradiol permaneció cercana a 1.

Tras la remoción del parche los niveles en sangre cayeron a las cifras basales en un período de 12 horas.

Al comparar los parches de 7 días con los de 3.5 días se obtuvieron niveles promedio comparables en suero, pero las fluctuaciones en los niveles de estradiol entre los valores pico y los mínimos fueron menores para los de aplicación semanal⁵.

Otros autores mencionan posibles diferencias entre los parches de primera generación con período de liberación de 3.5 días vs. los de segunda generación, producidas aparentemente por la evaporación del alcohol en el reservorio⁶, señalando la aparición de sintomatología por disminución del estradiol sérico, la cual podría ocurrir hasta en un 20% de las pacientes⁷.

Por último, existen datos limitados en cuanto a la absorción y las concentraciones que se obtienen al administrar el parche en diferentes zonas del cuerpo. En un estudio de tipo cross-over se midieron los niveles de estrona y estradiol después de administrar un parche de 100 ug / día en el abdomen o en las nalgas de 17 pacientes postmenopáusicas⁸. Los niveles obtenidos de estradiol fueron de 89 y 104 pg / ml respectivamente, pero no se reportó el significado estadístico de esta diferencia. Dadas las variaciones mencionadas algunos autores se inclinan por la conveniencia de medir niveles séricos de estradiol, por lo menos en una ocasión, en aquellas mujeres que utilizan los métodos de suplencia hormonal transdérmica⁹.

C. Prevención de la Enfermedad Coronaria

La enfermedad coronaria es la primera causa de muerte en mujeres en los Estados Unidos, siendo el riesgo de muerte por enfermedad cardíaca del 31% para mujeres de 50 años⁸. El uso de estrógenos ha sido asociado en las mujeres postmenopáusicas con una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular, y aunque la evidencia estadística no proviene de estudios prospectivos aleatorios, como sería lo ideal, existen abundantes datos epidemiológicos que respaldan dicha hipótesis. Un meta-análisis reciente de 31 estudios publicados sobre la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular encontró una relación de riesgo de 0.56 para el uso de estrógenos, con una disminución del riesgo del 45% entre las usuarias. De los 31 estudios analizados, 14 eran prospectivos o de cohorte, 13 estudios de casos y controles y 3 estudios con lapoblación general como control¹⁰. La evidencia publicada

proviene, sin embargo, de estudios realizados con estrógenos administrados por vía oral, sin que existan datos comparables para la vía transdérmica, de tal forma que al analizar este tópico, debemos centrarnos en las diferencias encontradas entre los dos métodos en los diferentes marcadores de protección cardiovascular.

1. Efectos sobre las lipoproteínas: Existen efectos de la vía oral sobre las lipoproteínas, que dependen del primer paso a nivel hepático y que podrían marcar diferencias entre esta y la vía transdérmica. Si bien se acepta con base en datos de diferentes estudios que los efectos sobre el colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son similares para las dos vías⁸, parecen existir diferencias en lo que se refiere al efecto sobre las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y los triglicéridos¹¹⁻¹⁸.

Los triglicéridos aumentan con la administración oral de estrógenos y disminuyen con la administración transdérmica. Esta diferencia ha demostrado ser estadísticamente significativa en dos estudios^{13, 18}. En uno de ellos los triglicéridos disminuyeron en 14.2 % con la administración transdérmica, mientras se incrementaron en 13.4% con la administración oral de estrógenos equinos conjugados (EEC)¹³. Los niveles elevados de triglicéridos parecen representar por sí mismos un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular¹⁹. La magnitud del efecto sobre los triglicéridos parece depender de los niveles basales de triglicéridos, la preparación estrogénica y las características del paciente⁷.

El efecto sobre la HDL parece ser menos claro a la luz de los datos disponibles, y aunque una reciente revisión del tema⁸ llega a la conclusión que los estrógenos orales aumentan la HDL, mientras que los transdérmicos no, al analizar de cerca los estudios que se ocupan de este aspecto los datos no son conclusivos. De los estudios mencionados en esta revisión, 4 presentan datos comparativos entre terapia oral y transdérmica, y de éstos hay 3¹³⁻¹⁴, 16 prospectivos y aleatorios, que no muestran diferencias en los cambios logrados en la HDL entre las dos vías de administración.

La HDL baja en dos estudios para ambas vías de administración así como en el grupo placebo, y en uno de ellos¹⁴ se mantuvo en niveles estables, el tercero. Sólo el cuarto estudio¹⁵, prospectivo y aleatorio, mostró diferencias significativas con aumento de la HDL para la vía oral y disminución cuando se empleó la vía transdérmica.

Dos estudios más¹¹⁻¹² presentan datos a largo plazo, no comparativos, sobre el efecto de los estrógenos transdérmicos en las lipoproteínas. Uno de ellos¹², no mostró cambios en los niveles de HDL ni de los triglicéridos después de 22 meses de administración de 100 ug / día. El otro¹¹, presenta resultados totalmente opuestos, con una elevación de la HDL 2 después del tratamiento con la misma dosis durante un período de 8 meses.

Otros dos estudios más recientes, no incluidos en la revisión mencionada, uno que estudia los efectos de la terapia transdérmica con o sin progesterona²⁰ y otro comparativo entre la administración oral y transdérmica²¹, mostraron ambos incrementos en la HDL, los cuales no fueron diferentes para las dos vías en el estudio comparativo.

Un reciente consenso de expertos⁷ llega a la conclusión que la vía transdérmica tiene un menor efecto que la oral sobre la HDL, y a diferencia de esta no aumenta los triglicéridos. No es posible evaluar el impacto de estas diferencias en el riesgo cardiovascular, ni si los diferentes efectos sobre HDL y triglicéridos pueden compensar el resultado final; pero probablemente las diferencias mencionadas no jueguen un papel prioritario sobre el efecto cardioprotector de los estrógenos, ya que se calcula que los cambios sobre las lipoproteínas y el colesterol total serían responsables tan sólo de un 25-30% de los beneficios que ofrecen los estrógenos a este nivel.

2. Efectos sobre la Insulina: Niveles elevados de insulina y la intolerancia a la glucosa han sido implicados en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular. La mayoría de los estudios no muestran un efecto de los estrógenos sobre la tolerancia a la glucosa, pero los estrógenos transdérmicos parecen mejorar la sensibilidad a la insulina, incrementar su aclaramiento plasmático y disminuir sus niveles basales⁸. Otros autores encuentran un efecto bimodal de los estrógenos orales, con incremento de la sensibilidad a la insulina en dosis de 0,625 mg de EEC y una disminución de la misma a dosis de 1.25 mg de EEC. Este efecto no sería observable en la terapia transdérmica, la que aumentaría la sensibilidad a la insulina tanto en dosis de 50 como de 100 ug⁷.

3. Efectos sobre factores hemostáticos: Estudios valorando el efecto de los estrógenos orales y transdérmicos sobre los niveles de fibrinógeno, no demuestran elevaciones con ninguna de las dos rutas de administración. Los EEC parecen disminuir los niveles de antitrombina III, aunque esta disminución es mínima y su significado clínico discutible⁸.

En un estudio de tipo cross-over, evaluando los cambios en el antígeno de Factor VII tras la administración de estrógenos orales y transdérmicos, sólo mostró concentraciones más altas pero dentro de rangos normales para la administración oral²².

Estudios más recientes de Suecia²³, evaluando los efectos a largo plazo de los estrógenos transdérmicos, mostró disminución en el antígeno del Factor VII, aumento del activador del plasminógeno tisular endotelial (t-PA) y disminución de su inhibidor específico. No se observaron cambios en los niveles de antitrombina III. Ya que los niveles elevados de fibrinógeno son considerados un factor de riesgo independiente para infarto de miocardio, la disminución que se observó de sus niveles en este estudio puede contribuir al efecto cardioprotector ya demostrado por los estrógenos.

4. Efectos sobre Prostaglandinas (Pgs) y Tromboxanos (TBX): Cambios en el balance entre Pgs y TBX podrían jugar un papel en el riesgo de enfermedad cardiovascular a través de sus efectos sobre la vasodilatación y la agregación plaquetaria. Un primer estudio que evalúa de manera comparativa los efectos de la administración oral y transdérmica²⁴ mostró un incremento en la producción de Pgs en ambos grupos, el cual fue significativamente mayor con la administración transdérmica. Viinikka, en estudio prospectivo y aleatorio²⁵ demuestra un aumento en la producción de TBX con la administración oral, la que no se observó con la vía transdérmica. Estos resultados sugieren un mayor efecto positivo sobre el balance Pgs / TBX cuando se utiliza la vía transdérmica.

Hasta el momento no existen datos relevantes que sugieran cambios en los efectos de los estrógenos sobre la presión arterial, os efectos calcioantagonistas o antioxidantes según

la vía de administración, y que puedan representar ventajas o desventajas de la vía transdérmica comparada con la vía oral en estos aspectos tan importantes.

D. Conclusión

La vía transdérmica puede representar una alternativa importante para la prevención de la enfermedad coronaria arterial en la paciente postmenopáusicas, con posibles ventajas que la hacen ideal en pacientes con factores de riesgo para enfermedad trombotica, y en pacientes diabéticas especialmente en aquellas con niveles elevados de triglicéridos. Los datos que indican una mejor tolerancia y menores tasas de serción para la administración transdérmica vs la vía oral, podrían representar una ventaja adicional de gran importancia para la vía transdérmica, ya que los efectos cardioprotectores dependerán en últimas de la continuidad de la terapia estrogénica.

BIBLIOGRAFIA

1. Amy JJ, Balmer JA, Baumgarten K et al. A randomized study to compare the effectiveness, tolerability, and acceptability of two different transdermal estradiol replacement therapies. The transdermal HRT investigators group. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1993; 38: 5-11.
2. McCarthy T, Dramusic V, Ratnam S. Use of two types of estradiol releasing skin patches for menopausal patients in a tropical climate *Am J Obstet Gynecol* 1991; 77: 758-764.
3. Balfour JA, Heel RC. Transdermal estradiol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of menopausal complaints. *Drugs* 1990; 40: 561-582.
4. Stanczyk FZ, Shoupe D, Núñez V et al. A randomized comparison of nonoral estradiol delivery in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1540-1546.
5. Gordon F. Clinical experience with a seven-day estradiol transdermal system for estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 998-1004.
6. Smith RD, Robinson DE, DeLignieres D. Effects of vehicle supplementation on total estradiol absorption from a transdermalestradiol delivery system. *Fertil Steril* 1991; 56: 1029-1033.
7. Lobo RA, Ettinger B, Hutchinson KA et al. Estrogen replacement. The evolving role of transdermal delivery. *J Reprod Med* 1996; 41(Suppl): 781-796.
8. Jewelewicz R. New developments in topical estrogen therapy. *Fertil Steril* 1997; 67: 1-12.
9. Lobo RA. Treatment of the postmenopausal woman. Where are we today? En: Lobo RA (Ed.): *Treatment of the postmenopausal woman. Basic and Clinical Aspects*. New York 1993, Raven Press.
10. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary artery disease: A quantitative assessment of the epidemiological evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47- 63.
11. Mattson LA, Samsoie G, von Schoultz B et al. Transdermally administered estradiol combined with oral medroxyprogesterone acetate. The effects on lipoprotein metabolism in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 450-453.
12. Pan SC, Greendal GA, Cedars MI et al. Long-term effects of transdermal estradiol with and without MPA. *Fertil Steril* 1993; 59: 76- 82.
13. Cortellaro M, Nencioni T, Boshetti C et al. Cyclic hormonal replacement therapy after the menopause: transdermal versus oral treatment. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 555-559.
14. Whitecroft SI, Crook D, Marsch MS et al. Long-term effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on serum lipids and lipoprotein concentration. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 222-226.
15. Adami S, Rossini M, Zamberlan N et al. Long-term effects of transdermal and oral estrogen on serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Maturitas* 1993; 17: 191-196.

16. Erenes M, Kutlay K, Kutlay M et al. Comparison of impact of oral versus transdermal estrogen on serum lipoproteins. *Fertil Steril* 1994; 61: 300-302.
17. Walsh BW, Li H, Sacks FM. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy with oral and transdermal estrogen on high density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1994; 35: 2083-2093.
18. Lemay A, Dodin S, Cedrin I et al. Phasic serum lipid excursions occur during cyclical oral conjugated estrogens but not during transdermal estradiol sequentially combined with oral medroxyprogesterone acetate. *Clin Endocrin (Oxf)* 1995; 42: 341-351.
19. Gupta S, Rymer J. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 52: 119-125.
20. Castello-Branco C, Casals E, Sanllehy C et al. Effects of progestogen on lipids, lipoproteins and apolipoproteins during transdermal estrogen replacement therapy with and without medroxyprogesterone acetate. *J Reprod Med* 1996; 41: 833-838.
21. Perrone G, Stefanutti C, Galoppi P et al. Effect of oral and transdermal hormone replacement therapy on lipid profile and Lp (A) level in menopausal women with hypercholesterolemia. *Int J Menop Stud* 1996; 41: 509-515.
22. Kroon UB, Silverstolpe G, Tenborg L. The effects of transdermal estradiol and oral conjugated estrogens on haemostasis variables. *Thromb Haemost* 1994; 71: 420-423.
23. Lindoff C, Peterson F, Lecander I et al. Transdermal estrogen replacement therapy: Beneficial effects on hemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Maturitas* 1996; 24: 43-50.
24. Foidart JM, Dombrobitz N, DeLignieres B: Urinary excretion of prostacyclin and thromboxane metabolism in postmenopausal women treated with percutaneous estradiol or conjugated estrogens. En: Dusitsin N, Notelovitz M (Eds.): *Physiological Hormone Replacement Therapy*. Canforth UK, 1990, Parthenon.
25. Viinika L, Olpana A, Pvolakka J et al. Different effects of oral and transdermal hormonal replacement therapy on prostacyclin and thromboxane A2. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 104-107.

ALIVIO DE LOS SINTOMAS, PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS; VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA VIA TRANSDERMICA

Introducción

Tradicionalmente los estrógenos usados en la terapia hormonal de reemplazo (THR) han sido dados por vía oral, y los diferentes estudios en el mundo han podido evaluar sus beneficios en el mejoramiento de los síntomas climatéricos, aparato cardiovascular y hueso, así como sus efectos secundarios sobre los cálculos y triglicéridos¹. La introducción de otras formas terapéuticas se inicia con el desarrollo por parte de laboratorios CIBA Pharmaceutical, Sumit NJ, del sistema transdérmico para los estrógenos (TTS) en 1982. Estos primeros parches se desarrollaron en una matriz donde el 17-b-estradiol se encontraba en un medio alcohólico y una membrana con microporos que controlaba su liberación, recomendándose una aplicación dos veces por semana. Posteriormente, se mejora esta forma farmacéutica utilizando una

matriz más delgada, monolítica, en un medio no alcohólico, y un nuevo adherente como la bentonita, mejorando la absorción, adherencia y con menos irritación local, de Laboratorio Cilag de Suiza (System, Menorest), llamados los parches de la segunda generación³. Ingresan recientemente dos nuevas formas farmacéuticas de aplicación del 17-b-estradiol. Una desarrollada en Argentina a través de los Laboratorios Wyeth-Ayerst International y Ciba Pharmaceutical Company (Climaderm)⁴ y la otra por los laboratorios Berlex, Wayne, NJ de los Estados Unidos (Climara-Lindisc)⁵, donde el reservorio se encuentra en una base de poliéster-polietileno.

Las diferentes características de estas formas terapéuticas transdérmicas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de las diferentes generaciones de parches transdérmicos

	Reservorio Membrana limitante	Monolítico 2 Generación	Monolítico 3 Generación
Composición	Alcohol	Bentonita	Poliétileno Poliéster
Adhesivo	Anular	100% Superficie	100% Superficie
Incremento	Volátil	Fijo	Fijo
Permeación			
Membrana Limitante	Si	No	No
Niveles plasmáticos	Fluctuantes	Fluctuantes	Constantes
Recambio	72-92 horas	72-92 horas	168 horas
Desprendimiento	15%	10-5%	5-3%
Aspecto	Opaco	Transparente	Translúcido
Area activa	10 cm	16 cm	15 cm

Efectividad de la vía transdérmica en el síndrome climatérico

Oleadas de Calor: Se sabe que al llegar la menopausia los niveles de estrona (E1) y estradiol (E2) disminuyen a valores de 30-70 ng/L y 5-20 ng/l respectivamente, cuando en fase folicular oscilaban entre 170-200 y 200-400 ng/L. Cuando dicha concentración de estradiol se encuentra por debajo de 30-20 ng/L aparecen el cortejo de síntomas descrito en el síndrome climatérico, que incluye oleadas de calor, resequedad de piel y mucosas, trastornos del comportamiento como irritabilidad, depresión, angustia, artralgias, disminución de la libido y modificaciones en el aparato genito-urinario. Tanto la vía oral como la Transdérmica han mostrado efectividad en disminuir en un

50% las oleadas de calor después de 3 semanas de tratamiento cuando los niveles de estradiol están por encima de 60 pg/ml, y cesan completamente cuando están por encima de 122 pg/ml, confirmado por análisis estadístico de regresión lineal⁶. Otros autores han encontrado que no sólo disminuye las oleadas de calor después de tres meses, sino que mejora las alteraciones del sueño, la ansiedad y la irritabilidad. Erkola y col, en un estudio abierto multicéntrico en 249 mujeres finlandesas después de 6 meses de tratamiento, las oleadas de calor disminuyeron de 85% a 5.7%⁷. - **Atrofia Urogenital:** La segunda causa como

motivo de consulta es la resequeidad vaginal y molestias al orinar debido a la atrofia de este tejido. La vía transdérmica a dosis de 50ug ha mostrado ser útil en la primera semana de uso. Algunas mujeres necesitan aumentar la dosis a 100 ug o la ayuda con aplicación local⁸. Los estudios comparativos con la vía oral no han mostrado diferencia significativa y la citología vaginal funcional es un buen método de seguimiento en la respuesta terapéutica.

- Síntesis proteica hepática: El que el estradiol en la vía transdérmica pase a la circulación general evitando el primer paso hepático, los efectos sobre las diferentes globulinas transportadoras no se modifican como: los sustratos de renina, globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), globulina unida a la tiroxina (TBG) y la globulina unida al cor-

tisol (CBG)⁹. Estos datos permiten afirmar que esta vía no altera los patrones de tensión arterial y las hormonas podrán viajar en su forma libre.

- Tensión arterial: Inicialmente las primeras investigaciones mostraban que no modificaban la T.Arterial; con estudios a largo plazo se ha visto una disminución tanto de la TA. sistólica como diastólica, con o sin acetato de medroxiprogesterona¹⁰⁻¹¹.

- Hidratos de carbono: Al comparar la respuesta al test de glucosa después de 3 meses de tratamiento con 50 ug TTS y estrógenos conjugados, se evidencia una disminución de los niveles de insulina en ayunas y un incremento del péptido C con la vía transdérmica y no con la vía oral. Estos datos demuestran que aumentan la depuración de insulina a nivel hepático¹² y una mayor excreción a nivel renal¹³.

Tabla 2. Porcentaje de cambio de las fracciones lipídicas en un estudio comparativo vía oral Vs. transdérmico*

	VE2+ NETA Oral	TTS + MPA Valor de P	Transdérmico	Valor de P
COLESTEROL				
HDL2	< 17	<0.001	< 6	p <0.05
HDL3	sin cambio			
HDL2b	<30	<0.001		
HDL2a	<26	<0.001		
HDL3a	<15	<0.001	< 14	p < 0.01
HDL3b			< 12	p<0.01
HDL3c			< 17	p < 0.01
TRIGLICERIDOS				
Apo AI	< 5	< 0.05	sin cambio	
Apo AII	sin cambio	< 8	p <0.001	
Lp AI	sin cambio	< 8	p < 0.001	
Lp AII	sin cambio	< 5	p < 0.05	
Lipasa Hepática	< 12%	p < 0. 05	sin cambio	
Proteína transportadora ésteres de colesterol	sin cambio	sin cambio		

- Lípidos: inicialmente y a corto plazo (3 meses) la vía transdérmica no modifica los parámetros lipídicos, sin embargo, en estudios a largo plazo (48 meses) se observa una disminución de la LDL sin modificación ni en las HDL ni en los triglicéridos¹⁰. Un estudio reciente en 60 mujeres postmenopáusicas durante 12 meses, compara la vía oral (Valetrato de E2+Noretisterona (NETA) vs (TTS50 + MPA10 mg cíclico) y su efecto sobre las fracciones lipídicas¹⁴ tabla 2, y evidencia múltiples cambios en las subfracciones lipídicas donde se creía que la vía transdérmica no las modificaba.

- Factores de coagulación: dados los pocos efectos sobre las proteínas hepáticas, la vía transdérmica no modifica los

factores de coagulación como Antitrombina III, Fibrinopéptido A ni el fibrinógeno de alto peso molecular. Sin embargo, un estudio comparativo por vía oral (estrógenos conjugados n= 9 vs TTS 50 n= 13) evaluando diferentes parámetros de coagulación durante 3 meses, demuestra que la TTS50 aumenta el fibrinopéptido A significativamente (p<0.001) con disminución de la Proteína C (p<0.05), sin cambios en la función plaquetario ni en la actividad fibrinolítica¹⁵.

- Metabolismo óseo: La pérdida de hueso después de la menopausia se ha calculado en 1% por año. La evaluación disponible se ha realizado sobre los marcadores de formación

Tabla 6. Relación calcio-creatinina urinaria (nmol-nmol)

Meses	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Valor P
0	0.15+0.07	0.16+0.07	0.16+0.06	0.683
2	0.15+0.07	0.17+0.08	0.15+0.08	0.645
4	0.17+0.07	0.16+0.10	0.14+0.05	0.528
6	0.15+0.07	0.15+0.05	0.12+0.06	0.313
8	0.15+0.08	0.16+0.07	0.14+0.08	0.722

osteocalcina sérica, fosfatasa específica para hueso, propéptido colágeno I), de resorción (hidroxiprolina, piridinolina urinarias y fosfatasa tartrato resistente). En el comportamiento del metabolismo óseo se ha tenido en cuenta la relación Calcio/creatinina urinaria o OH-Prolina piridinolina /creatinina urinaria, los que disminuyen a medida que pasa la edad. Como métodos de mayor sensibilidad y especificidad han sido útiles las mediciones radiológicas por densitometría de Rx, de fotón simple o fotón dual¹⁶. Los estudios comparativos abiertos, aleatorizados, doble ciego o contra placebo han demostrado un aumento entre 1.5%-2.5% de cambios en la densidad mineral ósea a nivel lumbar y de fémur, con disminución de la relación calcio/creatinina urinaria o hidroxiprolina/creatinina urinaria¹⁷⁻¹⁸. Otros por el contrario no han evidenciado cambios ni en la fosfatasa alcalina ni en los parámetros urinarios⁹. Recientemente, un estudio comparativo entre la vía transcutánea (gel), y la transdérmica a dosis TTS25-TTS50 en 44 mujeres postmenopáusicas menores de 67 años y 27 mayores de 67 años, durante 2 años, mostró su protección sobre la masa ósea, y las principales modificaciones se hallaron en el procolágeno tipo 1 que disminuyó al año de tratamiento con modificaciones variables en el procolágeno tipo III. Los niveles de estradiol alcanzados en ambas preparaciones oscilaron en los 83.8 pmol/119.

- Endometrio: Hay evidencia que dosis de TTS 50 produce proliferación a nivel endometrial. La recomendación del uso de un progestágeno en forma cíclica (MPA 5mg, NETA 1 mg, Medrogestone 5mg) reduce la hiperplasia de un 42% al 4%. En forma cíclica, la hemorragia se presenta en un 66.3%²⁰.

- Experiencia en Colombia. Existen dos estudios, uno como parte de un ensayo multicéntrico y aleatorizado, donde se compara: n=8, TSS50+MPA 5mg continuo VS n=11, NTTS (climaderm +MPA 5mg continuo) en mujeres postmenopáusicas durante un año. Se evaluaron los principales síntomas y paraclínicamente química sanguínea, perfil lipídico y evaluación del metabolismo óseo, demostrándose a pesar del nú-

mero pequeño de casos una disminución de las oleadas de calor en 50% a los 3 meses, una mejoría significativa en la citología vaginal funcional, una tendencia a disminuir el colesterol total, sin modificaciones en las HDL, LDL ni triglicéridos. En el metabolismo óseo existe una tendencia a disminuir la fosfatasa alcalina y aumenta la D-oxipiridinolina sin ser significativa. La densitometría mostró un aumento significativo en la densidad mineral ósea con ambos regímenes a nivel lumbar, trocánter y fémur. La biopsia endometrial no se modificó en los cambios proliferativos encontrados inicialmente²¹.

El otro estudio se encuentra en ejecución, multicéntrico, abierto, con una nueva matriz NTTS (menorest), donde se evalúa la aceptabilidad y comportamiento de algunos síntomas en mujeres postmenopáusicas.

Ventajas y desventajas

Las ventajas de la vía transdérmica se desprenden de su mecanismo de acción, al evitar el primer paso hepático influye sobre todo los procesos metabólicos: es el estrógeno natural, mínima dosis, mantiene niveles E2/E1 más estables que la vía oral, sin molestias gástricas, no incrementa los cálculos vesiculares, ni el sustrato renina -angiotensina y la aceptación es buena¹. Como desventaja, se anota tensión mamaria, hemorragia vaginal más en los tratamientos cíclicos (66%) que en los continuos (15%), con un promedio de 20% según el parche de I generación (IG) o de tercera generación (3G). La irritación local oscila en un 5-15% de acuerdo a la generación del parche²²⁻²³ Tabla 3.

El precio de esta forma terapéutica es alto en los diferentes países y en nuestro medio oscila entre \$ 30.000 y \$ 52.000/mes, por lo que sólo puede ser adquirido por una parte de la población productiva del país.

BIBLIOGRAFIA

1. Nachtigall L. Emerging delivery systems for estrogen replacement: aspects of transdermal and oral delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 993-997.
2. Sitruk-Ware R. Innovative technology for hormonal replacement therapy. *Maturitas* 1988; 10: 79-81.
3. System, Menorest.
4. Baracat E, Haidar M, Castelo A. et al. Comparative bioavailability study of an once-a-week matrix versus a twice-a-week reservoir transdermal estradiol delivery systems in postmenopausal women. *Maturitas* 1996; 23: 285-291.
5. Gorden SF. Clinical experience with a seven-day estradiol transdermal system for estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 998-1004.
6. Steingold KA, Laufer Y, Chetkowski RJ et al. Treatment of hot flashes with transdermal estradiol administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 627-632.
7. Erkkola R, Hollma P, Jarvi T et al. Transdermal oestrogen replacement therapy in a finnish population. *Maturitas* 1991; 13: 275-281.
8. Padwich MI, Endacott J, Whitehead MI. Efficacy, acceptability and metabolic effects of transdermal estradiol in the management of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 1085-1091.
9. Selby PT, McGarrigle HHG, Peacock M. Comparison of the effects of oral and transdermal oestradiol administration on oestrogen metabolism, protein synthesis, gonadotrophin release, bone turnover and climateric symptoms in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1989; 30: 214-249.
10. Pang SC, Greendale GA, Cedars MI, et al. Long-term effects of transdermal estradiol with and without medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 1993; 59: 76-82.
11. Akkad AA, Hallingan AW, Abrams K et al. Differing response in blood pressure over 24 hours in normotensive women receiving oral or transdermal estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 97-103.
12. Cagnacci A, Soldani R, Camero PL et al. Effects of low doses of transdermal 17-b-estradiol on carbohydrate metabolism in post-menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1396-1440.
13. Mueck AO, Seeger H, Armbruster FP et al. Urinary excretion of insulin after estradiol treatment of postmenopausal women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997; 24: 11-13.
14. Tilly-Klesi M, Karl J, Pyorala T et al. Responses of HDL subclasses, Lp (A-I) and Lp (A-I: A-II) levels and lipolytic enzymes activities to continuous oral estrogen-progestin and transdermal estrogen with cyclic progestin regimens in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 1997; 129: 249-259.
15. Pinto S, Bruni V, Rosati D et al. Effects of estrogen replacement therapy on thrombin generation. *Thromb Res* 1997; 85: 185-193.
16. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocrin Review* 1996; 17: 333-369.
17. Stevenson JC, Cust MP, Gangar KF et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy on bone density in spine and proximal femur in postmenopausal women. *Lancet* 1990; 336: 265-269.
18. Field CS, Ory SJ, Wahner HW et al. Preventive effects of transdermal 17b-estradiol on osteoporotic changes after surgical menopause: a two-year placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 114-121.
19. Sharp CA, Evans SF, Ristelli L et al. Effects of low and conventional dose transcutaneous HRT over 2 years on bone metabolism in younger and older postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 763-771.
20. Clisham PR, Celdars MI, Greendale J et al. Long-term transdermal estradiol therapy: effects on endometrial histology and bleeding patterns. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 196-201.
21. Onatra W, Sánchez J. Evaluación abierta, aleatoria de la eficacia y seguridad de una nueva matriz (NTTS - Climaderm) una vez por semana vs TTS50, dos veces por semana como terapia hormonal de reemplazo en mujeres postmenopáusicas. Informe preliminar. (En prensa, Rev Col Men).
23. McCarthy T, Dramusic V, Ratnam S. Use of two types of estradiol-releasing skin patches for menopausal patients in a tropical climate. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 2005-2010.
24. Baracat E, Yamada S, Haidar M et al. Evaluation of skin tolerability in patients on a 7 day regimen of a new matrix transdermal estradiol delivery system an open label study. *Curr Ther Res* 1997; 58: 417-427.

EFFECTOS DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Orlando J. Figueroa Gómez*

La expectativa de vida de la mujer en el siglo actual, se ha incrementado considerablemente en los países occidentales, con un promedio de 60 a 80 años; sin embargo, el promedio de edad de la menopausia no ha variado, permaneciendo alrededor de los 50 años. Esto ha llevado a un incremento en los años que vive la mujer en la etapa postmenopáusica (aproximadamente un tercio de su vida).

Se estima que en un país desarrollado como Estados Unidos en el año 2020, veinte millones de mujeres estarán en edad menopáusica 1.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en la mujer en la edad postmenopáusica en los países occidentales desarrollados 2 y es la enfermedad coronaria específicamente la responsable de un 50% de dichas muertes; por lo que una mujer de 50-60 años tiene una probabilidad de muerte por cardiopatía isquémica de uno en cuatro (25%) comparado con un riesgo de 4% para el cáncer de mama, 2.5% por fracturas osteoporóticas y 2% por neoplasias del tracto genital 3-4.

Hay un amplio consenso, soportado por estudios epidemiológicos, que las mujeres tienen una protección relativa contra la enfermedad coronaria aterosclerótica durante su vida reproductiva. La premisa es que las hormonas ováricas le confieren esta protección, con pérdida de la misma después de la menopausia y un incremento concomitante de la mortalidad por enfermedad coronaria, la cual se iguala a la del sexo masculino entre los 60-70 años y luego la supera (70-80 años) 5.

De nuevo la evidencia epidemiológica ha mostrado una reducción del 50% del riesgo de enfermedad cardiovascular en la mujer postmenopáusica que recibe terapia sustitutiva con estrógenos 6.

Varios factores metabólicos interrelacionados entre sí incrementan el riesgo de aterosclerosis, entre los más importantes tenemos: el metabolismo de los carbohidratos, de los lípidos y factores hemostáticos, todos estos pueden ser modificados con la terapia de reemplazo hormonal 7. La deficiencia estrogénica en la edad de la menopausia es factor causal de una serie de efectos metabólicos (factores de riesgo) que incrementan la probabilidad de enfermedad coronaria. Dentro de los cuales se describen: elevación de los niveles de colesterol y triglicéridos; disminución de los niveles de HDL y en particular la subfracción HDL2; elevación de los niveles de LDL, a predominio de LDL densas; incremento de los niveles de Apolipoproteína a; incremento de la resistencia a la insulina; disminución de la secreción y eliminación de insulina;

mayor prevalencia de distribución de grasa abdominal; alteraciones hemostáticas (incremento del Factor VII, fibrinógeno, niveles de Inhibidor del Activador del Plasminógeno: PAI-1) 8 y deterioro de la función vascular y en particular disfunción endotelial 9.

Efectos de los estrógenos sobre las arterias coronarias y vasos periféricos

Se han descrito propiedades vasoactivas de los estrógenos, como vasodilatación coronaria, de arterias cerebrales y de arterias periféricas. Además se han propuesto, diferentes mecanismos para explicar estas propiedades. Entre ellas, los estrógenos estimulan la producción de óxido nítrico a nivel endotelial por activación de la óxido-nítrico sintetasa o incremento de la vida media de liberación del óxido nítrico 9.

La administración intracoronaria de 17 beta estradiol a mujeres postmenopáusicas con aterosclerosis coronaria produce un incremento en el flujo coronario, mediado por acetilcolina (potenciación de la vasodilatación dependiente del endotelio) 10. Collins y colaboradores demostraron reversión de la disfunción endotelial (vasoconstricción inducida por acetilcolina) en mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria, no así, en hombres de la misma edad y con igual extensión de enfermedad coronaria 11. Similares efectos vasodilatadores han sido descritos en arterias periféricas 12.

Existe evidencia clínica de mejoría de la isquemia miocárdica inducida por fármacos (stress con Dobutamina) y con el ejercicio en mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria, posterior a la administración aguda de estrógenos vía sublingual e intravenosa respectivamente 13-14.

Efectos hemostáticos de los estrógenos

Estudios en mujeres postmenopáusicas que reciben dosis convencionales de estrógenos, comúnmente estrógenos equinos conjugados (0,625 mg/día) han reportado efectos favorables sobre los factores hemostáticos implicados en los síndromes coronarios agudos: disminución de los niveles de fibrinógeno 15 y aumento de los niveles de PAI-1 16. El mecanismo probable de este efecto favorable hemostático es en parte debido a una protección de la oxidación de las LDL y reducción de los niveles de lipoproteína a plasmáticos 11.

Efectos antioxidantes de los estrógenos

Se ha acumulado evidencia que la oxidación de las LDL incrementa su potencial aterogénico y que los antioxidantes pueden reducir la severidad de la aterosclerosis. Estudios in vitro

han demostrado propiedades antioxidantes de los estrógenos, los cuales tienen similitud estructural con antioxidantes lipofílicos, como el Probuco y la Vitamina E. Los estudios de Cannon colaboradores con la administración de estradiol en las arterias braquiales de mujeres postmenopáusicas demostraron reducción de la oxidación de las LDL en sangre venosa braquial ipsilateral¹¹.

Se ha propuesto que el efecto antioxidante del estradiol se deba en parte a la liberación de sustancias antioxidantes provenientes de la pared arterial¹¹.

Efectos antiaterogénicos de los estrógenos

La insuficiencia estrogénica en la postmenopausa incrementa la morbimortalidad por enfermedad coronaria en la mujer y los estudios observacionales con terapia sustitutiva con estrógenos han demostrado reducción de la misma, lo que hace pensar en un efecto antiaterogénico de los estrógenos.

Los estudios realizados por Clarkson y colaboradores en monos hembras ooforectomizadas muestran una marcada exacerbación de la aterosclerosis con la deprivación de estrógenos, con un incremento cinco veces mayor de la captación de LDL por la pared arterial y del tamaño de las placas de ateroma (0.09 mm² Vs 0.2 mm²)⁹.

La terapia sustitutiva con estrógenos en modelos experimentales con monos, logró inhibir la progresión de la enfer-

medad coronaria demostrando el efecto antiaterogénico de los estrógenos¹⁷.

La evidencia observacional en mujeres postmenopáusicas demostró que la terapia de reemplazo estrogénica estuvo asociada con una reducción del 87% de la prevalencia de enfermedad arterial coronaria, elevación de los niveles de HDL y una relación colesterol total-HDL baja¹⁸.

Otros efectos cardiovasculares de los estrógenos

Además de los efectos descritos anteriormente, la terapia estrogénica en modelos animales y cultivos celulares ha demostrado reducir la síntesis de colágeno, elastina, la proliferación de células lisas y disminución de la agregación plaquetaria. También se ha observado potenciación de los efectos de la Prostaciclina¹¹. En estudios recientes, la administración de estrógenos en mujeres postmenopáusicas por un periodo de seis meses llevaron a una reducción del 20% de los niveles séricos de enzima convertidora de angiotensina¹⁹.

Podemos concluir, que la terapia estrogénica de reemplazo en la mujer postmenopáusica se perfila como una de las medicinas cardiovasculares más importantes y con más futuro en la prevención primaria y secundaria de la morbimortalidad cardiovascular. Serán los estudios prospectivos de intervención a largo plazo (WHI: prevención primaria; HERS: prevención secundaria) que están en curso, los que nos darán las respuestas definitivas a los interrogantes actuales.

BIBLIOGRAFIA

1. Lori Mosca et al. Cardiovascular Disease in Women. *Circulation* 1997; 96: 2468-2482.
2. Advance report of final mortality statistics, 1989. *Monthly Vital Stat Rep.* 1992; 40(suppl. 2): 1-47.
3. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Eng J Med* 1992; 326: 1406-1415.
4. Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Life time risk of hip, colles or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. *Arch Inter Med* 1989; 149: 2445-2448.
5. Langer RD, Barret-Connor. Extended hormone replacement: Who should get it, and for how long? *Geriatrics.* 1994; 49: 20-29.
6. Lobo RA. Benefits And Risks of Estrogen Replacement Therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 982-990.
7. Bailey J. HRT and Cardio-Protection: Unravelling the Tangled Web. *Eur Menopause J* 1997; 4(1): 1-4.
8. Spencer CP et al. Si there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecol Endocrinol* 1997; 11(5) : 341-355.
9. Cooke JP. Therapeutic interventions in endothelial dysfunction: endotelium as a target organ. *Clin Cardiol* 1997; 20 (suppl. 2): II-45-51.
10. Gilligan DM et al. Effects of physiological levels of estrogen on Coronary Vasomotor Function in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89: 2545-2551.
11. Guetta V, Cannon III RO. Cardiovascular effects of estrogen and lipid-lowering therapies in postmenopausal women. *Circulation* 1996; 93(10): 1928-1937.
12. Lieberman EH et al. Estrogens improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Inter Med* 1994; 121: 936-941.
13. Rosano GMC et al. Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 1993; 342: 133-136.
14. Alpaslan M et al. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1466-1471.

15. The Writing Group for the PEPI trial. Effects of Estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal woman: the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
16. Gebara OCE et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham offspring study. *Circulation* 1995; 91: 1952-1958.
17. Clarkson TB et al. Effects of Estrogen treatment on arterial wall structure and function. *Drugs* 1994; 47(suppl. 2): 42-51G.
18. Hong MK et al. *Am J Cardiol* 1992; 69(15): 175-178.
19. Prodlar AJ et al. Hormone replacement therapy and serum angiotensin-converting enzyme activity in postmenopausal women. *Lancet* 1995; 346: 89-90.

SALUD EN LA SEGUNDA MITAD DE LA VIDA DE LA MUJER: FUNCION SEXUAL

Vicente Salvatierra*

Podemos admitir que la segunda mitad de la vida de una mujer de país desarrollado empieza a los 40 años, edad en la que suele haber cumplido sus objetivos reproductores, y ha alcanzado una estabilidad psicosocial en su hogar y en el trabajo. Tiene ante sí, si su salud es buena, otros 40 años de vida y de actividad: Dentro de la actividad vital la sexualidad es un elemento no imprescindible, pero importante. En esa segunda mitad de la vida de la mujer hay un fenómeno, cuya significación está sujeta a grandes controversias, pero que es un fenómeno clave. Se trata de la menopausia. Puede verse como un proceso fisiológico o como un proceso cuasi-patológico que intensifica el envejecimiento. Desde el punto de vista de la sexualidad, ¿son el climaterio y la menopausia procesos intrínsecamente negativos, que agravan la paulatina decadencia de la vejez?

La consideración tradicional de la menopausia como el final de la feminidad y de la actividad sexual "legítima", al terminar la capacidad reproductora de la mujer, y por tanto, su "misión esencial en la vida", está actualmente completamente superada, admitiéndose que las mujeres de edad madura, después de la menopausia, pueden perfectamente mantener su interés y su capacidad sexual, exactamente igual que los hombres de su misma edad cronológica. Esta nueva actitud no debe llevar a instar a las menopáusicas a que practiquen el sexo, si no les da la gana, pero justifica la ayuda médica en aquellos casos en que la mujer desee practicarlo y se encuentre con algún problema.

Al estudiar los efectos de la menopausia sobre la sexualidad femenina debemos tener en cuenta dos hechos importantes:

1. La menopausia es un proceso que, aunque relativamente rápido dura años. No es un hecho puntual, sino un proceso en varias fases, centrado alrededor de los 50 años, con una dispersión de edad cronológica relativamente amplia. No es lo mismo que el proceso ocurra a los 45 que a los 55 años.

2. No es sólo un cambio biológico, sino una transición psicosocial, en la que los estereotipos socioculturales y las actitudes personales tienen una influencia mayor que lo puramente biológico.

Desde el punto de vista endocrino-sexual, lo que caracteriza al climaterio durante la perimenopausia es la desaparición de la progesterona con predominio relativo de los estrógenos. La progesterona inhibe la sexualidad, mientras que los estrógenos favorecen el trofismo de los órganos sexuales, su lubricación, su respuesta vasocongestiva, y posiblemente,

su sensibilidad. En la postmenopausia los estrógenos disminuyen considerablemente, pero los andrógenos se mantienen en gran parte. Hoy sabemos que los andrógenos son, tal vez, más importantes que los estrógenos para la sexualidad femenina, al menos en lo que se refiere al deseo y al interés sexual. Los cambios hormonales climatéricos, por tanto, no tienen una acción unívoca sobre la sexualidad de la mujer. Por otra parte, los cambios hormonales climatéricos no son uniformes, iguales en todas las mujeres, sino que presentan notables variaciones individuales que hacen que los trastornos funcionales varíen de unas mujeres a otras.

Estudios psicofisiológicos, mediante diversos instrumentos, han hallado un descenso de sensibilidad, de respuesta vasocongestiva, y de contractilidad orgásmica, en las mujeres postmenopáusicas, pero también han demostrado que esos descensos se compensan subjetivamente en muchas mujeres, sin deterioro del placer y de la satisfacción sexuales. Hay que distinguir cuidadosamente entre la respuesta sexual objetiva, que puede estar disminuida sin que haya insatisfacción importante (¿quién está completamente satisfecho de lo que hace y cómo se comporta?) - y un problema sexual.

Figura1. Disfunción sexual en la menopausia



El placer y la satisfacción con el sexo están condicionados por numerosos factores psicosociales, y ciertamente, por el compañero sexual, el estado de la relación conyugal, y la

calidad de las actividades sexuales previas. En la menopausia, es decisiva la actitud de la mujer hacia la misma, su condicionamiento sociocultural y mediático, su historia anterior, y también, numerosas circunstancias estresantes que se acumulan hacia los 50 años, después de 20-30 años de vida familiar como la marcha de los hijos, el estado de los padres, las perspectivas económicas y de trabajo, etc. Diversos trabajos en población general demuestran la importancia de la “anticipación que hace la mujer de los posibles efectos negativos de la menopausia” (AVIS y al. 1997). El miedo es más importante que la realidad. Este miedo se basa en cogniciones de origen socio-cultural, y es mucho mayor en mujeres de bajo nivel educativo. La anticipación neurótica de que la menopausia conlleva pérdida de capacidad sexual, tiene mayor efecto patógeno que los cambios hormonales.

Encuestas en poblaciones no seleccionadas, representativas de la población general, demuestran que la “disfunción sexual” es frecuente a todas las edades, y se intensifica a partir de los 45-50 años (HAWTON y al. 1994, GARRATT y al. 1995, HUERTA y al. 1995). Un estudio muy citado es el de OSBORN y al. (1988) en mujeres de población general no seleccionada en Inglaterra. En el mismo se distingue entre los síntomas negativos de sexualidad, y la apreciación de los mismos por la pareja como problema. Mediante un cuestionario sencillo, una disfunción operativa se detectó en el 51% de mujeres de 50-54 años, independientemente de la menopausia, una prevalencia superior a la de mujeres más jóvenes, y también a la de mujeres de 55-59 años, que fue del 48%. Cuatro tipos fundamentales de disfunción: pérdida de interés (29%), anorgasmia (22%), dispareunia (17%) y sequedad vaginal (26%). Algunas mujeres tenían dos o más trastornos. Sin embargo, la disfunción no debe asimilarse a un trastorno clínico-patológico, ya que únicamente el 10% de las encuestadas consideraron que padecían un problema sexual. En estos casos problemáticos se asoció con frecuencia neuroticismo, enfermedad psiquiátrica y/o disarmonía conyugal.

Estudios longitudinales de la evolución de la sexualidad, en población general, a lo largo del proceso menopáusico, con períodos de seguimiento de 6-12 años, no muestran un deterioro significativo del interés y la satisfacción sexual asociado a la menopausia (HUNTER 1992, KÖSTER y GARDE 1993, AVIS y al. 1997), o en todo caso, un deterioro poco acentuado y parcial (HALLSTROM 1977, McCOY y DAVIDSON 1985). La situación es muy distinta cuando se atiende a una población clínica, esto es, mujeres que acuden con quejas y síntomas, a los médicos y a las consultas. Se trata de una población seleccionada, en la que, con gran frecuencia hay problemas sexuales y de relación.

Es importante destacar que, si hay un problema sexual, en la mitad de los casos, afecta a ambos miembros de la pareja. La impotencia, o al menos, la inapetencia sexual masculina, es muy frecuente, y en muchas ocasiones es causa, o consecuencia, del trastorno de la mujer. Para aquilatar la situación,

y concretamente, el papel de la menopausia, conviene realizar una exploración ginecológica, con la valoración del estado de los genitales externos, mediante el índice de atrofia vulvovaginal de LEI-BLUM, por ejemplo. Si hay atrofia vulvovaginal, con un índice menor de 10-11, existe, por un lado, un efecto de carencia hormonal, y por otro, una frecuencia coital disminuida. Hay que preguntar por la potencia del esposo, y por el número de coitos. Si es menor de 1 al mes, la situación es grave. Puede precisarse más exactamente si hay carencia estrogénica tomando un frotis citológico vaginal: si hay más del 10% de células basales, la acción estrogénica sobre la mucosa vaginal es deficiente. Si no existe atrofia vulvovaginal, es dudoso que haya una carencia estrogénica, y el problema es, muy probablemente, de origen psicológico.

Figura 2. cuestionario de relaciones sexuales (osborn et al. 1988)

1_ ¿ Cuántas veces ha tenido relaciones sexuales en los últimos tres meses? mas de 1 vez a la semana, cada 2-3 semanas, alguna vez, nunca.
2_ ¿ Cuándo tuvo esas relaciones, en qué proporción las encontró agradables? siempre, más de la mitad de veces, la mitad de veces, menos de la mitas, nunca
3_ ¿ Llegó a menudo al orgasmo en esas relaciones? siempre, más de la mitad de veces, la mitad de veces, menos de la mitas, nunca
4_ ¿ Ha tenido dificultades, como dolor, irritación o estrechez, en esas relaciones? nunca, algunas veces, con frecuencia, casi siempre siempre
5_ ¿ Padece de sequedad vaginal? Si No si padece, ¿ Le dificulta la relación sexual? Si No
6_ ¿ Las menstruaciones exesivas y prolongadas, o a desatiempo, le han impedido alguna vez la relación sexual en los últimos tres meses? Si No
7_ ¿ Ha notado algún cambio en su apetencia sexual en el último año?
8_ ¿ Tiene su marido, o compañero, alguna dificultad o problema sexual? ¿Cuál?
9_ ¿ Hay algún conflicto entre su marido y Ud que dificulte las relaciones sexuales? ¿Cuál?
10_ ¿ Está ud satisfecha, en general, con sus relaciones sexuales? muy satisfecha, bastante satisfecha, sin problema, poco satisfecha, muy insatisfecha
11_ ¿ Considera ud que tiene problemas sexuales? Si No
12_ ¿ si hubiera alguna para tales problemas, le gustaría utilizarla? Si No

Figura 3. índice de atrofia vulvovaginal de LEIBLUM y al. (1983).

	1	2	3
Elasticidad y turgencia de la piel	escasa	mediana	buena
Vello pubiano	ralo	normal	
Labios mayores	atróficos	llenos	
Introito	No cabe un dedo	Un dedo	Dos dedos
Mucosa vaginal	Delgada	Lisa	Rugosa
Longitud vaginal	Acortada	Normal	

El índice varía entre un mínimo de 6 (atrofia marcada) y un máximo de 15 (ausencia de atrofia).

Figura 4. acciones basicas de las hormonas sexuales sobre la sexualidad

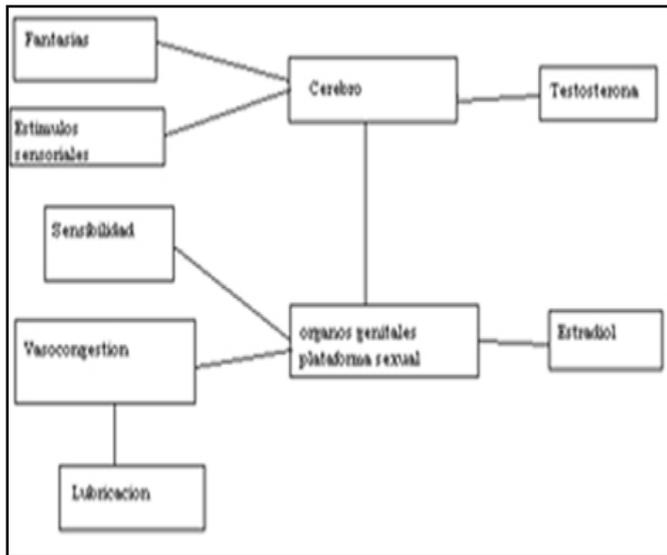
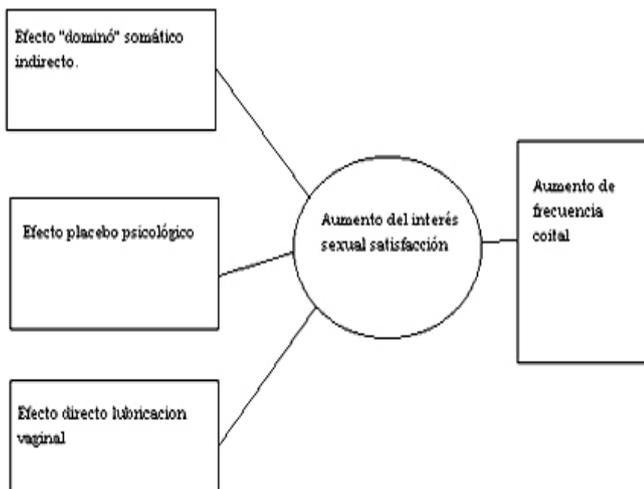


Figura 5. posibles acciones del tratamiento hormonal substitutivo sobre la sexualidad postmenopáusica



El tratamiento hormonal substitutivo (THS) con estrógenos (estradiol), puede ayudar en muchos casos de disfunción sexual, sobre todo cuando hay quejas de dispareunia y

sequedad vaginal, asociadas a trastornos vasomotores, fatiga e insomnio (WALLING y al. 1990). El mecanismo de acción del THS es complejo: junto a la acción hormonal directa sobre la lubricación vaginal, actúa un efecto psicológico, de placebo, y el efecto indirecto, de "dominó", por la mejoría sintomática general. Consecutivamente al aumento de satisfacción sexual, o al menos, a la atenuación de las molestias, puede mejorar el deseo, y con ello la frecuencia coital que, a su vez puede incrementar la autoestima de la mujer, y su respuesta sexual. Sin embargo, el THS tiene sus límites. Sería arriesgado prescribir un THS exclusivamente por inapetencia o insatisfacción sexual.

En la mayoría de casos de problemas sexuales en la pareja, el médico general, el ginecólogo o la enfermera, pueden dar una información exacta y consejos útiles, y en último grado, remitir el caso a un sexólogo experimentado. Los buenos resultados referidos por algunos autores como STUDD, BURGER y otros, en casos de pérdida de "libido" mediante implantes hormonales, de estradiol y testosterona, se han conseguido con dosis muy altas, farmacológicas, en mujeres muy motivadas y adocrinadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Avis NE, Stellato RK, Crawford SL y al. Transmenopausal changes in sexual activity. *Menopause* 1997; 4: 273.
2. Garratt AM, Torgerson DJ, Wyness I y al. Measuring sexual functioning in premenopausal women. *Brit. J. Obstet Gynecol.* 102: 311-316.
3. Hallstrom T. Sexualidad en el climaterio. *Obstet Gynecol. (Temas actuales).* 1977; 4: 231-243.
4. Hawton K, Gath D. y Day A. Sexual function in a community sample of middle, aged women with partners: effects of age, mental, socio-economic, psychiatric, gynecological and menopausal factors. *Arch Sex Behav* 1994; 23: 375-395.
5. Huerta R, Mena A, Malacara JM y al. Symptoms at perimenopausal period: its association with attitudes toward sexuality, life-style, family functions, and FSH levels. *Psychoneuro-endocrinology* 1995; 20: 135-148.
6. Hunter MS. Emotional well-being, sexual behaviour and hormonal replacement therapy. *Maturitas* 1990; 12: 299-314.
7. Koster A. y Garde K. Sexual desire and menopausal development. A prospective study of Danish women born in 1936 *Maturitas* 1993; 16: 49-60.
8. Leiblum S, Bachman G, Kemmann E y al. Vaginal atrophy in the postmenopausal women: the importance of sexual activity and hormones. *JAMA* 1983; 2: 2195-2198.
9. McCoy NL y Davidson JM. A longitudinal study of the effects of

menopause on sexuality. *Maturitas* 1985; 7: 203-210.

10. Osborn M, Hawton K, Gath D. Sexual dysfunction among middle-aged women in the community. *Brit Med J* 1988; 296: 959-962.

11. Walling M, Andersen BL, Johnson SR. Hormonal replacement therapy for postmenopausal women: A review of sexual outcomes and related gynecologic effects. *Arch Sex Behav.* 1991; 19: 119-137.

Juan E. Blumel*

Los andrógenos han estado ligados a la idea de juventud y sexualidad desde los trabajos de Brown-Séguard en el siglo pasado. Estas hormonas, que definen la condición masculina, son también claves en la fisiología femenina y no sólo por sus efectos sobre la calidad de vida, sino que también por ser los precursores metabólicos de los estrógenos.

Los andrógenos más potentes son la testosterona, que actúa como tal en la hipófisis, hipotálamo y músculos; y la dihidrotestosterona, que deriva en su totalidad de la testosterona por acción de la 5 alfa reductasa, y actúa en los huesos y folículos pilosos. En la mujer fértil, cincuenta por ciento de la testosterona proviene de la conversión periférica y otro cincuenta, en porcentajes equivalentes de los ovarios y de las suprarrenales; al producirse la menopausia hay una disminución de su producción total debido fundamentalmente a una menor conversión periférica, por lo que el ovario incrementa su participación porcentual en la síntesis de testosterona, produciendo el 40% del total.

La androstenodiona, otro andrógeno importante, es sintetizada mayoritariamente por el ovario en la mujer fértil; tiene una acción biológica equivalente a 10 a 20% de la testosterona y por conversión periférica se convierte en testosterona y al aromatizarse ésta, en estradiol. La síntesis de androstenodiona disminuye en la postmenopausia a la décima parte y su origen, que era principalmente ovárico, pasa a ser suprarrenal; en ese período el estrógeno principal es la estrona, que proviene de la conversión periférica de la androstenodiona. Finalmente, otro esteroide androgénico que hay que mencionar es la dehidroepiandrosterona y su sulfato, que tienen actividades biológicas menores que 5% en comparación con la testosterona. Después de la menopausia la síntesis de los andrógenos ováricos y suprarrenales continuará cayendo progresivamente con la edad 1-2.

La sintomatología clínica del déficit androgénico en la mujer se ha deducido de los síntomas observados en las pacientes ooforectomizadas, las cuales por la cirugía han perdido una de las principales fuentes de producción de andrógenos. Con la suplementación estrogénica presentan mejoría de la sintomatología vasomotora y de la sequedad vaginal, pero persisten con algunos síntomas como adinamia, depresión, cefaleas y trastornos de la sexualidad, lo que ha llevado a plantear que éstos se deben al déficit de andrógenos 3.

Numerosas evidencias clínicas parecen indicarnos que los andrógenos pueden ser un arma terapéutica valiosa en la mujer postmenopáusica para mejorar los trastornos del ánimo y la sexualidad. Un meta-análisis realizado por Zweifer muestra que los andrógenos solos o combinado con estrógenos, mejoran el ánimo deprimido más de lo que lo hacen

los estrógenos 4. Igualmente, Davis encuentra que los implantes dérmicos de testosterona también mejoran más que los estrógenos la actividad sexual, la satisfacción, el placer y la frecuencia de orgasmo 5. Otro efecto importante de los andrógenos es en el metabolismo óseo. Asociados con estrógenos no cambian el positivo efecto de éstos sobre la reabsorción ósea, pero si lo hacen en la formación, aumentándola significativamente 6. Raisz observó que las mujeres que recibían estrógenos conjugados asociados con metiltestosterona tenían un aumento de los marcadores bioquímicos de formación ósea, como ser fosfatasas alcalinas óseas, osteocalcina y del péptido procolágeno C-terminal. Esto puede explicar la observación de Davis 5 que comunica que las mujeres con implantes de estrógenos y testosterona mejoran su masa ósea más rápidamente que las que reciben sólo estrógenos.

El efecto de los andrógenos sobre los lípidos es dudoso. Se ha descrito que la administración de metiltestosterona con estrógenos conjugados tiene efectos positivos sobre el perfil lipídico, en el sentido de reducir los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos, pero también tiene consecuencias negativas, como bajar el HDL-colesterol 6. Por otra parte, Wagner muestra que la metiltestosterona no afecta la mejoría que producen los estrógenos conjugados en la lipoperoxidación y en el metabolismo del LDL-colesterol en la pared arterial 7.

Las inquietudes en relación con las consecuencias cardiovasculares del uso de andrógenos se han visto reforzadas con la observación que la administración de testosterona a monjas alimentadas con una dieta rica en colesterol dobla la extensión de la aterosclerosis coronaria 8. ¿Será consecuencia de la baja del HDL?. Estas dudas deberán aclararse para poder usar con seguridad los andrógenos.

La testosterona se ha relacionado también con la diabetes no insulino-dependiente, un fuerte factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares. Se ha observado que situaciones de mayor androgenicidad, como aumento de los niveles plasmáticos de testosterona libre o la administración de anabólicos con propiedades androgénicas, aumentan la glicemia, insulinemia y la resistencia a la insulina. Sin embargo, la visión tradicional que la testosterona aumenta la resistencia a la insulina ha sido complicada por la observación que la insulina estimula la producción de andrógenos en el ovario 9.

Los efectos de los andrógenos en la coagulación parten de la observación que los hombres hipogonádicos tienen mayor riesgo de enfermedad tromboembólica e infarto, lo que se ha atribuido a la menor actividad fibrinolítica que presentan estos pacientes. En mujeres, la administración de andrógenos tiene efectos positivos 10, ya que aumenta los inhibidores

de la coagulación y disminuye los de la fibrinólisis (PAI I).

En vista que los niveles plasmáticos de dehidroepiandrosterona disminuyen con el envejecimiento y tienden a correlacionarse con un buen estado de salud ha surgido la idea de la terapia de reemplazo de este andrógeno en los ancianos. La dehidroepiandrosterona se ha vinculado con el bienestar general, las funciones cognitivas y el sistema inmune I. Sin embargo, a la fecha no hay estudios controlados a largo plazo que confirmen estas observaciones, sólo comunicaciones preliminares, por lo que esta modalidad de terapia de reemplazo androgénica permanece aún en el campo de la investigación.

El uso de andrógenos en la mujer tiene efectos adversos¹² como hirsutismo, acné, cambios del tono de la voz y alopecia. Todos estos efectos virilizantes son dosis y duración dependiente y así una dosis de metiltestosterona de 10 mg día usada por más de seis meses producirá estos efectos secundarios, los cuales desaparecerán al suspender el fármaco.

En relación con la toxicidad hepática, con las dosis habituales, estas complicaciones son extremadamente raras y van a depender de susceptibilidades individuales. Tampoco se han descrito cambios en la presión arterial en las mujeres con terapia de andrógenos. Un potencial efecto adverso podría ser el aumento del riesgo de cáncer de mama, originado por una acción indirecta del andrógeno, al aumentar la cantidad de estrógeno biodisponible¹³. En general, el uso de andrógenos solos o en combinación con estrógenos es bien tolerado y los efectos adversos severos sólo se asocian con dosis suprafisiológicas en varones, y no son aplicables a las bajas dosis usadas en mujeres postmenopáusicas.

Podríamos concluir que, comparados con los estrógenos solos, la terapia de andrógenos y estrógenos mejora la sensación de bienestar; el ánimo, aumenta la libido y protege contra la osteoporosis. El principal efecto adverso es la virilización, que se puede evitar usando dosis bajas y por períodos cortos. Se desconocen los efectos cardiovasculares en el largo plazo.

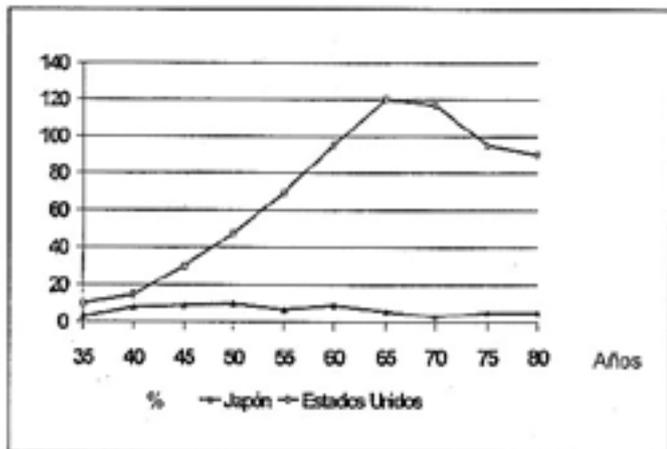
BIBLIOGRAFIA

1. Adashi E. The climacteric ovary: an androgen-producing gland. En *Reproductive endocrinology, surgery and technology*. Vol 2, 1996. Lippincot-Raven. New York.
2. Goldfien A, Scott M. Ovaries. En *Basic and clinical endocrinology*. 1991. Appleton & Lange, California.
3. Sands R, Studd J. Exogenous androgens in postmenopausal women. *Am J Med* 1995; 98: 76s-79s.
4. Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22(3): 189-212.
5. Davis SR, McCloud P, Strauss BJ, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 1995; 21(3): 227-236.
6. Raisz LG, Wiita B, Artis A, Bowen A, Schwartz S, Trahiotis M, Shoukri K, Smith J. Comparison of the effects of estrogen alone and estrogen plus androgen on biochemical markers of bone formation and resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(1): 37-43.
7. Wagner JD, Zhang L, Williams JK, Register TC, Ackerman DM, Wiita B, Clarkson TB, Adams MR. Esterified estrogens with and without methyltestosterone decrease arterial LDL metabolism in cynomolgus monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(12): 1473-1480.
8. Adams MR, Williams JK, Kaplan JR. Effects of androgens on coronary artery atherosclerosis and atherosclerosis-related impairment of vascular responsiveness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(5): 562-570.
9. Haffner SM. Sex hormone-binding protein, hyperinsulinemia, insulin resistance and noninsulin-dependent diabetes. *Horm Res* 1996; 45(3-5): 233-237.
10. Winkler UH. Effects of androgens on haemostasis. *Maturitas* 1996; 24(3): 147-155.
11. Khorram O. Dhea: a hormone with multiple effects. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996; 8(5): 351-354.
12. Gelfand MM, Wiita B. Androgen and estrogen-androgen hormone replacement therapy: a review of the safety literature, 1941 to 1996. *Clin Ther* May-Jun 1997; 19(3): 383-404.
13. Zeleniuch-Jacquotte A, Bruning PF, Bonfrer JM, Koenig KL, Shore RE, Kim MY, Pasternack BS, Toniolo P. Relation of serum levels of testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate to risk of breast cancer in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1997; 145(11): 1030-1038.

ACERCAMIENTO PSEUDOHORMONAL FITOESTROGENOS

Magdalena Duran Jordan

Figura 1. Incidencia De Cancer De Endometrio En Estados Unidos Y Japon

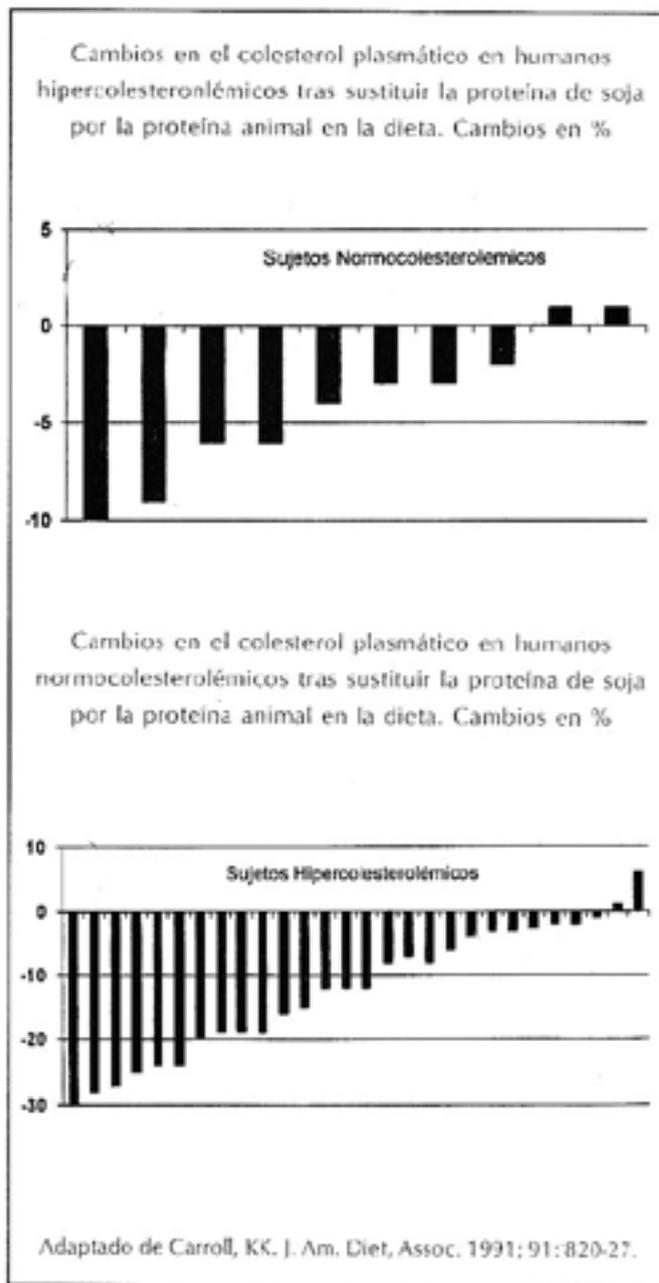


Los fitoestrógenos son sustancias de origen vegetal que tienen una acción estrogénica débil y una vida media muy corta. Constituyen un tema de creciente interés desde que se publicaron los primeros estudios epidemiológicos en los que se vinculaba el consumo de soja de las mujeres orientales con variaciones en el ciclo menstrual y ausencia de los trastornos típicos del climaterio como las sofocaciones. Se observó también un efecto protector de estas sustancias disminuyendo el riesgo de cáncer de mama y otros tipos de cánceres hormono-dependientes, el cáncer de ovario, endometrio, próstata y colon. Disminuirían la aterogénesis y también se les atribuyen propiedades antivíricas, antibacterianas, antihipertensivas y antiinflamatorias entre otras. Esto explica que los fitoestrógenos son al menos parte de la razón por la cual los vegetarianos y la población asiática tienen un índice menor de cáncer y enfermedades coronarias. Las isoflavonas son la clase más potente de fitoestrógenos y son casi exclusivas de las legumbres, las judías de soja y otros productos de soja.

Efectos clínicos de los fitoestrógenos

I. Síntomas de la menopausia: Es sabido que el síntoma más común del climaterio son las sofocaciones. La incidencia varía en las mujeres menopáusicas en Europa, afectando a un 70-80%, en Malasia un 57% y de un 18 a un 14% en la China y Singapur respectivamente. En estos países existe una diferencia significativa en cuanto al consumo de soja.

Figura 1. Cambios en el colesterol plasmático en humanos hipercolesterolemicos tras sustituir la proteína de soja por la proteína animal en la dieta. Cambios en el %.



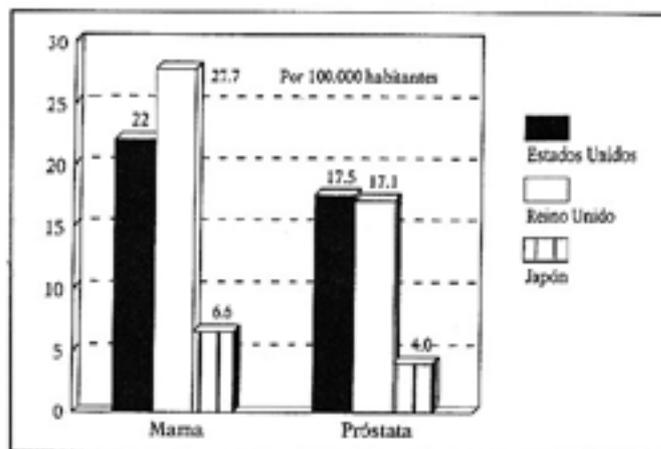
2. Enfermedades cardiovasculares: Es sabido que los estrógenos reducen el riesgo de las enfermedades cardiovasculares. La menor incidencia de estas enfermedades en países asiáticos comparada con los occidentales sugiere que los fitoestrógenos son cardioprotectores. Aunque hasta la fecha hay pocos estudios publicados, todo indica según sus resultados que el consumo en la dieta de isoflavonas estrogénicas de la soja (de estructura similar al estradiol), a una dosis de 20 a 100 mg/día tiene efectos cardioprotectores al disminuir el colesterol LDL (figura 2).

3. Osteoporosis: Hay una evidencia clara que las isoflavonas pueden prevenir la pérdida de masa ósea. Un isoflavonoide sintético, la ipriflavona, utilizado en el tratamiento de la osteoporosis en países como Hungría o Italia, inhibe la reabsorción de hueso actuando directamente sobre las células precursoras de los osteoclastos.

4. Fitoestrogenos y cáncer de mama: Existe una menor incidencia de cáncer de mama en países orientales y del este de Europa, comparada con la mayor incidencia en países occidentales (figura 3). Ya hemos dicho que en estos países el consumo de fitoestrógenos en la dieta es muy elevado. Hirayama en un trabajo publicado en 1986 siguió a 142.875 mujeres durante 17 años, observando una relación entre la dieta rica en soja y un menor cáncer de mama. Cuando estas mujeres emigran a países occidentales, si mantienen su dieta tradicional no incrementan el riesgo de padecer cáncer mientras que sí aumenta el riesgo si adoptan las dietas occidentales.

5. Otros cánceres: Se ha postulado un papel de protección entre la dieta rica en fibra y la patogénesis del cáncer de colon. Los estudios sobre la incidencia de cáncer de colon y consumo de productos de soja, se hacen también extensibles al cáncer de recto.

Figura 3
Tasa de muerte de cáncer de mama y próstata en Estados Unidos, Reino Unido y Japón



Conclusión

Los efectos beneficiosos de los fitoestrógenos están bien documentados y muchas pacientes a las que debamos someter por mucho tiempo a una THS se beneficiarían alternando el tratamiento tradicional con estas sustancias y por tanto los factores de riesgo disminuirían.

Simmons A, Simpson DE, O'Doherty MJ, Barrington S, Coakley AK, Hospitales de Kent y Canterbury, Canterbury, UK y otros dos centros. Osteoporosis Int 1997; 7: 200-6. 2.497 mujeres consecutivas con edad de 22 a 90 años tuvieron escanografías de L2 a L4 y la mayoría de fémur utilizando un equipo Norland X R-26 Mark II. Se utilizaron dos técnicas de estandarización: una del Comité

EFFECTOS DE LAS PROSTAGLANDINAS SOBRE LOS PRECURSORES OSTEOCLASTICOS HEMATOPYETICOS EN HUMANOS

Roux S, Pichaud F, Quinn J, Lalande A, Morieux C, Julliene A, de Vernejoul M-C, Hop Laribosiére, París, Francia; Hospital Nuffiel, Oxford UK. *Endocrinology* 1997; 138: 1476-82.

En presencia de 1,25 (OH)₂D₃ cultivos de monocitos de sangre de cordón se diferencian para formar macrófagos y células multinucleadas que semejan osteoclastos. Roux y colaboradores observaron que la administración conjunta de PGE₂ reducía el número de células multinucleadas y la proliferación de monocitos en los cultivos de sangre de cordón, aumentaba el número de marcadores de macrófagos (CD11b y CD14), disminuía el nivel de marcador de osteoclastos (cadena b3) y reducía la expresión del RNAm para cadena b3, c-fos y receptor de calcitonina. Cuando la PGE₂ se adicionó en

la última semana de cultivo (cuando no hay proliferación de monocitos en sangre de cordón), estos cultivos se parecían con los cultivos de control para el número de células positivas para CD11b y b3, la proporción de células multinucleadas, el índice de fusión y la expresión de RNAm de c-fos. Los autores concluyen que la PGE₂ puede reducir la diferenciación de los osteoclastos, posiblemente disminuyendo la proliferación de precursores y aumentando la proporción de células precursoras que se diferencia hacia macrófagos. La inhibición de la expresión de c-fos está comprometida.

OSTEOCALCINA SERICA Y DENSIDAD MINERAL OSEA EN VARIOS SITIOS DEL ESQUELETO: UN ESTUDIO REALIZADO CON TRES EXAMENES DIFERENTES

Minisola S, Ross R, Romagnoli E, D'Erasmus E, Manfredi G, Damiani C, de Antoni F, Mazzuoli G, Universidad "La Sapienza", Roma, Italia. *J Lab Clin Med* 1997; 129: 422-9.

Tres formas convencionales de radioinmunoanálisis (RIA) para osteocalcina sérica fueron utilizado en 97 mujeres normales con edades entre 25 y 75 años. Los niveles de osteocalcina encontrados fueron 4.05 ± 1.37 µg/l por RIA heterólogo, 6.03 ± 2.90 µg/l por RIA homólogo y 22.67 ± 7.52 µg/l por un estudio in unoradiométrico de dos sitios. La osteocalcina

aumentó linealmente con la edad en el grupo total pero no en el grupo de post-menopáusicas. Cuando se mantuvo constante el efecto de la edad, la osteocalcina por los métodos homólogo y de dos sitios se correlacionó inversamente con la densidad mineral ósea lumbar y del radio distal. Mayor correlación con otros marcadores de recambio óseo se obtuvo con la técnica de doble sitio.

VARIACIONES EN LA DENSIDAD OSEA POR DEXA BASADAS EN POBLACIONES GEOGRAFICAS EN EUROPA : EL ESTUDIO EVOS

Lunt M, Felsenberg D, Adams J, Benevolenskaya L, Cannata J, Dequeker J, Dodenhof C, Falch JA, Johnell O, Khaw K-T, Masaryk P, Pols H, Poor G, Reid D, Scheidt-Nave C, Weber K, Silman AJ, Reeve J, Univ Inst Public Health, Cambridge, UK y otros 15 centros. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 175-89.

La densidad mineral ósea (BMD) fue medida en una muestra aleatoria de hombres y mujeres entre 50 y 80 años de 16 poblaciones europeas. Los aparatos de DEXA fueron calibrados utilizando un fantasma. Diferencias en la BMD fueron encontradas entre los centros, las cuales persistieron después de ajustar para edad, estatura y peso. La DS entre centros fue cerca de la cuarta parte de la obtenida para individuos. La BMD disminuyó en el cuello femoral en mujeres 1.23%/año a los 55 años de edad, 0.77%/año a los 65 y 0.31%/año a los 75 años. En los hombres la BMD del cuello femoral disminuyó a una tasa constantes de 0.25%/año, la BMD de los trocán-

res no cambió mientras que aumentó en la columna. Por cada kilogramo de peso de más en el hombre aumentó la BMD 0.5% en la columna, el trocánter y el cuello femoral. En las mujeres el mismo aumento se asoció con 0.57% más BMD en el cuello femoral. La estatura no tuvo asociaciones consistentes con la BMD en hombres pero en mujeres se observó un aumento del 0.16% en la columna con cada centímetro de aumento en la estatura. Se concluye que existen diferencias mayores en los valores de BMD entre poblaciones europeas, lo cual puede contribuir en forma sustancial a variaciones en las tasas de fracturas osteoporóticas.

LOS EFECTOS DE ESTANDARIZACION Y VALORES DE REFERENCIA EN LA CLASIFICACION DE PACIENTES PARA ABSORCIOMETRIA DE ENERGIA DUAL DE RAYOS-X EN COLUMNA Y FEMUR

Simmons A, Simpson DE, O'Doherty MJ, Barrington S, Coakley AK, Hospitales de Kent y Canterbury, Canterbury, UK y otros dos centros. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 200-6.

2.497 mujeres consecutivas con edad de 22 a 90 años tuvieron escanografías de L2 a L4 y la mayoría de fémur utilizando un equipo Norland X R-26 Mark II. Se utilizaron dos técnicas de estandarización: una del Comité Internacional de Estandarización de DEXA (IDSC) y otra del grupo de la Comunidad Europea COMAC-BME. Los datos de referencia de jóvenes fueron suministrados por los fabricantes del DEXA, el grupo COMAC-BME y NHANES III. Las dos técnicas de estandarización produjeron clasificaciones diferentes, medidas por estadística kappa (0.34 a 0.90), la cual fue mayor para

el cuello femoral- 24.3% de las pacientes fueron reclasificadas de osteopenia a normal y 18.6% de osteoporóticas o osteopénicas cuando cambió la técnica de estandarización. Al incorporar los efectos combinados de los datos de referencia y la técnica de estandarización, el número de pacientes clasificados como osteoporóticos varió de 9.6 a 12.1% para L2 a L4 y de 2.3 a 27.6% para el cuello femoral. Los autores postulan la creación de datos de referencia estandarizados, posiblemente basados en características geográficas, para armonizar el manejo de pacientes basado en la densidad mineral ósea.

Casos Clínicos

El comité Editorial de la Revista Colombiana de Menopausia, con el fin de hacer un aporte en la Educación Continuada, decide abrir esta sección de “Casos Clínicos”, los cuales contienen un juego de preguntas con varias respuestas posibles, destinadas a poner a prueba la comprensión de los lectores sobre el tema y que apliquen sus conocimientos a situaciones clínicas representativas.

Este programa se presenta bajo los auspicios del Colegio Médico y Cirujanos de la Universidad de Columbia, derechos cedidos por Laboratorios Wyeth Inc.

El programa se ha diseñado de tal forma que cada pregunta va acompañada de una explicación de las respuestas, respaldado por una bibliografía. Esperamos comentarios al respecto.

PREGUNTAS

Pregunta 13

Una mujer de 58 años de edad cesó de tener sus períodos menstruales a los 49 años. En ese entonces presentó bochornos leves, que se resolvieron con el tiempo sin necesidad de tratamiento. Sin embargo, ahora presenta síntomas que empeoran progresivamente y se queja de dispareunia, picazón del introito y ardor, que afectan su desempeño sexual. Pide terapia hormonal para aliviar los síntomas. Antes de considerar el reemplazo de estrógeno, ¿Cuál de los siguientes hallazgos de laboratorio debe obtenerse de esta paciente?

- a. Hormona foliculoestimulante (FSH)
- b. Estradiol
- c. Estradiol y FSH
- d. Cultivo vaginal

Pregunta 14

Una mujer de 54 años de edad cesó de presentar períodos menstruales hace unos 18 meses. Todavía sufre de bochornos y ahora ha desarrollado sequedad y molestias vaginales. Parece ser una buena candidata para recibir terapia de reemplazo de estrógeno para el alivio de sus síntomas menopáusicos. Entre las pruebas siguientes, ¿Cuál sería la más importante antes de iniciar el tratamiento con estrógeno?

- a. Perfil de lípidos
- b. Mamograma de selección
- c. Cultivo de orina
- d. Perfil hormonal

Pregunta 15

Una mujer de 70 años de edad, viuda, se somete a un examen de rutina. No se puede realizar un examen pélvico debido a atrofia vaginal notable. Indique (VERDADERO/ FALSO) si cada uno de los siguientes cambios fisiológicos contribuyentes sería causado por la deficiencia de estrógeno.

- 15. Reducción de la elasticidad vaginal
- 16. Reducción en el grosor de la mucosa
- 17. Reducción en el número de células intermedias y parabasales
- 18. Reducción del pH vaginal

Pregunta 16

Una mujer de 72 años de edad, postmenopáusicas desde hace 20 años, se queja de irritación y ardor vaginales y vulvares asociados con una descarga persistente. Ha probado varios tratamientos con fármacos de venta libre, incluso varias duchas vaginales comerciales y agentes antimicrobianos, sin resultados. Durante el examen se observan áreas excoriadas en la vulva. La vagina está eritematosa, con una mucosa aplanada y brillante con áreas de ulceración. Los síntomas de esta paciente probablemente se deban a:

- a. Vaginitis atrófica
- b. Vulvovaginitis monilial crónica
- c. Vulvovaginitis bacteriana
- d. Incontinencia urinaria
- e. Neoplasma vulvar

Pregunta 17

Una mujer de 60 años de edad se examina por varios problemas dermatológicos. Específicamente, durante la última década ha observado el desarrollo de lesiones que parecen ser queratosis seniles y actínicas. Además, ha observado afinamiento de la piel y el desarrollo de vello fino pigmentado sobre el labio superior. ¿Cuál de los siguientes hallazgos tiene más probabilidad de atribuirse directamente a la deficiencia de estrógeno?

- a. Queratosis seniles
- b. Queratosis actínica
- c. Afinamiento de la piel
- d. Hirsutismo
- e. Ninguno de los anteriores

RESPUESTAS

Pregunta 13 (Síntomas Urogenitales)

Una mujer de 58 años de edad cesó de tener sus períodos menstruales a los 49 años. En ese entonces presentó bochornos leves, que se resolvieron con el tiempo sin necesidad de tratamiento. Sin embargo, ahora presenta síntomas que empeoran progresivamente y se queja de dispareunia, picazón del introito y ardor, que afectan su desempeño sexual. Pide terapia hormonal para aliviar los síntomas. Antes de considerar el reemplazo de estrógeno, ¿Cuál de los siguientes hallazgos de laboratorio debe obtenerse de esta paciente?

- a. Hormona foliculoestimulante (FSH)
- b. Estradiol
- c. Estradiol y FSH
- d. Cultivo vaginal

Comentarios

Los síntomas urogenitales, incluso el prurito, la irritación, el ardor, la disuria y el coito doloroso, son síntomas comunes de la deficiencia postmenopáusica de estrógeno. El agotamiento de estrógeno da lugar a cambios profundos en el sistema urogenital, que incluyen vaginitis atrófica y uretritis atrófica. Cuando no existe el estímulo del estrógeno, los tejidos vulvares y vaginales se encogen, las paredes vaginales se vuelven finas y secas y los pliegues rugosos desaparecen. El coito puede causar fisuras y úlceras en los tejidos, así como manchas o sangrado. Al contrario de los síntomas vasomotores causados por la menopausia, que son inmediatos, estos cambios atróficos pueden manifestarse al cabo de varios años. Con frecuencia, el primer síntoma urogenital es la sequedad

vaginal. La terapia de reemplazo de estrógeno puede resolver los síntomas urogenitales de la menopausia revirtiendo los cambios de atrofia vaginal y uretral. Tanto los estrógenos sistémicos como los locales son eficaces para este tratamiento.

Aunque la causa más probable de los síntomas urogenitales de esta paciente sería la vaginitis atrófica secundaria al agotamiento menopáusico de estrógeno, el diagnóstico diferencial debe incluir otras causas, entre ellas la infección. Por consiguiente, antes de comenzar la terapia de reemplazo de estrógeno, debe obtenerse un cultivo vaginal para descartar la posibilidad de una etiología infecciosa. La vagina atrofiada, con su epitelio más fino, es particularmente vulnerable a los desgarramientos y lesiones que permiten la entrada de gérmenes patógenos. La probabilidad de infección aumenta si la paciente informa que el inicio de quejas urogenitales fue abrupto y se asoció con descarga y dolor pélvico o abdominal. Las distrofias vulvovaginales y los trastornos dermatológicos también deben descartarse antes de iniciar la terapia de reemplazo de estrógeno. Las mujeres con distrofias vulvares con frecuencia se quejan de prurito intenso, dolor y dispareunia. La vaginitis por contacto y alérgica o la vulvitis también pueden causar síntomas de irritación.

Los perfiles hormonales, que incluyan concentraciones séricas de hormona foliculoestimulante y de estradiol, pueden ser útiles para aclarar un diagnóstico incierto de menopausia: por ejemplo, para identificar la menopausia prematura o para confirmar la insuficiencia ovárica en mujeres sin útero. En este caso, sin embargo, la paciente es evidentemente postmenopáusica en base a su historial, incluso la edad típica de desaparición del período menstrual. Por consiguiente, no se indican las investigaciones hormonales.

BIBLIOGRAFIA

1. Ettinger B. Overview of the efficacy of hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156(5): 1298-1303.
2. Miodrag A, Castleden CM, Vallance TR. Sex hormones and the female urinary tract. *Drugs* 1988; 36: 491-504.
3. Rigg LA. Estrogen replacement therapy for atrophic vaginitis. *Int J Fertil* 1986; (Supl)31: 29-34.
4. Schroeder SA, Tierney LM Jr, McPhee SJ y colab. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. San Mateo, California: Appleton & Lange, 1992; págs. 557-559, 584-585; 894-899.
5. Semmens JP, Wagner G. Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. *JAMA* 1982; 248(4): 445-448.

Pregunta 14 (Sequedad Vaginal)

Una mujer de 54 años de edad cesó de presentar períodos menstruales hace unos 18 meses. Todavía sufre de bochornos y ahora ha desarrollado sequedad y molestias vaginales. Parece ser una buena candidata para recibir terapia de reemplazo de estrógeno para el alivio de sus síntomas menopáusicos. Entre las pruebas siguientes, ¿Cuál sería la más importante antes de iniciar el tratamiento con estrógeno?

- Perfil de lípidos
- Mamograma de selección
- Cultivo de orina
- Perfil hormonal

Comentarios

Debe obtenerse un historial médico y familiar completo antes de iniciar un régimen terapéutico de reemplazo de estrógeno. La evaluación y los exámenes físicos periódicos deben incluir atención especial a la presión arterial, las mamas y los órganos abdominales y pélvicos, y deben incluir un frotis de Papanicolaou. Además, se recomienda un mamograma de selección para evaluar a una paciente que es candidata para el tratamiento de reemplazo de estrógeno: el cáncer de mama comprobado o sospechado es una contraindicación para la terapia de reemplazo de estrógeno.

Algunos estudios han sugerido un posible aumento de la incidencia de cáncer de mama en las mujeres que han recibido terapia estrogénica a dosis relativamente altas por períodos prolongados. La mayoría de los estudios, sin embargo, no han demostrado una asociación con las dosis usuales utilizadas para la terapia de reemplazo de estrógeno. Aunque la controversia continúa acerca del riesgo real de cáncer de mama con la terapia de reemplazo de estrógeno, un mamograma basal puede proporcionar información valiosa para el seguimiento a largo plazo. Las mujeres que reciben terapia de reemplazo de estrógeno también deben someterse a exámenes regulares de mamas y deben recibir instrucciones para el

autoexamen de las mamas.

Los resultados de las otras tres opciones de evaluación -perfil de lípidos, cultivo urinario o perfil hormonal- probablemente no influyan sobre la decisión de instituir la terapia de reemplazo de estrógeno en esta paciente. El perfil de lípidos es un elemento valioso para la evaluación del riesgo cardiovascular de una paciente en particular, pero no influiría sobre la decisión de iniciar el reemplazo de estrógeno en esta paciente, ya que el agente está evidentemente indicado para tratar sus síntomas urogenitales. Los resultados de las pruebas de lípidos podrían, sin embargo, afectar la decisión acerca de la selección de progestina. Estos agentes han demostrado afectar adversamente varios parámetros cardiovasculares, entre ellos los carbohidratos y los lípidos. Tales efectos adversos pueden contrarrestar algunos de los beneficios cardioprotectores de la terapia con estrógeno, por lo que la elección de progestina puede ser importante para reducir al mínimo tales riesgos.

Tal vez sea apropiado realizar un cultivo urinario si el historial y la presentación de la paciente correspondieran a una infección del tracto urogenital; por ejemplo, si se ha quejado de un inicio abrupto de disuria y frecuencia. Sin embargo, su queja urogenital primaria es la sequedad vaginal: con frecuencia, una reducción en las secreciones vaginales es uno de los cambios urogenitales iniciales asociados con la deficiencia de estrógeno. Estos síntomas, así como sus síntomas vasomotores, deben responder a la terapia de reemplazo hormonal.

Las evaluaciones hormonales, por ejemplo, la determinación de las concentraciones séricas de FSH o de estradiol, tendrían poco valor en este caso, ya que la historia de la paciente y la presentación indican claramente que es menopáusica. Los bochornos son señales básicas del climaterio; la sequedad vaginal es, con frecuencia, el primer signo de cambios vaginales atróficos asociados con el agotamiento menopáusico de estrógeno. Por consiguiente, un perfil hormonal agregaría poco al cuadro diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: Results from epidemiological studies: 12-year follow-up from Nurses Health Study. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 433-439.
2. Gambrell RD Jr. The menopause: benefits and risks of estrogen-progestogen replacement therapy. *Fertil Steril* 1982; 37: 457-474.
3. Stanford JL y colab. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995; 274: 178-179.
4. El grupo de escritores para la Prueba PEPI. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
6. Whitehead M, Godfree V. *Hormone Replacement Therapy: Your Questions Answered*. Edimburgo: Churchill Livingstone, 1992.

Pregunta 15 (Atrofia Vaginal)

Una mujer de 70 años de edad, viuda, se somete a un examen de rutina. No se puede realizar un examen pélvico debido a atrofia vaginal notable. Indique (VERDADERO/ FALSO) si cada uno de los siguientes cambios fisiológicos contribuyentes sería causado por la deficiencia de estrógeno. Se indican las respuestas correctas entre paréntesis.

(Verdadero) 15. Reducción de la elasticidad vaginal

(Verdadero) 16. Reducción en el grosor de la mucosa

(Falso) 17. Reducción en el número de células intermedias y parabasales

(Falso) 18. Reducción del pH vaginal

Comentarios

La deficiencia de estrógeno es responsable de la mayoría de los cambios anatómicos, citológicos, bacteriológicos y fisiológicos que ocurren en el sistema reproductor femenino después de la menopausia. Estos cambios vulvovaginales atróficos pueden iniciarse relativamente al inicio de los años perimenopáusicos: tal vez en un 10-20% de las mujeres, los problemas atróficos comienzan dentro de los 3 años de la menopausia. Al cabo de 5 a 8 años después de la menopausia, aproximadamente la mitad de las mujeres se quejan de síntomas urogenitales; de 15 a 20 años después de la menopausia, la mayoría de las mujeres tendrán al menos un problema atrófico relacionado con la pérdida de estrógeno.

A medida que se atrofian, la vulva se aplasta y afina, y la vagina se acorta y estrecha, a la vez que sus paredes pierden su elasticidad. El tejido adiposo debajo de la capa de colágeno disminuye, contribuyendo a la pérdida de elasticidad. El examen histológico revela claramente los atributos característicos de la atrofia. La porción superficial de la capa celular mucosa se presenta muy fina y pálida. Puede haber señales de petequias, telangiectasias, equimosis, fisuras, úlceras, granulación, craurosis o liquenificación. Hay pocas células superficiales; las células intermedias son más abundantes y hay una proporción relativamente mayor de células parabasales.

El pH vaginal aumenta debido a la deficiencia de estrógeno, haciendo que la vagina quede más vulnerable a la infección causada por una variedad de gérmenes patógenos - especialmente bacterias tales como estreptococos, pero también patógenos micóticos, virales y protozoarios. La deficiencia de estrógeno también causa una menor circulación sanguínea vaginal y menos lubricación. Todos estos cambios atróficos pueden dar lugar a una sintomatología vulvovaginal significativa y quejas sexuales, entre ellas ardor, prurito, sensibilidad al tacto, dolor, descarga vaginal sanguinolenta o maloliente, frecuencia urinaria, incontinencia, uretritis recurrente y cistitis recurrente. Los síntomas de irritación y ardor pueden ser el resultado de la leucorrea crónica causada por el pH elevado y los cambios bacteriológicos en la vagina; el prurito puede ser el resultado de adelgazamiento e inflamación epitelial; la sequedad vaginal puede hacer que el coito sea incómodo y otros cambios pueden contribuir a una sensación de presión vaginal, así como a molestias urinarias, mayor frecuencia urinaria y un riesgo mayor de infecciones urogenitales. Un traumatismo mínimo, por ejemplo el uso de un espéculo durante un examen, puede desencadenar una hemorragia.

El reemplazo de estrógeno puede revertir muchos de los cambios vulvovaginales atróficos, aunque tal vez sea necesario que transcurran varios meses para observar una respuesta clínica, si es que ha habido un período prolongado de privación de estrógeno. Por ejemplo, un estudio de los efectos de los estrógenos equinos conjugados (0,625 mg a 1,25 mg por día) documentó que, al cabo de un mes, las concentraciones hormonales (es decir, las de 17 β -estradiol) y la citología vaginal se habían restaurado a los valores normales, y la circulación sanguínea vaginal y la diferencia de electropotencial habían aumentado significativamente en comparación con los valores basales. El líquido vaginal y las concentraciones de potasio habían mejorado al cabo de 3 meses y continuaron mejorando durante todo el estudio (24 meses); los valores de pH vaginal también disminuyeron significativamente desde los valores basales medios de 5,2 a 4,2 (pH premenopáusico normal \approx 4,5) al final del período de estudio. Estos hallazgos guardan correspondencia con la observación de que algunas mujeres pueden continuar presentando dispareunia durante los primeros meses de la terapia de reemplazo de estrógeno, aunque los parámetros hormonales y citológicos se hayan restaurado a los valores premenopáusicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Bachmann GA. Vulvovaginal complaints, en Lobo RA (ed), Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects. Nueva York: Raven Press, 1994; 137-142.
2. Whitehead M, Godfree V. Hormone Replacement Therapy: Your Questions Answered. Edimburgo: Churchill Livingstone. 1992.
3. Rigg LA. Estrogen replacement therapy for atrophic vaginitis. Int J Fertil 1986; (Suppl)31: 29-34.
4. Oriba HA, Maibach HI. Vulvar epidermal water loss (VEWL) decay curves. Effect of occlusion, delipidation, and age. Acta Derm Venereol (Stockhn) 1989; (69)6: 461-465.
5. Semmens JP. Sexuality. en Buchsbaum HJ (ed). The Menopause. Nueva York. Springer-Verlag, 1983; 173180.
6. Semmens JP, Tsai CC, Semmens EC, Loadholt CB. Effects of estrogen therapy on vaginal physiology during menopause. Obstet Gynecol 1985; 166: 15-18.

Pregunta 16 (Síntomas Vulvovaginales)

Una mujer de 72 años de edad, postmenopáusica desde hace 20 años, se queja de irritación y ardor vaginales y vulvares asociados con una descarga persistente. Ha probado varios tratamientos con fármacos de venta libre, incluso varias duchas vaginales comerciales y agentes antimicrobianos, sin resultados. Durante el examen se observan áreas excoriadas en la vulva. La vagina está eritematosa, con una mucosa aplanada y brillante con áreas de ulceración. Los síntomas de esta paciente probablemente se deban a:

- a. Vaginitis atrófica
- b. Vulvovaginitis monilial crónica
- c. Vulvovaginitis bacteriana
- d. Incontinencia urinaria
- e. Neoplasma vulvar

Comentarios

La mayoría de las quejas vulvovaginales en las mujeres de edad reproductiva son el resultado de infección, pero la atrofia es

una causa más probable en la mujer de mayor edad. La presentación clásica de la vaginitis atrófica incluye prurito y ardor

asociados con una descarga vaginal crónica. Con frecuencia se pueden observar excoriaciones vulvares causadas por el

rascado. Conjuntamente con los bochornos, la atrofia vaginal es una de las causas principales de visitas al médico relacionadas

con la menopausia.

La deficiencia de estrógeno es la etiología primaria causante de cambios en el epitelio vaginal que incluyen afinamiento, menor elasticidad, palidez, pérdida de las configuraciones rugosas y menor lubricación. Esto puede, a su vez, causar Petequias, úlceras y hemorragia con traumatismos mínimos. El examen histológico revela pocas células superficiales, las células intermedias son más abundantes y hay una proporción relativamente mayor de células parabasales.

Como el colágeno depende del estrógeno para su capacidad de absorber líquidos, el tejido de colágeno en las mujeres deficientes en estrógeno típicamente es más compacto y presenta un contenido menor de humedad en comparación con el de las mujeres sin tal deficiencia. El tejido adiposo debajo de la capa de colágeno se reduce, contribuyendo a la falta de elasticidad del tejido vaginal. A medida que la vagina se vuelve menos secretoria, el intervalo de tiempo antes de iniciarse la secreción durante el estímulo sexual se prolonga y la cantidad de secreción disminuye. La deficiencia de estrógeno también causa una reducción en la circulación sanguínea vaginal.

Las características clínicas de la vaginitis atrófica se confunden ocasionalmente con una vulvovaginitis candidótica o bacteriana. En realidad, la infección secundaria puede ocurrir como resultado de alteraciones en la flora vaginal después de la menopausia.

En la mujer madura sana, la presencia de estrógeno produce un epitelio vaginal grueso, húmedo, rugoso, rico en glucógeno y que fomenta la proliferación de *Lactobacillus*, un componente de la flora vaginal normal. El estrógeno causa un medio vaginal ácido (pH < 4,5); esta acidez es mantenida por la presencia de los bacilos de Döderlein, que convierten los carbohidratos en ácido láctico. Este ambiente normalmente sirve como un obstáculo para la infección vaginal. Sin embargo, las alteraciones postmenopáusicas pueden predisponer a la paciente a contraer una infección. Esto incluye un aumento en el pH vaginal y un aumento en la proporción de bacterias de tipo fecal, en comparación con los lactobacilos, que normalmente protegen contra la colonización vaginal y periuretral por parte de las bacterias gramnegativas. No obstante, es raro cultivar *Trichomonas vaginalis* y *Candida* de la vagina postmenopáusica.

La vaginitis atrófica también puede asociarse con síntomas urinarios, entre ellos urgencia, frecuencia y mayor propensión a las infecciones de las vías urinarias. La incontinencia urinaria, sin embargo, no causa los síntomas vulvovaginales descritos en este caso.

El prurito es, típicamente, el primer síntoma de carcinoma de la vulva, una enfermedad que ocurre con mayor frecuencia después de los 60 años de edad. Fuera de prurito persistente, sin embargo, las características de presentación de la paciente descrita no corresponden a las de un neoplasma vulvar. En casos de carcinoma invasor de la vulva, normalmente es obvia la presencia de una masa a medida que el tumor crece. Las lesiones, que normalmente son unifocales, pueden ulcerarse; también es común observar lesiones exofíticas. Las lesiones papulares de carcinomas in situ normalmente son multicéntricas; la piel se presenta hiperqueratósica o descamante y eczematoide.

El reemplazo de estrógeno revierte los cambios vulvovaginales atróficos y alivia las quejas asociadas de prurito, ardor y descarga. Tanto los estrógenos sistémicos como los locales son eficaces. El tratamiento de la infección urogenital concurrente, en una mujer postmenopáusica con vaginitis atrófica, debe dirigirse a corregir la deficiencia hormonal así como a erradicar el germen patógeno, ya que es la deficiencia de estrógeno, y no la infección, la que representa la etiología primaria. El estriol oral a una dosis de 3 mg/día durante 4 semanas, seguida de 2 mg/día durante 6 semanas, ha demostrado aumentar el pH vaginal y ejercer efectos beneficiosos sobre la proporción de colonización vaginal por lactobacilos en relación con la de las bacterias de tipo fecal.

BIBLIOGRAFIA

1. Bachmann GA. Vulvovaginal complaints, en Lobo RA (ed), Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects. Nueva York: Raven Press, 1994; 137-142.
2. Bachmann GA, Notelovitz M, Gonzales SJ y colab. Vaginal dryness in menopausal women: clinical characteristics and nonhormonal treatment. Clin Prac Sexuality 1991; 7: 25-32.
3. Molander U, Milsom I, Ekelund P y colab. Effect of oral Oestrial on vaginal flora and cytology and urogenital symptoms in the post-menopause Maturitas 1990; 12: 113-120.
4. Willson JR. Diseases of the vulva, en Willson JR, Carrington ER (ed), Obstetrics and Gynecology, 8ª ed. St. Louis: CV Mosby Co., 1987; 608-620.

Pregunta 17 (Síntomas Dermatológicos)

Una mujer de 60 años de edad se examina por varios problemas dermatológicos. Específicamente, durante la última década ha observado el desarrollo de lesiones que parecen ser queratosis seniles y actínicas. Además, ha observado afinamiento de la piel y el desarrollo de vello fino pigmentado sobre el labio superior. ¿Cuál de los siguientes hallazgos tiene más probabilidad de atribuirse directamente a la deficiencia de estrógeno?

- a. Queratosis seniles
- b. Queratosis actínica
- c. Afinamiento de la piel
- d. Hirsutismo
- e. Ninguno de los anteriores

Comentarios

La dermis y la epidermis presentan múltiples cambios como consecuencia de la edad. Muchos de ellos son el resultado de la exposición al sol y del proceso natural del envejecimiento, pero algunos se relacionan específicamente con la deficiencia menopáusica de estrógeno. Las queratosis seniles y actínicas parecen representar mayormente los cambios de la senectud asociados con el pasaje de los años y con el daño solar en la piel, respectivamente. Otros cambios, incluso la pérdida de tono cutáneo, la sequedad y el afinamiento de la piel, pueden ser el resultado de la deficiencia de estrógeno. Algunas mujeres presentan hirsutismo cuando las concentraciones de estrógeno son inadecuadas para bloquear los efectos masculinizantes de la testosterona.

La deficiencia de estrógeno parece ejercer sus efectos dermatológicos más profundos al reducir el contenido de colágeno de la piel. Estos cambios parecen ser mediados por los receptores de hormona sexual en los fibroblastos. Los fibroblastos cutáneos, que producen mucopolisacáridos, contienen receptores para el estrógeno y el andrógeno. A medida que el abastecimiento de estrógeno se reduce, puede afectar la polimerización de los mucopolisacáridos, reduciendo la velocidad a la cual se produce colágeno. El colágeno cutáneo, que representa la masa principal de la epidermis, es mayormente responsable de la elasticidad dérmica. Normalmente, la presencia de estrógenos reduce la adherencia del colágeno

al tejido conectivo; el estrógeno se asocia también con un aumento en el contenido dérmico de agua.

El contenido cutáneo de colágeno y el grosor de la piel disminuyen proporcionalmente con el tiempo transcurrido después de la menopausia. La declinación media es de aproximadamente un 2% por cada año postmenopáusico durante un período de 10 años. Estos cambios normalmente son más drásticos en los primeros años de la menopausia, observándose aproximadamente un 30% de pérdida de colágeno cutáneo durante los primeros 5 años después de cesar la menstruación.

El contenido de colágeno cutáneo guarda una relación estrecha con las medidas radiológicas del grosor de la piel. También hay correlaciones significativas entre el colágeno cutáneo, el grosor de la piel y las medidas de la densidad ósea. Estas observaciones apoyan la presunción de que las reducciones en tejido conectivo, tanto en la piel como en el hueso, son causadas por mecanismos similares.

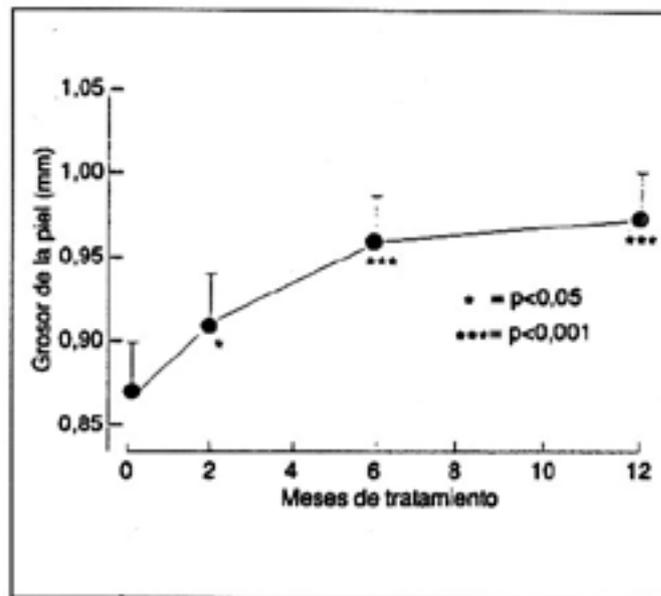
Hay evidencia de que la terapia de reemplazo hormonal puede evitar o hasta revertir las reducciones postmenopáusicas en el colágeno cutáneo y el grosor de la piel dentro de los dos años después de iniciarse el tratamiento (Figura 2.4). La cantidad de aumento en el contenido de colágeno de la piel con la terapia hormonal es determinada por la cantidad de colágeno presente en la piel al iniciarse el tratamiento. La terapia estrogénica evitará que la pérdida de colágeno continúe en las mujeres que presentan sólo una pérdida leve en los primeros años después de la menopausia, pero causa un aumento en el contenido de colágeno desde el valor basal solamente en las mujeres cuyo contenido de colágeno cutáneo era reducido al iniciarse el tratamiento.

La mejoría verdadera en la formación de colágeno y el grosor de la piel se observó en pacientes que ya habían presentado pérdida de colágeno y afinamiento de la piel debido a hipoestrogenismo. En un estudio comunicado por Brincat y colab., el contenido de colágeno de la piel se midió en 26 mujeres menopáusicas que habían recibido terapia de reemplazo hormonal con implantes de estradiol (50 mg) y testosterona (100 mg) por dos a 10 años, y en 29 mujeres postmenopáusicas no tratadas. El contenido medio de colágeno cutáneo fue un 48% mayor en las mujeres que recibieron la terapia de reemplazo hormonal. Por consiguiente, el reemplazo hormonal

puede ofrecer una protección a la piel que sería semejante a la que ofrece a los huesos.

Figura 2.4. La evidencia sugiere que la terapia de reemplazo hormonal puede evitar o hasta revertir las reducciones postmenopáusicas en el colágeno cutáneo y el grosor de la piel. Este gráfico muestra la mejoría en el grosor de la piel en 40 mujeres que recibieron terapia de reemplazo de estrógeno (implantes de 100 mg de estradiol) por 12 meses. [Fuente: Formosa M, Brincat MP, Cardozo LD y colab., Collagen: the significance in skin, bones and bladder, en Lobo R (ed), Treatment of the Postmenopausal Woman, Nueva York: Raven Press, 1994, pág. 143-151; basado en datos tomados de: Brincat M, Moniz CF, Studd JWW y colab., Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women. BMJ 1983; 287: 1337-1338].

Figura 2.4. Mejoría en el grosor de la piel con la terapia de reemplazo de estrógeno



BIBLIOGRAFIA

1. Brincat M, Moniz CF, Studd JWW y colab. Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women. BMJ 1983; 287: 1337-1338.
2. Brincat M, Versi E, Moniz CF y colab. Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy. Obstet Gynecol 1987; 70: 840-845.
3. Formosa M, Brincat MP, Cardozo LD y colab. Collagen: the significance in skin, bones, and bladder, en Lobo RA (ed), Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects. Nueva York: Raven Press, 1994; 143-151.
4. Stumpf WE, Sar M, Joshi SG. Estrogen target cells in the skin. Experientia 1974; 30: 196-198, 356.

Revista Colombiana de Menopausia Indicaciones a los Autores

1. Revista Colombiana de Menopausia, como órgano oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia, publica artículos de la especialidad o relacionados con ella, previa aprobación del Comité Editorial.

2. Los trabajos deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la revista. Su reproducción total o parcial debe contar con la aprobación del editor y dar crédito a la publicación original.

Al someter un trabajo para publicación, el autor debe siempre informar al editor sobre las remisiones e informes previos que puedan considerarse publicaciones previas. Para facilitar el trabajo del editor debe remitirse copia de todo el material mencionado anexo al original. En algunos casos, y sólo por acuerdo con el editor, podrá aceptarse la difusión pública previa de los datos contenidos en el artículo, por ejemplo, para alertar sobre riesgos de salud pública.

La publicación posterior o reproducción total o parcial de un artículo aparecido en Revista Colombiana de Menopausia, por parte del mismo autor o de otras personas interesadas, requerirá de la autorización del editor.

3. Los trabajos deben ser remitidos a Revista Colombiana de Menopausia, Apartado Aéreo 76827. Santa Fe de Bogotá-2, en original y una copia, escritos a máquina en papel blanco tamaño carta empleando una sola cara del papel, con tinta negra y doble espacio, guardando un margen izquierdo de 4 cm.

Si se utiliza reproducción de computador, ésta debe llenar los requisitos de puntuación y ortografía de las composiciones usuales y, preferiblemente, enviar el diskette, indicando el programa o procesador utilizado.

El trabajo debe venir acompañado de una carta firmada por todos los autores, en donde se exprese claramente que ha sido leído y aprobado por todos. Igualmente, debe informar si se ha sometido parcial o totalmente a estudio por parte de otra revista.

El autor debe guardar copia de todo el material enviado.

4. Se debe seguir las siguientes secuencias: página del título, resumen, texto, resumen en inglés, agradecimientos, referencias, tablas (cada tabla en página separada con su título y notas) y leyendas para las figuras.

5. En la primera página se incluye el título, corto y que refleje el contenido del artículo, el nombre del autor y sus colaboradores con los respectivos títulos académicos y el nombre de la institución a la cual pertenecen.

Se señalan los nombres y direcciones del autor responsable de la correspondencia relacionada con el trabajo y de aquel a quien deben solicitarse las separatas. Se especifican las fuentes de ayuda para la realización del trabajo en forma de subvenciones, equipos y drogas.

6. El resumen, de no más de 250 palabras, debe enunciar los propósitos del estudio de la investigación, los procedimientos básicos, los hallazgos principales y las conclusiones, de acuerdo con los siguientes títulos: objetivos, métodos, resultados y conclusiones.

7. El texto debe incluir introducción, material y métodos, resultados y discusión, las abreviaturas deben explicarse y su uso limitarse.

8. Las referencias se numeran de acuerdo con el orden de aparición de las citas en el texto y se escriben a doble espacio.

a) En caso de revistas: apellidos e iniciales del nombre del autor y sus colaboradores (si son más de seis pueden escribirse, después de los seis primeros, "et al."); título completo del artículo; nombre de la revista abreviado según estilo del Index medicus; año de publicación; volumen: paginación; volumen; páginas inicial y final.

Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo:

Jones HR, Siekert RG, Geraci JE. Neurologic manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1969; 71: 21-28.

b) En caso de libros: apellidos e iniciales de todos los autores; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.

Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo:

Fenichel O. Teoría psicoanalítica de las neurosis. 3a. ed. Buenos Aires; Editorial Paidós; 1966: 56.

c) En caso de capítulos de libros: apellidos e iniciales de los autores del capítulo; título del capítulo; autores o editores del libro; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final. Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: Drayer BP, Poser CM. Enfermedad e inclusión citomegálica del SNC. En: Toro G, Vergara I, Saravia J, Poser CM, eds. Infecciones del sistema nervioso central. Bogotá: Fondo Educativo Interamericano S.A.; 172-175.

9. Las tablas y cuadros se denominarán tablas, y deben llevar numeración arábiga de acuerdo con el orden de aparición. El

título correspondiente debe estar en la parte superior de la hoja y las notas en la parte inferior. Los símbolos para unidades deben aparecer en el encabezamiento de las columnas.

Las fotografías, gráficas, dibujos y esquemas se denominan figuras, se enumeran según el orden de aparición y sus leyendas se escriben en hojas separadas. Al final de las leyendas de las microfotografías se deben indicar la técnica de colaboración y el aumento utilizados.

No se publicarán fotografías en color; los originales en blanco y negro deben enviarse en papel y tener nitidez y contraste suficientes para lograr una buena reproducción.

Si son gráficas o dibujos deben ser elaborados en cartulina blanca o papel vegetal con tinta china e identificarse con su número de orden en la parte inferior.

Si una figura o tabla ha sido previamente publicada se requiere el permiso escrito del editor y debe darse crédito a la publicación original. Si se utilizan fotografías de personas, éstas no deben ser identificables; en caso contrario, debe obtenerse el permiso escrito para emplearlas.

El Comité Editorial se reserva el derecho de limitar el número de figuras y tablas.

10. Los editoriales y las actualizaciones se publicarán exclusivamente por solicitud del Comité Editorial.

11. Se consideran actualizaciones aquellos trabajos que contienen una completa revisión de los adelantos recientes ocurridos en un campo específico de la medicina interna.

12. Comunicaciones y conceptos son aquellos que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina o para la práctica médica. Puede incluir una revisión del tema.

13. Comunicaciones breves son aquellas que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina y puede acompañarse de una breve revisión. Su extensión no debe sobrepasar 12 páginas y se aceptan hasta cinco ilustraciones.

14. Notas técnicas son aquellas comunicaciones que describen de manera completa y detallada una técnica original o la modificación de un procedimiento, que tengan aplicación definitiva en alguna disciplina médica, sin incluir experiencias clínicas. Se debe presentar las referencias bibliográficas del caso, así como las correspondientes a los aspectos técnicos descritos, tales como equipos, reactivos, instrumentos y otros. Su extensión no debe ser mayor de 10 páginas a doble espacio y se aceptan hasta cinco ilustraciones.

15. Los apuntes de la literatura biomédica son de la competencia de uno o varios colaboradores permanentes de Revista Colombiana de Menopausia. Se trata de cubrir los temas más interesantes y actualizados de la medicina interna a partir de artículos de importantes revistas y autores reconocidos, de forma que los lectores de la Revista puedan hacer una revisión rápida pero ilustrativa de un tópico específico.

16. Presentación de casos son los trabajos destinados a describir uno o más casos que el autor considere de interés especial; debe constar de resumen, descripción detallada del caso y discusión. Su extensión no debe ser mayor de ocho páginas a doble espacio y se acepta un máximo de cinco ilustraciones. No se admitirá revisión de la literatura.

17. Las cartas al editor son comentarios cortos sobre algún material previamente publicado por **Revista Colombiana de Menopausia**.

18. El título resumido de los artículos publicados aparece en la carátula y en las páginas impares interiores, por lo cual el autor debe sugerir este título si el de su trabajo contiene más de cinco palabras.

19. **Revista Colombiana de Menopausia** no asume ninguna responsabilidad por las ideas expuestas por los autores.

20. Para citas de referencias la abreviatura de **Revista Colombiana de Menopausia es: Rev Col de Menop.**

21. **Revista Colombiana de Menopausia** hace parte de las revistas que suscribieron el acuerdo "Requisitos Uniformes para trabajos Presentados a Revistas Biomédicas".