



ISSN 0122-3429

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

VOLUMEN 6 No. 3

SEPTIEMBRE - DICIEMBRE 2000

Publicación Oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia
Resolución Mingobierno No. 107 de 1995

AÑO

2000 VOLUMEN Volumen 6 NO. 3

ARCHIVO

Portada
1-Tabla de contenido
2-Inicio
3-Editorial

4-Dinamica familiar

5-Prolactina

6-Efectos colaterales

7-CA de colon y ovario

8-Terapias alternativas
9-Casos clinicos

10-Actividades Asomenopausia
11-Indicaciones a los autores

TITULO

Portada
Tabla de contenido
Inicio
Editorial - Acerca de una efemérides
Cambios y adaptaciones en la dinámica
familiar durante el proceso de
envejecimiento
Prolactina y prolactinomas. Una visión
global
Efectos colaterales de la terapia
hormonal de reemplazo
Terapia Hormonal de Suplencia y
carcinoma de colon y ovario
Terapias alternativas a los estrógenos
en la postmenopausia
Casos clínicos
Actividades y novedades de la
Asociación Colombiana
de Menopausia, ACM, y sus diferentes
capítulos
Indicaciones a los autores

CONTENIDO

EDITORIAL

Acerca de un efemérides
Fabio Sánchez E.

FAMILIA Y ENVEJECIMIENTO

Cambios y adaptaciones en la dinámica familiar durante el proceso de envejecimiento
Ana Fabiola Ángel E.

GINECOLOGÍA ENDOCRINA

Prolactina y prolactinomas. Una visión global.
Gustavo Gómez T., Guadalupe Posada E., Carlos Mario Martínez

TERAPIA HORMONAL DE SUSTITUCIÓN

Efectos colaterales de la terapia hormonal de reemplazo
Hoover Orlando Canaval E.

Terapia Hormonal de Suplencia y carcinoma de colon y ovario
Germán Barón C.

ALTERNATIVAS DE LA TERAPIA HORMONAL

Terapias alternativas a los estrógenos en la postmenopausia
Marcelo Bianchi P.

CASOS CLÍNICOS

Terapia de reemplazo hormonal: Efectos del tratamiento a largo plazo (Parte 1)

ACTIVIDADES DE LA ASOCIACIÓN (ACM) Y SUS DIFERENTES CAPÍTULOS

CONGRESOS Y SIMPOSIOS

INDICACIONES A LOS AUTORES

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia
Resolución Mingobierno No. 107 de 1995

VOLUMEN 6 - No. 3 Año - 2000

DIRECTOR

Fabio Sánchez Escobar

EDITORES ADJUNTOS

Germán Barón Castañeda

Bernardo Moreno Escallón

COMITÉ CIENTÍFICO NACIONAL

Sergio A. Alvernia González	Ginecoobstetra	Bucaramanga	Hernando Matiz Camacho	Cardiólogo	Bogotá
Rolf Alwers	Internista	Bogotá	Francisco L. Ochoa Jaramillo	Epidemiólogo	Medellín
Miguel Bueno Montaño	Ginecoobstetra	Cali	William Onatra Herrera	Ginecoendocrino	Bogotá
Domingo Caraballo Gracia	Fisiólogo	Medellín	Héctor Jaime Posso Valencia	Epidemiólogo	Bogotá
Israel Díaz Rodríguez	Ginecoobstetra	Barranquilla	José Félix Restrepo Suárez	Reumatólogo	Bogotá
Jorge León Galindo	Cardiólogo	Bogotá	Gabriel Tovar Rojas	Ginecoendocrino	Bogotá
Néstor Raúl Martínez Pizarro	Ginecoobstetra	Cartagena	Adolfo Vera Delgado	Cardiólogo	Cali

COMITÉ CIENTÍFICO INTERNACIONAL

Juan Enrique Blümmel	Internista	Chile
Santiago Palacios Gil-Antuñano	Ginecólogo	España
Anturo Zárate Treviño	Internista-Endocrinólogo	México

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Carrera 13 No. 48 - 26 Oficina: 103
Teléfonos 57-1-2457093 - 2853173 - Telefax 57-1-2459646
E-mail: asomenopausia@hotmail.com
Página WEB: <http://www.encolombia.com/comite.htm>
E-mail del director: fsanchez@medellin.cetcol.net.co

El contenido conceptual de los artículos incluidos en la revista,
es responsabilidad exclusiva de los autores

**JUNTA DIRECTIVA
ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA
(1998-2001)**

Gustavo Gómez Tabares, MD - Presidente
Israel Díaz Rodríguez, MD - Vicepresidente

Alvaro Monterrosa Castro, MD - Fiscal
Francisco Pardo Vargas, MD - Secretario
Alfredo Ruiz Rivadeneira, MD - Tesorero

JUNTAS DIRECTIVAS CAPÍTULOS REGIONALES

ZONA NORTE 1

CAPÍTULO DEL ATLÁNTICO

Israel Díaz R., MD - Presidente
Eduardo Nubbila, MD - Secretario
Cristina Manjarréz, MD - Tesorera

ZONA NORTE 2

CAPÍTULO DE BOLÍVAR

Jaime Barrios A., MD - Presidente
Julio Faciolince C., MD - Vicepresidente
Alvaro Monterrosa C., MD - Tesorero

ZONA SUR 1

CAPÍTULO VALLE DEL CAUCA

Alvaro Cuadros, MD - Presidente
Libardo Bravo S., MD - Secretario
Hoover Canaval H., MD - Tesorero

ZONA SUR 2

CAPÍTULO DE NARIÑO

Javier Muñoz P., MD - Presidente
Eduardo Villacis C., MD - Vicepresidente
Héctor Guerrero M., MD - Secretario
Efraín de los Ríos, MD - Tesorero

ZONA ORIENTE 1

CAPÍTULO NORTE DE SANTANDER

Jaime Machicado H., MD - Presidente
Mario Galvis M., MD - Secretario
Sandra V. Tenjo, MD - Tesorera

ZONA ORIENTE 2

CAPÍTULO DE SANTANDER

Hermes Jaimes C., MD - Presidente
Sergio Augusto Alvernia G., MD - Vicepresidente
Elizabeth Herrera de Lizcano, MD - Secretaria
Luisa Salamanca de C., Fis - Tesorera
Luz Amparo Rey G., MD - Fiscal

ZONA OCCIDENTE

CAPÍTULO DE ANTIOQUIA Y CHOCÓ

Gloria Stella Penagos V., MD - Presidenta
Luis Eduardo Cardona, MD - Vicepresidente
Gildardo Gallego, MD - Secretario
María Helena Osorio, MD - Tesorera

CAPÍTULO

BOGOTÁ

Francisco Pardo V., MD - Presidente
Germán Uriza G., - Vicepresidente
Angela María Alviar F., MD - Secretaria
Gabriel Tovar R., MD - Tesorero
David Vásquez A., MD - Fiscal

CAPÍTULO

EJE CAFETERO

Martha Inés Acevedo P., MD - Presidente
Luis Hernando García O., MD - Vicepresidente
Juan Diego Villegas E., MD - Tesorero
Sonia Amparo Daza P., MD - Secretaria

Acerca de una efemérides

En los albores de este milenio la Revista Colombiana de Menopausia cumplió su quinto aniversario, motivo que nos llena de orgullo y es un compromiso que nos estimula a seguir, más aún, teniendo en cuenta que simultáneamente en este año se celebran los 50 años de la Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología y los 25 de Acta Médica Colombiana, ambas revistas nacionales, la primera fundada bajo la dirección del Dr. Rafael Ramírez Merchán y la segunda liderada por el Dr. Fernando Chalem. Son Revistas pioneras no sólo de las revistas médicas en Colombia, sino de la investigación y difusión del conocimiento en nuestro país.

Cumplir 50 años, para la Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, es llegar a la mayoría de edad, es el momento en que las sociedades cimientan su solidez en hechos y actividades desplegadas y concretadas a lo largo de los años.

Quiero resaltar además, los éxitos de la evaluación realizada a las revistas médicas en Colombia, por expertos en epidemiología y bajo la coordinación del Dr. Enrique Ardila, en el Cochrane Colombiano, informe que fue publicado en Acta Médica Colombiana de Marzo - Abril de 2000 de las publicaciones efectuadas durante el período comprendido entre 1948 a 1998, y en donde se evaluó la publicación de ensayos clínicos controlados y de meta - análisis, la Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología ocupó el segundo lugar en la publicación de artículos que cumplieran con esta metodología, después de la Revista Colombiana de Anestesiología y por delante de otras revistas de gran prestigio nacional. De 259 números publicados desde su fundación, 25 artículos cumplen con esta modalidad.

Los directivos de la Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, han luchado palmo a palmo con las directivas de la Asociación Colombiana de Obstetricia y Ginecología en la organización y difusión de los diferentes congresos y simposios nacionales de la especialidad y los han plasmado a lo largo de cada uno de sus números para que sirvan de consulta y referencia a médicos y especialistas del país; no sólo ha cumplido medio siglo de existencia, difundiendo el conocimiento de la especialidad y apoyando el desarrollo científico y académico, sino que se ha convertido en vocera de los especialistas de las diferentes regiones del país, ha contribuido al desarrollo y fortalecimiento de las diferentes disciplinas y sub-especialidades, asociaciones que se ha lucrado de su experiencia y orientación y que en una u otra forma se han nutrido de ella, ha apoyado a los investigadores y escritores

nacionales, ha generado la creación de nuevas revistas, boletines e impresos que se han difundido en las diferentes universidades e instituciones de salud a lo largo del territorio patrio, marcando un norte para el desarrollo de la medicina colombiana, lo que ha redundado en una mejor calidad para la atención a los pacientes y logrando así ciudadanos más saludables, poniendo lo mejor de sí en la construcción de un mejor país.

Llegar a esta etapa de madurez es un reto que toda institución quiere alcanzar, hoy le corresponde a la Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología y en unos años seremos nosotros sus predecesores.

Queremos expresarles nuestras sinceras y efusivas felicitaciones como directivos de la revista y en nombre de la Asociación Colombiana de Menopausia y de sus asociados, por tan meritorio cumpleaños, a los directivos de ambas revistas y en especial a la Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología y a la Junta Directiva de la Asociación Colombiana de Obstetricia y Ginecología, les auguramos continúen cosechando muchos éxitos en los años venideros.

Fabio Sánchez E.
Director

CAMBIOS Y ADAPTACIONES EN LA DINÁMICA FAMILIAR, DURANTE EL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO

*Ana Fabiola Ángel E
Enfermera. Psicorientadora. Especialista en Familia.

RESUMEN

La dinámica de la familia durante la vejez de uno o varios de sus miembros presenta nuevas situaciones, tal como sucede en cada una de las diferentes etapas del ciclo vital y ante las cuales la familia debe realizar ajustes y hacer concertaciones, con el fin de conservar y fortalecer las relaciones e interacciones, además deben tener presente y reconocer las diferencias de criterios y maneras de percibir la realidad, que para cada miembro siempre es única; permitir el contraste entre lo que siente, piensa y actúa el adolescente, el adulto y el anciano, este último está abocado a aceptar una serie de pérdidas que modifican su estilo de vida, intervienen en su autonomía e independencia por lo cual se siente a veces presionado a aceptar e ingresar a un nuevo estilo de vida, intervienen en su autonomía e independencia por lo cual se siente a veces presionado a aceptar e ingresar a un nuevo estilo de familia, o a ser institucionalizado de manera voluntaria u obligatoria.

Las crisis por las cuales pasa el anciano repercuten también en cada uno de los miembros de su familia y viceversa, se suceden cambios de manera especial en la comunicación y expresión del afecto a quien su familia a veces lo percibe distante o lejano y puede ser sólo la manifestación de enfrentar las limitaciones biológicas, psíquicas y sociales actuales que le impiden expresarse como antes hacia, lo que le aseguraba autonomía.

Algunos de los ancianos(as) asumen roles que no les corresponderían como son el cuidado y educación de sus nietos, perpetuando la dependencia afectiva y/o económica que impiden el sano desarrollo de todos y cada uno de sus hijos y nietos dentro del sistema.

Es la familia con todo el potencial de cada uno, quien puede hacer de esta última etapa del ciclo vital, una experiencia maravillosa en donde la cooperación, ayuda, estímulo, reconocimiento, creatividad y valoración de todos y de cada uno les permitirá crecer y vivir los valores aprendidos en familia, enriquecerse con las experiencias y prepararse con las vivencias para una vejez digna para todo ser humano.

Palabras clave: Ciclo vital, sistema familiar, familia, vejez, envejecimiento, anciano(a), crisis, pérdidas.

SUMMARY

Family dynamics through aging of one or more of its members brings about new situations such as it happens during each life cycle. For these new situations the family has to make adjustments and settle new agreements in order to preserve and strengthen personal relations and family interactions. The family group should also keep in mind and comprehend the multiple ways reality can be perceived, being unique for each individual. The family must also allow the differences in how the adolescent, the young and the old aged think. In the case of the aged individual he is often faced out to accept a series of personal loses which modify his life style, limit his independence and autonomy, all of which make him feel sometimes compelled to accept sharing a new family style or to be voluntarily or compulsively confined to an institution. The crisis faced by the aged person have also an impact on each one the family members and vice versa: there are important changes in communication and love expression for whom the family sometimes perceives as being distant or remote, an attitude which could be just their way of facing the current biological, emotional and social limitations, which impede him express himself the way he used to and permitted him

to act with autonomy. Furthermore, many aged men and women have to assume important unexpected roles like the care and education of their grandchildren, perpetuating the economic and/or affective dependency, impeding the healthy development of each one and all of their children and grandchildren within the family environment. It is the family in itself, with all its individual potential, the one that could make this final life period a wonderful experience. The cooperation, help, stimulus, acknowledgment, creativity and appraisal of each one and all will permit them to grow and to live with joy the learned family values, to enrich themselves with their own experiences and to be prepared for a worthy old aging and humane decay.

Key words: vital cycle, familiar system, family, aging, senescence, old, crisis, losses.

INTRODUCCIÓN

La familia cambia permanentemente como resultado de una serie de factores externos e internos tales como socio - culturales, desarrollo científico y tecnológico, políticas públicas y económicas o como resultado de su propio desarrollo.

La familia durante el proceso de su ciclo vital experimenta transformaciones a lo largo de cada una de sus etapas debido a los cambios, reajustes y concertaciones que cada uno de sus miembros y todos en conjunto deben realizar para que el paso de una etapa a otra les permita ingresar a la siguiente con más seguridad y posibilidades de vivirla de una manera más adecuada y exitosa, en donde las dificultades y conflictos harán su aparición necesariamente pero los encontrará con una mayor capacidad de enfrentarlos.

En el proceso de desarrollo de la dinámica familiar, las situaciones inconclusas de etapas anteriores obstaculizan y afectan la siguiente etapa y adquieren un efecto acumulativo que es peligroso si esta conducta se perpetúa y afecta en mayor o menor grado las interrelaciones e interacciones familiares.

En el proceso evolutivo del ser humano, los aspectos físico, mental, emocional, social y espiritual, producen en él, cambios en sus actitudes y comportamientos y aún influyen en la manera de comunicarse y de relacionarse entre sí.

En todas las etapas del ciclo vital: el enamoramiento y ajuste de la pareja, la llegada del primer hijo, la etapa preescolar, escolar, con adolescentes, cuando salen los hijos y muy evidente en el nido vacío, la jubilación, enfermedad, vejez y muerte, en todas ellas hay pérdidas. Estos cambios inciden a la vez en el sistema familiar y en cada una de sus etapas, aunque las personas a veces no lo visualicen, lo minimicen o traten de ignorarlo.

Para algunas personas la vejez es la etapa de la gran experiencia y del compromiso social, familiar y personal, etapa donde se pone al servicio de los demás todas las riquezas recogidas a lo largo de la vida, aunque el estado físico no corresponda a la edad psicológica e intelectual pero se mantienen juveniles, activos, vitales y como afirma Pittman "para la mayoría de la gente feliz, el período más dichoso es el penúltimo, cuando se ha alcanzado la madurez plena. Con el tiempo

llega el sosiego otoñal de la madurez tardía y descubren que los libera de luchas y vanidades en éste período feliz." La vejez que en algunos es más actitudinal que fisiológica por su estilo de vida o cuando está asociada a la depresión, a veces puede estar acompañada con el deseo de renuncia o de morir antes de, una invalidez, pérdida económica, abandono de los hijos, la viudez, o ser institucionalizado. Para muchos seres humanos es difícil aceptar con dignidad la vejez, cuando ella representa una etapa inevitable de la vida.

La vejez es la última etapa del ciclo vital familiar en donde el anciano (a) con las limitaciones propias de la edad, estilo de vida y particular forma de comportarse, incide en la dinámica familiar, y se ve obligado (a) convivir con dos o más generaciones. Las características de cada edad van articulando una red de interacciones, a veces no muy adecuadas, que obstaculizan la convivencia armónica y bajan los niveles de aceptación y tolerancia, impiden realizar acuerdos, ajustes y concertaciones debido a que se polarizan las ideas, se aumentan las tensiones y los problemas se vuelven más difíciles de resolver.

En la vejez las crisis oscilan desde los problemas inesperados hasta el desvalimiento, en donde algunos ancianos utilizan la terapia o la hospitalización como una manera de interrumpir su soledad.

En las crisis del desarrollo, la vejez ocupa la última etapa del ciclo vital, y corresponde a familias que tienen uno o más de sus miembros ancianos, a veces con enfermedades crónicas e incapacitantes, es llamada por algunos estudiosos de la familia como la etapa de las pérdidas, por el debilitamiento de la visión, de la capacidad auditiva, del olfato, del gusto, del tacto, por la caída del cabello, la pérdida total o parcial de la dentadura, los trastornos de la memoria, la pérdida de elasticidad y el adelgazamiento de la piel, por la atrofia muscular, la disminución de la potencia sexual, de la masa ósea, y por los cambios en el sistema digestivo, endocrino, piel y faneras, neurológico, óseo, muscular etc., etc.

Las alteraciones psicológicas, motrices y de los órganos de los sentidos en los ancianos limitan su expresión verbal, los tornan retraídos, acentúan su lenguaje no verbal por medio de gestos, actitudes, posiciones, tono de voz. Se les percibe a veces más silenciosos y distantes, como lejanos, con dificultad para expresar sus afectos con toda la intensidad y para algunos viejos, aceptar el cambio y lo novedoso se torna muy difícil.

La jubilación es uno de los cambios que debe enfrentar al empezar la vejez, hecho que para algunos es dramático, que va acompañada de pérdida de su estructuración, finalidad y contexto, es un peligro para quienes no saben jugar, aprender o amar, corren el riesgo de volverse inactivos, conservadores, aburridos y deprimidos pero a la vez es una oportunidad maravillosa para aquellos individuos juguetones, imaginativos, cariñosos y amantes de la aventura porque adquieren una gran libertad. El jubilado si está casado (a) se suceden cambios en la relación de los sistemas conyugal y parental, ya sea que quién se jubila sea él o ella o ambos.

La crisis de desvalimiento se inicia cuando el anciano se vuelve dependiente física, económica o emocionalmente y es posible que uno de los hijos tome el cuidado de su progenitor asumiendo el rol parental, lo cual provoca roces con otros miembros de la familia al competir por el poder. Una de las situaciones más desagradables se da cuando los hijos le piden al progenitor que se retire de la dirección de su empresa o negocio cuando él cree que ninguno podría reemplazarlo y al mismo tiempo él no se siente capaz de continuar. La pérdida del poder afecta la autoestima del anciano quién se siente desplazado o relegado, incapaz de continuar ejerciendo las funciones propias de su rol y las tareas que de ellas se derivan.

Una de las situaciones más dolorosas en la crisis de desvalimiento es cuando el anciano(a) ya no puede vivir solo(a), y cuando el anciano espera pasar sus últimos días en su hogar y/o con alguno de sus hijos. La familia se ve entonces abocada a enfrentar el dilema entre negociar la convivencia con el anciano o buscar otras alternativas.

Pittman afirma como a medida que se envejece las relaciones se suavizan tanto con la pareja como con los hijos, hay más disposición y capacidad para perdonar; existe el peligro del conflicto cuando hay patrimonio de por medio y los padres ancianos o los hijos temen que se malgaste y se pierda.

La autoridad se mantiene cuando se ha ejercido con claridad, firmeza, ternura y flexibilidad acompañada de la vivencia de valores, mediante actitudes claras y criterios definidos y los abuelos comprometidos con sus hijos y nietos, son ayuda invaluable para las tres generaciones.

Rodolfo Heredia citado por Echeverry afirma como: "quién pertenece a la tercera edad ingresa a un mundo de _trastos viejos_, hombres y mujeres arrinconados por una sociedad que no concede espacio a quién deja de producir". Contrasta esta apreciación con la de Carmen Delia Sánchez cuando conceptúa que los ancianos no han sido abandonados sino que están integrados al sistema familiar con lazos filiales intensos y la familia mantiene una posición de prominencia dentro del espacio vital psicológico de la persona anciana, especialmente por virtud de su habilidad para proveerle seguridad emocional y material. También el anciano ejerce funciones vitales dentro del sistema familiar y es recurso para

la misma al tomar parte activa en el cuidado y atención a los miembros más jóvenes y realizar tareas domésticas que alivian el quehacer cotidiano de la familia.

Los abuelos tienen "funciones simbólicas, anota Carmen Delia Sánchez, y ellas son: su presencia en la familia como indicador de identidad y continuidad generacional, guardianes de la familia al pasar de un rol pasivo de reserva a uno activo de protección o de atención a ella". Algunas veces actúa como negociador en las dificultades de las relaciones intergeneracionales. Son personajes muy importantes para los jóvenes en la construcción social de la historia de la familia y en la conexión del pasado con el presente y con el futuro.

CAMBIOS EN LA DINÁMICA DE LA FAMILIA CUANDO UNO DE SUS MIEMBROS ES ANCIANO

Las transformaciones sociales, económicas y políticas han incidido en la estructura, tipología y funciones de la familia en Colombia, debido al mayor incremento en las rupturas matrimoniales seguidas de recomposiciones legales o de hecho, uniones libres, padre y madre solterismo especialmente en adolescentes. (1) Echeverry.

El ser humano en la búsqueda de la eterna juventud sólo ha conseguido reafirmar la negación de su decadencia física y psíquica. Durante la niñez fantasea a ser grande, en la adolescencia, que es la edad de las ilusiones, desea verlas realizadas o de lo contrario aparecen las frustraciones; en la edad adulta al lograr la unión con su pareja y con la llegada del primer hijo, siente el peso de la responsabilidad y anhela los días de su infancia; en el climaterio los cambios físicos, psicológicos, laborales y otros que experimenta, le hacen desear una juventud que ya pasó y a veces asume comportamientos de adolescente, donde la pérdida del vigor y belleza juveniles se vuelven tragedia para el narcisista.

Cuando el anciano identifica las reacciones que su comportamiento produce en otras personas, puede tener sentimientos de culpa por molestar al otro o adoptar posiciones de sometimiento con el fin de no obstaculizar, o rebelarse asumiendo conductas agresivas.

La comunicación que hace ésta familia con el viejo es a veces con lenguajes distintos y/o a niveles diferentes; también los hábitos y costumbres que el anciano asume en su vida son motivo de desacuerdo tales como los valores, normas, horarios, aficiones, comidas, diversiones, amigos y toda la parafernalia que le da su identidad.

La familia o algunos de sus miembros ante la incapacidad de comprender y aceptar la situación real del anciano pueden entrar en conflicto sobre el permitir continuar o no, la convivencia con el abuelo (a).

Cuevas Sosa y Vera Alcocer acentúan la necesidad que tiene el anciano de ser aceptado y amado por la familia, de recibir afecto en el momento en que disminuyen sus capacidades físicas y mentales, se le motiva muchas veces para asumir papeles que no le corresponden a cambio recibir afecto y atención. Debe compartir para hacerse merecedor de reconocimiento y afecto. El anciano llega hasta el sometimiento de llegar a decir: ¡Está bien, lo haré no se molesten conmigo!

En esta última etapa el ciclo vital varía de acuerdo a la composición familiar, subsistemas, límites y reglas que permiten diferenciar en cada uno de sus miembros su papel, funciones y tareas, dando origen a una nueva estructura en donde el anciano participa en alguna de las diferentes tipologías de familia tales como son:

Las familias aglutinadas en donde el anciano en ocasiones debe convivir con sus nietos y asumir de manera voluntaria o impuesta funciones que ya no le corresponden como es el rol de padre o madre sustitutos, esta situación se presenta con mayor frecuencia en *las familias extensas* donde la tarea parental parece no tener fin. Es así como éstas familias cuando viven situaciones económicas difíciles se ven en la necesidad de cohabitar con otras, en éste caso es necesario definir previamente límites claros donde se conserve la función de los padres y se reciba el apoyo de los abuelos y cada uno asuma las responsabilidades que les compete para un adecuado funcionamiento familiar.

Con el incremento en la expectativa de vida, especialmente en la mujer, ésta pasará más tiempo al cuidado de sus padres ancianos que con sus hijos, máxime cuando estos salen más rápidamente del hogar por uniones cada vez más tempranas o por otras causas como la educación o la necesidad de trabajo; cuando la mujer anciana vive en la casa del hijo frecuentemente compite la autoridad con la nuera, con estatus de protegida y/o dependiente y si pasa a vivir con la hija comparte la autoridad con ella.

Ligia Echeverry y Piedad Estrada coinciden en ratificar la tipología de la mujer cabeza de familia por viudez, separación o vejez, mantiene su estatus cuando es la dueña de la casa y provee atención y cuidados a todos los miembros que lo requieren.

Piedad Estrada incluye en las tipologías familiares las desligadas donde sólo uno de los hijos (as) asume el cuidado del progenitor vivo, situación que responde a una familia en donde la solidaridad, el compartir y la ayuda mutua no se vivieron ni introyectaron en todos sus miembros, actitud que se hace más evidente al repartir la herencia, si es que existe. Otra alternativa del proceder en ésta familia es la institucionalización del anciano, independiente del estado de salud que tenga, con el fin de continuar su vida familiar sin interferencias.

La institucionalización es una alternativa que la mayoría de los ancianos no comparte y muchas veces la familia lo hace

en su contra, situación muy diferente cuando es él quién toma la decisión de hacerlo, así el anciano ingresa a la neofamilia, término utilizado por Cuevas Sosa que significa el reencuentro con un medio semejante al de su familia. En ocasiones ocurre como dice Cuevas Sosa y Vera Alcocer que: Un padre mantiene diez hijos, pero diez hijos no mantienen un padre.

La familia uniparental o reconstituída que ocurre cuando regresan al hogar del anciano el hijo (a) separado (a), el progenitor soltero(a), el viudo(a) o con nueva unión e hijos, y que llegan en búsqueda no solo de techo, comida y afecto sino también del cuidado y atención para los niños, en donde el anciano pasa de desempeñar el rol de abuelo (a) a ser padre o madre sustituto y a la vez le exigen al anciano acomodarse a sus costumbres y a su forma de vida.

No son pocas las veces que este rol es demandado por los abuelos, quienes en el afán de continuar la sobreprotección a sus hijos, les ofrecen ésta alternativa como medida efectiva de asegurar el regreso y para algunos el recuperarlos bajo su cuidado y protección. Nunca los dejaron crecer y asumir su autonomía e independencia, impidiéndoles la toma de decisiones y asumir las consecuencias lógicas de sus comportamientos. Juegan siempre al papel de salvadores y pasan rápidamente al de víctimas para perpetuar estas relaciones de dependencia. Situación que se observa con mayor frecuencia en las abuelas solas por el incremento en la expectativa de vida y ante la necesidad de compensar su soledad con la compañía de alguno de los hijos.

Piedad Estrada afirma que en la familia extensa debido a la presencia de los hijos y nietos que vuelven al hogar, no se viven las etapas de nido vacío y de pareja sola y la abuelidad pasa a ser un modo natural de vivir los últimos años.

La familia equilibrada se da cuando la pareja asume en su relación que el compromiso es de ambos, en el dar y el recibir, convencida de perpetuarla mediante un trabajo continuado para el crecimiento individual y de pareja, desde la singularidad, en donde cada uno reconoce su espacio, el de su pareja y el de ambos, con funciones y límites muy claros, compartiendo la ayuda, el respeto y la solidaridad.

Algunas familias acuerdan recibir al abuelo(a) anciano e inician la convivencia, pero en el transcurso de ella empiezan a presentarse conflictos en las relaciones porque las costumbres, creencias, normas, estilos de vida y sistemas de comunicación son diferentes y aunque todos tratan de adaptarse y hacer ajustes no lo logran. No es fácil la convivencia para las familias ni tampoco para el anciano, pero unos y otros deben conversar, hacer ajustes y acuerdos y lograr establecer relaciones armónicas.

Los cambios estructurales en una familia con la presencia de un anciano incluyen los correspondientes a las diferentes áreas. El ambiente físico de la vivienda debe incluir los espacios y medidas de seguridad para evitar accidentes, facilitar

la movilización sin mayores dificultades y propiciar independencia y privacidad. Permitir un ambiente adecuado y confortable para toda la familia y de acuerdo a sus capacidades económicas.

En el área de los hijos los límites deben estar muy bien definidos, para evitar roces e interferencias en la crianza y educación de los mismos, la pareja debe conservar su espacio y su vida propia, evitar la realización de alianzas entre uno de ellos y el anciano lo cual afectaría la relación familiar.

En lo social _ recreativo se debe concertar los espacios de la pareja, de los hijos y de la familia, sin el abuelo y con él; ayudarlo al anciano (a) a conservar o reiniciar amistades con quienes pueda compartir. La familia se enriquece con las experiencias vividas por el anciano y sus anécdotas y debe involucrarlo en algunas actividades recreativas y estimularlo a participar.

En el área sexual la pareja debe tener especial cuidado, es exclusiva de ellos lo mismo que la de sus hijos. El anciano tiene derecho a ejercer su sexualidad y por lo tanto merece respeto y apoyo.

En el área económico-laboral la familia debe conocer, respetar y apoyar las actividades laborales de cada miembro, esto debe ser un propósito permanente.

En el área económica los ajustes son más evidentes porque no siempre el anciano puede sufragar sus gastos y en el presupuesto familiar la partida correspondiente a ellos se acrecienta, situación que afecta al anciano y lo hace sentir más dependiente y arrimado.

La situación en ésta última etapa de la vida es la de convivir los miembros de dos o más generaciones con las características propias de cada una, en donde se ven abocados al conflicto tanto los abuelos, hijos y nietos, todos tienen deberes y derechos, funciones que ejercer y tareas que cumplir en cada una de las áreas y de acuerdo a las características de cada persona. Cada persona tiene su propio ritmo y en la convivencia es necesario conocerlo, sólo así se hará posible la aceptación, ayuda y tolerancia.

Se debe considerar la convivencia del anciano con los nietos en edad escolar o adolescencia, con yernos y nueras. Considerar las situaciones socioculturales que favorecen o desfavorecen el proceso de envejecimiento expuestos por Echeverry ayuda a los miembros de la familia a comprender al anciano, con el cual deben convivir para saber los retos que deben asumir.

Situaciones desfavorables del anciano:

La pérdida de status, la pobreza, la soledad, la aflicción ante las pérdidas, el temor a la enfermedad y la evidencia del deterioro normal en la salud, la desconexión con el medio comunitario.

Situaciones que favorecen el proceso de envejecimiento:

La plenitud por la experiencia, la sabiduría y la prudencia adquiridas.

La seguridad en su vitalidad expresada en el mantenimiento de una actividad física intelectual o productiva que les permite conservar autonomía y colaborar activamente en la solución de problemas familiares y comunitarios.

El ser humano puede realizar aprendizajes si su capacidad física y mental se lo permiten, pero debe tomar la decisión de hacerlo no importa la edad ni el sexo.

El arte de vivir se logra cultivándolo con enseñanzas recibidas y asumidas, buenos hábitos, el enriquecerse con las diferentes expresiones del arte, las buenas relaciones y la fe en Dios. **El viejo aporta su vida con toda la experiencia y sabiduría, el joven lo renueva con su juventud y deseos de realización, ambos se harán felices.**

Quiero compartir con los lectores estas frases que son oportunas para éste tema:

Todo lo que resistimos lo convertimos en enemigo. (P.I.Larrañaga):

Solo se envejece cuando se deja de soñar ! !

Todos los recuerdos y realizaciones quedan alrededor de nuestro entorno!

Cuevas y Vera dan algunas recomendaciones a los miembros de la familia según la etapa del ciclo vital en la cual están:

A los jóvenes

- Capacitación para obtener un desarrollo intelectual y profesional que dé seguridad económica y de salud en la vejez
- Desarrollar su creatividad, realizar actividades deportivas.
- Adquirir hábitos de lectura, música y sana recreación.
- Buscar ayuda profesional en situaciones de conflicto.
- Hacer una buena selección de pareja.

A los padres

- Compartir con los hijos calidad de tiempo y no sólo cantidad.
- Acompañarlos en su crecimiento y desarrollo para que puedan ser hombres y mujeres autónomos, independientes, autosuficientes e íntegros para que vivan sus valores y así su familia los pueda introyectar.

- Aceptar que no es obligación de los hijos cuidar de sus padres ancianos.
- Saber que la vejez no modifica el carácter sino que lo acentúa.
- Buscar ayuda profesional si se necesita.

A los ancianos (as)

- Pensar que dieron lo mejor de sí.
- Aceptar que no es obligación de los hijos, familiares u otras personas permanecer a su lado.
- Fomentar su fe, si tienen creencia religiosa.
- Aceptar sus limitaciones.
- Conservar su poder económico.
- Visitar a los profesionales de la salud.
- Buscar actividades que le sean gratificantes y ojalá productivas.
- Evitar permanecer solos.
- Si no tiene pareja no descartar la posibilidad de conseguirla.
- Disfrutar de lo que esté a su alcance.
- Evitar los factores de riesgo.
- Hacer actividades físicas.
- Estar bien nutridos.
- Fijarse objetivos y metas.

CONCLUSIONES

1. Incluir en los currículum de las instituciones de educación básica, tecnológica y universitaria, materias o talleres que ayuden a los miembros de la familia y al anciano a prepararse para esta etapa de su vida.

2. Establecer políticas estatales para proteger al anciano carente de recursos de salud, vivienda, alimentación, capacitación y recreación que atiendan su salud en forma integral.

3. Subsidiarlos en las tarifas de los diferentes servicios de salud.

4. Dar estímulos a las empresas que vinculen personas mayores de cuarenta años.

5. Crear programas que estimulen la creatividad y participación de los ancianos.

6. Mantener dirección y administración del hogar y/o de su negocio.

7. Colaborar en las actividades domésticas.

8. Prepararse para asumir lo mejor posible: las pérdidas, especialmente las más significativas.

9. Propiciar, establecer o mantener relaciones que le sean placenteras y con personas afines.

10. Asegurar el futuro económico, es definitivo para mantener independencia y autonomía.

11. La atención integral a la persona anciana es responsabilidad de la familia, de la sociedad y del estado.

12. Ante los cambios limitantes se impone la capacidad del ser humano para enfrentar las pérdidas y capitalizar las limitaciones enfrentándolas como retos.

13. Son pocos los ancianos que no obstante su

avanzada edad, logran vivir solos y mantener su autonomía e independencia económica con una calidad de vida adecuada, y a veces continuar activos en labores satisfactorias para ellos y valoradas por otros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Angel A. F. Desprendimiento de los hijos del hogar. Sexta Etapa del ciclo vital familiar. Familia y Ecología Humana. Una invitación a mirar la familia con nuevos ojos. Centro de Familia. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín 1994; 150.
2. Cadavid I., Oquendo A. La familia humana. Un marco conceptual para el trabajo educativo preventivo con familias desde el enfoque sistémico. Trabajo de grado. Especialista en Familia. Universidad Pontificia Bolivariana. 1987; 103.
3. Cuevas A., Vera E. ¿Qué hago con mis abuelos? Los conflictos de la familia con el anciano. Editorial Pax. México. Primera Edición. México, D.F. 1993; 210.
4. Echeverry L. Familia y vejez. Realidad y perspectivas en Colombia. Segunda edición. Tercer Mundo. Bogotá Junio 1994; 174.
5. Estrada P. Ciclo vital y tipología del envejecimiento de la familia según los límites. Memorias III Seminario de Investigaciones y Trabajo con Viejos. Dirección Seccional de Salud de Antioquia. Comité Interinstitucional de Bienestar del Anciano. Medellín. 1994; 233.
6. Florezano R., Valdéz M. Cambios en el ciclo vital de las familias. ¿Qué consecuencias tendrán en los jóvenes del siglo XXI? Memorias del Congreso Latinoamericano de Familia Siglo XXI. Medellín. 1994; 841.
7. García M., López R., Vergel V. M. El Anciano y su relación con el núcleo familiar. Bucaramanga-Santander. Memorias III Seminario de Investigaciones y Trabajo con Viejos. Servicio Seccional de Salud de Antioquia. Comité Interinstitucional de Bienestar del Anciano. Medellín. 1994; 193.
8. Pittman F. Momentos Decisivos. Tratamiento de Familias en Situaciones de Crisis. Capítulo 12. Editorial Paidós. Argentina 1990; 447.
9. Sánchez C. D. El envejecimiento de la Familia. Perspectivas Futuras. Memorias del Congreso Latinoamericano de Familia Siglo XXI. Medellín. 1994; 841.
10. Larrañaga I. Del Sufrimiento a la Paz 13 Edición Editorial. San Pablo 1997 Santa- fé de Bogotá. p. 238.

PROLACTINA Y PROLACTINOMAS. Una visión global

RESUMEN

La Prolactina es una hormona que está íntimamente ligada al eje gonadal y por lo tanto a la vida reproductiva de la mujer. Su regulación a través de dopamina, está relacionada con las gonadotropinas. Por lo tanto la hiperprolactinemia desde el punto de vista clínico se manifiesta con trastornos del ciclo, amenorrea e infertilidad. Por otra parte el prolactinoma, es la expresión final de la hiperplasia de las células lactotropas productoras de PRL en la hipófisis debido a la falla del mecanismo inhibitorio a través del cual se regula. El manejo del prolactinoma ha evolucionado de la cirugía transesfenoidal hasta el tratamiento médico con sustancias cada vez más efectivas y con menos efectos secundarios. La relación con el eje hipotálamo _ hipófisis ovario, los mecanismos de acción hormonal, la historia natural del prolactinoma, el diagnóstico y el manejo de la hiperprolactinemia y los micro y macro prolactinomas se revisan con detalle.

Palabras clave: Prolactina, dopamina, gonadotropinas, amenorrea, infertilidad.

SUMMARY

Prolactin (PRL), a hypophyseal hormone is related to the gonadal axis and the reproductive life of women. Regulation of prolactin is through the inhibitory action of a neurotransmitter, dopamine. Its relationship with gonadotropins is made through the action of dopamine and other substances as endorphins, vasoactive intestinal peptide, VIP, gamma butyric acid (GABA) and TRH. Hyperprolactinemia from a clinic point of view is present with menstrual cycle disturbances, amenorrhea, and infertility.

Otherwise, prolactinomas are the highest expression of the hyperplasia of lactotropes, the cells that secrete prolactin at the pituitary when the inhibitory of dopamine fails. Management of prolactinomas has changed from transsphenoidal microsurgery to medical pharmacological treatment with the availability of new drugs more effective and with less secondary reactions. Relationship with the hypothalamus, hypophysis, ovarian axis, the hormone mechanisms of actions; the natural history of prolactinoma, the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia and micro and macroprolactinomas are deeply discussed.

Key words: Prolactin, dopamine, gonadotropins, amenorrhea, infertility.

QUÍMICA Y METABOLISMO DE LA PROLACTINA

La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica constituida por 198 aminoácidos, con una leucina NH₂ terminal, tres puentes disulfuro y un peso molecular de 22.500 daltons. Sintetizada por los lactotropos en el lóbulo anterior de la hipófisis, la placenta, otras áreas del cerebro y, en forma ocasional, en ciertos tejidos malignos. Las células productoras de PRL son fácilmente distinguibles por inmunohistoquímica y a la microscopía electrónica, son alargadas y con gránulos densos.

La PRL se halla en la sangre, en el líquido amniótico, la leche, el líquido cefalorraquídeo, el folicular ovárico y el líquido seminal.

Se encuentra prolactina en la sangre del feto humano hacia la semana 12 y su nivel aumenta en forma marcada a partir de la semana 25 hasta el término. Disminuye a los niveles prepuberales hacia el segundo mes de vida.

Durante la pubertad, los niveles séricos de la hormona aumentan en las niñas en asociación con el aumento del estradiol. Por tanto, las mujeres tienen niveles más elevados que los hombres. Durante el ciclo menstrual, los niveles más elevados son en fase ovulatoria y lútea. En el embarazo, los niveles séricos de prolactina aumentan desde el primer mes de la gestación hasta el término, en paralelo con el aumento del estradiol sérico y la hiperplasia continua de los lactotropos del lóbulo anterior de la hipófisis. Durante el embarazo y la lactancia, el contenido de PRL puede aumentar 10 a 20 veces y los lactotropos pueden corresponder al 70% de las células en la glándula. La hipófisis en el embarazo avanzado aumenta dos veces su tamaño normal, debido a hiperplasia e hipertrofia de lactotropos, con gran actividad secretora. Los niveles de prolactina caen después del parto, retornando a la línea de base aproximadamente en 3 semanas en las mujeres no lactantes; en las mujeres lactantes disminuyen en un lapso de 3 meses a un año. La hiperplasia de los lactotropos desaparece varios meses después del parto.

Estructura: La hormona circula en formas heterogéneas: La prolactina pequeña (Little PRL) con un peso molecular: 22,500 daltons, corresponde alrededor del 80% del total de PRL inmunoreactiva. Hormona monomérica no glucosilada con tasa de unión con el receptor, bioactividad e inmunoreactividad total elevadas. La prolactina grande (big PRL) con un peso molecular de 50.000 daltons. La prolactina muy grande (big-big PRL) con peso molecular > 100.000 daltons. Su ocurrencia es al parecer familiar.

Hay además una forma de prolactina glicosilada (PRL nativa) con un peso molecular de 25.000 daltons

Estas formas se han encontrado en estados normales e hiperprolactinémicos. Esta heterogeneidad de la PRL circulante puede ser la responsable de la discrepancia que existe en pacientes con niveles altos de PRL por RIA, con ciclos menstruales normales y sin galactorrea.

Las formas grande y muy grande, parecen tener menor capacidad de unión con los receptores. Las pacientes con hiperprolactinemia compuesta sobre todo por la PRL grande, y muy grande tienen una fertilidad normal.

La prolactina circulante se mide por radioinmunoensayo sensible. Hay una excelente correlación entre el radioinmunoensayo y el bioensayo de la forma monomérica biológicamente activa usual. Los cambios del tamaño (macroprolactinemia) o de la glicosilación de la forma monomérica dan como resultado una mala correlación entre el radioinmunoensayo y el bioensayo. Esto puede llevar a una discrepancia entre los hallazgos clínicos y los resultados del radioinmunoensayo. Una mujer puede tener niveles séricos marcadamente elevados de prolactina y aun así continuar menstruando de forma normal.

La PRL guarda alta homología estructural con la hormona del crecimiento (HGH) y la hormona lactógena placentaria (HPL). Se cree que el gen de la PRL localizado en el cromosoma 6 humano se derivó de un gen precursor común somatomotrófico (hGH-hPRL-hPL) hace unos 300 millones de años.

Las variaciones de las formas circulantes de la prolactina y de su secreción episódica durante todo el día dan como resultado un espectro de niveles séricos que tienen una distribución polimodal en la población normal. Si no se toma en cuenta la distribución no gaussiana, pueden hallarse niveles séricos elevados de prolactina en el 5 al 8% de las mujeres, lo cual da como resultado el sobrediagnóstico. No hay acuerdo sobre cual es el nivel superior normal de la hormona. Las discrepancias entre los laboratorios se han debido a diferencias no sólo de la interpretación sino también de los métodos de ensayo.

niveles aceptados :

500mU/L = 25 ng/ ml = microg/l
valor normal por RIA : <= 25ng/ml

Cuando los niveles de PRL resultan discretamente elevados (menos del doble) se prefiere repetir su análisis en dos o tres muestras tomadas con un intervalo de 20 a 30 minutos y procesadas por separado. Esto permite no solo obtener un promedio (equivalente a un "pool") sino también evaluar su variabilidad pulsátil en el sujeto.

Comparando niveles basales de PRL, en pacientes con hiperprolactinemia (HPRL) funcional, microadenomas y macroadenomas se han encontrado diferencias significativas. No así al comparar macroadenomas con y sin extensión supraselar.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA

Síntesis y liberación

La PRL es sintetizada y secretada por los lactotrofos en el ala lateral posterior de la adenohipófisis. Estos constituyen hasta el 40-50% de las células del lóbulo anterior de la hipófisis. La transcripción del gen de la prolactina da como resultado la producción de RNA mensajero, y luego es sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso como un péptido precursor más grande. Luego es clivada y almacenada en gránulos. Hay pools de depósito como pools de PRL neosintetizada.

Los lactotrofos contienen iones de calcio. Ciertos cambios en la membrana celular dan como resultado el aumento del calcio ionizado libre dentro de las células, lo cual activa la exocitosis, dando como resultado la expulsión de los gránulos de PRL. Este mecanismo puede explicar la secreción deficiente de PRL que se produce en el pseudohipoparatiroidismo y la liberación aumentada de PRL que se asocia con el bloqueador de los canales del calcio, verapamilo.

Hay una secreción continua de PRL, a la cual se superpone una secreción episódica, pulsátil (cada 8-10 minutos) durante todo el día, y más marcada durante el sueño y luego de la ingestión de alimentos. El nivel sérico aumentado de PRL durante el sueño puede no disminuir inmediatamente al despertar, y por tanto el nivel antes de las 8 a.m. puede ser un 20% más elevado que más tarde durante el día (alcanzando el máximo entre las 3 y las 5 a.m. y disminuye a la hora de levantarse). Puede ser necesario medir la PRL sérica en tres momentos diferentes para obtener una lectura confiable; los mejores resultados se obtienen cuando el paciente está en ayunas por la mañana. La vida media sérica de la PRL es de 10 minutos.

Control de la secreción de prolactina

Es complejo e involucra factores inhibidores así como estimuladores. Están involucrados el sistema endocrino clásico y los sistemas paracrino (liberado localmente desde una célula para actuar sobre otra) y autocrino (que actúa sobre la célula de la cual proviene). En esta compleja interacción participan diversos neurotransmisores, hormonas peptídicas y hormonas esteroideas. El sistema de control endocrino es el que se comprende mejor.

A. Inhibidores de la PRL

1. Dopamina: Es secretada hacia los vasos portales. Tiene receptores de alta afinidad en los lactotrofos. Aquí la dopamina inhibe la transcripción del gen de la PRL al disminuir la actividad de la adenilciclasa.

2. El GABA: tiene actividad de factor inhibidor de PRL (PIF). Hay neuronas GABA-érgicas en la eminencia media y receptores del GABA en el lóbulo anterior de la hipófisis. Parece que sólo sus niveles por encima de los fisiológicos inhiben la PRL.

3. El péptido asociado a la hormona liberadora de gonadotrofinas (GAP) es un polipéptido de 56 aminoácidos, el cual es la porción carboxi-terminal de la proteína precursora de la GnRH. Los 10 aminoácidos la porción amino-terminal corresponden a la GnRH. El GAP tiene actividad inhibitoria de la PRL, así como estimuladora de las gonadotrofinas, y se halla en el hipotálamo y en la placenta humanos.

B. Liberadores de la PRL

Hay sustancias que pueden actuar directamente sobre la pituitaria, y bloquean la inhibición dopaminérgica o indirectamente por depleción de niveles hipotálamicos. Su evidencia se puede notar por la secreción episódica conocida de PRL y su respuesta a diversos estímulos fisiológicos.

Estos incluyen la succión, el estrés, el sueño, la alimentación, el dolor y la hipoglicemia. Todos están mediados por centros cerebrales superiores. La succión es un estímulo potente que da como resultado un marcado aumento de la PRL sérica en 5 minutos. Los cambios de la secreción hipotalámica de la dopamina no son suficientes para mediar esta respuesta. Esto sugiere la presencia de uno o varios factores liberadores (PRF) que puede incluir varios péptidos:

- hormona liberadora de la tirotropina (TRH). Responsable del aumento de la PRL en el hipotiroidismo primario,
- péptido intestinal vasoactivo (VIP)
- oxitocina
- angiotensina II.

Se han identificado además mediación de neurotransmisores en la liberación de la PRL:

- serotonina
- opioides endógenos
- histamina
- neotensina y sustancia P.

Control por retroalimentación de asa corta (autorregulación).

Dado que la liberación de la PRL no está regulada por señales de retroalimentación negativa desde los sitios blanco periféricos, la retroalimentación de asa corta, que opera por

medio de la regulación hipotalámica (a través del flujo retrógrado de la PRL), tiene gran importancia fisiológica.

Control autocrino y paracrino de la liberación de la PRL.

- glucocorticoides
- vitamina D
- estrógenos: principal regulador periférico de la secreción de PRL que estimula directamente su producción.
- progesterona.

La acción de la histamina a través de los receptores H1 puede estimular la secreción de PRL, mientras que su acción a través de los receptores H2 puede inhibir la secreción de PRL, lo cual puede explicar la mayor secreción de PRL observada con el uso de fármacos antagonistas H2 (antagonista de los receptores H2 de la histamina.)

Acciones de la prolactina

Se han descrito numerosas funciones. Se tendrán en cuenta aquellas que tienen importancia en reproducción.

Glándula mamaria y lactancia

El principal papel de la PRL en el ser humano adulto es lactogénico. En combinación con el estradiol y la progesterona (y con

la insulina, la tiroxina y el cortisol), la PRL prepara las mamas para iniciar y mantener la lactancia por medio de la estimulación del desarrollo de los alvéolos. El lactógeno placentario incrementa este efecto.

La PRL estimula la formación y la secreción de las proteínas de la leche caseína y lactalbúmina, e incrementa tanto la secreción de ácidos grasos y glucosa como el volumen de la leche secretada.

No se sabe su papel fisiológico en el hombre adulto.

Trastornos de la secreción de PRL

A. Hiposecreción: La deficiencia congénita en la secreción de PRL es muy rara y demuestra la importancia de esta hormona en procesos fisiológicos normales. El desarrollo puberal es incompleto y los ciclos menstruales anormales. No hay lactancia posparto. El ejemplo clásico de la disminución de secreción de PRL es el infarto post-parto de la hipófisis (Síndrome de Sheehan).

B. Hipersecreción: (diagnóstico diferencial de la hiperprolactinemia).

La hiperprolactinemia es un resultado de laboratorio, no un diagnóstico. Se define como un nivel sérico persistentemente elevado de PRL en una mujer no embarazada y no lactante, o en un niño o en un hombre.

* Hiperprolactinemia transitoria: Puede ser resultado de estímulos no específicos como el ejercicio anaeróbico, la estimulación de los pezones, el coito, el estrés emocional, la hipoglicemia, la alimentación, la anestesia y el estrés quirúrgico entre otros.

* Hiperprolactinemia crónica: En ausencia de embarazo o de lactancia post-parto, es patológica. A continuación se enumerarán las causas principales de hiperprolactinemia:

1. Fisiológica

- a. embarazo
- b. lactancia

2. Farmacológica

- a. psicotrópicas: fenotiazinas, butirofenonas, antidepresivos tricíclicos, anfetaminas, alucinógenos.
- b. antihipertensivos: alfametildopa, reserpina, bloqueadores del canal del calcio.
- c. antagonistas de la dopamina gastrointestinal: metoclopramida, domperidona, cimetidina.
- d. contraceptivos orales: Estrógenos en altas dosis.
- e. anestésicos
- f. abuso de cocaína.
- g. narcóticos.

- h. agentes bloqueantes de los receptores de la dopamina: fenotiazinas, haloperidol, metoclopramida, domperidona, sulpirida

- i. bloqueador de la recaptación de la dopamina: nomifensina
- j. agentes que depletan la dopamina del SNC: reserpina alfa- metildopa Inhibidor de la monoaminooxidasa.
- k. inhibición del recambio de la dopamina: opiáceos.
- l. estimulación del sistema serotoninérgico: anfetamina y alucinógenos.
- m. antagonistas de los receptores H2 de la histamina: cimetidina.

3. Trastornos supraselares:

- a. infiltrado: sarcoidosis, TBC, histiocitosis X,
- b. masa: craneofaringioma, glioma, germinoma, hamartoma, metástasis, absceso, aneurisma.
- c. irradiación previa del cráneo.
- d. epilepsia del lóbulo temporal.

4. Hipofisaria

- a. prolactinomas: micro-macroadenomas.
- b. adenomas no lactotrópicos (acromegalia)
- c. masa intraselar (pseudoprolactinoma)
- d. otros tumores hipofisarios

5. Enfermedades endocrina

- a. hipotiroidismo primario.
- b. síndrome de Ovario Androgénico SOA
- c. enfermedad de Cushing.

6. Enfermedades sistémicas

- a. insuficiencia renal crónica
- b. cirrosis, encefalopatía hepática
- c. secreción ectópica: quiste dermoide, CA broncogénico.

7. Neurogénicos

- a. quemaduras
- b. toracotomías
- c. herpes zoster
- d. cicatrices torácicas.

8. Idiopáticas

En la mayoría de los pacientes los primeros diagnósticos a descartar incluyen: embarazo, lactancia, ingestión de medicamentos e hipotiroidismo. Los tumores de la hipófisis corresponden a una causa importante de hiperprolactinemia, los que producen secreción de PRL pueden corresponder a más del 70% de todos los tumores hipofisarios.

PROLACTINOMAS

El prolactinoma, adenoma secretor de prolactina, es la neoplasia benigna que ocurre en el 80% de todos los tumores pituitarios. Es la anomalía hipofisaria primaria más comúnmente observada en la práctica clínica. Se halla hiperprolactinemia en 10 a 15% de las mujeres no embarazadas con amenorrea secundaria y en el 1 a 5% de los hombres adultos con disminución de la libido o impotencia.

Tumores secretores de PRL son los adenomas pituitarios más comunes en humanos (representan el 40% de todos los adenomas pituitarios). Los niveles de PRL generalmente se encuentran por encima de 100 ng/ml.

Seudoprolactinomas: corresponden a una masa no secretante de PRL, asociada con una hiperprolactinemia leve. Usualmente bloquea los axones tuberoinfundibulares dopaminérgicos que controlan la secreción de PRL

PREVALENCIA

Se hallan prolactinomas en el 6 al 11% de los casos de necropsia, cuando estos adenomas incidentales se identifican en forma específica por medio de pruebas inmunohistoquímicas

Se dividen en microadenomas: tumores menores de 1 cm y macroadenomas tumores mayores de 1 cm (se tomó en forma arbitraria).

El hallazgo de macroadenomas en necropsias de rutina es un suceso raro. Por tanto, los macroadenomas se presentan en vida como resultado de los síntomas clínicos, mientras que la gran mayoría de los microprolactinomas son asintomáticos. Los microprolactinomas clínicamente diagnosticados son mucho más comunes en las mujeres, y rara vez están asociados con hipopituitarismo o disfunción del SNC. Los macroadenomas, cuando se presentan, son más frecuentes en los hombres y siempre causan disminución de la libido, cefalea y alteraciones en los campos visuales o panhipopituitarismo. Frecuentemente se vuelven localmente invasivos o crecen lo suficiente para producir efecto de masa.

EVOLUCIÓN NATURAL

Ahora se reconoce que la gran mayoría de los microadenomas no progresan a macroprolactinomas. El hallazgo postmortem de microprolactinomas en el 6 al 10% de la población indica esta evolución natural. Las observaciones clínicas son compatibles con este hallazgo, ya que los microadenomas secretores de PRL son comunes en las mujeres jóvenes, mientras que los macroadenomas secretores de PRL son raros en las mujeres de edad avanzada. Por tanto, la transformación de un microadenoma en macroadenoma es rara y la evolución natural de los microadenomas secretores de PRL es estable y benigna. En casos raros, algunos prolactinomas aumentan de tamaño en forma progresiva; sin embargo, en la actualidad no puede identificarse a estas pacientes en una situación de riesgo.

La evolución natural tanto de los microprolactinomas como de la hiperprolactinemia (HPRL) es benigna y estable, pero la de la HPRL puede ser incluso mejor.

Inicialmente se temía que el embarazo tuviera un efecto adverso sobre un prolactinoma subyacente. Ahora está claro que puede producirse un embarazo espontáneo en las mujeres hiperprolactinémicas, además en hasta una tercera parte de los casos pueden normalizarse los niveles séricos de la PRL sin la reaparición de los síntomas luego del embarazo. Posiblemente el crecimiento normal de la hipófisis durante la gestación, hace que la irrigación del tumor no llegue al centro del mismo y se produce necrosis de la masa.

Parece que la evolución natural de los microadenomas secretores de PRL consiste en la progresión a un tumor más grande en menos del 5% de los casos, mientras que en por

lo menos el 10% de las pacientes el tumor puede remitir en forma espontánea sin ningún tratamiento. Todavía no se sabe si el tratamiento con un agonista de la dopamina mejora esta evolución natural.

De acuerdo con la evolución natural de la HPRL, en aproximadamente el 10% de las mujeres se observará la progresión radiológica asintomática a un microadenoma, en ninguna se observará la progresión a un macroadenomas y en aproximadamente el 30% se producirá la normalización de los síntomas y de los niveles séricos de PRL con tratamiento o sin él.

La evolución natural de los macroadenomas secretores de PRL no tratados no se conoce, ya que no se ha estudiado ninguna intervención terapéutica. Hay una mala correlación entre los cambios observados en el TAC y los cambios del nivel de PRL sérica. Por tanto, no pueden usarse los niveles elevados como una indicación de agrandamiento tumoral, y la PRL sérica no puede sustituir a la evaluación radiológica.

ETIOLOGÍA

Cuando se evalúan en forma masiva mujeres con cambios menstruales se halla el 15 al 30% hiperprolactinemia, muy probablemente por un microadenoma. Cuando se evalúa de forma masiva a los hombres con disminución de la libido o impotencia, la incidencia de hiperprolactinemia es del 1 al 5% principalmente por macroprolactinomas.

Por tanto, la mayoría de las mujeres hiperprolactinémicas tienen una silla turca normal o evidencias de un microadenoma, mientras que la mayoría de los hombres tienen un macroprolactinoma con cambios imagenológicos de la silla.

No se conoce su verdadera etiología. Se han propuesto diferentes mecanismos.

A. estrógenos: Las mujeres con prolactinomas sintomáticos con frecuencia se presentan luego de la suspensión de un anticonceptivo oral o después de un embarazo. En retrospectiva, muchas de estas mujeres fueron tratadas con anticonceptivos orales debido a cierta irregularidad menstrual. Los estrógenos estimulan la actividad mitótica en los lactotrofos. Durante un embarazo normal hay hiperplasia de los lactotrofos y puede producirse el crecimiento sintomático de un prolactinoma preexistente.

Pero en los estudios de hipófisis obtenidas por medio de necropsia de mujeres embarazadas se ha hallado que los adenomas secretores de PRL no son más numerosos ni más grandes que los encontrados en las mujeres no grávidas o en los hombres. Además se ha demostrado que no hay mayor riesgo de prolactinoma con el uso de anticonceptivos orales. Además en las mujeres que tienen prolactinoma no se asocia con ningún deterioro del estado clínico o evidencia de crecimiento tumoral. Esto también

es válido en el caso de reposición de estrógenos.

B. disfunción hipotalámica: Se ha postulado que la disminución de la inhibición hipotalámica o el aumento de la estimulación, o ambas cosas, pueden inducir la formación de un prolactinoma. Esto ha sido especulativo con pocas evidencias en el ser humano.

C. irrigación anormal: En la situación normal, los capilares del lóbulo anterior de la hipófisis provienen sólo del sistema venoso porta del hipotálamo y normalmente no reciben sangre arterial directa. Schechter y col. (1988) hallaron arterias en 13 de 16 prolactinomas, pero no en las hipófisis control. No se ha establecido si este es un suceso primario o si es secundario al adenoma en formación. Esto permite que una región del lóbulo anterior de la hipófisis reciba sangre arterial y escape así a la inhibición dopaminérgica hipotalámica. Esto puede predisponer a la hiperplasia de los lactotropos y posiblemente a la formación de un adenoma. Esta observación puede explicar el por qué en los pacientes con un prolactinoma no hay respuesta al aumento de la secreción hipotalámica de la dopamina, pero la secreción de prolactina es suprimida por un agonista de la dopamina que está presente en la sangre sistémica. El papel de las arteriogenesis en la producción primaria de los prolactinomas humanos continúa siendo especulativo.

PATOLOGÍA

Los prolactinomas tienen 3 patrones histológicos: papilar, difuso y en bandas de células adenomatosas separadas por tejido conectivo hialino. Se produce fibrosis, especialmente perivasculares, en todas las formas. En el 12% hay calcificaciones.

La mayoría son lesiones solitarias, pero pueden producirse tumores múltiples. La invasión local de la duramadre y el hueso es común. No hay relación entre la invasión local y el tamaño del adenoma. La invasión no es indicativa de un proceso maligno. Los aspectos malignos que incluyen el pleomorfismo celular, la actividad mitótica y la atipia nuclear no se aplican a los prolactinomas. El diagnóstico de carcinoma es raro y sólo puede hacerse si hay metástasis alejadas. El prolactinoma invasor es un tipo de lesión compresiva que está bien encapsulada, si bien algunos casos se caracterizan por una extensa penetración capsular y el compromiso de la duramadre, el seno cavernoso y el tejido óseo.

MECANISMOS DE LA HIPOFUNCIÓN GONADAL RESULTANTE DE LA HIPERSECRECIÓN DE PROLACTINA

Casi siempre se produce cierto grado de disfunción gonadal en la mujer adulta en edad reproductora con hiperprolactinemia.

I. La función ovárica normal depende de la secreción pulsátil normal de LH y FSH, y su secreción ocurre en respuesta a la elevación pulsátil de GnRH desde el hipotálamo. Cual-

quier anomalía de la secreción de GnRH puede dar como resultado cierto grado de anomalía de la función ovárica.

En el ser humano, la infusión de dopamina da como resultado la disminución de la frecuencia de los pulsos de LH. La hiperprolactinemia actúa a nivel hipotalámico aumentando el recambio de la dopamina, lo cual lleva a la inhibición de la secreción de GnRH/LH. Los cambios de la amplitud, y en especial de la frecuencia, de los pulsos de la LH sugieren que esto está mediado por cambios de la secreción de GnRH. La respuesta sérica normal de la LH y la FSH a la GnRH administrada en forma exógena a las mujeres hiperprolactinémicas indica que la función de los gonadotropos es normal, e incluso implica que la secreción anormal es secundaria a la liberación anormal de GnRH. La remoción quirúrgica de los microadenomas secretores de PRL se asocia con el aumento del número de pulsos de la LH antes de que se produzca algún aumento del estradiol. Esto sugiere que la alteración de los pulsos de la LH está relacionada con un efecto central de la hiperprolactinemia.

2. Otro mecanismo puede ser un aumento del tono opiode en el hipotálamo. Los opioides actúan a nivel de la eminencia media, disminuyen la secreción de la GnRH y por tanto la liberación pulsátil normal de LH y FSH, posiblemente por la modificación de la secreción de dopamina. En la hiperprolactinemia, los antagonistas de los receptores opiodes se han asociado con el retorno de la secreción de LH y FSH, supuestamente como resultado de la normalización de la secreción pulsátil de GnRH. La secreción alterada de GnRH es la causa de la función reproductora anormal en las mujeres con hiperprolactinemia. Su comprobación no ha sido satisfactoria.

3. Un gran tumor hipofisiario secretor de PRL puede interferir en forma directa con la función de los gonadotropos, por otra parte, la hiperprolactinemia no tienen ningún efecto directo sobre la secreción de gonadotropina; luego de la disminución del macroadenoma por medio de un agonista de la dopamina, en general la secreción de LH y FSH se normaliza.

4. La HPRL puede además inhibir la secreción de estrógenos a nivel folicular y los defectos de la fase lútea observados en esta condición se han atribuido a la acción directa de la PRL sobre la esteroidogénesis de las células luteínicas

5. El descubrimiento del GAP, péptido asociado a la GnRH, precursor de ésta, es un potente inhibidor de prolactina. El aumento de los opiodes disminuyen el GAP lo cual lleva a una disminución de LH y un aumento de PRL. Lo anterior se puede realizar a través de disminución de dopamina en una acción de doble vía.

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA HIPERPROLACTINEMIA Y EL PROLACTINOMA

Ocurre más comúnmente en las mujeres de edad reproductiva, sus manifestaciones clínicas corresponden a las

ocasionadas por la hiperprolactinemia más las resultantes del efecto de masa.

I. Se acompaña de alguna forma de disfunción menstrual

En general, cuanto mayor es el grado de hiperprolactinemia, mayor es la cantidad de anomalías menstruales. Cuando se llega a un nivel de PRL cuatro veces por encima de lo normal, en general se produce amenorrea. Cuanto mayor es el grado de HPRL, mayor es la probabilidad de que haya un prolactinoma subyacente y mayor en su tamaño. En contraste, el grado de hiperprolactinemia no tiene relación con la presencia o la severidad de la galactorrea.

Inicialmente el primer cambio del ciclo menstrual sería sutil, con una fase lútea inadecuada en una mujer que por otra parte parece tener ciclos ovulatorios normales, si bien pueden estar acortados. El siguiente cambio puede ser la desaparición de la ovulación, lo cual da como resultado un estado anovulatorio estrogenizado, acompañado por infertilidad, polimenorrea u oligomenorrea. Entonces, la alteración progresiva de la secreción de las gonadotropinas da como resultado un estado hipoestrogenizado, con amenorrea, infertilidad, dispareunia y, a largo plazo, osteoporosis. La progresión a través de estas diversas fases puede observarse en la mujer cuya HPRL se normalizó con un agonista de la dopamina que luego fue suspendido.

En el grupo de aquellas mujeres con amenorrea de más de 6 meses, la prevalencia de HPRL aumenta a un 25-50% y si se acompaña de galactorrea, a más de un 70%, sin embargo, aproximadamente una cuarta parte de las pacientes con HPRL funcional no tienen galactorrea. En pacientes con oligomenorreas, anovulación o fase lútea inadecuada, el hallazgo de HPRL es frecuente. También se encuentra asociada a un 30-40% de los casos de ovario androgénico.

2. Galactorrea

Es el signo o síntoma sugestivo de hiperprolactinemia. No hay correlación entre la presencia o el grado de galactorrea y el grado de hiperprolactinemia. En el 30 al 80% de todas las mujeres con hiperprolactinemia se halla galactorrea.

En el 75% de los casos la combinación de galactorrea y amenorrea se halla con un tumor hipofisario. La presencia de galactorrea es muy importante cuando se asocia con trastornos menstruales o infertilidad, ya que estos efectos sistémicos sugieren la presencia de hiperprolactinemia.

3. Síntomas por compresión (efecto de masa)

Se presenta cefaleas que en general son frontales por detrás de los ojos retroculares y se informan como penetrantes. La compresión del tallo o de la hipófisis puede dar como resultado grados variables de hipopituitarismo, y cualquier

extensión supraselar puede asociarse con poliuria como consecuencia de la insuficiencia de la hormona antidiurética.

* La extensión superior puede producir compresión quiasmática y por tanto, una pérdida visual periférica e incluso papiledema.

* La extensión lateral hacia el seno cavernoso puede hacer presión sobre los pares craneales III, IV y VI y puede producir diplopía.

* La extensión superior hacia el hipotálamo puede dar como resultado trastornos del peso corporal, el patrón de sueño y la temperatura corporal central.

* La extensión hacia el lóbulo temporal puede originar convulsiones del lóbulo temporal.

* La extensión hacia abajo a través del seno esfenoidal puede producir rinorrea.

* La extensión extraselar masiva es rara en el prolactinoma.

Ocasionalmente se produce compromiso de estructuras diferentes a las paraselares inmediatas. Sin embargo, hay reportes en la literatura de dos casos de prolactinomas con signos neurológicos incluyendo hemiparesias.

La hipoestrogenización puede dar como resultado síntomas de disminución de la libido, dispareunia y vaginitis; por lo común se evalúa clínicamente por medio de la ausencia de hemorragia por privación en respuesta a un agente progestacional.

Si la hiperprolactinemia es de larga data se ha asociado con osteoporosis resultante de diversos cambios del metabolismo óseo; puede haber efectos más marcados en el hueso trabecular en la columna que en el hueso cortical en la muñeca; hasta la fecha no se ha demostrado un aumento de la tasa de fracturas.

La paciente de edad avanzada con HPRL puede presentar sólo síntomas relacionados con la presencia de una masa hipofisaria en expansión.

Un prolactinoma puede asociarse con el síndrome de adenomatosis endocrina múltiple de tipo I. Esto se relaciona con un tumor de las células de los islotes pancreáticos y con hiperplasia paratiroidea; puede haber antecedentes en familiares de primer grado.

La hiperprolactinemia puede acompañar a la acromegalia; esto es resultado de un adenoma de células mixtas, un adenoma de células madre acidófilas o un adenoma de células mamomatróficas; predominan los rasgos de la acromegalia y el tratamiento apunta a la resolución de esta entidad, por lo común mediante cirugía, radioterapia o ambas cosas. La HPRL puede requerir tratamiento debido a su efecto sobre la función gonadal, los huesos y el estado psicológico. El tratamiento con un agonista de la dopamina en general reduce los niveles séricos de PRL y en forma ocasional, de hormona del crecimiento.

Pueden producirse diversos síntomas psicológicos con disfunción orgásmica y disminución de la libido, mayor incidencia de depresión, hostilidad y ansiedad en comparación con controles amenorreicos.

Cuándo se debe medir la PRL sérica:

Pacientes con galactorrea, cambios menstruales inexplicados, disminución de la libido, infertilidad o una masa o infiltrado selar o supraselar.

Los valores de más de 70 ng/ml por lo común se asocian con amenorrea. Los valores de más de 200 ng/ml casi siempre se deben a un prolactinoma subyacente, si bien algunos fármacos como la domperidona y algunas lesiones supraselares como el craneofaringioma pueden producir aumentos similares.

Los niveles séricos muy elevados de PRL, a pesar de las menstruaciones regulares normales, sugieren la presencia de macroprolactinemia con un isómero de alto peso molecular.

Pacientes con niveles de PRL entre 30 y 100 mg/ml siempre presentan un problema diagnóstico

Enfoque de la hiperprolactinemia:

Los niveles de PRL elevados pero por debajo de 50 ng/ml se consideran de bajo riesgo. Usualmente se trata de efecto de medicamentos, hipotiroidismo.

Niveles de PRL mayores de 50 ng/ml, los consideramos de alto riesgo, con relación a la posible presencia de adenomas. En estos casos el TAC o la resonancia magnética RNM pueden mostrar un prolactinoma.

De acuerdo a los niveles de PRL y el tamaño de la lesión hipofisiaria podríamos establecer la siguiente guía:

1. PRL alta — TAC normal: hiperprolactinemia idiopática.
2. PRL alta _ TAC masa < 10mm: microprolactinoma.
3. PRL mayor de 200 ng/ml — TAC masa > 10 mm: macroprolactinoma
4. PRL menor de 100 ng/ml — masa > 1cm: pseudoprolactinoma

DIAGNÓSTICO

El enfoque de la paciente con hiperprolactinemia debe contemplar:

I. Historia clínica y examen físico: Deben descartarse inicialmente las causas fisiológicas (embarazo, lactancia, ejercicio, estrés, relación sexual antes del examen, sueño) (menos de tres horas después de despertarse) y farmacológicas antes de continuar con una investigación mas profunda.

De la misma manera deben buscarse cuidadosamente estigmas clínicos de otras enfermedades endocrinas generales que se acompañan de hiperprolactinemia.

2. Determinación hormonal. El diagnóstico de un prolactinoma con frecuencia es obvio una vez que se ha evaluado al paciente, se ha medido el nivel sérico de PRL y se ha determinado la localización anatómica por medio de un TAC. Sin embargo, debe procederse con cautela en cuanto al diagnóstico. El hecho de que en el 6 al 11% de la población normal se halle un microadenoma secretor de PRL en la necropsia, indica que un nivel sérico normal de PRL no descarta la presencia de un prolactinoma. Estos prolactinomas son clínicamente asintomáticos y parecen no tener ningún significado.

Cuanto mayor sea el aumento del nivel de PRL, mayor será la probabilidad de un prolactinoma subyacente en el paciente sintomático.

Un nivel de PRL sérica de 50 ng/ml indica un microadenoma secretor de PRL subyacente en el 25% de los pacientes; un nivel de 100 ng/ml se asocia con el diagnóstico de un microadenoma en el 50% de los casos, y un nivel de más de 200 ng/ml corresponde a un macroprolactinoma subyacente en el 99% de los pacientes sintomáticos. No es posible comparar macroadenomas con o sin extensión supraselar por el nivel de PRL.

Así mismo, se recomiendan:

* Dosificaciones de FSH y LH como parte de la investigación de la reserva hipofisiaria y por la inhibición de la GnRH que se presenta en la hiperprolactinemia, probablemente, como resultado de un aumento compensatorio de dopamina.

* Determinación de TSH, T4: para descartarse hipotiroidismo primario.

* Estudios extensos de la función hipofisiaria sólo se realizarán si están clínicamente indicados.

3. Pruebas dinámicas: Se han ideado diversas pruebas de estimulación y supresión dinámicas de la PRL en el intento de identificar prolactinomas subyacentes, hasta la fecha ninguna prueba única o conjunto de ellas permite diferenciar en forma práctica un prolactinoma de las causas no adenomatosas de HPRL.

La más común es la prueba de estimulación con TRH y la medición de PRL a los 30, 60, 120 minutos; una respuesta plana se interpreta como la posibilidad de un adenoma en un paciente con una silla turca normal, sin embargo, en la actualidad no se justifica la realización de estas pruebas ya que probablemente su resultado no afecta el manejo del paciente.

La prueba de estimulación hipofisiaria para determinar la presencia o la ausencia de reserva hipofisiaria no es suficientemente sensible como para ser indicativa de la presencia de un tumor

hipofisiario; esta prueba no es necesaria en los pacientes con imágenes normales o con un cambio adenomatoso en el TAC.

Los pacientes que tienen un tumor hipofisiario secretor de PRL de gran tamaño corren el riesgo de desarrollar hipopituitarismo, y es esencial asegurar que tienen la secreción adecuada de cortisol tanto de base como después de una situación de estrés, si no se está planificando su intervención quirúrgica. Es necesario realizar una prueba de estimulación hipofisiaria pos operatoria para detectar cualquier hipopituitarismo residual.

4. Estudios radiológicos: Los problemas anatómicos subyacentes se definen por medios radiológicos.

a. Rayos X de cráneo:

Las vistas cónicas de la silla turca y el TAC selar dan altas tasas de resultados falsos positivos y falsos negativos en cuanto a la detección de prolactinomas. La silla turca normal tiene muchas variantes anatómicas comunes, algunas de las cuales pueden verse como un piso focalmente adelgazado. Por tanto, pueden observarse asimetría o pequeñas ampollas en las radiografías de cráneo de buena calidad, con TAC o sin ella, pero estos cambios pueden no ser patológicos. Vale la pena recordar que algunos pacientes con hipotiroidismo primario presentan alteraciones de la silla turca.

Una radiografía de cráneo normal puede ser suficiente para descartar un adenoma hipofisiario de gran tamaño (> 13 mm) y puede no estar indicada la realización de más estudios radiológicos a menos que se esté considerando llevar a cabo una cirugía. Aproximadamente el 75% de los pacientes con microadenomas demostrados en cirugía tienen silla turca normal y hay variaciones anatómicas normales que no pueden distinguirse de un tumor por esta técnica.

b. Tomografía axial computarizada (TAC):

El TAC coronal directo con incremento por medio de la infusión rápida de una sustancia de contraste es el método más sensible para detectar un adenoma en la hipófisis. La demostración de un prolactinoma es menos confiable en los cortes axiales. El TAC se emplea para ver una lesión focal (y así diagnosticar un microadenoma) o una masa grande y también se utiliza en forma longitudinal para el seguimiento de los pacientes o para controlar los resultados del tratamiento.

Los adenomas en general se ven como una lesión hipodensa asociada con un efecto de masa ocupante dentro de la glándula, como un agrandamiento de la glándula, lesiones óseas sobre el seno esfenoidal, como adelgazamientos o ruptura al mismo, una superficie superior convexa o un desplazamiento del infundíbulo.

No hay criterio absoluto de que el TAC sea suficiente para permitir el diagnóstico definitivo de un adenoma intra-

selar, y los hallazgos deben ser interpretados en su conjunto.

Un adenoma de menos de 5 mm puede asociarse con un piso de la silla turca normal. Un área hipodensa redondeada dentro de la glándula se relaciona con un adenoma, pero también puede producirse en el caso de quistes, áreas de necrosis y hematomas; pueden identificarse pequeñas calcificaciones tumorales, pero se hallan sólo en el 2% de los prolactinomas en el TAC.

Puede hallarse una falta de homogeneidad, por medio de un TAC, compatible con un adenoma en una tercera parte de la población adulta normal y en el 40 al 50% de las mujeres con hiperprolactinemia. Por este motivo, también el TAC debe interpretarse con sumo cuidado.

El TAC no permite identificar los microadenomas de menos de 3mm de diámetro, tienen una exactitud de aproximadamente el 50% cuando los adenomas tienen de 3 a 5 mm y es muy confiable cuando miden más de 6mm.

c. Resonancia Nuclear Magnética (RNM):

El papel de la RNM no está claro. Todavía no se ha determinado si la RNM puede ser superior al TAC, pero ambas técnicas parecen tener una sensibilidad similar. El TAC tiene una ventaja, por cuanto puede revelar la presencia de erosiones óseas y áreas focales de calcificación dentro de la lesión, mientras que la RNM es mejor para definir la diseminación extraselar. Tiene la ventaja de demostrar la interrelación del tumor con el nervio óptico y el seno cavernoso. La RNM permite detectar un agrandamiento mínimo de la hipófisis. Debido a la falta de radiación, la RNM puede ser una técnica superior para el seguimiento prolongado de un adenoma conocido por medio de exámenes seriados, con tratamiento o sin él.

5. Estudios oftalmológicos: El examen de los campos visuales se documenta en forma objetiva utilizando la perimetría de Goldmann. Debe haber una prolongación supraselar para obtener una compresión quiasmática. Si bien pueden producirse diversos cambios en los campos visuales, la anormalidad clásica es la hemianopsia bitemporal. Debe realizarse examen de campos visuales a todos los pacientes con un macroadenoma, porque puede producirse compresión quiasmática con prolongación supraselar y puede no ser apreciada por

medio del TAC o la RNM. Si se detecta alguna anormalidad, es necesario efectuar exámenes seriados para evaluar la respuesta al tratamiento.

TRATAMIENTO

Antes de emprender el manejo del paciente, debemos responder a la siguiente pregunta: ¿estamos frente a un paciente con un prolactinoma verdadero o un pseudoprolactinoma?, dependiendo de la respuesta nos orientaremos hacia un tipo

de terapéutica ya bien establecida para cada uno de estos casos, es así, como el tratamiento quirúrgico se considera como primera línea de manejo si la lesión es un pseudoprolactinoma, mientras que el tratamiento médico debe ser considerado en todos los pacientes con verdaderos prolactinomas.

Deben considerarse tanto los síntomas relacionados con la hiperprolactinemia como los relativos a la masa y sus potenciales problemas.

En la actualidad hay cierta tendencia hacia un manejo más conservador como resultado del reconocimiento de la evolución natural benigna de la hiperprolactinemia patológica.

Objetivos del tratamiento:

1. Normalizar el nivel sérico de PRL: esto puede no ser necesario en todos los casos; para lograr ciclos regulares (mejorar la fertilidad), si se requieren niveles de prolactina normales.
2. Reducir la masa tumoral: sobre todo cuando el agrandamiento tumoral produce síntomas como anomalías de los campos visuales
3. Restablecer la función gonadal: para normalizar los esteroides sexuales y/o revertir la infertilidad.
4. Evitar cualquier daño como el hipopituitarismo: es muy importante tomar en cuenta la preferencia personal de cada paciente en cuanto a la toma de decisiones.
5. Prevenir recaídas.

Todo enfoque terapéutico debe caracterizarse por tasas de morbilidad y mortalidad más bajas que las de la condición patológica benigna. Las decisiones terapéuticas dependen de objetivos médicos, cumplimiento y tolerancia por parte del paciente al cual se le deben explicar todas las formas potenciales de tratamiento.

Para enfocar el manejo de las lesiones hipofisarias productoras de PRL se incluyen: observación, tratamiento médico, cirugía o radioterapia. Analizaremos en detalle cada una de estas opciones.

A. Observación

Partiendo de la premisa de que la evolución natural de los microprolactinomas y las hiperprolactinemias, se considera estable y benigna; en casos muy especiales y con pacientes seleccionadas se puede considerar este tipo de manejo.

Está definitivamente contraindicada en macroprolactinomas aunque las secuelas neurológicas de los microprolactinomas son inusuales, se presentan las endocrinológicas.

Esta decisión puede tomarse en casos de microprolactinomas no detectables radiológicamente (hiperplasias), con el consentimiento de la paciente y estableciendo un seguimiento clínico, hormonal y radiológico estricto. Se puede realizar en pacientes sin deseo de fertilidad. Esta alternativa de manejo se lleva a cabo en pacientes embarazadas con prolactinomas siempre y cuando se haga un seguimiento muy estricto como se verá más adelante.

B. Tratamiento médico

Muchos prolactinomas conservan sus receptores de dopamina, motivo por el cual podemos iniciar tratamiento con medicamentos agonistas de dopamina, logrando disminuir los niveles séricos de prolactina hasta un rango normal en el 80% de los casos aproximadamente.

Los objetivos planteados anteriormente pueden lograrse en su mayoría (75%) con estos medicamentos.

a. Agonistas de la dopamina

1. Derivados del cornezuelo de centeno.

- a. Derivados del ácido lisérgico: bromocriptina, metergolina.
- b. Derivados de la clavina: pergolida.
- c. 8-a-amino-ergolina: lisurida, tergurida, CU 32085, CQP 201-403, cabergolina

2. No derivados del cornezuelo de centeno: quinagolida (CV 205 502)

b. Antagonista de la serotonina (metergolina)

c. Acido gama-aminobutírico (GABA) potenciado: valproato de sodio

d. Agonista de la dopamina no oral.

1. Bromocriptina de acción prolongada por vía intramuscular.
2. Bromocriptina intravaginal.

Muchos fármacos listados son de uso en investigación; el de mayor experiencia clínica es el agonista de la dopamina bromocriptina.

BROMOCRIPTINA

Se compone de un residuo de ácido lisérgico y una fracción tripeptídica, con una estructura similar a la dopamina.

Por vía oral se absorbe el 40 al 90% del fármaco y la concentración sanguínea pico ocurre en 2 a 3 horas; sólo el 6% de la bromocriptina llega a la circulación debido al me-

tabolismo hepático de primer paso. El nivel sérico de la PRL disminuye después de 1 hora, es mínimo en 7 horas y persiste disminuido durante 14 horas luego de la administración de una tableta del fármaco como resultado de la prolongada fijación en los receptores de la dopamina. El 90% está unido a proteínas plasmáticas. El 90% es excretado en heces. Dado que una sola dosis oral dura 14 horas, el fármaco se administra en dos o tres tomas/ día. Los efectos colaterales se deben a la activación de receptores de la dopamina en otros tejidos y son dependientes de la dosis.

Se fija en los receptores de la dopamina en los lactotrofos normales y neoplásicos, por acción sobre el AMPc intracelular, produce la disminución de la transcripción de la síntesis y la secreción de PRL.

Los niveles de PRL se normalizan en el 90% de las pacientes con microadenomas, en el 85% de las pacientes con macroadenomas y en el 75% de los macroadenomas que no han respondido a tratamiento quirúrgico.

En pocos días se restablece la pulsatilidad de la secreción de la LH y la FSH; la función gonadal se normaliza en 3 meses en el 90% de las mujeres y el 80% de los hombres; incluso puede restaurarse si no se ha normalizado totalmente el nivel de PRL.

Los fármacos que bloquean a los receptores de la dopamina antagonizan la acción de la bromocriptina. Con el tratamiento crónico se va disminuyendo la dosis.

Indicaciones: Prolactinomas verdaderos.

Se considera el tratamiento de elección para micro y macroadenomas.

Se ha encontrado que:

- Desaparece la galactorrea en 2 a 4 semanas en un 70%.
- Se reanudan las menstruaciones en 3 a 10 semanas en un 80% de las pacientes.
- Se logra ovulación en un 80% y mejoría de la insuficiencia luteal en un 90% de los casos (en más del 60% de los casos disminuye hasta en un 50% el tamaño tumoral).

Esta disminución en el tamaño del tumor no se correlaciona directamente con el descenso en los niveles séricos de PRL pero sí con la mejoría en los síntomas por compresión tumoral como las cefaleas y alteraciones visuales, los cuales en algunos casos mejoran rápidamente en semanas.

Duración del tratamiento: No se ha determinado. Ocurre recurrencia de la hiperprolactinemia y cambios en el volumen tumoral al suspender el medicamento, por lo cual debe

tenerse precaución en pacientes con lesiones grandes. Se han descrito pacientes con reducciones estables en el tamaño del adenoma y el nivel de PRL después de suspender la bromocriptina. Algunas pacientes requerirán terapia indefinida.

Se ha documentado en la literatura cambios en las isoformas séricas de la PRL de alto peso molecular (90%) en pacientes que recibieron terapia con bromocriptina por 2 años, la cual debió suspenderse debido a intolerancia gástrica. Uno de los principales inconvenientes del manejo médico es el tiempo durante el cual debe administrarse la droga, el paciente debe conocer esta situación.

Dosis: El tratamiento se inicia con 1,25 mg V.O. por la noche y a la semana se adiciona una dosis matinal (con el desayuno) de 1.25 mg. Con intervalos de 1 semana se pueden realizar incrementos hasta una dosis promedio de 5 a 7.5 mg (dividido en 2 dosis administradas con las comidas); la dosis de sostén depende de la respuesta clínica y de los niveles de PRL. La administración crónica (hasta 20 años) da como resultado una acción persistente sin taquifilaxia.

Para minimizar los efectos colaterales en general se comienza con una dosis baja, que debe ingerirse junto con algún alimento, y se aumenta lentamente hasta los niveles terapéuticos. En general se produce la taquifilaxia de estos efectos colaterales. La verdadera intolerancia es poco común, si hay efectos colaterales, debe disminuirse la dosis y luego aumentarse en forma más lenta.

En un estudio de 75 mujeres (52 con adenomas) se suspendió la bromocriptina después de 3 a 5 años. En 42 de las 75 pacientes se reinició el tratamiento con bromocriptina debido a la reaparición de los síntomas, en 33 de 75 pacientes los niveles de PRL continuaron siendo normales o aumentaron levemente sin síntomas suficientes como para que fuera necesario reiniciar el tratamiento; por tanto, la bromocriptina puede suspenderse durante 2 meses cada 1 o 2 años y reiniciarse sólo si es necesario. Un embarazo intercurrente no afecta en forma adversa esta normalización prolongada y, de hecho, parece potenciar este efecto. Todavía no se ha establecido si las denominadas "curaciones" con el tratamiento consisten simplemente en el curso natural de la enfermedad o si representan un efecto específico, como un autoinfarto, como se explicó, al principio de esta revisión.

Los estudios ultraestructurales de los prolactinomas tratados con bromocriptina muestran regresión del retículo endoplásmico rugoso e involución del aparato de Golgi (estructuras involucradas en la traducción y el empaquetamiento de las hormonas peptídicas). Esto da como resultado la disminución del volumen de las células hasta un 60% del de las células de los adenomas no tratados. No hay acumulación de lisozima, necrosis celular ni daño celular endotelial. Los efectos son reversibles y puede producirse la reexpansión de un tumor disminuido de tamaño, algunas veces en forma rápida, por tanto, debe procederse con sumo cuidado cuando

se suspende el tratamiento con bromocriptina en los pacientes con prolactinomas previamente grandes con extensión extraselar. Con el tratamiento de los macroprolactinomas durante varios años la recidiva tumoral es menos común y de menor grado.

Los problemas de los agonistas de la dopamina incluyen el costo, los efectos colaterales y la resistencia. Los efectos colaterales están relacionados con la dosis y son máximos al iniciar el tratamiento.

EFFECTOS COLATERALES

Los efectos colaterales incluyen:

1. Náuseas. En el 50% de los pacientes y vómitos en aproximadamente el 5%.

2. Mareos ortostáticos. En el 20% de los casos, durante 3 horas después de la administración, rara vez ocurren como un efecto severo de la primera dosis. Es beneficioso que las primeras dosis sean ingeridas en el momento de acostarse.

3. Congestión nasal (5%). Dos horas después de la administración, puede durar hasta 6 horas, los antihistamínicos no son útiles, pero puede emplearse pseudoefedrina.

4. Otros síntomas. Cefalea, fatiga, calambres abdominales, constipación, somnolencia, visión borrosa, vasoespasmo digital y pesadillas.

5. Edema: Raramente reportado posiblemente por efectos sobre receptores D1 o α_1 adrenérgico, con pobre respuesta a diuréticos.

6. Alucinaciones, ergotismo y sequedad de boca con altas dosis.

La náusea, el vómito y la hipotensión postural son los efectos colaterales tempranos más comunes.

Al iniciar con dosis bajas administradas junto con los alimentos y aumentándola lentamente es posible minimizar y a menudo obviar totalmente estos síntomas. Si se producen efectos colaterales, en general desaparecen en 2 semanas. Aproximadamente el 5% de los pacientes no pueden tolerar la bromocriptina en ninguna forma oral. Muchos agonistas de la dopamina se fijan en los receptores D1 y D2 de la dopamina. La hipófisis tiene sólo receptores D2 de la dopamina. Muchos de los efectos colaterales no deseados son resultado de la activación de los receptores D1 de la dopamina en otros tejidos. El uso de la presentación oral por vía vaginal es una alternativa para evitar los efectos gastrointestinales. La absorción en estos casos se ha visto, es un poco mayor que en la vía oral, con niveles sanguíneos también un poco más elevados.

Se produce verdadera resistencia al fármaco en el 5% de las pacientes, es probable que esto sea resultado de la falta de receptores de la dopamina funcionales en los lactotrofos adenomatosos y no se relaciona con el tamaño del tumor o los niveles séricos elevados de PRL.

Los efectos a largo plazo no son bien conocidos, se mencionan en la literatura 8 casos de pacientes con enfermedad de parkinson que recibían bromocriptina (20-50 mg/día) quienes desarrollaron fibrosis pulmonar, sin embargo, la relación causal no ha sido definida claramente.

La verdadera intolerancia es poco común, si hay efectos colaterales debe disminuirse la dosis y luego aumentarse en forma más lenta. Todos los efectos colaterales revierten con la suspensión de la droga, la ingestión de alcohol puede empeorar los efectos colaterales de la bromocriptina. Los efectos colaterales pueden producir incumplimiento en la toma del medicamento que puede presentarse como resistencia al fármaco.

Se debe considerar un tratamiento alternativo en casos de intolerancia, resistencia al fármaco o falta de cumplimiento por parte del paciente. En algunas ocasiones se pueden utilizar manejos con modalidades coadyuvantes (cirugía más manejo médico) para obtener mejores resultados. Los problemas del cumplimiento por parte del paciente, la intolerancia y la resistencia han llevado al desarrollo de alternativas en el manejo, algunas todavía en estadio de investigación.

Vías de administración:

1. vía oral. Tiene el inconveniente de provocar efectos gastrointestinales lo suficientemente severos que ocasionan incumplimiento en el tratamiento. Se debe emplear la bromocriptina como tratamiento primario en todas las pacientes con hiperprolactinemia sintomática independiente del tamaño tumoral; la respuesta clínica es favorable uniformemente y se mantiene con el tratamiento prolongado. Es útil suspender en forma periódica la bromocriptina, considerando el curso estable benigno del prolactinoma subyacente y que algunos pacientes pueden permanecer clínicamente normales durante un lapso prolongado después de suspender el tratamiento. La normalización de la PRL y la restauración de la menstruación rara vez requiere dosis mayores de 7.5 mg/día en mujeres con microadenomas

2. vía intramuscular. La bromocriptina de acción prolongada llega rápidamente a los niveles terapéuticos, alcanza el nivel máximo en 3 semanas y persiste durante 6 semanas; los efectos colaterales son mínimos, pero se produce una disminución sostenida del nivel de PRL y del tamaño del tumor. Luego de una sola inyección intramuscular, muchos pacientes pueden pasar a bromocriptina oral después de 1 mes sin recurrencia de los efectos colaterales GI; aproximadamente la mitad de los pacientes que no toleran la bromocriptina por vía oral pueden tolerar el fármaco por vía intramuscular.

Nuevas presentaciones de bromocriptina de larga duración (LD) inyectable han sido investigadas.

Espinos y colaboradores realizaron un estudio con 10 pacientes con diagnóstico radiológico de microadenomas que presentaron resistencia o intolerancia a la bromocriptina; estos fueron tratados con 50 a 150 mg mensuales de bromocriptina de LD durante 6 meses, obteniéndose buena respuesta clínica en el 90% de las pacientes al segundo mes, niveles de PRL normales en la mitad de pacientes al finalizar el tratamiento con efectos adversos leves o moderados principalmente en el primer mes de terapia. Se considera entonces una alternativa efectiva y bien tolerada para intervención en pacientes con microprolactinomas.

Otro estudio realizado por Pereira y colaboradores en Sevilla, España, mostró que la bromocriptina de LD en dosis de 50 - 100 mg mensuales por 6 meses, proporciona mejoría en los niveles de PRL y en el tamaño tumoral determinado por TAC de control, en pacientes con macroprolactinomas. La medición del volumen tumoral mediante resonancia magnética, representa una buena ayuda también para el seguimiento de estas pacientes.

3. vía vaginal. Se absorbe en forma rápida y puede dar como resultado niveles sanguíneos terapéuticos prolongados sin efectos colaterales gastrointestinales, aunque se mencionan: mareos, cefalea y congestión nasal. Se inserta una sola tableta diaria, en forma manual o por medio de un aplicador vaginal; dado que con esta técnica se obvia el metabolismo hepático de primer paso, la duración de la acción de una sola tableta es prolongada. Se ha encontrado poca aceptación por parte de algunas pacientes, lo mismo que alteraciones locales a nivel vaginal. Debe considerarse como una terapéutica efectiva en el enfoque terapéutico.

OTROS AGENTES

Los problemas del cumplimiento por parte del paciente, la intolerancia y la resistencia han llevado al desarrollo de otros agentes oralmente activos; muchos todavía están en estadio de investigación. Los estudios comparativos han mostrado que la bromocriptina continúa siendo el agente reductor del nivel de PRL más efectivo y que los otros fármacos, son sólo comparables.

Otras drogas agonistas de la dopamina pueden ser más potentes, pueden tener una duración de la acción más prolongada (pergolida, cabergolina) o producir menos efectos colaterales (el agente CV 205 502 es específico para los receptores D2 de la dopamina).

En resumen; estos nuevos agonistas presentan las siguientes características:

1. mayor afinidad por receptores D2.
2. mejor tolerancia

3. vida media biológica prolongada

CABERGOLINA

Es un agonista dopaminérgico de larga acción, derivado de la ergolina, se puede administrar 1 ó 2 veces por semana y ha demostrado mayor efectividad que la bromocriptina en la supresión de secreción de PRL en pacientes con hiperprolactinemia; es mejor tolerada (menos náusea y vómitos). Con relación a la suspensión de lactancia fisiológica es un poco menos efectiva que la bromocriptina.

Junto con la quinagolida se considera como una droga aceptable de segunda línea en pacientes con intolerancia o resistencia a la bromocriptina.

Dosis: Entre 0.2 a 3.5 mg 2 veces por semana inducen disminución del tamaño tumoral en el 96% de pacientes tratadas.

PERGOLIDA

Es otro potente agonista dopaminérgico con resultados similares al anterior.

QUINAGOLIDA (CV-205-502)

Agonista dopaminérgico de receptor D2 de larga acción, ha demostrado ser efectivo en el manejo de prolactinomas reduciendo niveles de PRL (60-91%) y tamaño tumoral (52%) de pacientes. Algunos de los efectos de los receptores D2 son mediados vía alfa-adrenoreceptores, los cuales tienen mayor influencia sobre el control del tono vascular. Se ha encontrado que la respuesta vasoconstrictora a la noradrenalina se ve incrementada en pacientes que reciben quinagolida. Ese incremento de la respuesta vasoconstrictora en pacientes con prolactinomas se sucede en los vasos hipofisarios lo que ocasionará reducción de flujo sanguíneo tumoral aún en pacientes con macroprolactinomas, los cuales han tolerado bien el medicamento y han mostrado buena respuesta clínica incluida mejoría en alteración de campos visuales.

PROLACTINOMAS Y MENOPAUSIA

Se ha demostrado que el aumento de los niveles de PRL induce deficiencia de estrógenos que repercute sobre la masa ósea; mujeres con amenorrea hiperprolactinémica tienen 20% menos masa ósea que la mujer con períodos menstruales regulares, se reportan pérdidas del 3.8% por año. Esta osteopenia ha sido considerada otra indicación para el tratamiento de la hiperprolactinemia; sin embargo no está claro si la normalización de la función gonadal con un agonista dopaminérgico puede restaurar la masa ósea. Hay algunos estudios que demuestran incrementos en la masa ósea en corto tiempo. El potencial beneficio de estrógenos sobre el esqueleto y el sistema cardiovascular puede ser una atractiva opción terapéutica para estas pacientes cuando no hay interés en fertilidad.

La incidencia de HPRL en la postmenopausia no se conoce y aunque se dice infrecuente, puede ser no reconocida. En el mayor estudio publicado en 2322 mujeres postmenopáusicas el 23% tenían más de 40 ng/ml y el 1% más de 100 ng/ml antes del inicio de TRH y aisladamente han sido reportados adenomas prolactínicos en mujeres con amenorrea considerada postmenopáusica y que han restablecido sus ciclos menstruales ante el tratamiento de la HPRL, por lo tanto se sugiere que una paciente con menopausia fisiológica con FSH normal o baja y elevación de PRL podría corresponder a ese grupo pequeño de portadoras de un prolactinoma.

La acción de los estrógenos a largo plazo no ha sido bien determinada, pero se ha visto que en el embarazo cuando los niveles estrogénicos están elevados, no hay aumento significativo del tamaño del prolactinoma, sin embargo es preciso realizar estudios controlados con estricta vigilancia radiográfica sobre el tamaño tumoral.

Por otra parte las mujeres con hiperprolactinemia tienen grados variables de disfunción gonadal debido a la disminución de la secreción pulsátil normal de GnRH. La administración en forma de pulsos de GnRH exógena da como resultado el restablecimiento de ciclos ovulatorios normales y una fertilidad normal como en las mujeres con amenorrea hipotalámica, a pesar de la persistencia de la hiperprolactinemia.

NEUROCIROGÍA HIPOFISIARIA

El uso del microscopio y la intensificación de imágenes ha permitido la microdissección de los tumores y de los lóbulos hipofisarios. Existen dos vías de abordaje:

1. Transcraneal: Cirugía mayor con alta morbi-mortalidad.

2. Transesfenoidal: (transeptal sublabial - transeptal intranasal.)

Los tumores que no responden a manejo médico podrían manejarse con cirugía. El tratamiento quirúrgico de los microprolactinomas corrige la hiperprolactinemia, previene la recurrencia y preserva la hipófisis en un 60 a 90% de las pacientes; el éxito de la cirugía disminuye al aumentar el volumen tumoral. Los pseudoprolactinomas usualmente asociados con niveles serios de PRL 100 ng/ml son causados por tumores peripituitarios los cuales obstruyen el flujo de dopamina en la pituitaria.

El manejo médico reduce los niveles de PRL pero no disminuye el tamaño tumoral; por esto el tratamiento de elección en los pseudoprolactinomas es la cirugía transesfenoidal. Deben considerarse candidatas para este manejo las pacientes con intolerancia a agonistas dopaminérgicos, pacientes que no aceptan terapia a largo plazo y microprolactinomas con PRL alta mayor de 200 ng/ml

La principal ventaja de la cirugía es evitar la medicación por largos periodos y la principal desventaja es la recurrencia tumoral que puede alcanzar hasta el 91%, principalmente en casos de macroadenomas en donde se reportan cifras que van entre un 40 y 80 % de los casos. La tasa de curación quirúrgica es inversamente proporcional al tamaño del tumor y el nivel sérico preoperatorio de la PRL.

Los niveles de más de 200 ng/ml y los tumores de más de 1 cm de diámetro se asocian con tasas de curación marcadamente más bajas y con una mayor incidencia de cierto grado de hipopituitarismo. La tasa de éxito global en diversas series informadas ha variado del 45 al 78%. Esta variabilidad se debe en parte a la heterogeneidad de la experiencia quirúrgica y en parte a la extensión de la remoción del adenoma y del tejido hipofisario circundante. En el caso de los macroadenomas, la tasa de curación varía del 10 al 40%, la tasa de mortalidad del 0.9% y la tasa de morbilidad severa es del 6.5%.

En el caso de los microadenomas, las tasas de curación son más elevadas, aproximándose al 78%; la de mortalidad es baja, de aproximadamente un 0.2%, con una tasa de morbilidad severa del 0.4%.

Un estudio latinoamericano importante de tratamiento quirúrgico de adenomas hipofisarios fue el publicado por Becker y realizado en el Hospital del Salvador de Santiago de Chile, con 280 pacientes con tumores de hipófisis; 89% fueron abordados por cirugía transesfenoidal y el restante 11% por vía transcraneal. Se encontraron tumores no secretorios en 169 pacientes (60.4%); prolactinomas en 75 (27.8%); secretores de hormona del crecimiento, 29 (10.4%) y basófilos productores de ACTH 7 (2.5%). Hubo extensión supraselar en 42% de los tumores en mujeres y 71% en los de hombres.

El manejo quirúrgico de prolactinomas corrigió las alteraciones endocrinas en 25 de 29 pacientes (86.2%) y las alteraciones visuales en 18 de 27 pacientes (66.6%).

La principal complicación de la vía transesfenoidal fue diabetes insípida transitoria en 6.8% de las pacientes. Aunque hubo una mortalidad del 2.3% para cirugía transesfenoidal y 5.5% para cirugía transcraneal, concluyeron los autores que la cirugía transesfenoidal es efectiva para el manejo de tumores de la glándula pituitaria.

En otros estudios se ha encontrado en microadenomas, remisión entre 54% -93% y recurrencia entre de 31 a 50%. En macroadenomas las cifras reportadas están entre el 19 a 54% y 4.3 a 91% respectivamente.

Los pseudoprolactinomas, usualmente asociados con niveles de PRL de 100 ng/ml son causados por un tumor perihipofisario que obstruye el flujo hipotálamo-hipofisaria de dopamina. El manejo con agonistas dopaminérgicos no produce disminución del tamaño tumoral por lo que debe

considerarse a la cirugía transesfenoidal como el tratamiento de elección.

En el enfoque del paciente con verdaderos prolactinomas caracterizados por lesión hipofisiaria y niveles de PRL aumentados (100 ng/ml) el manejo médico es la primera alternativa.

Reigenbaum hizo seguimiento a largo plazo (9.2 años en promedio) en pacientes manejados con cirugía transesfenoidal por adenomas pituitarios. Encontró recurrencia de hiperprolactinemia en 16% de pacientes con procedimiento quirúrgico simple y diagnóstico histológico de prolactinoma si los niveles de PRL eran menores de 5 ng/ml, considerándose este nivel como un buen predictor de curación si se presenta en el primer día del postoperatorio. En este estudio la morbi-mortalidad operatoria fue baja.

Massoud del hospital Notre Dame de Montreal, Canadá en 64 pacientes con microprolactinomas manejados por cirugía transesfenoidal y seguidas a largo plazo (entre 10 a 20 años) encontró: niveles de PRL normales en 90% de las pacientes en el postoperatorio que se mantuvo bajo por 3.3 años durante los cuales permanecieron asintomáticas. Posteriormente, el 43% (25) de pacientes presentaron recaída de la hiperprolactinemia (PRL > 20 ng/ml). Sin embargo, su evolución varió. 15 mujeres tenían hiperprolactinemia sintomática. El TAC mostró microadenomas recurrentes en 2 mujeres, las otras 10 pacientes tenían únicamente hiperprolactinemia la cual fue transitoria en la mitad de ellas; 33 pacientes restantes permanecieron normoprolactinélicas y asintomáticas por un período de 12 años. En conclusión: la mayoría de pacientes con recaída tardía de hiperprolactinemia tenía leve hiperprolactinemia funcional y el resto, asintomáticas sin evidencia de recurrencia tumoral.

Podríamos establecer que los resultados tempranos después de cirugía transesfenoidal en pacientes con microprolactinomas es excelente con restauración de niveles normales de PRL en aproximadamente 80% de los casos. Sin embargo, la recurrencia es un problema común, la cual ha sido considerada hasta del 40% cuando el seguimiento es a 5 años.

El manejo de macro y microadenomas debe iniciarse con agonistas dopaminérgicos, si el tamaño tumoral es considerable, debe vigilarse cuidadosamente la evolución de la cefalea y el compromiso de campos visuales y si hay mejoría debe ser un estímulo para continuar la terapia. Sin embargo, si después de 3 a 6 semanas no hay evidencia de resolución con el tratamiento médico, éste debe ser abandonado y se debe plantear la cirugía transesfenoidal.

Conviene entonces considerar: a) En pseudoprolactinomas: cirugía transesfenoidal; b) en microadenomas: tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos; c) en macroprolactinomas: prueba de agonistas dopaminérgicos.

Las pacientes con prueba terapéutica para macroadenomas deben tener un cuidadoso seguimiento clínico y valorar niveles de PRL 2 veces a la semana. Si hay mejoría, puede hacerse control de imágenes a las seis semanas. Si no hay mejoría de síntomas, debe realizarse TAC tempranamente a las 3 semanas y si se confirma que no ha disminuido el volumen tumoral, debe pensarse en cirugía.

En verdaderos prolactinomas, la cirugía es restringida a pacientes que con manejo médico no disminuyen el tamaño tumoral ni niveles de PRL o en pacientes que presentan verdadera intolerancia a esas drogas (casos raros)

En resumen, la cirugía transesfenoidal queda reservada para pseudoprolactinomas y para pacientes quienes tienen verdaderos prolactinomas los cuales tienen resistencia a la terapia médica con agonistas dopaminérgicos o en los pocos casos en que hay verdadera intolerancia a estos medicamentos.

RADIOTERAPIA

Las técnicas de tratamiento empleadas son: radioterapia convencional, con haz de protones, partículas alfa e implantación de itrio-90 u oro radioactivo.

La radioterapia convencional se indica como coadyuvante del tratamiento quirúrgico con resección incompleta de un tumor supraselar, también en pacientes con tumores extensos para control de síntomas y en quienes la fertilidad no es prioritaria, además de tener un alto riesgo quirúrgico. La radioterapia convencional adicionada a bromocriptina representa una buena alternativa en el manejo de pacientes con macroadenomas. La terapia con agonistas dopaminérgicos debe continuarse después de la radioterapia pero progresivamente se puede reducir y eventualmente suspender cuando los niveles de PRL permanecen normales al suspender el tratamiento.

Las complicaciones de la radioterapia convencional incluyen panhipopituitarismo, lesión del nervio óptico, mayor incidencia de sarcomas y radiación de áreas corticales cerebrales.

La dosis máxima de radiación tolerada por estructuras normales perihipofisiarias es de 4.500 cGy. Se recomienda dar sesiones individuales que no excedan 180 cGy por día con un total de 25 fracciones durante 5 semanas

Con seguimiento a largo plazo se ha encontrado disminución gradual de los niveles de PRL por lo que se puede reducir progresivamente los agonistas dopaminérgicos y eventualmente suspenderlos. En el 50% de pacientes se encontró normalización de niveles de PRL suspendiendo los agonistas dopaminérgicos por 8 años.

Después de radioterapia la deficiencia hormonal aparece en un período de 2 años, sin embargo, la deficiencia de gona-

dotropinas, hormonas más comúnmente afectadas, ocurre en 23% de pacientes después de ocho años y aproximadamente en el 50% de pacientes en 10 años; la deficiencia de TSH y ACTH no es común y ocurre tardíamente (después de 10 años).

En pacientes con microadenomas, no está indicada la radioterapia y el manejo médico es suficiente.

Con la radioterapia convencional se utiliza un acelerador lineal y se aporta una dosis de 3.500 a 5.000 rads en 25 fracciones durante un lapso de 35 días. La dosis depende del volumen del tumor.

La principal desventaja de la radioterapia convencional es que los resultados pueden tardar años en ponerse de manifiesto. Aun más, sólo en aproximadamente una tercera parte de las pacientes los niveles de la prolactina se normalizan en 3 a 13 años. Se produce cierto grado de hipopituitarismo en la mayoría de las pacientes, que aumenta con cada año que pasa después de la radioterapia. Por tanto, rara vez se emplea radioterapia como tratamiento primario de los prolactinomas, pero tienen un papel adyuvante o alternativo cuando otras formas de tratamiento han fracasado o están contraindicadas.

EMBARAZO Y PROLACTINOMA

Puede producirse el crecimiento tumoral sintomático durante el embarazo y en el caso de los microadenomas ocurre en menos del 1% de los casos.

Los informes iniciales de que el 25% de las pacientes con macroadenomas tenían un crecimiento tumoral sintomático durante el embarazo fueron resultado de la inducción del embarazo con gonadotropinas intramusculares en tanto cuando se emplea bromocriptina para inducir el embarazo, se produce el crecimiento tumoral sintomático en menos del 5% de las pacientes con macroadenomas y es más probable que ocurra en las pacientes con extensión supraselar previa al tratamiento. Puede observarse una incidencia mucho menor de crecimiento tumoral sintomático en las pacientes pretratadas con bromocriptina porque se produce una disminución del tumor, con lo cual queda espacio para la reexpansión, bajo la influencia de los niveles en aumento de estradiol.

En las pacientes con microadenomas, se suspende la bromocriptina al comienzo del embarazo porque el riesgo de crecimiento tumoral es bajo, en las pacientes con macroadenomas, en especial aquéllas con una extensión supraselar pretratamiento, puede suspenderse la bromocriptina y procederse a la observación clínica de seguimiento o puede continuarse con la bromocriptina a lo largo de todo el embarazo, en general, el embarazo no es deletéreo para la hipófisis.

Durante el embarazo, la monitorización por medio de mediciones seriadas del nivel sérico de PRL, exámenes de campos visuales, o TAC no es útil. Generalmente, si se pro-

duce el crecimiento sintomático, por lo común es rápido. Por tanto, se aconseja que las pacientes sean evaluadas clínicamente cada 2 meses o de inmediato si se producen cefaleas, visión doble o pérdida de la visión periférica de novo. La determinación macroscópica de los campos visuales en el consultorio puede ser una buena medida cuando hay síntomas que indican crecimiento hipofisiario. Si la paciente está clínicamente estable, no es necesario ningún otro control.

Si se produce crecimiento tumoral sintomático y la paciente está cerca del término, con una madurez pulmonar fetal documentada, el tratamiento de elección consiste en la inducción del parto y el parto vaginal. Si el feto está inmaduro, la reinstauración del uso de bromocriptina, invariablemente da como resultado la remisión de los síntomas, en casos extremos y de ser necesario, puede realizarse la resección transfenoidal de un adenoma durante el segundo trimestre. Se ha descrito utilidad en el uso de dexametasona con altas dosis, en casos de crecimiento muy rápido del adenoma y la hipófisis, con altas dosis de bromocriptina.

La paciente puede amamantar a su hijo sin el temor del crecimiento tumoral. Los estudios de seguimiento han demostrado que el 10 al 20% de las mujeres tienen menstruaciones regulares y niveles de prolactina normales o levemente aumentados después de un embarazo inducido con bromocriptina.

No se ha demostrado que la bromocriptina sea teratogena o que se asocie con problemas en el parto o con anomalías congénitas en los niños. En un estudio multicéntrico de 64 niños el desarrollo psicológico fue normal y los niños incluso fueron precoces, con buen rendimiento escolar. Por tanto el consenso global es que el embarazo es seguro en las mujeres con hiperprolactinemia, incluso en aquéllas con prolactinomas grandes. La bromocriptina es un fármaco seguro para inducir el embarazo y, es necesario para tratar o prevenir el crecimiento tumoral sintomático. No se han estudiado ampliamente los agonistas de la dopamina de generación más reciente en esta situación.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Josimovich JB. Placental Lactogen and Pituitary Prolactin. In Fuchs F, Koppler A eds Endocrinology of Pregnancy. Harpes and Row Publisher 1983; 144-160.
2. Tucker HA. Lactation and its hormonal control. In Knobil E. and Neill, J (eds). The physiology of Reproduction. Raven Press. New York. 1994; 1065-1098.
3. Bole-Feysot c, Goffin V, Edery M et al. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and

- phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocrine Rev* 1998; 19: 225-268.
4. Espinós G JJ, Calaf A J. Prolactina, hiperprolactinemia y prolactinoma. En *Endocrinología Reproductiva e Infertilidad*. Gómez G ed. Editorial Catorze. Cali 1999; 245-264.
 5. Metka M, Holtzer G, Raiman H et al. The role of prolactin in the menopause. *Maturitas* 1995; 20: 151-4.
 6. Katz E, Adashi EY. Prolactinemic Disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33: 622-39.
 7. Yazigi RA, Quintero CH, Salameh WA. Prolactin disorders. *Fertil Steril* 1997; 67: 215-25.
 8. Molith ME. Pathologic Hyperprolactinemia. *Endocrinol Metab Clinics North Am* 1992; 21(4): 887-901.
 9. Keye TB. Hyperprolactinemia: causes, consequences and treatment options. *Post graduate Medicine* 1996; 99(5): 265.
 10. Blackwell RE. Hyperprolactinemia: Evaluation and management. *Endocrinol and Metab Clin North Am*. 1992; 21(1): 105.
 11. Hyperprolactinemia. A review. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 129, supp 1: 27-33.
 12. Becker P. et al. *Rev Med Chilena* 1994; 122(7): 769-76.
 13. Reigembaun et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(5): 1711-9.

EFFECTOS COLATERALES DE LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO

* Hoover Orlando Canaval E.;

RESUMEN

Si bien se reconocen los efectos benéficos de la THR, también se deben reconocer sus efectos secundarios. Los estrógenos pueden causar náuseas, mastodinia y cefaleas. De otro modo los progestágenos pueden desencadenar trastornos del comportamiento, cloasma, distensión abdominal, coleditiasis y trastornos del metabolismo de los carbohidratos. Muchas preguntas surgen acerca de la prescripción de la THR, sobre su acción a nivel del carcinoma de endometrio, carcinoma de mama y sobre el sistema cardiovascular.

Estudios recientes han demostrado que el acetato de noretisterona puede contrarrestar el efecto benéfico de los estrógenos sobre la enfermedad cardiovascular. Gran preocupación se ha creado con el posible efecto del tromboembolismo secundario a la acción de la THR, el cual aún no es tan frecuente, lo que nos obliga a hacer una evaluación previa a todas las mujeres sobre los factores de riesgo antes de prescribir la THR.

También ha sido cuestionada la THR en pacientes con endometriosis. De acuerdo con recientes publicaciones existen mas beneficios que complicaciones con la THR. También se acepta que la mortalidad por enfermedad cardiovascular se reduce grandemente en usuarias de THR, de acuerdo con estadísticas sólidamente presentadas.

Palabras clave: náuseas, mastodinia, cefalea, cloasma, coleditiasis, terapia hormonal de reemplazo (THR).

SUMMARY

Even if we recognize the many beneficial consequences of HRT, we must also be aware of its side-effects. Estrogens may cause nausea, breast-tenderness and headaches. Likewise, progestagens may produce mood changes, cloasm, abdominal bloating, gallbladder calculus and carbohydrate metabolism dysfunction.

Many questions are still raised about the impact of HRT on endometrial and breast carcinoma and on the cardiovascular system. Recent studies have shown that norethindrone acetate may counteract the beneficial effects of estrogens on cardiovascular disease. Great concern has also created the possible thromboembolic events secondary to HRT, which, even if not being too frequent, should lead us to make a thorough evaluation of all women before prescribing any form of HRT. A history of endometriosis has also questioned the safe use of HRT. According to recent studies, there are more benefits from using it, than morbidity associated with reactivation of the disease. It has also been accepted that mortality from cardiovascular disease is greatly reduced in HRT users, according to solid statistical support.

Key words: nausea; breast-tenderness, headaches cloasm, gallbladder calculus - THR.

En los Estados Unidos, una cuarta parte de todas las mujeres posmenopáusicas, están en la actualidad recibiendo alguna forma de terapia de reemplazo estrogénica (TRE) buscando disminuir sus oleadas de calor, los cambios en el genio, la reseca vaginal y otras alteraciones que ocurren con frecuencia en la menopausia. El uso de estrógenos orales, a pesar de ser usados en combinación con progestágenos, ha demostrado muchos beneficios importantes, entre los cuales se incluye el control de la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular.

En contra de estos beneficios, la literatura médica tiene muchos estudios que demuestran efectos indeseables importantes con el uso de la terapia hormonal de reemplazo (THR). Los estrógenos recibidos en la THR o en los anticonceptivos orales han sido relacionados con el cáncer de mama, hiperplasia endometrial y el tromboembolismo venoso. Ciertas formas de progestinas, irónicamente, pueden ser un factor predisponente para el desarrollo de una enfermedad cardiovascular. El uso de THR en mujeres obesas crea más controversia, pues los estudios disponibles no nos permiten definir claramente si pesan más sus efectos indeseables o beneficiosos.

El debate continúa sobre cómo debería ser prescrita la THR y los investigadores están sugiriendo nuevas estrategias para identificar las pacientes que obtendrán los mejores beneficios de esta terapia. La historia clínica, la historia genética y el antecedente de ingesta de alcohol o tabaquismo, son algunos ejemplos de los factores que debemos considerar antes de iniciar la THR. Debemos igualmente mirar la posible dosis, las propiedades farmacológicas y las combinaciones de varios de los preparados comerciales antes de iniciar la THR.

EFFECTOS COLATERALES RELACIONADOS CON LA INGESTA DE LOS ESTRÓGENOS

Náuseas

Las náuseas relacionadas con la THR son casi siempre eventos muy limitados y frecuentemente se resuelven espontáneamente en los dos primeros meses de tratamiento. Este efecto indeseable puede ser controlado si la medicación se ingiere simultáneamente con los alimentos o antes de acostarse. Estas pacientes pueden encontrar en la terapia transdérmica, una alternativa temporal o definitiva para este problema. Algunas mujeres toleran mejor la

asociación de productos hormonales específicos por lo que se sugiere el cambio de la presentación comercial hasta encontrar el más favorable. En raras ocasiones una paciente no puede tolerar la dosis normal de THR y debemos iniciarla con dosis bajas que se irán incrementando progresivamente de acuerdo a su tolerancia hasta alcanzar dosis terapéuticas.

Tensión mamaria

La tensión mamaria es otro efecto colateral frecuente en las pacientes que reciben THR. Esta alteración es debida

usualmente al componente estrogénico de la THR y para su manejo se plantea la disminución de la dosis de estrógenos. También se pueden administrar estrógenos de lunes a viernes o del día 1° al 25 del mes, dándole a la paciente un “descanso estrogénico”. Si persiste el problema, se pueden utilizar otras progestinas hasta encontrar la de mejor tolerancia. Se recomienda reducir al máximo la ingesta de café, con el propósito de atenuar la tensión mamaria debida a cambios fibroquísticos previos en la mama. Algunas veces se recomienda administrar un diurético suave, como por ejemplo hidroclorotiazida 25 _ 50 mg. por día, durante 5 a 7 días.

Cefaleas

La historia de cefaleas migrañosas en la paciente son una contraindicación relativa de la THR. Las pacientes en quienes los beneficios de la THR sobrepasan el riesgo de exacerbar una migraña, pueden recibirla. Con frecuencia se obtienen mejores resultados con la terapia transdérmica que con la terapia oral, posiblemente porque los niveles séricos de la hormona permanecen más constantes, mientras que en la terapia oral los picos que se presentan después de su ingesta, pueden desencadenar más ataques migrañosos. Si una paciente desarrolla nuevos episodios de cefalea mientras recibe la THR, deben considerarse otras causas y medicamentos posibles y otros medicamentos posibles.

EFFECTOS COLATERALES SECUNDARIOS A LA INGESTA DE PROGESTÁGENOS

Alteraciones en el genio

Las variaciones del genio, se observan con baja frecuencia especialmente durante el aporte del progestágeno en la THR cíclica. Esta alteración generalmente conlleva una predisposición genética del comportamiento y a pesar de ser un fenómeno involuntario supremamente molesto, no es una indicación para suspender el tratamiento. Este efecto se puede mejorar cambiando el tipo de compuesto progestacional que se utiliza o se disminuye la dosis de 10 a 5 mg. por día. Algunas pacientes toleran muy bien la reducción a 2,5 mg. al día, puede ser intercalada intermitentemente cada mes con dosis de 5 ó 10 mg.

Cloasma

Se ha reportado que el compuesto progestacional utilizado en la THR en mujeres sensibles o con antecedentes de cloasma, puede causar o agravar esta sintomatología. Las pacientes deben ser advertidas de esta posibilidad por lo que deben evitar la exposición prolongada al sol y se les debe recomendar el uso de bloqueadores solares para su prevención.

Distensión abdominal

La distensión abdominal es otro efecto colateral frecuente asociado con el uso de progestinas. Para su manejo

se recomienda cambiar el tipo de progestágeno y su dosis hasta llegar a la combinación más favorable, lo cual implica ensayar las diversas presentaciones comerciales existentes hasta lograr una buena tolerancia. También se recomienda la adición de un diurético suave, por ejemplo hidroclorotiazida 25 mg por día, durante los últimos días de la terapia progestacional.

RASH ASOCIADO A LA APLICACIÓN TRANSDÉRMICA DE PARCHES

Los parches transdérmicos que contienen estrógenos se asocian algunas veces con alteraciones dermatológicas, que incluyen prurito e irritación local. Se debe recomendar la rotación del sitio de aplicación del parche. Muchas pacientes encuentran que el parche es mejor tolerado en la zona superior de los glúteos o en el área del muslo que sobre el abdomen. Si la paciente utiliza con frecuencia el baño turco o piscina, la humedad que se puede llegar a coleccionar por debajo del adhesivo, contribuye a incrementar la irritabilidad dermatológica focalizada (rash). Estas pacientes deben utilizar un nuevo parche posterior a la utilización de la piscina o del baño turco. Los parches empacados con alcohol isopropílico como preservativo, con frecuencia pueden producir irritación en la piel por el alcohol y este problema puede ser resuelto al exponer el parche al aire por un minuto, una vez abierto el estuche, antes de aplicarlo sobre la piel.

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

La información sobre este tipo de alteración es aún contradictoria. Se acepta que los estrógenos pueden llegar a producir alteraciones en la tolerancia a la glucosa, con un incremento subsiguiente de los niveles de insulina, pero este efecto es bastante raro. Este fenómeno parece depender más de la dosis que del tipo de compuesto utilizado. Sin embargo, hay que considerar que durante la menopausia, aún sin THR, es más frecuente que aparezcan alteraciones de la glicemia. Los gestágenos tienen igualmente poca acción sobre los hidratos de carbono, aunque en algunos trabajos se ha señalado una posible acción diabotogénica de los mismos, con aumento de la glicemia y de la concentración de la insulina. Este efecto indeseable se ha visto asociado con mayor frecuencia a los 19-norderivados. Por otro lado se acepta que los derivados de la 17-a hidroxiprogesterona no interfieren con el metabolismo de los carbohidratos.

Algunas pacientes presentan un incremento de peso por la THR. Los estudios han demostrado que dicha alteración se presenta por retención de sodio y de líquidos en el espacio extracelular y el peso ganado se pierde a los pocos meses, al normalizarse el equilibrio hidroelectrolítico. Este efecto indeseable se observa con frecuencia en mujeres con sobrepeso de base que inician THR y a quienes el tratamiento les provoca mejor calidad de vida (sueño, disminución de la depresión, mejor tolerabilidad, etc.) lo que puede presentar un

incremento en la ingesta, lo cual nos debe obligar a realizar ajustes estrictos en la dieta, actividad física y a recurrir al manejo interdisciplinario con la nutricionista, previa explicación de este fenómeno.

COLELITIASIS

La THR por vía oral, a través de su compuesto estrogénico produce un aumento en la eliminación de colesterolina a través de la bilis, que unido a un leve aumento de la colestasis intrahepática, puede llegar a incrementar el riesgo de desarrollar colelitiasis. Los estudios realizados por el Royal College of General Practitioners, demostraron que el riesgo de presentar colelitiasis era de 2,0 en aquellas mujeres que recibían terapia estrogénica vía oral comparada con aquellas que no utilizaban terapia hormonal de reemplazo. Las investigaciones efectuadas por el Boston Collaborative Surveillance Program, determinaron un riesgo aumentado de 2,5 para esta patología. Estos dos estudios se realizaron con dosis altas de estrógenos conjugados equinos (2,5 mg) y estudios más recientes con sólo dosis de 1,25 mg y 0,625 mg no han reportado un aumento del riesgo de padecer cálculos biliares.

PROGESTINAS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

En múltiples investigaciones se ha mostrado que los estrógenos naturales trabajan como potentes agentes anti-isquémicos e igualmente como vasodilatadores. De todas las mujeres posmenopáusicas en los Estados Unidos, 6.5 millones tienen enfermedad cardiovascular, pero sólo 4.6 millones están recibiendo adecuadamente la THR. Esto plantea un gran interrogante: ¿La THR está siendo prescrita muy poco? El panorama se complica por el papel que ejercen sobre los lípidos las progestinas sintéticas, que se encuentran en algunos compuestos de la THR.

Las progestinas son adicionadas a la TRE con el propósito de reducir la incidencia de hiperplasia y cáncer endometrial, que se ven asociadas con el uso a largo plazo de los estrógenos sin oposición. Las progestinas sintéticas actúan adicionalmente como agentes vasoconstrictores y esto podría plantear un incremento en los riesgos de la salud cardiovascular. Reportes recientes sobre el papel de las progestinas sintéticas en la vasodilatación inducida por los estrógenos y sobre los efectos comparativos de las progestinas sintéticas versus la progesterona natural en mujeres con enfermedad arterial coronaria, han sido presentados, el primero, en la 69ª Sesión Científica de la Asociación Americana de Cardiología por el doctor Giuseppe M. C. Rosano del Departamento de Cardiología, Instituto H. San Raffaele, Milano - Roma, Italia. Muchas progestinas androgénicas, como el acetato de noretindrona (NETA), puede revertir los beneficios de la terapia estrogénica sobre la isquemia miocárdica inducida por ejercicio en un período superior a 10 días. Las progestinas con menor acción androgénica como el acetato de medroxiprogesterona (MPA), mantienen

el efecto benéfico de la TRE sobre el sistema cardiovascular. Cuando estas mujeres usan sustancias como progesterona natural por vía vaginal, el efecto positivo de los estrógenos sobre la enfermedad arterial coronaria es preservado y tal vez mejorado.

Estos hallazgos tienen implicaciones futuras importantes para el uso de THR en mujeres posmenopáusicas con enfermedad cardíaca isquémica. Se debe considerar el tipo de progestina a suministrar en la THR, principalmente en mujeres con riesgo cardiovascular aumentado o en aquellas a quienes se les suministra la THR para reducir la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular.

Adicionalmente hay que reconocer que la forma natural de progesterona es distribuida en Europa, pero aún no ha sido aprobada por la US Food and Drug Administration (FDA) para adicionar a la THR.

LA MAYOR DENSIDAD MINERAL ÓSEA PREDISPO- NE A CÁNCER DE MAMA

Si la densidad mineral ósea (DMO) de una mujer posmenopáusica es un marcador de sus estrógenos circulantes, la doctora Jane A. Cauley, PHD y sus colaboradores para el "Study of Osteoporotic Fractures Research Group", sugiere que los niveles altos de DMO podrían ser un predictor del cáncer mamario. Ellos probaron esta hipótesis en una cohorte de 6.854 mujeres de cuatro centros clínicos en Maryland, Minnesota, Pennsylvania y Oregon, y encontraron que la DMO fue significativamente mayor en el grupo de casos con cáncer mamario que en el grupo control. Mujeres con DMO por encima del percentil 25, tenían incrementado 2.0 a 2.5 veces el riesgo de cáncer de mama, comparado con mujeres cuya DMO se encontraba por debajo del percentil 25. Aparte de otros aspectos de la historia clínica personal, incluyendo el consumo de alcohol y la historia familiar de cáncer de mama, la DMO incrementada fue independientemente correlacionada con el alto riesgo de desarrollar cáncer de mama.

La posibilidad de combinar las altas dosis de estrógenos endógenos con estrógenos exógenos (especialmente en mujeres con DMO normal) podría ayudar a la prevención de la enfermedad cardiovascular y algunos concluyen: "¿podría incrementarse en ellas el cáncer de mama?". Sin embargo existen varias publicaciones de alto rigor científico que incluyen THR a pacientes con diagnóstico de cáncer mamario, ya controlado y manejado tanto médica como quirúrgicamente, en estadios que permiten considerar en esa población, que el beneficio de la THR es mayor que los riesgos. A lo largo de los últimos 10 años los estudios muestran resultados controvertibles, pero en la mayoría no se ha podido establecer un riesgo incrementado para cáncer de mama.

¿ES EL CÁNCER ENDOMETRIAL UN FACTOR DE RIESGO?

La asociación entre carcinoma endometrial y estrógenos está claramente establecida. Es claro que las pacientes con hiperplasia endometrial asociada a THR tienen tasas mayores de sobrevida que aquellas con otras formas de cáncer y la condición está en determinar la neoplasia oculta como un factor asociado a la morbilidad relacionada a THR.

Investigadores de la Universidad de Ciencias de la Salud en Oregon y la División de Investigaciones de Park-Davis Pharmaceutical designaron con el nombre de CHART a un estudio randomizado, controlado, que incluyó cuatro diferentes dosificaciones de etinil estradiol (EE) sin oposición; cuatro de EE combinados con acetato de noretindrona (AN) y placebo, todos con tratamiento diario. Ellos proponían determinar la dosis mínima efectiva de estrógeno _ progestina que pudiese mantener una buena DMO y un endometrio atrófico y se preservaba la salud cardiovascular. Este estudio en 1.265 mujeres pertenecientes a 65 centros de consulta externa, mostró que los tratamientos combinados con AN-EE tenían un impacto positivo en varios parámetros, incluyendo un efecto favorable sobre el perfil lipídico de las pacientes (menor índice arterial), además de un incremento en la DMO de un 2,2 % a 4,2 % sobre la línea de base durante el estudio. En ellas igualmente se eliminó el sangrado uterino, que los investigadores atribuyen como una situación común de la THR estándar (estrógenos conjugados y una progestina). Los hallazgos benéficos sobre las lipoproteínas y DMO fueron superiores con respecto al grupo de placebo; sin embargo en los cuatro subgrupos de EE sin oposición, la incidencia de hiperplasia endometrial se incrementó al suministrar las dosis crecientes, el grupo de mayor dosis se terminó tempranamente debido a la alta tasa de hiperplasia endometrial (5 casos en 99 pacientes después de 6 meses). Como se esperaba, se encontró benéfica la THR combinada AN-EE2, debido a que no se incrementó el riesgo de desarrollar hiperplasia endometrial, lo cual demostró un efecto protector sobre el endometrio. Adicionalmente por la alta tasa de amenorreas presentadas (> 80% después de 3 meses), los investigadores observaron mayor aceptación y continuidad en el tratamiento.

THR Y RIESGO DE EMBOLISMO

Existen evidencias recientes que sugieren que en mujeres usuarias de THR, los beneficios (al menos a corto plazo) superan el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y de embolismo pulmonar (TEP).

Investigadores de la Universidad de Oxford, Reino Unido, revisaron mujeres con edades entre 45 a 65 años con una sospecha diagnóstica de TEV y encontraron que el 42,7% de las pacientes con TEV idiopático eran usuarias de THR. El riesgo de disparidad ajustado de TEV asociado con el uso continuo de THR fue de 3.5, comparado con aquellas que habían dejado de usar THR y las que nunca habían usado. Estos

Espectro de acción de varios progestágenos

Efecto	Transfor- mación del endometrio	Anti- Gonado- trópico	Anti- Estróge- nico	Estro- génico	Andro- génico	Antian- drogénico	Glucocor- ticoide	Antimi- neral o corticoide	Virili- zación	Femini- zación
Progestógenos										
Progesterona	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-
Noretisterona	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-
Linestrenol	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-
Noretindrona	+/-	+	-	+	+/-	-	-	-	?	?
Levonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-
Acetato										
Medroxiprogesterona	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+/-
Acetato de Ciproterona	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-
Acetato Megestrol	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-
Dihidrogesterona	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
3, keto-desogestrel	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-
Gestodeno	+	+	+	-	+	-	+/-	+	+	-

Potencia relativa de los progestágenos orales sobre el endometrio en la posmenopausia.

Noretisterona	1
Levonorgestrel	8
Acetato de medroxiprogesterona	0.09
Dihidrogesterona	0.02
Progesterona	0.002

hallazgos extrapolan un total anual de 16.5 posibles casos de TEV por 100,000 atribuible a THR, un riesgo que los investigadores consideran pudiese ser enteramente aceptable para mujeres que usan THR por un corto tiempo para aliviar la sintomatología climatérica, especialmente si no existen otros factores de riesgo para TEV. Igualmente sugieren que para el uso a largo plazo de THR es necesario evaluar los beneficios del uso prolongado, incluyendo reducción del riesgo de fracturas por osteoporosis y el de enfermedad coronaria. La doctora Francine Grodstein, ScD, con un grupo de investigadores de Massachusetts encontraron que el TEP primario era bastante raro en su población de análisis, 121.700 mujeres del "Estudio de Salud de las Enfermeras". Ellos encontraron que solo un caso de TEP ocurría por cada 100.000 enfermeras seguidas desde 1976.

THR Y ENDOMETRIOSIS

La endometriosis se ha definido como la implantación del endometrio fuera de la cavidad uterina. El endometrio responde a estrógenos y progestágenos con proliferación y sangrado por privación. Se ha planteado que la THR podría estimular la endometriosis, y ello contraindicaría la THR en la menopausia. El planteamiento es más complejo pues la THR no se debe contraindicar en mujeres con antecedente de endometriosis. En los cuadros de endometriosis profunda o presencia de endometriomas ováricos, la cirugía es el tratamiento de elección con una tasa de recurrencia cercana al 8%. Aún en estos casos la THR no se contraindica, por la misma razón de que a las pacientes premenopáusicas no se les ordena tratamiento médico para la endometriosis en el postoperatorio. La creencia de que la THR podría estimular la endometriosis no se ha podido demostrar con las investigaciones hasta ahora realizadas. Las recurrencias en los casos de endometriosis severas son posiblemente debidas a cirugía incompleta, mientras que la progresión de las lesiones mínimas dentro del espectro de esta enfermedad, es un fenómeno complejo que no ocurre sistémicamente, porque involucra factores genéticos y factores celulares e igualmente se han visto en presencia de tumores benignos e involucra al líquido peritoneal, un medio rico en esteroides, formado principalmente como producto de la exudación ovárica.

La endometriosis permanece como una enfermedad poco explicada y enigmática. Adicionalmente es difícil explicar el por qué la mujer después de la menopausia desarrolla endometriosis sintomática, sin embargo esto es raro, y no contraindica el uso de la THR.

La revisión de la literatura desde 1980 nos revela un número muy limitado de casos reportados de mujeres con THR y endometriosis, encontrándose publicaciones que muestran como casos excepcionales: la obstrucción ureteral recurrente, obstrucción de colon, derrame pleural, exacerbación de la adenomiosis o endometriosis renal, diafragmática, vesical, vaginal u ovárica en mujeres que reciben estrógenos sin oposición de un progestágeno.

THR Y MORTALIDAD

Información revisada en "The Nurses Health Mortality Study", publicado en el *New England Journal of Medicine* de 1997 (336: 1769-75), y después de ajustarse por diversas variables, se encontró que las mujeres usuarias de THR tenían un riesgo de morir más bajo (RR 0.63; intervalo de confianza de 95%, 0.56 a 0.70) que las mujeres que nunca habían recibido terapia hormonal. Sin embargo el beneficio disminuía con un uso a largo plazo (RR 0.80; 0.67 a 0.96, después de 10 o más años) debido a un incremento en la mortalidad por cáncer de mama en usuarias por largo tiempo de la THR. Las usuarias de THR con factores de riesgo coronario (el 69% de las mujeres a esa edad), tenían una gran reducción en la mortalidad (RR 0.51; intervalo de confianza de 95%, 0.45 a 0.57), con un beneficio mucho menor para aquellas que tenían un bajo riesgo de enfermedad coronaria (13% de las mujeres a esa edad; RR 0.89, intervalo de confianza de 95%, 0.62 a 1.28).

BIBLIOGRAFÍA

1. mThe Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin (PEPI) trial. *JAMA*. 1996; 276: 1389-1396.
2. Speroff L, Rowan J, Symons J, et al. The comparative effect on bone density, endometrium, and lipids of Continuous Hormones as Replacement Therapy (CHART Study). *JAMA*. 1996; 276: 1397-1403.
3. Cauley J, Lucas FL, Kuller LH, et al. Bone mineral density and risk of breast cancer in older women: the Study of Osteoporotic Fractures. *JAMA*. 1996; 276: 1404-1408.
4. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet*. 1996; 348: 977-980.
5. Jick H, Derby LE, Myers MW, et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet*. 1996; 348: 981-983.
6. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet*. 1996; 348: 983-987.
7. Grodstein F, Stampfer M.J, Colditz G.A. et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1977; 336: 176-75.
8. Grady D, Furberg C. Venous thromboembolic events associated with hormone replacement therapy. *JAMA* 1997;

278: 477.

9. Ginsburg ES, Mello NK, Mendelson JH, et al. Effects of alcohol ingestion on estrogens in postmenopausal women. *JAMA*. 1996; 276: 1747-1751.
10. Schairer C, Adami H-O, Hoover R, et al. Cause _ specific mortality in women receiving hormone replacement therapy. *Epidemiology*. 1996; 8: 59-64.
11. Koninckx R. Ph. Guest Editorial _ Hormone Replacement Therapy and Endometriosis. *Eur Menopause J*. 1997; 4: 137-139.
12. Sinclair HK, Bond CM, Taylor RJ. Hormone replacement therapy: a study of women's knowledge and attitudes. *Brit J. of General Practitioners* 1993; 43: 365-370.
13. Coope J, Marsh J. Can we improve compliance with long term ERT? *Maturitas* 1992; 15: 151-154.
14. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Type of postmenopausal hormone use and risk of breast cancer: 12-year follow-up from the nurses' health study. *Cancer Causes and Control* 1992; 3: 433-439.
15. Bergkvist L, Adami H-O, Person I, Hoover R, Schairer C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med* 1989; 321: 293-297.
16. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risks of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-1593.
17. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE. Prospective study of estrogen replacement therapy and risks of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1990; 264: 2648 - 2653.
18. Hahn RG. Compliance considerations with estrogen replacement: withdrawal bleeding and other factors. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1854-1858.
19. Reubinoff BE, Wurtman J, Rojansky N, et al. Effects of hormone replacement therapy on weight, body composition, fat distribution, and food intake in early postmenopausal women: a prospective study. *Fertil Steril* 1995; 64: 963-968.
20. Kuskowaska-Wolk A, Rosner S. Prevalence of obesity in Sweden: cross-sectional study of a representative adult population. *J Intern Med* 1990; 227: 241-246.
21. Hunt K, Vessey M, McPherson K, Coleman M. Long-term surveillance of mortality and cancer incidence in women receiving hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 620-635.
22. Palinkas LA, Barrett-Connor E. Estrogen use and depressive symptoms in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 30-36.
23. Archer DF. et al. Endometrium Study Group. Late bleeding uncommon in women using continuous estradiol plus norethindrone acetate. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 323-329.
24. Schiff I, Rebar RW, Cramer JA y cols. Achieving long _ term continuance of menopausal ERT/HRT: November 20, 2000 consensus opinion of the north American Menopause Society. *Menopause* 1998; 5(2): 69 - 76.
25. Lignieres B. Hormone replacement therapy: clinical benefits and side-effects. *Maturitas* 1996; 23 Suppl 1: S31-6.
26. Hammond CB. Women's concerns with hormone replacement therapy _ compliance issues. *Fertil Steril*. 1994; 62 Suppl. 2: 157S-160S.
27. Rosano GM, Sarrel PH, Poole-Wilson PH, Collins P. Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 1993; 342: 133-136.
28. Gerhard M, Ganz P. How do we explain the clinical benefits estrogen? From bed side to bench. *Circulation* 1995; 92: 5-8.
29. Rosano GM, et al. In Paoletti, Crosignan, et al. (eds). *Women's Health and Menopause: Risk Reduction Strategies*. *Eur Menopause J* 1997; 4(2): 60-72.

TERAPIA HORMONAL DE SUPLENCIA Y CARCINOMA DE COLON Y OVARIO

* Germán Barón C., M.D. Profesor de la Universidad del Rosario.

Jefe de la Clínica de Menopausia del Hospital Universitario de la Samaritana, Bogotá.

RESUMEN

Se hace una revisión de la literatura sobre la asociación de las neoplasias dependientes del colon y del ovario con la terapia hormonal de suplencia (THS). Con respecto al carcinoma de colon hay suficiente evidencia científica que demuestra reducción en la incidencia de este problema, disminución que es mayor en las mujeres que han sido usuarias de la suplencia a largo plazo. Se encuentra que no sólo hay menor incidencia de carcinoma, sino también de pólipos adenomatosos. La mortalidad por esta causa también disminuye. Los estudios que hacen referencia a la relación entre THS y carcinoma de ovario son contradictorios; algunos hablan de un ligero incremento en la incidencia de tumores de los tipos endometriode y de células claras, pero otros no encuentran ninguna relación. No hay suficiente evidencia que demuestre relación entre THS y cáncer de ovario.

Palabras clave: Terapia hormonal de suplencia, carcinoma de colon, carcinoma de ovario.

ABSTRACT

This article is a review of written literature about the association of hormone replacement therapy (HRT) and colonic and ovarian neoplasias. With respect to colon carcinoma there is enough scientific evidence showing a reduction in the incidence of this problem, reduction that is greater in those women who are long-term users of HRT. Not only a lesser incidence of carcinoma is found; the incidence of adenomatous polyps is also reduced. Mortality for this cause is diminished. Studies that address the issue of relationships between HRT and ovary cancer are contradictory. Some of them show a mild increase in the incidence of neoplasias, especially of the endometrioid and clear cell types, but others show no relation. Scientific evidence is not enough to show any association between HRT and ovarian carcinomas.

Key words: Hormone replacement therapy, colon cancer, ovarian carcinoma.

Los cambios que ha sufrido la pirámide poblacional en los últimos 50 años han permitido que progresivamente viva un mayor número de mujeres en la post-menopausia. Como consecuencia del aumento en la expectativa de vida aparecen enfermedades consideradas como crónicas o degenerativas, entre ellas la osteoporosis, la artritis reumatoidea, la enfermedad de Alzheimer y diversas formas de neoplasias.

Colombia no ha escapado a esta transición demográfica y es claro cómo para la mujer su esperanza de vida al nacer ha pasado de 50 años en 1950 a 75 años actualmente. Se calcula que en los próximos 25 años la expectativa de vida seguirá incrementándose, llegando a ser cercana a los 80 años (Tabla I). Por esta razón es válida la afirmación que ha hecho un periodista: "Colombia envejece... Pensar en el futuro dejó de ser una frase de cajón. El país envejece y eso hace urgente prepararse para afrontar un problema que ya Europa está viviendo: cómo solucionar las necesidades de los viejos". 2

CÁNCER DE COLON Y THS

En la mujer post-menopáusicas las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte, pero a medida que la edad avanza, la mortalidad por neoplasias au-

menta. Si bien es cierto que el cáncer de seno ha sido un problema que ha causado un impacto importante en la mortalidad, el carcinoma de colon causa mayor número de muertes. Se ha calculado que la posibilidad de sufrir de cáncer de colon es de aproximadamente 57 de cada 1000 mujeres; la mortalidad que produce puede ser hasta cuatro veces superior a la ocasionada por carcinoma del pulmón y del seno. Es importante tener en cuenta que hay diferencias grandes en su incidencia; es más frecuente en los países asiáticos, posiblemente por factores dietéticos y genéticos. 3

La posible relación entre cáncer de colon y medio ambiente hormonal fue postulada desde 1969 por Fraumeni, quien describe que en monjas no sólo hay mayor incidencia de carcinoma de seno y endometrio, sino que en ellas también es más frecuente el carcinoma colorectal. 4 En la década de los 80 McMichael y Potter retoman el tema y sugieren que los cambios hormonales del embarazo protegen a la mujer de esta neoplasia, al encontrar una menor incidencia en multíparas y en aquellas mujeres que han tenido su primer embarazo a edades más jóvenes. 5 Para ellos la explicación está relacionada con el metabolismo de los ácidos biliares. Los estrógenos endógenos disminuyen la producción de ácidos biliares secundarios, los cuales tienen poder carcinogénico.

Ellos mismos se interrogan el papel de las hormonas exógenas en este sentido.

Algunos grupos se han cuestionado la relación entre factores hormonales exógenos, como el uso de anticonceptivos orales y el carcinoma de colon, pero hasta la fecha no hay estudios conclusivos, ya que algunos hablan de disminución de la incidencia, mientras que otros no observan cambios importantes. 6-11

A raíz de estos estudios, desde la década de los setenta aparecen en la literatura varios trabajos que buscan la relación entre terapia de suplencia hormonal y la aparición de carcinoma colorectal. Uno de los primeros estudios, publicado por Nachtigall, no encuentra ningún cambio significativo en el riesgo relativo¹², mientras que otros autores como Potter encuentran una pequeña reducción en la incidencia.¹³ Por el contrario, hay autores que demuestran una mayor incidencia de esta neoplasia en mujeres que han recibido THS.^{14,15}

Tabla 1. Esperanza de vida al nacer en Colombia

	Hombres	Mujeres
1950	48.9	52.3
1975	61.7	66.2
2000	69.1	75.3
2025	73.2	79.6
2050	76.0	82.5

En esos estudios iniciales no se tuvo en cuenta la localización del tumor y se tomaron el colon y el recto como un solo órgano. Hay que tener en cuenta que el trabajo de Wu-Williams fue realizado con mujeres orientales, en quienes la incidencia de carcinoma de colon es mayor.

En la década de los noventa aparece una serie de trabajos con relación a carcinoma de colon y THS, cuya principal

conclusión es que en mujeres usuarias hay disminución en el riesgo relativo de esta enfermedad. Jacobs¹⁶, encuentra un riesgo relativo con un intervalo de confianza de 0.6 (IC)= 0.35 _ 1.01. El grupo de Eugenia Calle con una cohorte de 422.373 mujeres post-menopáusicas ha encontrado una reducción del riesgo a 0.71 (IC = 0.61 _ 0.83)¹⁷. Varios trabajos demuestran hallazgos similares con riesgos relativos que oscilan entre 0.5 y 0.9.^{9, 18-26} La principal característica de estos estudios, además de demostrar la disminución en el riesgo de cáncer de colon en mujeres que han recibido THS, es el haber dividido el análisis en dos localizaciones anatómicas: el colon y el recto. Su conclusión es que el cáncer de recto es una entidad diferente, con fisiopatología distinta y sobre ella los estrógenos no tienen ningún efecto. Los hallazgos de estos trabajos se encuentran resumidos en la figura 1.

Algunos investigadores se han preocupado por ver la diferencia en la incidencia de carcinoma de colon con relación al tiempo de uso de la terapia estrogénica. Estos estudios sugieren que a mayor tiempo de uso, menor el riesgo de sufrir la neoplasia. Los valores de riesgo relativo en mujeres que han recibido la terapia por más de cinco años se acerca a 0.7.^{16,23,25,27-28} (Figura 2) Jacobs, 1994

En la literatura ya se encuentran meta-análisis publicados, cuya conclusión es que el uso de terapia de reemplazo hormonal disminuye el riesgo de sufrir de carcinoma de colon. El primero de ellos publicado por MacLennan no es conclusivo, ya que encuentra un riesgo relativo de 0.92 (IC = 0.74 _ 1.15); este autor toma todos los casos de cáncer de colon y recto, lo cual explica el resultado encontrado.²⁹ El realizado por Hebert-Croteau concluye que el riesgo disminuye a 0.85 (IC = 0.73 _ 0.99), siendo mayor la disminución en usuarias actuales y en aquellas que han recibido la THS por un lapso superior a 5 años.³⁰ El realizado por Grodstein con 18 estudios, concluye que la reducción del riesgo es del 20% (RR= 0.80, IC= 0.74 _ 0.86), siendo más marcado el efecto en usuarias actuales (RR= 0.66, IC= 0.59 _ 0.74).³¹ El más reciente,

Figura 1. Incidencia de cáncer de colon y THS

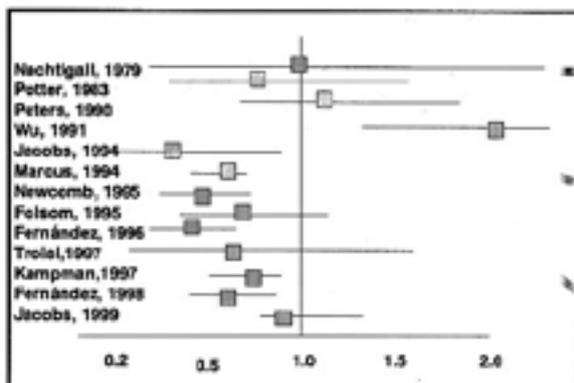
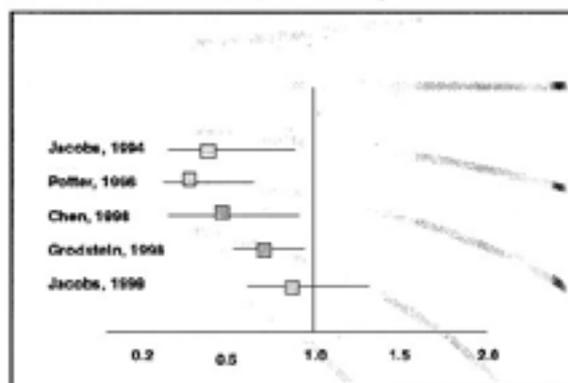


Figura 2. Incidencia de cáncer de colon con THS a largo plazo



de Kavita Nanda, muestra una reducción del riesgo de 33% (RR= 0.67, IC= 0.59 _ 0.77).³² (Figura 3)
MacLennan, 1995

Algunos autores piensan que la mejor forma de saber la repercusión que alguna medida tiene sobre las neoplasias, más que estudiar su incidencia, es ver el impacto que tiene sobre la mortalidad. Al estudiar la relación entre terapia de reemplazo estrogénico y mortalidad por carcinoma de colon se concluye que puede disminuir el riesgo en cerca del 30%.^{17,32-34} (Figura 4)
Calle, 1995

Si se tiene en cuenta que existen factores de riesgo para el carcinoma de colon, además de la herencia y la dieta, tales como el hecho de tener pólipos adenomatosos, es interesante ver qué sucede con su incidencia en mujeres sometidas a THS. Algunos autores se han preocupado por esta relación y han encontrado que su incidencia puede descender entre 20 y 50%. Este hecho es importante ya que demuestra que los estrógenos seguramente actúan previniendo la aparición desde la enfermedad premaligna.^{23,27-28, 35-36} (Figura 5)

En un estudio reciente publicado por Slattery con 815 mujeres se demuestra que la mortalidad por todas las causas puede ser 30% menor en pacientes que reciben THS. En aquellas mujeres que previamente tenían diagnóstico de carcinoma de colon, la probabilidad de morir por esta causa es 40% menor que en mujeres que no reciben terapia de suplencia. Además muestra una asociación entre el tiempo de uso y la protección, llegando a disminuir el riesgo relativo a 0.5 cuando se ha utilizado la THS por más de 5 años.³⁷

Con estos estudios se demuestra la reducción en la incidencia de carcinoma de colon en mujeres que reciben terapia estrogénica.

Con base en estos hallazgos se ha tratado de buscar la forma cómo los estrógenos actúan sobre la mucosa colónica. La hipótesis de los ácidos biliares expuesta por McMichael y Potter sigue teniendo vigencia; el hecho de disminuir la cantidad de ácidos biliares secundarios hace que la carga de sustancias carcinogénicas sea menor.

Se cree que el efecto protector del estrógeno no depende únicamente del mecanismo anterior. En primer lugar, ya desde la década de los setenta se ha descrito la presencia de receptores para estrógenos, tanto en la mucosa sana, como en las células tumorales. Los estudios recientes han demostrado que hay diferencia en la expresión de receptores: en la mucosa normal se encuentran receptores a y b mientras que en las células neoplásicas predomina el receptor b. La razón por la cual se inactiva el receptor a en los tumores aún no es entendida, pero se cree que guarda relación con cambios en la metilación de las cadenas de DNA. El receptor a debe tener algún efecto sobre la proliferación de las células epiteliales de la mucosa del colon, ya que desde el punto de vista clínico su expresión guarda relación con el pronóstico; cuando los receptores están presentes en mayor cantidad en la mucosa sana, mejor es la sobrevida; su ausencia se ha relacionado con mayor aneuploidía. En las células tumorales se ha demostrado menor actividad de 17 α hidroxisteroide deshi-

Figura 3. Meta-análisis respecto a THS e incidencia de carcinoma de colon

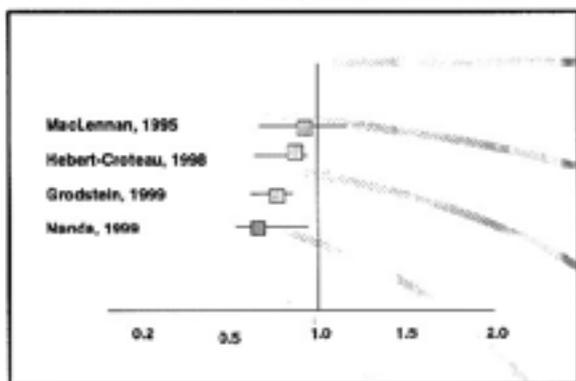


Figura 4. Mortalidad por cáncer de colon en usuarias de THS

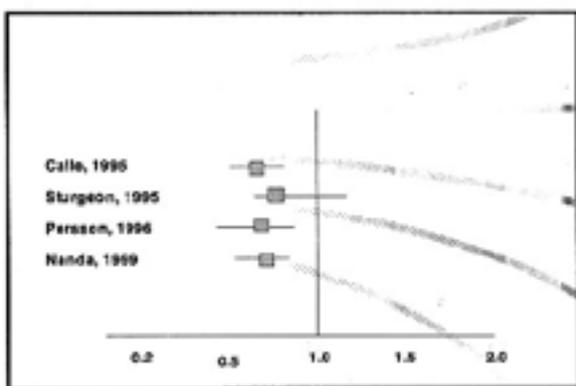
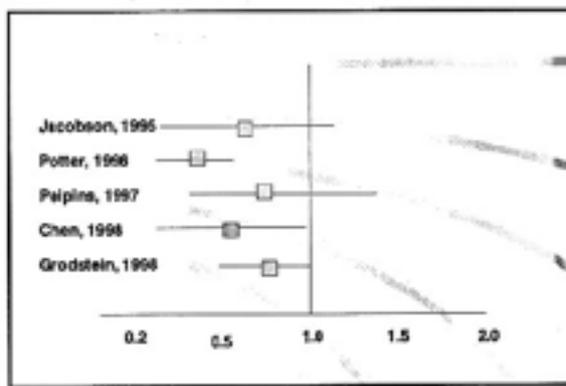


Figura 5. Incidencia de pólipos adenomatosos en usuarias de THS



drogenasa, con menor conversión de estradiol a estrona; se ha postulado que ante el exceso de estradiol el metabolismo se desvía hacia la producción de catecolestrogonos, que también actuarían como carcinógenos. 38-56

CÁNCER DE OVARIO Y THS

Si bien es cierto que la relación entre THS y disminución en la incidencia y mortalidad por neoplasias del colon está soportada por la evidencia científica, no se puede afirmar lo mismo respecto al carcinoma de ovario.

Hay que partir de la base que la incidencia del carcinoma de ovario es baja y que en gran parte en su etiología se encuentra una relación familiar importante, especialmente en aquellas mujeres que tienen expresión del gene BACR-1. Desafortunadamente, en la gran mayoría de los casos el diagnóstico se hace de manera tardía, por lo cual es una neoplasia que se asocia con mortalidad elevada. Es sabido que el pronóstico en gran parte está relacionado con el tipo histológico.

La relación entre factores hormonales y tumores de ovario ha sido discutida desde hace varios años. Se ha postulado que la cicatrización repetida, secundaria a la ovulación, sería un factor predisponente para las neoplasias de tipo epitelial. Esto explicaría por qué mujeres que han utilizado anticonceptivos orales por tiempo prolongado tienen menor incidencia, mientras que en aquellas pacientes infértiles que han utilizado inductores de la ovulación la incidencia de este problema sería mayor.⁵⁷⁻⁶⁰ En estos estudios se postula que en mujeres con situaciones en las que hay aumento en la concentración de estrógenos séricos, como la obesidad, la incidencia de cáncer de ovario es menor.

Basados en estos conceptos, varios investigadores han buscado alguna relación entre THS y carcinoma de ovario, especialmente del tipo epitelial. Los resultados han sido contradictorios. En un estudio prospectivo de mortalidad en 240,073 mujeres, se reportaron 436 muertes por carcinoma de ovario. El riesgo relativo encontrado para uso de THS es de 1.15 (IC = 0.94 _ 1.42). Este riesgo parece incrementar con el tiempo de uso, llegando a 1.71 (IC = 1.06 _ 2.77) con 11 o más años de recibir suplencia.⁶¹ Esta asociación ha sido establecida por otros autores únicamente para los tumores de tipo endometriode y de células claras (RR = 2.56, IC = 1.32 _ 4.94).⁶² En otro estudio de casos y controles con 741 pacientes no se encuentra ningún tipo de asociación con los tumores epiteliales (RR = 1.1, IC = 0.4 _ 3.4) ni del tipo endometriode (RR = 0.4, IC = 0.2 _ 1.2); tampoco hay relación con el uso de estrógenos por más de diez años (RR = 0.6, IC = 0.3 _ 1.4).⁶³ En el re-análisis de 4 estudios europeos, incluyendo 1470 casos de cáncer de ovario y 3271 controles se encuentra una pequeña asociación entre THS y tumores epiteliales.⁶⁴

El efecto de las hormonas sobre el tejido ovárico aún no es bien comprendido. Se sabe que los estrógenos pue-

den actuar como inductores de la mitosis en diversos tejidos. Igualmente es claro que la progesterona puede inhibir este efecto al bloquear receptores e inducir enzimas que inactivan los estrógenos. En el laboratorio se ha demostrado que la progesterona es capaz de inducir la apoptosis en líneas celulares de carcinoma ovárico. Este hecho podría relacionarse con una prevención del carcinoma con el uso de THS a largo plazo.⁶⁵

En conclusión, se puede decir que aunque hay estudios que muestran una posible asociación entre el uso de THS y carcinoma de ovario, especialmente de los tipos endometriode y de células claras, hay otros que no muestran ninguna relación. Aún no hay suficiente evidencia científica para apoyar uno u otro concepto. Esto abre las puertas para futuras investigaciones al respecto.

REFERENCIAS

1. DANE. Estadísticas de población, 2000.
2. El Tiempo, 5 de marzo de 2000.
3. National Center for Health Statistics. Vital statistics of the United States, 1992. Miller et al, eds. National Cancer Institute, 1997.
4. Fraumeni F, Lloy JW, Smith EM. Cancer mortality among nuns, role of marital status in etiology of neoplastic disease in women. *J Natl Cancer Inst* 1969; 42: 455-468.
5. McMichael AJ, Potter JD. Reproduction, endogenous and exogenous sex hormones, and colon cancer: a review and hypothesis. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 1201-1207.
6. Potter JD. Hormones and colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1039-1040.
7. Franceschi S, Bidoli E, Talamini R. Colorectal cancer in northeast Italy: reproductive, menstrual, and female hormone-related factors. *Eur J Cancer* 1991; 27: 604-608.
8. La Vecchia C, Franceschi S. Reproductive factors and colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 193-200.
9. Fernández E, La Vecchia C, D'Avanzo B, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer. *Br J Cancer* 1997; 73: 1431-1435.
10. Fernandez E, La Vecchia C, Franceschi S, et al. Oral contraceptive use and risk of colorectal cancer. *Epidemiology* 1998; 9: 295-300.
11. Franceschi S, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal tumors. A review of epidemiologic studies. *Contraception* 1998; 58: 335-343.

12. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, et al. Estrogen replacement therapy II: A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 74-79.
13. Potter JD, McMichael AJ. Large bowel cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors: A case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71: 703-709.
14. Peters RK, Pike MC, Chang WWL, et al. Reproductive factors and colon cancer. *Br J Cancer* 1990; 61: 741 - 748.
15. Wu-Williams AH, Lee M, Whittemore AS, et al. Reproductive factors and colorectal cancer risk among Chinese females. *Cancer Res* 1991; 51: 2307-2311.
16. Jacobs EJ, White E, Weiss NS. Exogenous hormones, reproductive history, and colon cancer. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 359-366.
17. Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, et al. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 517-523.
18. Newcomb PA, Storer BE. Postmenopausal hormone use and risk of large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1067-1071.
19. Folsom AR, Mink RJ, Sellers TA, et al. Hormonal replacement therapy and morbidity and mortality in a prospective study of postmenopausal women. *Am J Public Health* 1995; 85: 1128-1132.
20. Troisi R, Schairer C, Chow WH, et al. A prospective study of menopausal hormones and risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 130-138.
21. Kampman E, Potter JD, Slattery ML, et al. Hormone replacement therapy, reproductive history, and colon cancer: a multicenter, case-control study in the United States. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 146-158.
22. Fernández E, La Vecchia C, Braga C, et al. Hormone replacement therapy and risk of colon and rectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 329-333.
23. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998; 128: 705-712.
24. Talamini R, Franceschi S, Dal Maso L, et al. The influence of reproductive and hormonal factors on the risk of colon and rectal cancer in women. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1070-1076.
25. Jacobs EJ, White E, Weiss NS, et al. Hormone replacement therapy and colon cancer among members of a health maintenance organization. *Epidemiology* 1999; 10: 445-451.
26. Marcus PM, Newcomb PA, Young T, et al. The association of reproductive and menstrual characteristics and colon and rectal cancer risk in Wisconsin women. *Ann Epidemiol* 1995; 87: 1067-1071.
27. Potter JD, Bostick RM, Grandits GA, et al. Hormone replacement therapy is associated with lower risk of adenomatous polyps of the large bowel: The Minnesota Cancer Prevention Research Unit Case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 779-784.
28. Chen MJ, Longnecker MP, Morgenstern H, et al. Recent use of hormone replacement therapy and the prevalence of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 227-230.
29. MacLennan SC, MacLennan AH, Ryan P. Colorectal cancer and estrogen replacement therapy. A meta-analysis of epidemiological studies. *Med J Aust* 1995; 162: 491-493.
30. Hebert-Croteau N. A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 653-659.
31. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999; 106: 574-582.
32. Nanda K, Bastian L, Hasseblad V, et al. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1999; 95: 880-888.
33. Persson I, Yuen J, Bergkvist L, et al. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy _ long-term follow-up of a Swedish cohort. *Cancer* 1996; 67: 327-332.
34. Sturgeon SR, Schairer C, Brinton LA, et al. Evidence of a healthy estrogen user survivor effect. *Epidemiology* 1995; 6: 227-231.
35. Jacobson JS, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Reproductive risk factors for colorectal adenomatous polyps. *Cancer Causes Control* 1995; 6: 513-518.
36. Peipins LA, Newman B, Sandler RS. Reproductive history, use of exogenous hormones, and risk of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 671-675.

37. Slattery ML, Anderson K, Samowitz W, Edwards SL, Curtin K, et al. Hormone replacement therapy and improved survival among postmenopausal women diagnosed with colon cancer (USA). *Cancer Causes Control*. 1999; 10: 467-473.
38. McClendon JE, Appeby D, Clandon DB, et al. Colonic neoplasms: tissue estrogen receptor and carcinoembryonic antigen. *Arch Surg* 1977; 112: 240-241.
39. Alford TC, Do HM, Geelhoed GW, et al. Steroidhormone receptors in human colon cancers. *Cancer* 1979; 43: 980-984.
40. Bojar H, Heim ME, Petzzina D, et al. Steroid receptor pattern of human colorectal neoplasms. *Anticancer Res* 1984; 4: 129-132.
41. Marugo M, Molinari F, Fazzuoli L, et al. Estradiol and progesterone receptors in normal and pathologic colonic mucosa in humans. *J Endocrinol Invest* 1985; 8: 117-119.
42. Concolino G, Arrbitto G, Buonomo O, et al. Nuclear steroid receptors and dysplasia in adenomatous polyps of the colon as markers of high risk for malignant transformation. *Cancer Detect Prev* 1986; 9: 477 - 484.
43. Bassalyk LS, Korotkora TV, Porokov VV, et al. Prognostic value of the level of steroid hormone receptors n cancer of the large intestine. *Vopr Onkol* 1987; 33: 43-46.
44. Francavilla A, DiLeo A, Polimeno L, et al. Nuclear and cytosolic estrogen receptors in human colon carcinoma and surrounding non-cancerous colonic tissue. *Gastroenterology* 1987; 93: 1301-1306.
45. Sciascia L, Olivero G, Comandone A, et al. Estrogen receptors in colorectal adenocarcinomas nd in other large bowel diseases. In *J Biol Markers* 1990; 5: 38-42.
46. Dawson PM, Shousha S, Blair SD, et al. Oestrogen receptors in colorectal carcinoma. *J Clin Pathol* 1990; 43: 149-151.
47. Russo F, Linsalata M, Messa C, et al. Polyamines and estrogen-receptor concentrations in human colorectal carcinoma. *Ital J Gastroenterol* 1992; 24: 8-12.
48. Hendrickse CW, Jones CE, Donovan IA, Neoptolemos JP, Baker PR. Oestrogen and progesterone receptors in colorectal cancer and human colonic cancer cell lines. *Br J Surg* 1993; 80: 636-640.
49. Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, Hamilton SR, Davidson NE, et al. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nat Genet* 1994; 7: 536-540.
50. DiLeo A, Messa C, Russo F, Misciagna G, Guerra V, et al. Prognostic value of cytosolic estrogen receptors in human colorectal carcinoma and surrounding mucosa. Preliminary results. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 2038 -2042.
51. Xu X, Thomas ML. Estrogen-receptor-mediated direct stimulation of colon cancer cell growth in vitro. *Moll Cell Endocrinol* 1994; 105: 197-201.
52. Waliszewski P, Blaszczyk M, Wolinska-Witurt E, Drews M, Snochowski, et al. Molecular study of sex steroid receptor gene expression in human colon and in colorectal carcinomas. *J Surg Oncol* 1997; 64: 3-11.
53. Korenaga D, Orita H, Maekawa S, Itasaka H, Ikeda T, et al. Relationship between hormone receptor levels and cell-kinetics in human colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 78-83.
54. Singh S, Poulosom R, Hanby AM, Rogers LA, Wright NA, et al. Expression of oestrogen receptor and oestrogen -inducible genes pS2 and ERD5 in large bowel mucosa and cancer. *J Pathol* 1998; 184: 153-160.
55. English MA, Kane KF, Cruickshank N, Langman MJ, Stewart PM, et al. Loss of estrogen inactivation in colonic cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2080-2085.
56. Fiorelli G, Picariello L, Martineti V, Tonelli F, Brandi ML. Functional receptor beta in colon cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 261: 521-527.
57. Persson I. Cancer risk in women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Maturitas* 1996; 23(Suppl): S37-S45.
58. Nason FG, Nelson BE. Estrogen and progesterone in breast and gynecologic cancers. Etiology, therapeutic role, and hormone replacement. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21: 245-270.
59. Parazzini F, Moroni S, La Vecchia C, Negri E, dal Pino D, et al. Ovarian cancer risk and history of selected medical conditions linked with female hormones. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1634-1637.
60. Shoham Z. Epidemiology, etiology, and fertility drugs in ovarian epithelial carcinoma: where are we today? *Fertil Steril* 1994; 62: 433-448.
61. Rodríguez C, Calle EE, Coates RJ, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, et al. Estrogen replacement therapy and fatal ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 828-835.
62. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Russel P, Hacker NF, et al.

- Hormone replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1999; 81: 559-563.
63. Hempling RE, Wong C, Piuer MS, Natarajan N, Mettlin CJ.
Hormone replacement therapy as a risk factor for epithelial ovarian cancer: results of a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1475-1479.
64. Negri E, Tzonou A, Beral V, Laggiou P, Trichopoulos D, et al.
Hormonal therapy for menopause and ovarian cancer in a collaborative re-analysis of European studies. *Int J Cancer* 1999; 80: 848-851.
65. Bu SZ, Yin DL, Ren XH, Jiang LZZ, Wu ZJ, et al.
Progesterone induces apoptosis and up-regulation of p53 expression in human ovarian carcinoma cell lines. *Cancer* 1997; 79: 1944-1950.

ALTERNATIVA DE LA TERAPIA HORMONAL

TERAPIAS ALTERNATIVAS A LOS ESTRÓGENOS EN LAS POSTMENOPAUSIA

*Marcelo Bianchi P.; Profesor Auxiliar Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

La terapia hormonal de reemplazo (THR) tiene efectos benéficos para la mujer posmenopáusica, como el control de la sintomatología vasomotora, protección de osteoporosis y posiblemente prevención primaria cardiovascular. Lamentablemente, también existe un discreto aumento del cáncer de mama en usuarias por períodos prolongados (Beral V. et al, 1997) y efectos secundarios como tensión mamaria y sangrado uterino lo que puede provocar la interrupción de la terapia. Estas acciones no deseables han provocado un interés creciente en el desarrollo de nuevos compuestos que entreguen los beneficios de la terapia tradicional sin inducir los riesgos y efectos secundarios característicos.

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), constituyen un grupo de fármacos con acción estrógeno agonista en algunos territorios o antagonista en otros tejidos, que pueden ser utilizados con terapias alternativas a la terapia de reemplazo hormonal tradicional. En este capítulo revisaremos las indicaciones, usos clínicos, los beneficios y riesgos de estas interesantes drogas.

Palabras clave: Terapia Hormonal de Reemplazo, Moduladores Selectivos de Estrógenos, Tamoxifeno, Raloxifeno, Fitoestrógenos.

SUMMARY

HRT has undoubted beneficial effects for postmenopausal women: vasomotor symptoms control, protection against osteoporosis and possible primary cardiovascular disease prevention. Pitifully, there is also a discrete increase in breast cancer in long term HRT users (Beral, V., 1997) and secondary annoying effects, like breast tenderness and vaginal bleeding, which can cause discontinuation of HRT. Such undesirable effects have raised increasing interest for the development of new compounds with the beneficial effects of traditional HRT without its secondary inconveniences. Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM's) represent a group of new drugs with agonistic estrogenic action on some tissues or antagonistic action on others. SERM's can be used as alternative therapy for traditional HRT. Indications, benefits and risks of these interesting compounds will be discussed in this paper.

Key words: Hormone replacement therapy, selective estrogen receptor modulators, tamoxifen, raloxifen, phytoestrogens.

MODULADORES SELECTIVOS DE ESTRÓGENOS (SERM)

Los SERM son compuestos no esteroideos con actividad estrógeno similar en algunos tejidos y antiestrogénica en otros. Por ejemplo el tamoxifeno antagoniza el crecimiento estimulado por estrógeno en células de cáncer de mama pero al igual que el estrógeno provoca proliferación endometrial (Jordan V. et al, 1990). Sin embargo, el perfil agonista antagonista puede variar dependiendo del nivel de estrógeno presente en una mujer. Así en una mujer posmenopáusica el tamoxifeno tiende a preservar la densidad mineral ósea (DMO), pero en mujeres premenopáusicas, en presencia de niveles de estradiol circulante, puede reducir la DMO (Powles T. et al 1996). Por lo tanto es importante conocer la condición basal de la paciente para intentar predecir la acción de un SERM.

La mayoría de los SERM son derivados estructuralmente del trifenil-etileno. El tamoxifeno, clomifeno, idoxifeno, droloxifeno pertenecen a este grupo, a diferencia del raloxifeno que es miembro de los benzotiofenos. Los fitoestrógenos también por poseer acción estrógeno agonista-antagonista pueden ser considerados SERM naturales.

TAMOXIFENO

1) Efectos mamarios. En 1977 la FDA aprueba el uso del tamoxifeno (Tmx) como terapia paliativa para mujeres con cáncer del seno avanzado, siendo en los noventa aprobada su utilización para mujeres pre y postmenopáusicas con cánceres de mama iniciales con receptores de estrógenos (+). En un meta-análisis (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, 1998) se demostró una reducción significativa en la mortalidad, en la recurrencia y en la aparición contralateral en paciente con cáncer de mama que recibieron Tmx en dosis de 20 mg/día por 5 años. Ese mismo año se publica un estudio que demostró una reducción del 49% en el desarrollo de cáncer del seno in situ e invasivo en mujeres con factores de riesgo y que recibieron Tmx por 5 años (Fisher B. et al, 1998).

2) Efectos óseos. En general los diferentes estudios demuestran que su uso en mujeres postmenopáusicas permite la preservación de la DMO (Love R. et al, 1994). La magnitud de la protección es significativa pero menor que la alcanzada con reemplazo estrogénico. Por el contrario en la mujer premenopáusica se puede observar una disminución de la DMO con el uso de Tamoxifeno.

3) Efecto cardiovascular. En forma similar al estrógeno el Tmx disminuye el colesterol total, LDL y la Lp (a) pero su efecto sobre HDL y triglicéridos es mínimo, provocando un perfil de lipoproteínas parcialmente adecuado. A pesar que la mayoría de los estudios han reportado una disminución en la morbimortalidad cardiovascular en usuarias de 20 mg/día de Tmx (Constantino J. et al, 1997), no se ha encontrado significancia estadística en ninguno de los estudios. Si se ha observado un aumento significativo de la trombosis venosa

profunda y embolia pulmonar (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, 1998).

4) Efectos endometriales. El uso de Tmx se asocia a un aumento del adenocarcinoma de endometrio de 2 a 3 veces (Fisher B. et al, 1998), siendo este riesgo mayor si la paciente es postmenopáusica. Dado este aumento del riesgo se requiere de vigilancia ginecológica estricta, requiriendo estudio histológico obligatorio cualquier sangrado uterino. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología recomienda un examen ginecológico anual y educación estricta de la paciente, no recomienda el estudio histológico de la paciente sin sangrado y discute la utilidad del ultrasonido por el alto número de falsos positivos.

5) Efectos secundarios. El principal efecto no deseable son los bochornos, presente en aproximadamente 50% de las pacientes siendo su mayor frecuencia entre mujeres de 50-59 años (Fisher B. et al, 1998). También se describe en un 30% de las usuarias un aumento de la secreción o descarga vaginal y alteraciones de la función sexual. (Day R. et al, 1999).

Conclusión: Droga de efectos conocidos y amplio uso en pacientes tratadas por cáncer de mama. Su rol en el manejo de la mujer postmenopáusica está limitado al manejo de pacientes con factores de riesgo de cáncer mamario o paciente tratadas por este cáncer en las cuales se quiera reducir la recidiva y obtener beneficio óseo y cardiovascular. Su principal cuidado lo constituye la estimulación endometrial por lo que requiere de vigilancia ginecológica estricta.

RALOXIFENO

Raloxifeno (Rlx) ha sido aprobado por la FDA como prevención y tratamiento de osteoporosis en la mujer postmenopáusica. La dosis habitual de uso es de 60 mg/día.

1) Efectos óseos. Su utilización ha demostrado un aumento discreto de la DMO ($\pm 2\%$), una disminución de los marcadores de recambio óseo y un balance positivo de calcio. En el principal estudio publicado con Rlx, MORE Trial, (Ettinger B. et al 1999) en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas se demostró una reducción significativa de fracturas vertebrales tanto en pacientes con o sin fracturas vertebrales previas (RR 0,7 CI; 0.5-0.8). Sin embargo no se demostró a los 3 años reducción de fracturas no vertebrales.

2) Efectos cardiovasculares. El efecto general sobre las lipoproteínas es positivo pero no tan favorable como el que se observa con THR. El colesterol total disminuye un 6%, la LDL un 10% y la Lp (a) un 7%. Sin embargo, no existe un aumento significativo de la HDL excepto para la HDL2. Los triglicéridos no sufren cambios significativos y el fibrinógeno desciende un 10% (Walsh B. et al 1998). Recientemente, se ha descrito una disminución de 5% de la proteína C reactiva y 7% de homocisteína, ambos efectos descritos como favorables. En forma similar a lo que sucede con THR el raloxifeno aumenta el riesgo de trombosis venosa profunda (RR = 3,1 95% CI; 1.5.-6.2)

(Cummings S. et al, 1999). Todo indica una potencial reducción del riesgo cardiovascular, sin embargo no existe información relevante de reducción de morbilidad cardiovascular. Es probable que sólo el año 2005 cuando se entreguen los resultados del estudio "Raloxifene Use for the Heart (RUTH)" sobre diez mil mujeres con riesgo cardiovascular y que reciben Rlx podamos aclarar su real efecto cardiovascular.

3) Efectos mamarios. Alguna evidencia sugiere que Rlx puede reducir el riesgo de cáncer mamario, ya que inhibe el crecimiento de tumores mamarios en ratas e inhibe la proliferación de la línea celular de cáncer de mama MCF 7 in vitro. Luego de 40 meses de seguimiento en el estudio MORE el grupo de pacientes que recibió R/x tuvo una significativa reducción de cáncer de mama (RR, 0,24; 95% CI; 0.13-0.44). Esta evidencia es promisoría. Sin embargo el efecto de Rlx por largo tiempo y su uso en pacientes con factores de riesgo de cáncer de mama es aún desconocido. Esta última interrogante intentará despejar el estudio prospectivo STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifen) sobre 2200 mujeres que reciben aleatoriamente tamoxifeno o raloxifeno.

4) Efectos endometriales y urogenitales. Su utilización se ha asociado a un mínimo o nulo efecto estimulador sobre el endometrio. La incidencia de sangrado uterino es similar al uso de placebo (3%), tampoco se observa un aumento en el grosor endometrial ni en la incidencia de adenocarcinoma de endometrio (Cummings S. et al, 1999). Lamentablemente, su uso no se relaciona con mejoría en la sintomatología urogenital y se recomienda su uso asociado a estrógenos locales.

5) Efectos sobre sistema nervioso central. Sólo conocemos evidencia experimental limitada. En estudios de laboratorio se ha encontrado efecto neuroprotector a bajas concentraciones pero con concentraciones mayores de Rlx se ha observado el efecto contrario, también se ha descrito inducción de crecimiento en neuronas de ratas, y efecto similar al de estrógeno en la actividad colino acetiltransferasa en el hipocampo (Wu X. et al, 1999). En general sus efectos son estrógeno similares pero en menor grado. Los estudios en mujeres no han demostrado beneficios en el ánimo y cognición no existiendo información sobre riesgo de Alzheimer y uso de raloxifeno.

6) Efectos secundarios. El principal efecto secundario descrito son los bochornos presentes en un 25% de las pacientes. También se describen en menor grado calambres, sintomatología similar a un síndrome gripal y un aumento similar a la THR de trombosis venosa (Cummings et al, 1999).

Conclusión: El raloxifeno emerge como una alternativa interesante en el manejo de la postmenopausia. Su principal lugar lo constituye la paciente con riesgo u osteoporosis establecida, con factores de riesgo cardiovascular y que presenta factores de riesgo de cáncer de mama. También es alternativa en mujeres con mala adhesividad a la THR por sangrado uterino o mastalgia. Su principal falencia es producir

sintomatología vasomotora por lo que su uso en pacientes postmenopáusicas recientes es muy limitado.

FITOESTRÓGENOS

En la actualidad se reconocen más de 300 plantas con actividad estrogénica. Las principales clases de fitoestrógenos (FTE) son los isoflavonoides (genisteína y danzeína), los lignanos (enterodiol y enterolactona) y los coumestanos (coumenstrol). La mayor información científica está referida a los isoflavonoides que al ser consumidos en forma de precursores vegetales sufren de biotransformación en la flora bacteriana intestinal existiendo una variabilidad interindividuos en la actividad biológica dependiendo de la flora intestinal. La soya, lentejas, garbanzos y otras legumbres son ricas en isoflavonoides.

1) Riesgo de cáncer. Algunos estudios epidemiológicos han sugerido que las dietas ricas en FTE pueden asociarse con una incidencia menor de cáncer de mama, endometrio, próstata y colorrectal (Aldercreutz H. et al, 1997), existiendo también asociación entre altas concentraciones plasmáticas de isoflavonoides en habitantes de regiones asiáticas

con baja incidencia de los cánceres antes mencionados. Sin embargo, la dieta asiática es pobre en grasas y rica en fibras lo que también ha sido relacionado con bajo riesgo de neoplasia. La evidencia más fuerte se refiere a cáncer de mama por ejemplo un estudio caso control demostró que un consumo elevado de FTE se asocia con un riesgo bajo de neoplasia mamaria (Ingram D. et al, 1997). Sin embargo no todos los trabajos han sido consistentes en esta reducción. Además el efecto protector de la dieta asiática puede atribuirse a un consumo de FTE desde edades tempranas de la vida más que a la suplementación médica durante la menopausia.

2) Síntomas climatéricos. La mayor evidencia de la utilidad de su administración se refiere a la disminución de la intensidad y frecuencia de la sintomatología vasomotora, lo que explicaría la baja incidencia de éstos en población del Asia. Un estudio reciente demuestra que la administración de proteína de soya (60mg/día) disminuye los bochornos, pero significativamente menos que lo que se consigue con estrogeneroterapia (Albertzaai P. et al., 1999). No se ha demostrado su utilidad en insomnio, mialgias y cefalea.

3) Efectos cardiovasculares. Estudios básicos, algunos epidemiológicos y otros trabajos clínicos limitados han sugerido que el consumo de FTP se asocia a una baja del riesgo cardiovascular (Tham D. et al, 1998). El reemplazo en la dieta de proteína animal por proteína de soya o la suplementación con isoflavonoides ha demostrado en general una disminución del colesterol total y de las LDL, sin una mayor afectación sobre HDL y triglicéridos. Estos efectos son sólo significativos si la paciente es portadora basalmente de valores alterados sin evidenciar mayor cambio en personas con perfil lipídico normal (Crouse JT et al, 1999). También existe alguna evidencia

en disminución de arteroesclerosis, baja de la presión arterial y de una mejor reactividad vascular.

Toda esta información sugiere un efecto protector, sin embargo carecemos de estudios de intervención sobre morbilidad cardiovascular.

4) Efectos óseos. Existe sólo información limitada sobre el consumo en la dieta de FTP naturales y su relación con prevención de osteoporosis, no existen trabajos de larga duración que relacionen su rol protector en osteoporosis. La ipriflavona, un isoflavonoide sintético derivado de la daidzeína, con acción de mayor potencia que los FTE naturales si ha demostrado reducción en la pérdida ósea y disminución de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis (Agnudsei D. et al, 1997).

Conclusión. La evidencia de su utilidad en el manejo de la paciente en la postmenopausia es limitada. Su mayor evidencia se encuentra en el área de la sintomatología, en cambio la reducción en cáncer y prevención cardiovascular parece más relacionado a un consumo desde la infancia de una dieta rica en FTE más que la suplementación postmenopáusica de estos compuestos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adlercreutz H., Mazur H. Phyto-oestrogens and western diseases.- *Ann Med* 1997; 29: 95-120.
2. Agnudsei D., Bufalino L. Efficacy of ipriflavone in established osteoporosis and long term safety. *Calcif Tissue Int.* 1997; 61: 23-27.
3. Albertzaai P., Pansini F., Bottazzi M., et al. Dietary soy supplementation and phytoestrogen levels *Obstet Ginecol* 1999; 91: 6-11.
4. Beral V. et al. *Lancet.* 1997; 350: 1047-1059.
5. Berrino F. Muti P. Michelli A. et al. Serum sex hormone levels after menopause and subsequent breast cancer *J Nat Cancer Inst.* 1996; 88: 291-296.
6. Constantino J, Kuller L, Ives D, et al. Coronary heart disease mortality and adjuvant tamoxifen. *J Nat Cancer Inst* 1997; 89: 776-782.
7. Crouse J., Terry J., Ellis J., et al. A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 2070-2076.
8. Cummings S., Eckert S., Krueger K., et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 1999; 281: 2189-2197.
9. Day R., Ganz P., Constantino J., et al. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project P-1 study. *J. Clin Oncol.* 1999; 19: 2659-2669.
10. Early Breast cancer Trialists Collaborative Group. *Lancet.* 1998; 351: 1451-1467.
11. Ettinger B., Black D., Mitlak B., et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized trial. *J Am Med Assoc.* 1999; 282: 637-644.
12. Fisher B., Constantino J., Wickerham D., et al Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project P-1 study. *J. Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-1388.
13. Ingram D., Sanders K., Kolybaba M., et al. Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 990-994.
14. Jordan V. Current approved uses and recommendations of tamoxifen in the United States. In: Jordan V., ed. *Tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer.* Melville, NY: PRR, Inc., 1999.
15. Love R., Barden H., Mazzesi R., et al. Effect of tamoxifen on lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women after 5 years. *Arch Intern Med.* 1994; 154: 2585-2588.
16. Powles T., Eeles R., Ashley S., et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352: 98-101.
17. Tham D., Gardner C., Haskell W. Potential health benefits of dietary phytoestrogens: A review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 2223-2235.
18. Walsh B., Kuller L., Wild R., et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *J Am Med Assoc.* 1998; 279: 1445-1451.
19. Wu X., Glim M., Ostrowski N., et al. Raloxifene and estradiol benzoate both fully restore hippocampal choline acetyltransferase activity in ovariectomized rats. *Brain Res.* 1999; 13: 98-104.

CASOS CLÍNICOS

TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL: Efectos del tratamiento a largo plazo (parte 1)

Agradecemos a los Laboratorios Wyeth su colaboración al autorizar la publicación de esta información científica, de importancia para la educación médica continuada.

PREGUNTAS

Lea las siguientes preguntas e indique la respuesta o respuestas que seleccione para cada una. La clave para las respuestas y los comentarios los comienzan en la página 298.

Pregunta 1

Una mujer de 61 años, que suspendió la terapia de reemplazo hormonal, está considerando volver a iniciarla. Actualmente está asintomática. Al examinar la terapia a largo plazo, usted le dice que el beneficio más importante es la reducción significativa en el riesgo de:

- a. Coronariopatía
- b. Cáncer de mama
- c. Hipertensión
- d. Apoplejía

Pregunta 2

Una mujer de 56 años, que ha estado usando terapia de reemplazo hormonal (0,625 mg de estrógenos equinos conjugados y 5 mg de acetato de medroxiprogesterona) por 2 años sin problemas, menciona que una prima acaba de morir de cáncer de mama. Cuando la paciente expresa inquietud acerca de su riesgo potencial de cáncer de mama, el curso más apropiado es recomendarle mamografías anuales y:

- a. Reducir la dosis de estrógeno en su terapia de reemplazo
- b. Suspender su régimen actual y cambiar a progestina a dosis altas solamente.
- c. Instituir terapia no hormonal, por ejemplo clonidina
- d. Continuar la terapia actual.

Pregunta 3

Una mujer de 56 años, con una historia familiar de trastornos lípidos, está considerando la terapia de reemplazo hormonal. En comparación con el estrógeno solo, la adición de progestina a un régimen de reemplazo de estrógeno parece afectar más adversamente las concentraciones de:

- a. Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL)
- b. Triglicéridos
- c. Colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL)
- d. Colesterol total

Pregunta 4

Una mujer de 53 años pregunta acerca del uso de estrógeno a largo plazo. En su conversación acerca de los efectos de aumentar la duración del uso de estrógeno, usted le indica que el efecto siguiente se relaciona más estrechamente con la duración de la terapia:

- a. Aumento del riesgo de cáncer endometrial
- b. Aumento del riesgo de cáncer de mama
- c. Reducción del riesgo de coronariopatía
- d. Aumento del riesgo de tromboembolia

Pregunta 5

Una mujer de 70 años, que en el pasado había recibido terapia de reemplazo hormonal por 5 años, desea hablar de los beneficios potenciales de resumir la terapia estrogénica para reducir el riesgo de osteoporosis. Cada una de las siguientes declaraciones es correcta, EXCEPTO:

- a. El estrógeno ofrece una protección máxima cuando se inicia durante la menopausia.
- b. El estrógeno que se inicia después de los 65 años tiene un efecto mínimo sobre la densidad ósea.
- c. El uso de estrógeno por 5 años indica un beneficio significativo contra la osteoporosis.
- d. La terapia combinada con estrógeno y progestina tiene un efecto sobre el hueso que es similar al del estrógeno por sí solo.

RESPUESTAS

Pregunta 1 (Reducción del riesgo de enfermedad)

Una mujer de 61 años, que suspendió la terapia de reemplazo hormonal, está considerando volver a iniciarla. Actualmente está asintomática. Al examinar la terapia a largo plazo, usted le dice que el beneficio más importante es la reducción significativa en el riesgo de:

- *a. Coronariopatía
- b. Cáncer de mama
- c. Hipertensión
- d. Apoplejía

Comentarios

La mayoría de los datos referentes a los beneficios cardiovasculares a largo plazo de la terapia de reemplazo hormonal sugieren que la misma reduce significativamente el riesgo de coronariopatía, que puede reducir levemente el riesgo de apoplejía y que ejerce un efecto neutro sobre el riesgo de hipertensión. La magnitud de la reducción del riesgo es mucho mayor en lo referente a la coronariopatía.

La terapia estrogénica se asocia con una reducción del 40 al 50% en el riesgo de coronariopatía entre las mujeres posmenopáusicas.

El estudio prospectivo más extenso conducido hasta la fecha demostró que los beneficios cardiovasculares dependían de la dosis, aumentando los riesgos a las dosis de estrógenos conjugados superiores a 1,25 mg/día. La duración del uso de estrógeno no ejercía un efecto independiente de la edad (es decir, la reducción del riesgo fue mayor en las mujeres de mayor edad, que corren un riesgo mayor de coronariopatía). La terapia estrogénica no afectó el riesgo de apoplejía.

La mayoría de los estudios del reemplazo hormonal se han basado en datos retrospectivos, de observaciones. Pocos de ellos han controlado los resultados de acuerdo con la posología del estrógeno, la adición de progestina, la vía de administración y la duración del tratamiento. Se ha especulado que el tipo y la dosis de las hormonas podrían afectar el equilibrio entre el beneficio cardiovascular y el riesgo de apoplejía, y que existe un umbral posológico más allá del cual el potencial del estrógeno para causar hipercoagulación podría contrarrestar sus efectos beneficiosos sobre los lípidos. También se ha especulado que la duración del tratamiento podría ejercer un impacto sobre su éxito en evitar la aterosclerosis, pero todavía se necesita evidencia epidemiológica para comprobar tales teorías.

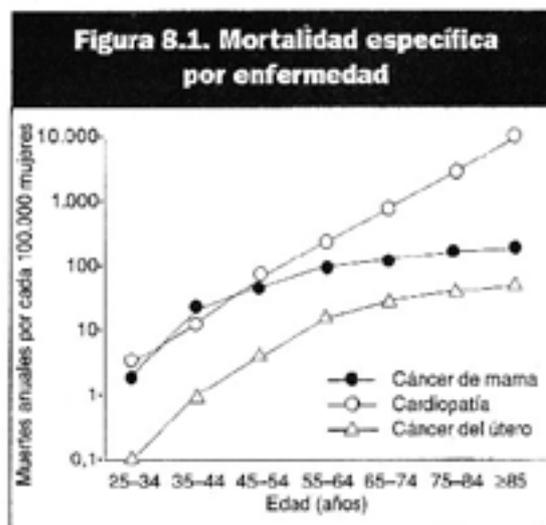
Existen dudas de que la preponderancia de estudios no controlados sobre los beneficios cardiovasculares de la terapia de reemplazo hormonal podría sufrir debido a un sesgo en la selección de mujeres más sanas, exagerando así los beneficios a largo plazo. También se cuenta con teorías de que cientos de mecanismos adicionales o alternativos, además de los perfiles de los lípidos, tales como la vasodilatación, podrían desempeñar un papel en los resultados.

No obstante, los resultados de la Prueba de la Intervención Posmenopáusica con Estrógeno y Progestina (PEPI por sus iniciales en inglés), comunicados recientemente por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, ofrecen la evidencia más sólida hasta la fecha de que los efectos cardiovasculares favorables asociados con el uso posmenopáusico de estrógeno (con o sin la adición de progestina) se relacionan con cambios en las lipoproteínas. El uso de estrógeno se asoció con concentraciones significativamente mayores de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y con con-

centraciones reducidas de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) para todos los regímenes terapéuticos. No se observaron efectos detectables sobre la presión arterial.

La mortalidad por cardiopatía en las mujeres es mucho más común que la de cualquier otra causa (Figura 8.1). Las mujeres de raza caucásica (que son las que se han investigado más extensamente), de 50 a 94 años de edad, tienen un 31% más de posibilidad de morir de cardiopatía, en comparación con menos del 3% de posibilidad de morir de cáncer de mama o de fracturas de la cadera, y con menos del 1% de posibilidad de morir por cáncer del endometrio.

Figura 8.1. Este gráfico muestra los índices de mortalidad de tres enfermedades comunes entre las mujeres de varias edades. Obsérvese que la coronariopatía es mucho más frecuente que el cáncer de mama como causa de muerte. Fuente: Ravdin PM, Special issues concerning HRT and breast cancer, en Lorrain J y colab. (ed), Comprehensive Management of Menopause Nueva York: Springer-Verlag, 1994, pág. 403.



El grupo de escritores para la Prueba PEPI, Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA 1995; 273: 199-208.

Referencias

- * Barrett-Connor E, Bush TL., Estrogen and coronary heart disease in women. JAMA 1991; 265: 1861-1867.
- * Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. N Engl J Med 1994; 330: 1062-1071.
- * Goldman L, Tosteson AN. Uncertainty about postmenopausal estrogen. Time for action, not debate. N Engl J Med 1991; 325: 800-802.

- * Posthuma WFM, Westendorp RGJ, Vendenbroucke JP.
Cardioprotective effect of hormone replacement therapy in postmenopausal women: Is the evidence biased? *Brit Med J*. 1994; 308: 1268-1269.
- * Psaty BM, Heckbert SR, Atkins D, Siscovick DS. A review of the association of estrogens and progestins with cardiovascular disease in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1421-1427.
- * Ravdin PM. Special issues concerning HRT and breast cancer, en Lorrain J y colab. (ed), *Comprehensive Management of Menopause*. Nueva York: Springer-Verlag, 1994; 403.
- * Stampfer MD, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: A quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
- * Stampfer MJ, Colditz MB, Willett WC, Manson JE y colab. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756-761.
- * El grupo de escritores para la Prueba PEPI, Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.

Pregunta 2 (Reemplazo hormonal y riesgo de cáncer de mama)

Una mujer de 56 años, que ha estado usando terapia de reemplazo hormonal (0,625 mg de estrógenos equinos conjugados y 5 mg de acetato de medroxiprogesterona) por 2 años sin problemas, menciona que una prima acaba de morir de cáncer de mama. Cuando la paciente expresa inquietud acerca de su riesgo potencial de cáncer de mama, el curso más apropiado es recomendarle mamografías anuales y:

- a. Reducir la dosis de estrógeno en su terapia de reemplazo
- b. Suspender su régimen actual y cambiar a progestina a dosis altas solamente
- c. Instituir terapia no hormonal, por ejemplo clonidina
- *d. Continuar la terapia actual

Comentarios

No es fácil descifrar la relación entre el reemplazo de estrógeno y el riesgo de cáncer de mama. Aunque algunos estudios señalan la posibilidad de un riesgo levemente mayor, los mismos representan la minoría. La mayor parte de

la evidencia señala una ausencia de relación causal. La mayor parte de los datos disponibles presentan la desventaja de que se derivaron de estudios no aleatorios y no controlados que, en muchos casos, no pueden explicar el impacto de variables críticas, por ejemplo la posología, el que los resultados reflejen o no la terapia con estrógenos sin oposición o la terapia combinada de estrógeno y progestina, la duración del uso y la situación de riesgo de la población estudiada.

La mayor parte de la evidencia indica que el riesgo de cáncer de mama no aumenta con la terapia de reemplazo hormonal a corto plazo, administrada por 5 años o menos. Entre los diversos metaanálisis que interpretaron estos datos, los estudios realizados por Armstrong y colab., Sillero-Arenas y colab., y Dupont y colab. llegaron a la conclusión de que no había un aumento en el riesgo a largo plazo con dosis de estrógeno equivalentes a 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados o menos. Un estudio realizado por Grady y colab. llegó a la conclusión de que podría haber un aumento en el riesgo relativo de 1,25 con el uso a largo plazo, mientras que Steinberg y colab. asignaron un riesgo relativo de 1,3 al uso de estrógeno durante más de 15 años. Estos últimos investigadores, afiliados con los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, calcularon el riesgo relativo para cada año de reemplazo hormonal, dándole un valor del 1,02. El estudio sobre el Cáncer y las Hormonas Sexuales, también llevado a cabo en los CDC, no ha detectado un riesgo mayor, hasta con el uso posmenopáusico de estrógeno por 20 años o más.

Un sexto metaanálisis realizado por investigadores participantes en el Estudio de la Salud de Enfermeras halló un leve aumento en el riesgo con el uso actual y a largo plazo. Entre los seis metaanálisis descritos aquí, solamente el de Steinberg y colab. halló un riesgo mayor en las mujeres con una historia familiar positiva de cáncer de mama, mientras que Sillero-Arenas y colab. y Colditz y colab. no hicieron tal observación. Los otros tres estudios no analizaron el efecto de la historia familiar.

Hasta hace poco, la evidencia primaria de un aumento del riesgo de cáncer de mama surgió de Bergkvist y colab., quienes comunicaron un riesgo relativo de 1,8 al cabo de 9 años de uso de estrógeno. Dejando de lado los problemas metodológicos, el riesgo mayor solamente se observó en mujeres que tomaban estradiol a posologías equivalentes a o una dosis de 1,25 mg de estrógenos conjugados.

Se puede tener más confianza en el informe más reciente del Estudio de la Salud de Enfermeras, basado en datos de seguimiento de 122.000 mujeres por un período de 14 años. La terapia de reemplazo hormonal actual tanto con el uso de estrógeno sin oposición, como con el de estrógeno y progestina se asoció con un riesgo mayor de cáncer de mama, relacionándose el grado de riesgo sólidamente con la duración del uso y la edad de la usuaria. Entre las usuarias actuales de todas las edades y estado de riesgo, el riesgo relativo varió

de 1,14 para el uso durante 1 a 23 meses, a 1,20 para el uso durante 24 a 59 meses, a 1,46 para el uso por 60 meses y más. Entre las mujeres de 55 a 59 años de edad, con 5 años o más de uso de hormonas, el riesgo relativo fue de 1,54, pero el uso de menor duración no reflejó un aumento en el riesgo.

La paciente descrita aquí, que usó hormonas durante 2 años sin problemas, todavía tiene un margen de 3 años en que la terapia actual no parecería representar una amenaza importante, de acuerdo con la evidencia de los estudios principales. Por consiguiente, al volver a evaluar el enfoque terapéutico, la mejor opción sería continuar la terapia actual. Debe haber un énfasis mayor en la educación y los consejos para aliviar sus temores acerca de una historia familiar de cáncer de mama. Por ejemplo, debe señalarse que la "historia familiar" generalmente se refiere a cáncer de mama en un familiar de primera consanguinidad (madre, hermana o hija).

Como la paciente ya está recibiendo las dosis más bajas de terapia combinada que ha demostrado tener beneficios preventivos (0,625 mg de estrógenos equinos conjugados diariamente), no sería beneficioso reducir la posología, ya que el hacerlo podría afectar adversamente las metas de la terapia (es decir, la prevención de la pérdida de hueso y la reducción en el riesgo cardiovascular).

De modo similar, no se recomendaría pasar a otra forma de terapia (dosis altas de progestina solamente o la terapia no hormonal, como la de clonidina) ya que hay dudas importantes concernientes a su eficacia para la prevención de la enfermedad. La clonidina se ha usado con cierto éxito para tratar los bochornos, pero sus efectos sobre el perfil de los lípidos y sobre la pérdida de hueso son desconocidos.

La progestina parece ayudar a conservar el mineral óseo, pero en la mayoría de los estudios de terapia hormonal combinada, ha reducido el efecto preventivo del estrógeno sobre el riesgo cardiovascular (aunque este último efecto puede relacionarse con la dosis y con el compuesto). Además, la progestina sola representa riesgos considerables de inocuidad. En el Estudio de la Salud de Enfermeras, un subgrupo de usuarias de progestina presentó un riesgo relativo ajustado por múltiples varianzas de 2,24 durante el período de 14 años del estudio, comparado con un riesgo relativo de 1,32 entre las usuarias de estrógeno y progestina. Este hallazgo apoya la evidencia de que el tejido mamario responde de modo diferente al tejido endometrial; mientras que, para este último, la progestina tiene un efecto protector, para el primero puede, en realidad, fomentar la actividad mitótica que sirve como precursora de la enfermedad maligna.

Referencias

* Armstrong BK, Oestrogen therapy after the menopause-boon or bane? *Med J Aust* 1988; 148: 213-214.

- * Bergkvist L, Adami HO, Persson I et al. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen/progestin replacement. *N Engl J Med* 1989; 321: 293-297.
- * Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer: results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1473.
- * Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ y colab. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-1593.
- * Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991; 151: 67-72.
- * Grady D, Rubin SM, Petitti DB et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-1037.
- * Ravdin PM. Special issues concerning HRT and breast cancer, en Lorrain J y colab. (ed), *Comprehensive Management of Menopause*. Nueva York: Springer-Verlag, 1994; 398-409.
- * Sillero-Arenas M, Delgado-Rodríguez M, Rodríguez-Canteras R y colab., Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 286-294.
- * Steinberg KK, Thacker SB, Smith J et al., A metaanalysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 65: 1985-1990.
- * Wingo PA, Layde PM, Lee NC et al. The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy. *JAMA* 1987; 257: 290.

Pregunta 3 (Efectos sobre los lípidos de la adición de progestina a un régimen de estrógeno)

Una mujer de 56 años, con una historia familiar de trastornos lípidos, está considerando la terapia de reemplazo hormonal. En comparación con el estrógeno solo, la adición de progestina a un régimen de reemplazo de estrógeno parece afectar más adversamente las concentraciones de:

- *a. Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL)
- b. Triglicéridos
- c. Colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL)
- d. Colesterol total

Comentarios

La progestina (la forma sintética de la progesterona) se agrega al régimen de reemplazo hormonal para mediar contra el desarrollo de la hiperplasia endometrial asociada con el uso de estrógenos sin oposición. Su efecto protector parece surgir del hecho de que la progestina inhibe el reemplazo de receptores de estrógeno, neutralizando la tendencia del estrógeno de estimular el crecimiento en la membrana interior. Durante el ciclo reproductivo, la secreción de progesterona a partir del cuerpo lúteo marca una transición en el útero desde la etapa proliferante a la secretoria. Una forma sintética de la hormona fue desarrollada para uso terapéutico para fomentar la absorción.

La incorporación de la progestina en el reemplazo hormonal ha engendrado controversias desde el primer momento. Como la progestina se "opone" al estrógeno, se esperaba que disminuyera o cancelara el impacto favorable de éste sobre el perfil de los lípidos. En efecto, hay informes de que la progestina reduce las concentraciones del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y eleva las del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Como los estudios prospectivos iniciales sugirieron que el colesterol HDL es el mejor factor predictivo del riesgo de coronariopatía en las mujeres, se supuso que la terapia combinada ejercería un impacto cardiovascular neutro o negativo; sin embargo, cualquier medida de este impacto sobre la salud posmenopáusica y la mortalidad fue mayormente especulativa.

Al principio de la década actual, las observaciones comenzaron a sugerir que la terapia combinada de estrógeno y progestina podría ser cardioprotectora. Se esperaba que muchas preguntas sobre el efecto de diversos agentes progestínicos y regímenes posológicos se resolverían en estudios controlados prospectivos.

El primero de éstos, la Prueba de la Intervención Posmenopáusica con Estrógeno y Progestina (PEPI por sus iniciales en inglés), patrocinada por el gobierno federal de los Estados Unidos, ha comunicado los datos reunidos en tres años. Este fue un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, en que se asignaron 875 mujeres posmenopáusicas a cinco regímenes terapéuticos diferentes: placebo, estrógenos equinos conjugados (EEC), EEC más acetato de medroxiprogesterona (AMP) cíclico, EEC más AMP continuo y EEC más progesterona micronizada (PM) cíclica. Los hallazgos confirman que el estrógeno sin oposición ejerce un efecto más favorable sobre el HDL que el administrado con progestina sintética continua o cíclica. Entre los diversos regímenes terapéuticos combinados (estrógeno y progestina), la PM cíclica tuvo el éxito mayor en conservar los efectos del estrógeno oral sobre el HDL y se comparó favorablemente con las medidas de HDL obtenidas con el uso de estrógeno sin oposición: 0,11 mmol/l (4,1 mg/dl) en comparación con 0,14 mmol/l (5,6 mg/dl). En estudios previos, los aumentos de

esta magnitud en HDL se habían asociado con una reducción del 20 al 25% en el riesgo de coronariopatía.

Fue significativo que todos los tratamientos activos en la Prueba PEPI se asociaran con un incremento significativamente mayor en las concentraciones medias de HDL que el logrado con placebo. Hasta el tratamiento combinado menos eficaz (EEC más AMP continuo) logró ganancias en HDL que fueron aproximadamente un cuarto del valor del régimen más eficaz (0,03 mmol/l [1,2 mg/dl]), sugiriendo un impacto potencial considerable. Otros aspectos cardiovasculares de los resultados de la PEPI incluyen una reducción en el colesterol LDL, un aumento en los triglicéridos y concentraciones estables de fibrinógeno a través de todos los regímenes terapéuticos activos; no hubo variaciones notables asociadas con las progestinas.

Las reducciones en el LDL total fueron de un promedio de 0,41 mmol/l (15,9 mg/dl). Aunque este incremento parece mayor que las variaciones observadas en HDL, no se cuenta con datos basados en investigaciones que demuestren que éste sea un factor tan importante como el colesterol HDL para reducir el riesgo de cardiopatía en las mujeres.

Referencias

- * Bush TL, Barret-Connor E, Cowan LD et al., Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogens in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-Up Study. *Circulation* 1987; 75: 1102-1109.
- * Castelli WP. Cardiovascular disease in women. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1553-1660.
- * Hunt K, Vessey M, McPherson K. Mortality in a cohort of long-term users of hormone replacement therapy: an updated analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 1080-1086.
- * Jaffe RB. The menopause and perimenopausal period, en Yen SSC, Jaffe RB (ed), *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*, 3a ed. Filadelfia: W.B. Saunders, 1991; 389-408.
- * La Rosa JC, Effect of estrogen replacement therapy on lipids: implications for cardiovascular risk. *J Reprod Med* 30 (10°Suplemento): 1985; 811-813.
- * Psaty BM, Heckbert SR, Atkins D, Siscovick DS et al., A review of the association of estrogens and progestins with cardiovascular disease in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1421-1425.
- * El grupo de escritores para la Prueba PEPI, Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: The

Pregunta 4 (Relación del riesgo con la duración de la terapia)

Una mujer de 53 años pregunta acerca del uso de estrógeno a largo plazo. En su conversación acerca de los efectos de aumentar la duración del uso de estrógeno, usted le indica que el efecto siguiente se relaciona más estrechamente con la duración de la terapia:

- *a. Aumento del riesgo de cáncer endometrial
- b. Aumento del riesgo de cáncer de mama
- c. Reducción del riesgo de coronariopatía
- d. Aumento del riesgo de tromboembolia.

Comentarios

Una mujer de 53 años puede tomar estrógenos por 30 años o más. Por consiguiente, debe informársele acerca de todos los riesgos relacionados con la duración del uso.

En general, el uso de estrógeno se asocia con el número mayor de problemas potenciales en órganos con numerosas células que contengan receptores de estrógeno, principalmente los tejidos del útero y las mamas. Existe la preocupación de que la exposición prolongada de lugar a una actividad mitótica continua y a transformación maligna.

Éste es claramente el caso con el tejido endometrial, donde el estímulo constante del estrógeno sin oposición conduce a la proliferación de la membrana del endometrio. Seis meses de terapia con estrógenos equinos conjugados sin oposición pueden causar hiperplasia endometrial en el 15% de los casos. Se calcula que la progresión a enfermedad maligna ocurre en el 10 al 30% de los casos de hiperplasia. El riesgo de toda la vida de desarrollar cáncer del endometrio aumenta unas ocho veces en las mujeres que toman estrógeno sin oposición durante 10 a 20 años y continúa aunque la administración se suspenda. La adición de progestina reduce el riesgo. Como alternativa, las pacientes tratadas con estrógeno sin oposición deben someterse a vigilancia regular y a una biopsia endometrial anual.

El tejido mamario también tiene receptores de estrógeno, pero la relación entre el reemplazo de estrógeno y el cáncer de mama es mucho más difícil de descifrar. La mayor parte de la evidencia señala que no existe un riesgo mayor con la administración de terapia de reemplazo hormonal durante 5 años o menos. Las conclusiones acerca del uso a más largo plazo, según se han presentado en varios metaanálisis, son contradictorias. Los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos asignó un riesgo relativo de 1,3 al uso de estrógeno durante más de 15 años.

Muchos estudios disponibles sobre el estrógeno y el cáncer de mama no controlaron la duración del uso, el impacto de la progestina y el estado de riesgo de la población estudiada; sin embargo, el estudio de la Salud de Enfermeras pudo hacerlo. Con base en datos de seguimiento obtenidos de 122.000 mujeres sobre un período de 14 años, se informó recientemente un riesgo mayor de cáncer de mama que se relacionaba más sólidamente con la duración del uso y la edad de la usuaria, tanto en las que tomaban estrógeno sin oposición como la terapia combinada. El riesgo relativo varió de 1,14 para el uso de 1 a 23 meses, a 1,20 para el uso por 24 a 59 meses, a 1,46 para el uso durante 60 meses y más (hasta 14 años). En las mujeres de 55 a 59 años no hubo un aumento del riesgo con el uso durante menos de 5 años y hubo un riesgo relativo de 1,54 después de los 5 años.

Los informes de enfermedad tromboembólica inducida por el estrógeno se asocian con el uso de anticonceptivos orales, y el riesgo parece relacionarse con la dosis y la potencia, más bien que con la duración. El único estudio que sugirió la posibilidad de un riesgo mayor de enfermedad tromboembólica debido al uso posmenopáusico de estrógeno fue demasiado reducido para permitir una evaluación del efecto de la duración del uso. En general, los incidentes tromboembólicos relacionados con el estrógeno parecen ser acontecimientos abruptos, causados por elevaciones agudas en las concentraciones plasmáticas de estrógeno y no por el efecto acumulativo de la exposición.

De modo similar, la duración de la terapia no parece influir sobre el efecto cardioprotector del estrógeno, que también se asocia con las concentraciones en el plasma sanguíneo. En el estudio más significativo hasta la fecha, el de la Intervención Posmenopáusica con Estrógeno y Progestina de tres años de duración, los aumentos mayores en las concentraciones de colesterol de lipoproteína de alta densidad y las reducciones mayores en las de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, se lograron durante los primeros 6 a 12 meses y permanecieron relativamente estables durante los 2 años restantes. En un informe previo del Estudio de la Salud de Enfermeras, que examinó el efecto del estrógeno sobre el riesgo cardiovascular, la duración del uso de estrógeno no ejerció un efecto independiente de la edad durante un período de estudio de 10 años.

Referencias

- * Colegio Norteamericano de Médicos, Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1038-1041.
- * Programa Colaborativo de Control de Drogas de Boston,

Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy. *N Engl J Med* 1974; 290: 15-18.

- * Campion MJ, Reid R. Screening for gynecologic cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 17: 695-727.
- * Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DI y colab. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-1593.
- * Gelfand MM, Ferenczy A. A prospective 1-year study of estrogen and progestin in postmenopausal women. Effects on the endometrium. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 398-402.
- * Ravdin PM. Special issues concerning HRT and breast cancer, en Lorrain J y colab. (ed). *Comprehensive Management of Menopause*. Nueva York: Springer Verlag, 1994; 398-409.
- * Stampfer MI, Colditz MB, Willett WC, Manson JE y colab., Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N. Engl J. Med* 1991; 325: 756 - 761.
- * Steinberg KK, Thacker SB, Smith J y colab. A metaanalysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-1990.
- * El grupo de escritores para la Prueba PEPI. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: The Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.

Pregunta 5 (Terapia estrogénica en la mujer anciana)

Una mujer de 70 años, que en el pasado había recibido terapia de reemplazo hormonal por 5 años, desea hablar de los beneficios potenciales de resumir la terapia estrogénica para reducir el riesgo de osteoporosis. Cada una de las siguientes declaraciones es correcta, EXCEPTO:

- a. El estrógeno ofrece una protección máxima cuando se inicia durante la menopausia.
- *b. El estrógeno que se inicia después de los 65 años tiene un efecto mínimo sobre la densidad ósea.
- c. El uso de estrógeno por 5 años indica un beneficio significativo contra la osteoporosis.
- d. La terapia combinada con estrógeno y progestina tiene un efecto sobre el hueso que es similar al del

estrógeno por sí solo.

Comentarios

La terapia de reemplazo de estrógeno protege contra la pérdida posmenopáusica de hueso en todos los sitios del esqueleto y ha demostrado reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de la cadera en mujeres posmenopáusicas. El mayor beneficio se obtiene en mujeres que inician la terapia estrogénica durante la menopausia. En las que no reciben terapia de reemplazo de estrógeno, el proceso de remodelación ósea se acelera más durante los primeros años posmenopáusicos. Después de este período inicial de pérdida rápida de hueso, que puede durar 5 años o más, hay una reducción en la tasa de recambio óseo y pérdida posterior de hueso.

Se ha debatido si la terapia de reemplazo hormonal proporcionaría algún beneficio para las mujeres ancianas. El uso relativamente infrecuente de estrógeno por las mujeres ancianas dificulta algo la evaluación de los beneficios de la terapia en las mujeres de este grupo de edad.

En un estudio a largo plazo de 2873 mujeres posmenopáusicas, el riesgo relativo de fractura de la cadera en las que han tomado estrógeno en algún momento fue de 0,65. El uso de estrógeno durante los 2 años previos al examen dio lugar a una reducción del 66% en el riesgo de fractura de la cadera en los 2 años subsiguientes. Por el contrario, el uso de estrógeno en el pasado (es decir, más de 2 años antes) fue menos protector. El uso reciente de estrógeno pareció ser protector hasta los 74 años.

Un estudio posterior, realizado por los mismos investigadores, examinó la densidad del hueso en 670 mujeres de raza caucásica, de 68 a 96 años de edad. Las mujeres menores de 75 que habían estado tomando estrógeno por 7 años o más, demostraron presentar una densidad ósea 11,2% mayor en todos los sitios que las no tratadas. Entre las mujeres de 75 años de edad y mayores que habían tomado estrógeno por un período similar, la densidad ósea fue un 3,2% mayor que en las no tratadas. Entre los sitios esqueléticos donde se midió la densidad ósea (fémur, columna vertebral, cuerpo del radio y radio ultradistal), solamente el cuerpo del radio demostró presentar una densidad ósea significativamente mayor en mujeres de más de 75 años que habían recibido terapia estrogénica.

En otro estudio, se evaluó la masa de hueso cortical y trabecular en mujeres posmenopáusicas de 64 años de edad. Al cabo de 2 años de tratamiento con estrógeno, el grupo que recibía la terapia presentaba una masa ósea cortical del 7 al 10% mayor y una masa trabecular un 16% mayor que el grupo testigo.

Con base en los datos actuales, no es posible determinar la duración exacta de la terapia estrogénica que sería necesaria para reducir el riesgo de fractura.

La terapia estrogénica debe, sin embargo, continuarse al menos por 5 años para obtener beneficios sustantivos en cuanto a reducir el riesgo de fracturas. Algunos investigadores han recomendado de 7 a 10 años de terapia, y con frecuencia se aconseja continuar ésta durante toda la vida.

La adición de progestina a la terapia de reemplazo de estrógeno no afecta adversamente los beneficios esqueléticos asociados con el estrógeno.

Algunos investigadores han sugerido que la terapia con progestina por sí sola también tendría un efecto protector contra la osteoporosis. Otros estudios han demostrado que el estrógeno combinado con progestina tiene un efecto sobre el hueso similar al del estrógeno por sí solo.

Referencias

- * Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994; 330: 1062-1071.
- * Christiansen C. Riis BJ, 17 bEstradiol and continuous norethisterone: a unique treatment of established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 836-841.
- * Christiansen C. Treatment of osteoporosis, en Lobo RA (ed). *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*. Nueva York: Raven Press, 1994; 161-168.
- * Felson DT, Zhang Y, Hannan MT y colab. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993; 329: 1141-1146.
- * Kiel DP, Felson D.T, Anderson JJ y colab. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women: The Framingham Study. *N Engl J. Med* 1987; 317: 1169-1174.
- * Lobo RA. The role of progestins in hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1997 - 2004.

ACTIVIDAD DE LA ASOCIACIÓN Y SUS DIFERENTES CAPÍTULOS

La Asociación Colombiana de Menopausia continúa promocionando la celebración de actividades académicas a nivel regional, las cuales han estado dirigidas a la educación y motivación en el tema de climaterio y menopausia a médicos, personal de la salud y a pacientes, además ha estimulado la presentación de nuevos temas sobre menopausia y climaterio masculino o síndrome de ADAM y la aparición de nuevos conferencistas de diferentes disciplinas quienes vienen a nutrir el crecimiento de la Asociación.

El II Encuentro anual en Bogotá con 9 conferencistas, el Primer Simposio regional de Menopausia en Cali donde se ensayó por primera vez la modalidad de debates, de gran acogida por parte de los asistentes y el Simposio de Género y Envejecimiento en Medellín, con 12 conferencias, 6 dirigidas a cada uno de los géneros, en donde se trataron temas diversos en forma interdisciplinaria. Estas actividades de los diferentes Capítulos son un ejemplo de la capacidad de liderazgo que tiene la Asociación, digno ejemplo para los demás Capítulos del país.

Se continúa trabajando en la organización del máximo evento de la Asociación cual es la celebración del IV Congreso Colombiano de Menopausia en la ciudad de Cartagena los días 4, 5 y 6 de abril de 2001 en el hotel Cartagena Hilton.

Son conferencistas invitados Ian Thorneicroft, Arturo Zárate de México, Santiago Palacios de España, Giuseppe Rossano de Italia, John C. Stevenson de Inglaterra y J.C. Gallagher de Estados Unidos.

También serán invitados conferencistas colombianos de todas las regiones del país.

Se han programado temas como: dislipidemias y envejecimiento, osteoporosis, trastornos cognitivos en la menopausia, prevención de los trastornos de piel y tejido conectivo en el envejecimiento, urodinamia y patología urogenital, nutrientes y antioxidantes en la menopausia, actividad sexual en el climaterio, andropausia y climaterio masculino, hormonoterapia y cáncer, nuevos esquemas de la terapia hormonal, fitoestrógenos, andrógenos en la menopausia femenina, osteoporosis para el ginecólogo, manejo de las lesiones de mama después de los 40 años.

Se ha programado concursos para el mejor trabajo libre, mejor poster y mejor video. La fecha límite de recepción de trabajos libres será el 15 de febrero de 2001 y deben ser dirigidos al Dr. Jaime Barrios A. Presidente del Capítulo de Bolívar, a la dirección Carrera 6ª No. 5-89 Cartagena.

El Comité Académico tiene planeado la presentación de trabajos libres en forma oral y en cartel simultáneamente, con el fin de que los conferencistas puedan compartir sus resultados con personas expertas en el tema en las dos modalidades.

Los trabajos serán evaluados por el Centro de Investigación Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena.

Es importante informar que ha sido fundado un nuevo capítulo de la Asociación denominado Capítulo del Eje Cafetero, siendo nombrada como presidenta la Dra. Marta Inés Acevedo Pineda y como vicepresidente el Dr. Luis Fernando García Ortiz, tesorero Dr. Diego Villegas E. y secretaria Dra. Amparo Daza P. Los directivos de la Asociación les da su bienvenida y espera que ellos sabrán desplegar una actividad dinámica en beneficio de la Asociación y de los pacientes.

Es satisfactorio para la ACM informar que el secretario de la ACM capítulo de Antioquia, Dr. Gildardo Gallego, fue nombrado por la Asociación Antioqueña de Obstetricia y Ginecología como Maestro de la Gineco Obstetricia en Antioquia, en un acto especial. Reciba nuestras felicitaciones y manifestaciones de aprecio desde nuestra Asociación.

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Indicaciones a los autores

1. Revista Colombiana de Menopausia, como órgano oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia, pública 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 arábica 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".