

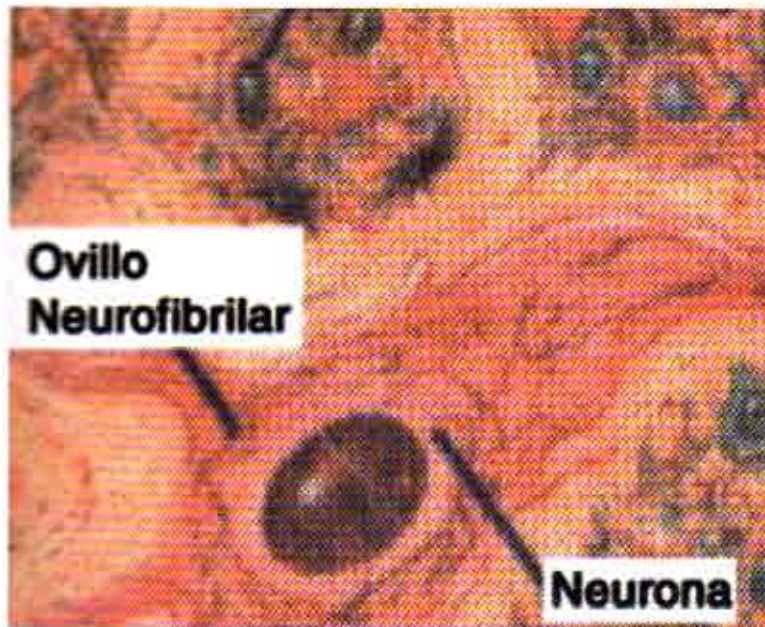


ISSN 0122-3429

VOLUMEN 7 No. 2

MAYO - AGOSTO 2001

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA



Microfotografía de cerebro con Enfermedad de Alzheimer

- MENOPAUSIA AL DÍA
- RIESGO CARDIOVASCULAR Y PROGESTINAS
- SANGRADO ANORMAL Y TRH
- HIPOTIROIDISMO Y MENOPAUSIA
- MARCADORES ÓSEOS
- ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

AÑO

2001 **VOLUMEN** Volumen 7 NO. 2

ARCHIVO

Portada

1-Inicio

2-Tabla de contenido

3-Editorial

4-Menopausia al día

5-Progestinas

6-Sangrado uterino

7-Alzheimer

8-Osteocalcina

9-Prevalencia hipotiroidismo

10-Calidad de vida

TITULO

Portada

Inicio

Tabla de contenido

Editorial

Menopausia al día

¿Las progestinas anulan el efecto protector de los estrógenos sobre el riesgo cardiovascular?

Diagnóstico y tratamiento del sangrado uterino durante TRE/TRH

La Enfermedad de Alzheimer, el estudio de las monjas y la Terapia de Suplencia Hormonal

Utilidad de la osteocalcina y los N-telopéptidos para la evaluación del recambio óseo en mujeres postmenopáusicas

, con y sin terapia de reemplazo hormonal (TRH)

Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en la población postmenopáusica

Deterioro de la calidad de vida durante el climaterio

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

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

VOLUMEN 7 - No. 2 Año - 2001

EDITOR - JEFE

Gustavo Gómez T.

EDITORES ADJUNTOS

Germán Barón Castañeda

Miguel Bueno M.

COMITÉ CIENTÍFICO NACIONAL

Sergio A. Alvernia González	Ginecoobstetra	Bucaramanga	William Onatra Herrera	Ginecoendocrino	Bogotá
Rolf Alwers	Internista	Bogotá	Héctor Jaime Posso	Epidemiólogo	Bogotá
Domingo Caraballo Gracia	Fisiólogo	Medellín	Valencia	Ginecoendocrino	Bogotá
Álvaro Cuadros	Ginecólogo	Cali	Gabriel Tovar Rojas	Cardiólogo	Cali
Israel Díaz Rodríguez	Ginecoobstetra	Barranquilla	Adolfo Vera Delgado	Gin-Epidemiología	Cali
Jorge León Galindo	Cardiólogo	Bogotá	Javier Fonseca	Ginecólogo	Cali
Néstor Raúl Martínez Pizarro	Ginecoobstetra	Cartagena	Hoover Canaval	Médico-	Cali
Hernando Matiz Camacho	Cardiólogo	Bogotá	Guillermo Llanos B.	Epidemiólogo	

COMITÉ CIENTÍFICO INTERNACIONAL

Juan Enrique Blümmel		Chile	John Stevenson	Endocrinólogo	UK
Santiago Palacios	Internista	España	Giuseppe Rosano	Internista	Italia
Anturo Zárate Treviño	Ginecólogo	México	J. Christopher Gallegur	Endocrinólogo	USA

COMITÉ WEB

Alfredo Ruíz R.	Bogotá	Miguel Bueno M.	Cali
Germán Barón C.	Bogotá	Gustavo Gómez T.	Cali
Fabio Sánchez S. C.	Medellín	Gloria S. Penagos V.	Medellín

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

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

E-mail del editor: gusgomez@mafalda.univalle.edu.co
El contenido conceptual de los artículos incluidos en la revista,
es responsabilidad exclusiva de los autores

JUNTA DIRECTIVA
ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA (2001-2003)

Fabio Sánchez E., MD - Presidente
Alvaro Monterrosa C., MD - Vicepresidente
Germán Barón, MD - Secretario

Gloria Stella Penagos V, MD - Vocal
Carlos E. Gómez F, MD - Vocal
Javier Muñoz P, MD - Fiscal

Alfredo Ruiz Rivadeneira, MD - Tesorero

JUNTAS DIRECTIVAS CAPÍTULOS REGIONALES

ZONA NORTE 1

CAPÍTULO DEL ATLÁNTICO

Israel Díaz R., MD - Presidente
Eduardo Nubbila, MD - Secretario
Martha de la Hoz, MD - Tesorera

ZONA NORTE 2

CAPÍTULO DE BOLÍVAR

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

ZONA SUR 1

CAPÍTULO VALLE DEL CAUCA

Álvaro Cuadros, MD - Presidente
Enrique Herrera, MD - Secretario
Hoover Canaval H., MD - Tesorero

ZONA SUR 2

CAPÍTULO DE NARIÑO

Andrés Ricaurte, MD - Presidente
Rigoberto Dávila, MD - Vicepresidente
Ligia Miranda, Enf. - Secretario
Gabriel Paz, MD - Tesorero
Mauricio Caicedo, MD - Fiscal
Víctor Suárez, MD - Vocal

CAPÍTULO EJE CAFETERO

Martha I. Acevedo P., MD - Presidente
Luis H. García O., MD - Vicepresidente
Sonia Amparo Daza P, MD - Secretaria
Juan D. Villegas E., MD - Tesorera

ZONA ORIENTE 1

CAPÍTULO NORTE DE SANTANDER

Carlos E. Gómez F., MD - Presidente
Gerardo Ramírez M., MD - Vicepresidente
Luz Marina Montoya, MD - Secretaria
Saula Turbay M., Lic. - Tesorera
Augusto Castro Z., MD - Vocal
Jaime Machicado H., MD. Vocal

ZONA ORIENTE 2

CAPÍTULO DE SANTANDER

Isabel E. Jáuregui D., MD - Presidente
Claudia Santarelli F., MD - Vicepresidente
Irma Moreno H., Enf. - Secretaria
Luisa de la Cruz S., MD - Tesorera
Sergio Alvernia G., MD - Fiscal
Hermes Jaimes C., M.D. - Vocal
Antonio José Gómez, M. - Vocal

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
David Vásquez A., - Vicepresidente
Ángela María Alviar F., MD - Secretaria
Gabriel Acuña D., MD - Tesorero
Gabriel Tovar R., MD - Fiscal

CONTENIDO

EDITORIAL

Gustavo Gómez T.

Menopausia al día

Autorizado por la NAMS. North American Menopause Society.

Uso de Terapia de Reemplazo Estrogénico (TRE) y mortalidad por cáncer de ovario.

Estudio prospectivo en mujeres norteamericanas.

Rodríguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ.

La hormona Paratiroidea es efectiva en la reducción de fracturas e incrementa la densidad ósea en mujeres menopáusicas con osteoporosis.

Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR.

“Hormona Paratiroidea (PTH) sumada a terapia hormonal ya establecida: efectos sobre fracturas vertebrales y preservación de masa ósea, después de la suspensión de la PTH”.

Cosman R, Nieves J, Woelfert L et al. Arnaud CD, Zanchetta JR.

El ejercicio leve o moderado puede reducir el riesgo de enfermedad coronaria (CHD).

Lee I-M, Rexrode KM, Cook NR, Manson JE, Buring JE.

La Terapia de Reemplazo Hormonal no tiene efecto sobre la pérdida de estatura y fracturas de acuerdo con el estudio HERS.

Cauley J.A, Black DM, Barrett-Connor E.

Terapia de Reemplazo Hormonal con o sin progestágenos no aumenta la recurrencia del cáncer endometrial.

Suriano KA, McHale M, McLaren CE, Li K-T, Re A, Disaia PJ.

Estudio MORE: El raloxifeno no altera la función cognoscitiva en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

Yaffe K, Krueger K, Sarkar S, et al.

Aumento continuado de riesgo de embolismo con ERT/HRT en el estudio WHI, de acuerdo a últimos datos no publicados.

(Datos aún no publicados suministrados por la NAMS).

Guías actualizadas para el manejo del colesterol por el Programa Nacional de Educación en Colesterol.

Panel de expertos en detección, evaluación y tratamiento de Colesterol sanguíneo alto en adultos. Resumen del tercer informe del Panel de expertos en detección, evaluación y tratamiento de niveles altos de colesterol en adultos del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP).

Altas dosis de tiroxina son necesarias cuando se usa TRE en mujeres con hipotiroidismo.

Arafah BM.

Agregar risedronato a la TRH/TRE mejora la eficacia sobre la densidad mineral ósea.

Harris ST, Eriksen EF, Davidson M et al.

Artículos Originales

¿Las progestinas anulan el efecto protector de los estrógenos sobre el riesgo cardiovascular?

Giuseppe M.C. Rosano; Cristina Vitale; Giuseppe Mercurio; Daniela Onorati; Massimo Finni.

Contribuciones Originales

Diagnóstico y tratamiento del sangrado uterino durante TRE/TRH.

Gustavo Gómez; Álvaro Cuadros; Miguel Bueno; Carmenza Romero; Libardo Bravo; Clara Torres; Hoover Canaval; Arlex Echeverri; Martha Cifuentes; Grupo de Estudio Clínica de Menopausia Centro Médico Imbanaco (Cmi) - Cali.

La Enfermedad de Alzheimer, el estudio de las monjas y la Terapia de Suplencia Hormonal.

Álvaro Monterrosa Castro

Trabajos de Investigación

Utilidad de la osteocalcina y los N-telopéptidos para la evaluación del recambio óseo en mujeres postmenopáusicas, con y sin terapia de reemplazo hormonal (TRH).

Hormaza MP; Delgado Jf; Martínez L; Acosta D; Agudelo MI; Verdugo A.

Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en la población post-menopáusica.

Germán Barón Castañeda.

Deterioro de la calidad de vida durante el climaterio

Natascha Ortiz O.; Catalina Mariño V.; Blanca Méndez C.; Narda Olarte E.; Juan E. Blumel M.

Actividades de la Asociación Colombiana de Menopausia y sus capítulos

Eventos

EDITORIAL

El último Congreso Colombiano de Menopausia celebrado en Cartagena el pasado mes de abril, además de constituirse en un éxito académico, social y económico, trajo cambios en la Asociación Colombiana de Menopausia: el más trascendental, la elección de Junta Directiva con nuevo Presidente, el Dr. Fabio Sánchez de Medellín, anterior director de la Revista.

Con la nueva dirección de la Revista, ahora bajo mi responsabilidad, se han realizado algunos cambios en su estructura y composición de personal, que en realidad no se alejan mucho de la anterior. También algunos otros cambios en su presentación y contenido. Vamos a incluir dos secciones fijas por un tiempo: Menopausia al día y Opinión de los expertos. La primera en colaboración con la Asociación Americana de Menopausia, NAMS. Esta sección informará de primera mano a nuestros lectores, preferencialmente sobre temas y artículos aparecidos y aún por aparecer en las principales revistas del mundo y comentados por profesores expertos, asesores de NAMS. Tenemos la autorización para traducirlos, reproducirlos y difundirlos.

En la segunda sección, en cada número, 2 ó 3 expertos Ibero-latinoamericanos son consultados sobre un tema específico con las preguntas que nos hacemos todos cotidianamente. Los temas van a ser diversos y queremos que nuestros lectores nos retroalimenten acerca de qué temas quisieran se trataran. Nosotros conseguiremos los expertos. Además esta sección tiene la misión de que nuestros científicos y expertos latinoamericanos sean conocidos en nuestro medio y ellos nos hagan conocer a nosotros a través de la Revista, en sus respectivos países.

Nuestra Revista Colombiana de Menopausia está muy bien posicionada, y es cada vez más frecuentemente consultada en internet en la entrada de menopausia y en la página Web propia. Recibimos consultas de mujeres de toda latinoamérica acerca de su propio caso, que respondemos pronto y lo más objetivamente posible. Hemos creado un Comité para ello. Aspiramos a constituirnos en la práctica en una revista latinoamericana con las metas bien definidas: informar primero, objetivamente y con calidad a nuestros lectores, que son nuestra razón de ser; y servir de medio de expresión y difusión de nuestros expertos e investigadores, no sólo en menopausia sino en reproducción.

Para cumplir los objetivos anteriores tenemos nuestro trabajo incondicional, en el cual esperamos la participación activa de todos los miembros de la comunidad médica y no médica, amantes de la reproducción humana y la menopausia.

Gustavo Gómez Tabares, MD
Editor - Jefe

MENOPAUSIA AL DÍA

Uso de Terapia de Reemplazo Estrogénico (TRE) y mortalidad por cáncer de ovario. Estudio prospectivo en mujeres norteamericanas

Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. JAMA 2000 March 21; 285: 1460-1465

Rodríguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ

En mujeres postmenopáusicas el uso de Terapia de Reemplazo Estrogénico (TRE) a largo plazo, fue asociado con un aumento del riesgo de mortalidad por cáncer de ovario, de acuerdo con este estudio prospectivo de cohorte de 211,585 mujeres americanas postmenopáusicas, seguidas desde 1982 a 1996. Las participantes en el estudio no tenían historia de cáncer, histerectomía o cirugía ovárica al momento de la inclusión en el estudio; no se hizo distinción entre el tipo o esquema de TRE o si un progestágeno se agregó a la TRE. Durante el período del estudio, las mujeres que usaron TRE, desde el principio, tenían una tasa más alta de muerte por cáncer de ovario que quienes nunca la usaron. El riesgo fue ligeramente elevado, pero no significativo entre las antiguas usuarias de estrógenos. La duración de la TRE fue asociada significativamente con el incremento del riesgo, tanto en las usuarias nuevas como en las antiguas. Quienes iniciaron el estudio con 10 o más años de uso de TRE, tenían un riesgo relativo (RR) de 2.20 (95% IC, 1.53-3.17) y las antiguas anteriores usuarias con al menos 10 años de uso tenía un RR de 1.59 (95% IC 1.13-2.25). En términos de mortalidad por cáncer de ovario, la tasa ajustada por edad, fue 64.4 por 100.000 mujeres para las usuarias principiantes con 10 o más años de duración; 38.3 para las anteriores usuarias con 10 o más años de duración y 26.4 para quienes nunca usaron estrógenos.

Comentario: Este es un estudio de cohorte prospectivo (observacional) similar al estudio de las Enfermeras de Boston.

En este estudio los datos no fueron obtenidos de acuerdo al tipo, dosis y combinaciones de estrógenos-progestágenos usados por las participantes. Como resultado se debe asumir que eso influiría en el análisis de los datos y su impacto sobre el riesgo relativo.

Los hábitos de prescripción han cambiado en el lapso durante el cual se hizo el estudio. (1982-1996). Al principio de los 80 las mujeres usaban estrógenos solos, tomándolos diariamente.

Cuando la terapia secuencial estrógenos progesterona fue introducida en 1980, con lo cual esencialmente se eliminaba el exceso de riesgo de cáncer endometrial, la mayoría de las mujeres tomaban progestágeno 7-10 días por mes, junto con estrógenos diariamente. Los actuales hábitos de prescripción incluyen regímenes combinados continuos de estrógenos-progesterona tomados diariamente, en dosis bajas de

ambas hormonas y cuando se prescriben secuencialmente, la progesterona se administra por lo menos, 12 días cada mes.

El informe de los autores es sobre el riesgo relativo y no sobre el riesgo absoluto. Cuando la prevalencia de un problema médico es baja, aún si hay un aumento significativo del riesgo relativo, este puede no tener impacto sobre el riesgo absoluto. Por ejemplo si miramos el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y el uso de terapia hormonal, el estudio de las Enfermeras (NHS) encontró que las usuarias de hormonas tenían un RR de alrededor de 0.5 o sea, la mitad del riesgo. Dado que la ECV es la causa más frecuente de muerte en mujeres por encima de 60 años, esto quiere decir que, en términos absolutos la terapia hormonal podría tener un impacto protector significativo contra ECV. Mientras que Rodríguez y col. en su publicación muestran un efecto adverso de la terapia hormonal sobre el cáncer de ovario (RR de alrededor de 2.0), el doblar el riesgo relativo, podría no resultar en un aumento absoluto en el número de casos, puesto que la prevalencia de cáncer de ovario es baja en la mujer postmenopáusica. Sin embargo hay datos en la literatura médica mostrando que el uso, a largo plazo, de anticonceptivos orales (que incluye estrógenos-progesterona) actualmente bajan más la incidencia de cáncer de ovario.

Así, creo que la conclusión inicial de este estudio podría ser que no hay cambio en la discusión general entre los proveedores de salud y las mujeres en cuanto a la relación riesgo-beneficio de la terapia hormonal. Se debe agregar a la discusión como un factor potencial de riesgo, el cual debe ser sopesado en la relación riesgo benéfico de cada paciente. Por ejemplo una mujer con alto riesgo de osteoporosis y/o ECV, pero bajo riesgo de cáncer de ovario, sería aún una excelente candidata para TRH, mientras otra sin osteoporosis y/o ECV y con historia familiar de cáncer de ovario, no lo sería. Los resultados de estudios prospectivos en marcha, como el de las enfermeras (NHS) y la iniciativa en salud (WHI) van a agregar información a este debate.

La Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) ha invitado a varios expertos en el tema para que nos aporten sus comentarios.

Wulf H Utian MD, PhD
Executive Director

The North American Menopause Society

Comentario. En la población estudiada, el uso de TRE por 10 años o más fue asociado con un incremento significativo del riesgo de cáncer de ovario en usuarias permanentes y en usuarias nuevas, mientras el uso de hormonas por menos de 10 años no aumentaba el riesgo de forma significativa. Las dos preguntas obvias para mí son: “¿cómo esos dos datos pueden ser ciertos?” y “¿cambiaría la forma corriente de prescribir TRH?”.

Para contestar la primera pregunta, este estudio falla por su tamaño. Los investigadores usaron un número grande para intentar resolver la falla potencial por no tener una cohorte verdadera de mujeres que no toman terapia hormonal, verdaderamente apareada. Aún es muy difícil saber si todas las exclusiones afectaron por igual, a todos los grupos del estudio.

También, toma muchos años completar un estudio de este tipo. Aunque el esfuerzo es loable, la duración del estudio es una de sus mayores debilidades. La TRH usada en el estudio puede no ser relevante en la práctica actual. Desafortunadamente, es difícil mantener vigentes las preguntas en una investigación, cuando ésta dura muchos años. Además debido al diseño del estudio, no se conoce el tipo de terapia de reemplazo hormonal recibido por las pacientes, ni la dosis usada, o si la paciente recibió progesterona.

Los autores establecen que la conclusión tiene sentido debido a la posibilidad biológica. Lo que francamente me molesta, es, cómo la evolución permite que una hormona cause cáncer en el mismo órgano que la produce. Además el tipo de cáncer de ovario más común es frecuentemente receptor estrogénico negativo. En el útero donde tenemos excelentes datos de la relación causa efecto con estrógenos sin oposición y cáncer, los cánceres producidos son receptor positivos para estrógenos. Desafortunadamente, en este estudio no tenemos informe de patología de las 944 mujeres que desarrollan cáncer de ovario.

El cáncer de ovario, aunque común en mi práctica como ginecólogo oncólogo, es aún una enfermedad poco común. Doblar su incidencia aún parece un evento raro para cualquier persona individual. Estoy seguro de que la publicación de este estudio agregará otro elemento a la discusión sobre riesgos y beneficios de la TRE. Mi respuesta a la segunda pregunta es que, hasta ahora, este estudio no cambiara mi enfoque de individualizar siempre la terapia.

Jerome L. Belinson MD
Head, Section of Gynecologic Oncology
Cleveland Clinic Foundation
Cleveland OH

MENOPAUSIA AL DÍA

La hormona paratiroidea es efectiva en la reducción de fracturas e incrementa la densidad ósea en mujeres menopáusicas con osteoporosis*

Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Eng J Med 2001 (May 10); 344: 1434-1441

Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et. al.

El tratamiento de la osteoporosis con inyecciones diarias de hormona paratiroidea (PTH) disminuye el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales y aumenta la densidad mineral ósea (DMO) en las vértebras, el fémur y el cuerpo total, de acuerdo con este estudio aleatorizado y controlado con placebo. Un total de 1.637 mujeres postmenopáusicas con fracturas vertebrales previas recibieron inyecciones subcutáneas de PTH (20 ó 40 mcg/día) o placebo. Todas las pacientes tomaron suplementos de calcio y vitamina D. Se usaron Rx vertebrales y DEXA para medir la DMO. (Promedio de

observación, 21 meses). Comparado con el placebo, las usuarias de PTH tuvieron riesgo relativo (RR) de 0.35 y 0.31 para dosis de 20 y 40 mcg respectivamente y el RR de fracturas por fragilidad, no vertebrales, fue de 0.47 y 0.46. También comparada con placebo, la PTH aumenta la DMO de 9% a 13% en la columna, de 3% a 6% en el cuello femoral y de 2% a 4% en el cuerpo total.

El grupo de PTH sólo tuvo efectos secundarios menores.

MENOPAUSIA AL DÍA

Hormona paratiroidea (PTH) sumada a terapia hormonal ya establecida: efectos sobre fracturas vertebrales y preservación de masa ósea, después de la suspensión de la PTH

Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fractures and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. J Bone Miner Res 2001 (May); 16: 925-931.

La adición de hormona paratiroidea (PTH) a la terapia de reemplazo hormonal (TRH), es un medio efectivo para incrementar la masa ósea de todo el esqueleto y reducir las fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis menopáusica, de acuerdo con este estudio aleatorizado y controlado con placebo. Un total de 52 mujeres, quienes han recibido TRH durante por lo menos dos años, fueron asignadas a recibir inyecciones subcutáneas de PTH (25 mcg/día) o placebo, durante tres años. Todas las mujeres recibieron suplementos de calcio y vitamina D. Durante el estudio, las mujeres en el grupo de PTH más TRH tuvieron un aumento significativo de la masa ósea, de 13.4% sobre la línea de base en la columna, 4.4% en la cadera total y 3.7% en el cuerpo total; el grupo de TRH sola, no tuvo aumentos significativos.

Comparadas con las no usuarias de PTH, la PTH reduce el número de mujeres con fracturas vertebrales de 37.5% a 8.3% (usando el criterio de disminución de estatura del 15%) y de 25% a 0% (usando como criterio la reducción del 20% en la estatura); ambas diferencias, fueron estadísticamente significativas. El aumento de la DMO durante el tratamiento con PTH se mantuvo durante un año de seguimiento después de discontinuar la hormona.

Comentario. Aunque el tratamiento de la osteoporosis con PTH ha sido estudiado por más de 15 años, los dos estudios anteriores proporcionan una prueba sólida de que este agente puede estimular la formación de hueso nuevo y reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de otros huesos. En contraste con los tratamientos antiresortivos existentes, la PTH es un agente anabólico el cual estimula la formación de hueso sano, especialmente en la columna vertebral. Aún es necesario solucionar dos inconvenientes de este tratamiento. El primero, es que requiere de inyecciones subcutáneas diarias de 1.0 ml. El segundo es el costo el cual, se dice, será 10-20 veces más alto que el de los tratamientos actuales. Se espera que la FDA apruebe este medicamento para fines del año 2001.

Bruce Ettinger MD
Department of Research
Kaiser Permanent Medical Care Program
Oakland, CA

MENOPAUSIA AL DÍA

El ejercicio leve o moderado puede reducir el riesgo de enfermedad coronaria (CHD)

Physical activity and coronary heart disease in women: is “no pain, no gain” passe? JAMA 2001 (March 21); 285: 1447-1545

Lee I-M, Rexrode KM, Cook Nr, Manson JE, Buring JE

Caminar a la semana, por lo menos una hora, en las mujeres puede reducir de una manera significativa el riesgo de enfermedad de las arterias coronarias (CHD). Los datos se obtuvieron de acuerdo con los resultados de este estudio de cohorte en mujeres sanas, profesionales de 45 años en adelante. Los investigadores estudiaron la relación entre la intensidad del ejercicio físico y el riesgo de enfermedad coronaria (CHD). Se analizó el gasto de energía en las actividades físicas, incluyendo una variedad de actividades aeróbicas. Los datos obtenidos indicaron que el grado de reducción del riesgo era mayor en las mujeres que realizaron ejercicios muy vigorosos. Sin embargo el ejercicio físico de ligero a moderado se asoció con una menor tasa de enfermedad coronaria (CHD), cuando se comparó con el grupo de mujeres sedentarias.

En un análisis separado sobre la velocidad del ejercicio y el tiempo del ejercicio, se encontró que el tiempo empleado en caminar versus la intensidad del ejercicio (caminar) independientemente, condujeron a predecir un riesgo menor en relación con el tiempo empleado.

La reducción del riesgo persistió aún en las mujeres con alto riesgo de enfermedad coronaria (CHD) incluyendo a las mujeres con sobrepeso, niveles de colesterol alto, o fumadoras.

Comentario: Es un hecho conocido que el ejercicio físico conduce a un mejor estado de salud. En este estudio, como en otros anteriores, las mujeres más activas físicamente también tenían un índice de masa corporal más bajo, menos propensión a fumar y tenían menos probabilidades de ingerir bebidas alcohólicas, una dieta más sana y usar (TRH). Todos estos factores se asocian con un riesgo cardiovascular bajo. Lo interesante de este estudio es el que solamente caminar una hora por semana, es algo más fácil de cumplir aún en las personas más renuentes a hacer ejercicio y puede producir resultados más benéficos.

Cynthia A. Stuenkel, MD.
Division of Endocrinology and Metabolism
University of California, San Diego
San Diego, CA

MENOPAUSIA AL DÍA

La Terapia de Reemplazo Hormonal no tiene efecto sobre la pérdida de estatura y fracturas de acuerdo con el estudio HERS

Effects of hormone replacement therapy on clinical fractures and height loss: The Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study (HERS) Am J Med 2001 (April 15); 110: 442-450.

Cauley J.A, Black DM, Barrett-Connor E, et. al.

En este análisis de los resultados del estudio HERS, los autores evaluaron la influencia de la terapia de reemplazo hormonal, en la incidencia de fracturas y en la tasa de pérdida de estatura en mujeres postmenopáusicas. HERS fue un estudio al azar, doble ciego sobre la prevención secundaria de la enfermedad coronaria en 2.763 mujeres postmenopáusicas (edad promedio de 66.7 años) con útero intacto. Las participantes del estudio no fueron seleccionadas por osteoporosis, y menos de 15% tenían osteoporosis. Las mujeres fueron asignadas al azar para recibir estrógenos-progestinas o placebo. El seguimiento duró por 4½ años. Las fracturas se diagnosticaron por medio de radiografías. La estatura fue medida de pie al inicio del estudio y luego anualmente.

No se observó diferencia en el promedio de pérdida de la estatura o en el número de fracturas entre los 2 grupos observados.

Comentario: La población para este estudio fue escogida con base a enfermedad cardiovascular pre-existente y los puntos principales fueron eventos cardiovasculares, mientras que la osteoporosis y la incidencia de fracturas fueron puntos secundarios. Hay evidencia previa de que las pacientes que responden mejor a la terapia anti-resortiva son aquellas con disminución comprobada de la masa ósea. Es probable que el estudio no tenga el suficiente poder estadístico para poder sacar conclusiones clínicas valederas.

Wulf H Utian, MD, PhD
Executive Director
The North American Menopause Society Cleveland, OH.

Comentario: La mayoría de las mujeres en el estudio tenían una pérdida moderada de la masa ósea. El valor T para la cadera fue -1.4. Esto corresponde a un promedio de por vida de una pérdida de hueso del 15%. Muy pocas pacientes (15%) tenían osteoporosis, la cual se define generalmente como valor T de menos de -2.5. Por lo tanto, la principal causa de las fracturas estuvo relacionada con caídas.

Prevenir las caídas es tan importante como prevenir la osteoporosis en pacientes de edad avanzada.

J.C. Gallagher, MD
Director, Bone Metabolism Unit
Creighton University
Omaha, NE

MENOPAUSIA AL DÍA

Terapia de Reemplazo Hormonal con o sin progestágenos no aumenta la recurrencia del cáncer endometrial

Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study. Obstet Gynecol 2001 (April); 97: 555-560

Suriano KA, McHale M, McLaren CE, Li K-T, Re A, Disaia PJ

Las mujeres con historia de cáncer endometrial que reciben terapia de reemplazo hormonal (TRE) no parecen tener un aumento en la tasa de recurrencia del cáncer o en la mortalidad.

En este estudio los investigadores compararon mujeres que recibían TRE (49% también recibieron un progestágeno) después de su tratamiento para el cáncer, con mujeres similares que no recibieron la TRE (75 en cada grupo) los eventos del resultado fueron: tasa de recurrencia, intervalo libre de enfermedad, y supervivencia sin enfermedad. Las participantes fueron seguidas por 83 meses, en promedio.

Dos recurrencias (1%) ocurrieron en el grupo que usó TRE comparado con 11 recurrencias (14%) en el grupo control, demostrando una significancia estadística a favor de un intervalo libre de enfermedad en el grupo que recibió TRE. No se pueden sacar conclusiones relacionadas con el análisis de supervivencia debido al número pequeño de eventos, de acuerdo con los autores del trabajo.

Comentario. Este el mejor y más reciente trabajo que demuestra que la TRE en pacientes con cáncer endometrial,

no aumenta las recurrencias. Este estudio es superior a los estudios anteriores porque el estudio considera un número pareado de controles, que no recibieron TRE, el tiempo del estudio, y por el hecho de haber iniciado el tratamiento con reemplazo estrogénico dentro de un año de haber iniciado el tratamiento del cáncer endometrial, cuando en este lapso ocurren más frecuentemente las recurrencias.

El hallazgo de que las usuarias del tratamiento hormonal tuvieran un intervalo libre de enfermedad más largo, da confianza además de ser interesante. Debido a los beneficios en la salud en usuarias de la TRE, este tratamiento debe ser aconsejado en mujeres tratadas con éxito para su cáncer endometrial.

R. Don Gambrell, Jr. MD, FACOG
Clinical Profesor
of Endocrinology and Ob/Gyn
Medical College of Georgia
Augusta, Georgia

MENOPAUSIA AL DÍA

Estudio MORE: El raloxifeno no altera la función cognoscitiva en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis

Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. N Engl J Med 2001 (April 19); 344: 1207-1213

Yaffe K, Krueger K, Sarkar S, et. al.

La terapia con el modulador selectivo del receptor de estrógeno, Raloxifeno, no afecta el total de los resultados de las funciones cognoscitivas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, de acuerdo con los análisis de los datos secundarios del estudio “Resultados múltiples de la evaluación del Raloxifeno” (MORE), en el cual las fracturas vertebrales fueron el objetivo principal. En el estudio MORE mujeres postmenopáusicas con osteoporosis fueron asignadas aleatoriamente para recibir raloxifeno (60 mg o 120 mg) o placebo, diariamente por 3 años. Como punto secundario del estudio, las funciones cognoscitivas fueron evaluadas en 7.478 mujeres. Al finalizar el estudio, no se encontraron diferencias entre los dos grupos, en el área cognoscitiva ya sea para mejoría o empeoramiento. Sin embargo, los investigadores notaron una tendencia a un menor deterioro en las usuarias del raloxifeno, en las pruebas de memoria verbal (riesgo relativo, 0.77) y en la atención (riesgo relativo, 0.87).

Comentario: El hallazgo nulo de éste estudio da evidencia que el raloxifeno no causa el empeoramiento de las funciones cognoscitivas, como lo han sugerido algunos críticos. La tendencia positiva relacionada con la memoria verbal y la atención merece continuar su observación. Es de interés adicional en este estudio anotar que el empeoramiento de las oleadas de calor existentes o nuevas no tuvieron un impacto negativo en las funciones cognoscitivas.

Margery L.S. Gass, MD
Director Centro de Menopausia y Osteoporosis
Universidad de Cincinnati,
Cincinnati, OH.

MENOPAUSIA AL DÍA

Aumento continuado de riesgo de embolismo con ERT/HRT en el estudio WHI, de acuerdo a últimos datos no publicados.

(Datos aún no publicados suministrados por la NAMS)

Las mujeres que toman TRH (ya sea estrógenos solos o en combinación con una progestina) continúan presentando una mayor incidencia de infarto del miocardio, ACV y embolismo con relación al grupo placebo, de acuerdo a datos no publicados de tres años del estudio WHI. Sin embargo el aumento no fue lo suficiente grande para suspender la investigación. La información es parte de una serie de adelanto de datos, obtenidos de las 27 000 participantes en el estudio.

Hace un año los investigadores de las participantes del estudio del WHI informaron que durante los primeros dos años hubo un pequeño aumento del número de eventos relacionados con embolismo vascular en mujeres bajo terapia TRH/TRE. Los datos liberados recientemente, muestran que durante el tercer año, las mujeres que toman TRH/TRE continúan presentando más incidentes de infarto del miocardio, ACV, y embolismo que las mujeres con placebo. El aumento fue menos que 0.5% por año para el grupo en terapia activa, comparada con las que reciben placebo. Además la incidencia en ambos grupos fue menor que la esperada en la población general.

A pesar del incremento continuo, la Oficina de Control de la Seguridad de los Datos (DSMB), la cual revisa la exactitud de los datos cada seis meses, recomendando la continuidad o no del estudio; los miembros de ésta oficina aducen

falta de claridad en el balance general entre los riesgos y los beneficios de la TRH/TRE para la eventual continuación del estudio.

El estudio WHI esta respaldado por el Instituto Nacional de corazón, pulmones y sangre. (NHLBI). Esta diseñado para terminar en 2005.

Comentario: Aunque de interés, este informe no muestra detalle en las cifras. Por lo tanto es imposible hacer un comentario profundo. De acuerdo a los datos mostrados las mujeres que reciben TRH/TRE, tiene un ligero aumento en el riesgo comparado con placebo, pero ambos grupos tienen una incidencia menor a la anticipada para la población normal. Este parece ser un riesgo muy bajo. Los hallazgos también sugieren que la población estudio puede ser más sana que la población general. Espero que este estudio continúe, para obtener los datos completos permitiendo a los investigadores evaluar la relación riesgo/beneficio. Recomendaría que las mujeres no cambiaran su tratamiento, excepto después de tener una discusión acerca del tema durante la próxima cita con un profesional de la salud.

Wulf Utian MD, PhD
Executive Director
The Nort American Society
Cleveland, OH

MENOPAUSIA AL DÍA

Guías actualizadas para el manejo del colesterol por el Programa Nacional de Educación en Colesterol

Panel de expertos en detección, evaluación y tratamiento de colesterol sanguíneo alto en adultos. Resumen del tercer informe del Panel de expertos en detección, evaluación y tratamiento de niveles altos de colesterol en adultos del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP)

Update guidelines for cholesterol management issued by the National Cholesterol Education Program. JAMA 2001 (Mayo 16); 285:2486-2497

Esta es la actualización del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP) de las guías clínicas basadas en la evidencia, para la medición y el manejo del colesterol. De acuerdo a este resumen un nuevo elemento importante de este reporte (conocido como el Panel 3 o ATP 3 del tratamiento del adulto), es el enfoque en prevención primaria en personas con múltiples factores de riesgo.

Entre los cambios claves en la actualización de estas guías está la recomendación para un tratamiento más agresivo dirigido a bajar el colesterol para aquellos que se encuentran en alto riesgo de infarto del miocardio; el uso de la medición de lipoproteína como el primer test para el colesterol alto; un valor mínimo de los niveles límites de la lipoproteína de alta densidad (HDL) como factor de riesgo; una nueva determinación de cambios en el estilo de vida como terapia, y una especial atención al tratamiento de los triglicéridos. Las guías también incluyen una herramienta para determinar el riesgo (basadas en los datos del estudio Framingham) que puedan predecir el chance que tiene una persona de un ataque car-

díaco dentro de los 10 años siguientes. Entre los factores determinados están el género, edad, colesterol total, HDL, presión sanguínea sistólica, hipertensión y el uso del cigarrillo.

Comentario: Las nuevas guías se constituyen en el primer paso para identificar los individuos quienes están en alto riesgo para desarrollar enfermedad cardíaca y recomiendan nuevas o más amplias indicaciones para promover la salud cardiovascular óptima. El enfoque clínico para la prevención primaria aún se basa en cambios en el estilo de vida; sin embargo las guías reafirman que la droga dirigida a disminuir los niveles de LDL reduce significativamente el riesgo de enfermedad cardíaca y recomiendan un tratamiento agresivo para los individuos en alto riesgo. Las recomendaciones, se espera que aumenten sustancialmente, a más de 35 millones de individuos, el número de americanos tratados farmacológicamente por hipercolesterolemia.

Diane Todd Pace, PhD, APRN, BC
Family Nurse Practitioner/Researcher

MENOPAUSIA AL DÍA

Altas dosis de tiroxina son necesarias cuando se usa TRE en mujeres con hipotiroidismo

Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy N Engl J Med 2001 (June 7); 344: 1743-1749

Arafah BM

En mujeres posmenopáusicas con hipotiroidismo que reciben terapia con tiroxina, la terapia de reemplazo estrogénica (TRE) puede incrementar la dosis necesaria de tiroxina de acuerdo a este estudio. Un total de 36 mujeres postmenopáusicas fueron ingresadas, 25 de las cuales recibían tiroxina para hipotiroidismo. Se inició terapia de reemplazo en todas las mujeres (0.625 mg/día de estrógenos conjugados equinos, ECE; se agregaron 5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona, AMP, a las pacientes con útero) Se midieron niveles séricos de tiroxina, tiroxina libre, TSH, y globulina transportadora de tiroxina al inicio del estudio y cada seis meses por 48 semanas, después del inicio de la terapia de reemplazo. Las mujeres con función tiroidea normal tenían aumento significativo de las concentraciones séricas de tiroxina y globulina transportadora mientras sus otros parámetros permanecen relativamente sin cambio. Ellas tenían un aumento asociado a estrógenos de tiroxina y globulina transportadora similar como las mujeres con función tiroidea normal; sin embargo se observó una disminución significativa en la tiroxina libre y un aumento en TSH. La reducción en tiroxina libre requiere mayores dosis de tiroxina en 7 mujeres.

Comentario. Este interesante artículo evalúa un pequeño número de mujeres con y sin desórdenes tiroideos durante TRH. El estudio tiene limitaciones una población pequeña, las pacientes fueron sus propios controles y el tratamiento no fue aleatorizado. De importancia, es que no se menciona un método objetivo para evaluar clínicamente la función tiroidea. Tampoco, presenta la relación de potencia de la medicación tiroidea usada ni los desórdenes médicos concomitantes. El mensaje clínico es que las mujeres menopáusicas tratadas con tiroxina, necesitan monitorizarse su estado tiroideo. Se debe incluir seguimiento clínico y evaluación y monitoría tiroidea. Muchos clínicos usan T4 libre y niveles de TSH en suero para un monitoreo fino. Un estudio aleatorizado con una pobla-

ción mayor usando diferentes preparaciones y dosis de estrógenos, progestinas y/o andrógenos podría ser interesante.

Robert A Wild MD, MPH
Professor and Chief
Reproductive Endocrinology
Oklahoma University Medical Center
Oklahoma City, OK

Comentario. Este estudio nos da nueva evidencia acerca de los efectos de la TRE sobre los niveles de hormona tiroidea en mujeres normales e hipotiroideas. Debido a que la mujer hipotiroidea no puede incrementar la síntesis de hormona tiroidea para compensar el aumento de la globulina transportadora, debido a los estrógenos (lo cual disminuye su tiroxina libre) ellas pueden necesitar un aumento en la terapia de reemplazo tiroideo. De acuerdo a los datos, se requiere medir TSH sérica 12 semanas después de iniciada TRE en mujeres con hipotiroidismo o en mujeres con dosis supresivas de terapia de reemplazo tiroideo para determinar si se requiere un incremento en la medicación tiroidea con el fin de sostener la TSH en rangos normales. Por otra parte uno podría extrapolar que la mujeres hipotiroideas que suspenden la TRH, deberían tener un valor de TSH en suero para estar seguros que la dosis de hormona tiroidea que reciben no es muy alta dado que las mujeres son más vulnerables a los desórdenes tiroideos en las etapas de cambios hormonales y reproductivos, es prudente medir el estado tiroideo en mujeres postmenopáusicas sanas para detectar alguna insuficiencia tiroidea oculta, antes de iniciar TRH.

Cynthia A Stuenkel, MD
Clinical professor of Medicine
Endocrinology and Metabolism
University of California, San Diego

MENOPAUSIA AL DÍA

Agregar risedronato a la TRH/TRE mejora la eficacia sobre la densidad mineral ósea

Effects of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2001 (May); 86: 1890-1897

Harris ST, Eriksen EF, Davidson M, et. al.

La adición de risedronato a la terapia de reemplazo estrogénico (TRE) mejora más y de manera significativa la densidad mineral ósea (DMO) que cuando se usa TRE sola (o con un progestágeno) a nivel del cuello femoral, distal del radio con un pequeño efecto en la DMO de la columna lumbar, de acuerdo a este estudio de un año, prospectivo, doble ciego y controlado con placebo. Un total de 524 mujeres postmenopáusicas recibiendo TRE (0.625 mg/día de estrógenos conjugados equinos, ECE) ó TRH (ECE combinados con 5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona, AMP) fueron aleatorizadas a recibir risedronato 5 mg/día o placebo. El objetivo primario fue determinar el porcentaje de cambio sobre la línea de base en el promedio de la DMO de la espina lumbar a un año. Se observó un aumento significativo sobre el valor basal de los grupos de tratamiento TRE/TRH del 4.6% y del tratamiento combinado con risedronato-TRE/TRH del 5.2%; sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa. Entre los objetivos secundarios, se observó un incremento significativo en ambos grupos a nivel del cuello y trocánter femoral, el radio distal y el radio medial. Las diferencias entre los grupos fueron significantes a nivel del cuello

femoral (1% y 2.7% de incremento respectivamente) y a nivel del radio medial (0.4% y 0.7%). Los autores anotan que el tratamiento combinado fue bien tolerado y tuvo efectos secundarios similares a los del grupo de TRE/TRH solo, incluyendo los efectos gastrointestinales.

Comentario. Aunque hay aumentos modestos en algunos sitios del esqueleto con la combinación comparado con la TRE/TRH sola, el impacto clínico de esta combinación se desconoce. La combinación puede aumentar costos y potencialmente efectos secundarios. Si el objetivo primario es reducir el riesgo de fractura, el uso de la combinación debe ser usado juiciosamente y tal vez específicamente en pacientes quienes demuestren falla en la monoterapia.

Betsy Love McClung, RN, MN
Associate Director
Oregon osteoporosis Center
Portland, OR

¿Las progestinas anulan el efecto protector de los estrógenos sobre el riesgo cardiovascular?

GIUSEPPE M.C. ROSANO, M.D, PhD; CRISTINA VITALE, MD; GIUSEPPE MERCURO, MD; DANIELA ONORATI, MD; MASSIMO FINNI, MD*

INTRODUCCIÓN

Las mujeres están protegidas hasta la menopausia contra el desarrollo de enfermedad arterial coronaria y tienen una incidencia menor de infarto del miocardio y muerte súbita con una diferencia de 20 años con relación al hombre¹⁻³. Las hormonas ováricas están implicadas en este efecto protector, puesto que mujeres ooforectomizadas quienes no toman terapia de reemplazo hormonal (TRH) tienen una incidencia de enfermedad arterial coronaria similar a la de los hombres de igual edad.

En prevención primaria, hay bastante evidencia la cual sugiere que la TRH está asociada con una disminución de mortalidad y morbilidad cardiovascular¹. La mayoría de los estudios de cohorte de casos y controles los cuales han demostrado que el reemplazo estrogénico en las mujeres menopáusicas está asociado con una reducción del 30-50% en la morbimortalidad cardiovascular, se han hecho con estrógenos, sin oposición de progesterona⁴⁻⁵. La adición de progestinas, sin embargo, puede afectar las funciones vasculares e influenciar, negativamente el efecto cardioprotector de la terapia estrogénica.

En la pared arterial hay receptores de progesterona y existe evidencia de que los efectos arteriales de las progestinas están mediados a través de esos receptores y también a través de un mecanismo de disminución de los receptores de estradiol. Las progestinas pueden estabilizar las arterias en un estado de inestabilidad vasomotora, pero también pueden inducir vasoconstricción en vasos sensibilizados previamente por estrógenos². Hasta el momento, se conoce poco acerca de los efectos de las progestinas sobre el sistema cardiovascular y sobre si estas hormonas afectan el efecto cardioprotector de los estrógenos.

Progestinas y perfil lipídico

La terapia de estrógenos sin oposición baja el colesterol total y el colesterol LDL aumenta el colesterol HDL y actúa sobre los triglicéridos, dependiendo de la ruta de administración y el nivel basal de los lípidos plasmáticos. La terapia estrogénica también estimula la remoción del colesterol de la circulación sistémica, con un incremento del transporte del colesterol reverso.

En contraste con los estrógenos, las progestinas inducen un aumento de la actividad de la lipasa hepática, aumentando la degradación de colesterol HDL. Aunque este efecto parece estar relacionado con la dosis y la potencia androgénica de la progestina, la adición de una progestina a los estrógenos tiende a atenuar el aumento de colesterol HDL y la disminución de colesterol LDL obtenidos con la terapia de reemplazo estrogénico (TRE)⁶. El efecto de las progestinas sobre el perfil lipídico está estrictamente relacionado con su estructura bioquímica, la dosis y el esquema usado. Las progestinas con efecto progestacional puro, no afectan el metabolismo de los lípidos, mientras que los derivados de 17 alfa hidroxiprogesteterona tienen poco efecto sobre los cambios benéficos inducidos por los estrógenos en los lípidos plasmáticos.

El estudio PEPI comparó el efecto a largo plazo de los diferentes regímenes de TRH sobre la presión sanguínea y parámetros metabólicos en mujeres sanas. Este estudio de tres años, multicéntrico, aleatorizado, compara los efectos de placebo, estrógenos conjugados equinos (ECE), (0.625 mg/día), más acetato de progesterona cíclica (10 mg/día por 10 días/mes); ECE más medroxiprogesteterona continua (2.5 mg/día); ECE más progesterona micronizada (200 mg/día por 12 días/mes) sobre el perfil lipídico en mujeres postmenopáusicas sanas⁷. El estudio incluyó 875 mujeres postmenopáusicas y el objetivo primario fue comparar las diferencias con el placebo sobre factores seleccionados de enfermedad cardíaca. De base las mujeres tenían un perfil lipídico con promedio de HDL-C de 63 mg/dL y LDL-C de 140 mg/dL. Los triglicéridos y el colesterol total en promedio para el grupo fueron de 104 y 224 mg/dL, respectivamente. Entre los grupos de estudio aparecieron cambios leves en HDL-C, pero todos fueron significativamente mayores que los niveles en el grupo placebo. Los ECE solos, produjeron un incremento mayor en HDL-C, mientras que en los casos con adición de progestinas, se reducía el incremento de HDL-C. Sin embargo, el impacto clínico de la adición de progestinas sobre el efecto benéfico de los estrógenos es trivial. El cambio observado entre los regímenes de progestágenos en el estudio PEPI es de 2 mg/dL el cual aunque puede ser significativamente diferente entre los grupos de tratamiento, no tiene valor clínico. Además nunca se ha demostrado que en las mujeres normocolesterolémicas con HDL-C normal y LDL-C bajo, como aquellas incluidas en el estudio PEPI, un incremento de HDL-C reduzca la morbilidad o la mortalidad cardiovascular.

Los estrógenos conjugados solos y cada uno de los esquemas de estrógenos más progesterona, disminuyen el LDL-C cuando se comparan con el placebo, mientras que los niveles de triglicéridos estuvieron elevados en cada uno de los cuatro grupos de tratamiento, fluctuando entre 11.4 a 13.7 mg/dL, comparados con placebo. Como se mencionó para los cambios en HDL-C, los cambios entre los diferentes esquemas encontrados en el estudio PEPI, no tienen importancia clínica. Diferencias estadísticamente significativas no reflejan necesariamente efectos clínicos. Por ejemplo, la disminución de colesterol total en pacientes normocolesterolémicas, de bajo riesgo, sin enfermedad cardiovascular, nunca ha demostrado reducción del riesgo cardiovascular, mientras que el efecto sobre el LDL-C puede ser relevante. El incremento de 12 mg/dL en triglicéridos, en mujeres con triglicéridos basales normales, no significa hipertrigliceridemia ni causa cambios en los perfiles de coagulación. Aunque se detectaron pequeñas diferencias entre los tratamientos, el impacto metabólico general de relevancia clínica de los diferentes progestágenos probados en el estudio PEPI, debe ser considerado similar.

Debido al primer paso hepático, la progesterona micronizada tiene el mismo impacto metabólico que las progestinas no androgénicas, tales como la medroxiprogesterona y el acetato de ciproterona⁶. La administración transvaginal de progesterona, no afecta los cambios metabólicos inducidos por la terapia de reemplazo estrogénica y debe, por lo tanto ser considerada como la única forma de administración de una progestina metabólicamente neutral. Las progestinas androgénicas como el acetato de noretisterona, tienen mayor efecto negativo sobre el perfil lipídico.

En los últimos años ha habido interés en la asociación de antilipemiantes y TRH oral para el tratamiento de la hiperlipidemia en mujeres menopáusicas. La combinación de esas dos terapias, es más efectiva que cada una de ellas individualmente, en la reducción del colesterol y los triglicéridos, en mujeres dislipidémicas. Varios estudios han evaluado la terapia de reemplazo estrógenos progestágenos y estatinas en mujeres hipercolesterolémicas. Daling y col. y Sbarouni y col, compararon el efecto de simvastatina y TRH con ECE (0.625 mg/día) y acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg/día) en mujeres menopáusicas hipercolesterolémicas y encontraron que mientras la simvastatina fue más efectiva en la reducción del colesterol total y el LDL-C, no tenía efecto sobre la Lp(a), la cual a su vez fue reducida en un 30% por la TRH⁸⁻⁹.

Davidson y col., compararon el efecto de la TRE con ECE (0.625 mg/día), pravastatina (20 mg/día) y estrógenos más la estatina en mujeres postmenopáusicas hipercolesterolémicas y encontraron que mientras la TRE fue tan efectiva como la pravastatina para aumentar la HDL-C, fue menos efectiva que la pravastatina en reducir LDL-C¹⁰. Es interesante que la asociación de TRE con estrógenos conjugados más pravastatina, fue más efectiva que la pravastatina sola para reducir colesterol total, LDL-C y triglicéridos. Este último efecto fue de particular importancia porque, como se mencionó antes, los

estrógenos orales solos pueden inducir un ligero incremento en los triglicéridos totales. Herrington y col., han evaluado el efecto de pravastatin y TRH con ECE y acetato de medroxiprogesterona, sobre los lípidos plasmáticos y la función endotelial en mujeres hipercolesterolémicas y encontraron que la pravastatina sola fue más efectiva en reducir el colesterol total y el LDL-C y que la TRH fue más efectiva en restaurar la función endotelial, pero que las dos terapias combinadas fueron mejores que las dos terapias solas para bajar el colesterol y el LDL-C plasmáticos, incrementar el HDL-C y mejorar la función endotelial¹¹.

Nuestro grupo recientemente informó que la asociación de atorvastatina con estrógenos conjugados equinos y medroxiprogesterona o valerato de estradiol y acetato de ciproterona, es más efectiva que la atorvastatina sola o en combinación con estradiol y acetato de noretisterona, en cuanto a la disminución de Lp(a), colesterol total y LDL-C en mujeres menopáusicas con hipercolesterolemia severa.

De los estudios anteriores, parece claro que la terapia combinada de estatinas con estrógenos orales (solos o en asociación con progestinas no androgénicas) es la terapia más efectiva para el tratamiento de hipercolesterolemia en la mujer menopáusica.

Progestinas y arterioesclerosis coronaria

Son bien conocidos los efectos vasodilatadores y antiaterogénicos de los estrógenos sobre las paredes arteriales sanas y enfermas. Los estrógenos reducen la progresión de la arterioesclerosis coronaria en animales y en humanos y administrados, ya sea en forma aguda o crónica, pueden bloquear la vasoconstricción inducida por acetilcolina en animales y en humanos. Cuando se administran progestinas en combinación con estrógenos, se puede interferir en este efecto de los estrógenos.

Adams y col., evaluaron el efecto de la TRE sola o con progestinas en monas ovariectomizadas, alimentadas con una dieta antiaterogénica y encontraron que el 17 β estradiol¹². Es importante puntualizar que el efecto de las progestinas sobre las arterias de primates no humanos, pueden afectarse por vías metabólicas diferentes de las presentes en las arterias de los humanos. Por lo tanto los efectos de las progestinas sobre la función vascular y la arterioesclerosis, no se pueden extrapolar del todo a los humanos.

Recientemente, Herrington, comparó en un estudio controlado, con placebo, el efecto de la TRH con ECE solos o en combinación con acetato de medroxiprogesterona, (AMP), sobre la progresión de la arterioesclerosis coronaria en mujeres normocolesterolémicas con enfermedad arterial coronaria probada (estudio ERA). Después de 3.2 años de seguimiento, no se encontraron diferencias significativas en el promedio de estenosis arterial coronaria en mujeres asignadas al grupo de terapia activa o al de placebo¹³. Este

elegante estudio, mostró que ni la TRE ni las estatinas (usadas ampliamente en el grupo placebo) reducen la progresión de la enfermedad arterial coronaria en mujeres menopáusicas, cuando la placa coronaria arteriosclerótica está bien formada y causa estrechamiento significativo de los vasos coronarios.

Desde el punto de vista preventivo, es más importante hacerlo con la formación y la progresión de pequeñas placas que esperar la reducción de tamaño en las placas arterioscleróticas. La evaluación del grosor de las placas íntima y media, puede ayudar a identificar estados iniciales de arterioesclerosis. Varios estudios han demostrado que la TRH, a largo plazo, reduce el grosor de la íntima-media en usuarias de hormonas, comparados con no usuarias, lo cual sugiere que la TRH puede ser efectiva para reducir la progresión de estados iniciales de arterioesclerosis. La importancia de la TRH para prevenir la arterioesclerosis todavía no está bien establecida y los resultados del estudio ERA no permiten sacar conclusiones sobre los efectos de la TRH en la prevención de la enfermedad coronaria, ya sea en la intervención primaria o secundaria.

Como en el estudio ERA, en la mayoría de los estudios para evaluar el efecto de la terapia estrógenos-progesterona sobre el grosor de la íntima-media de los vasos, se ha hecho usando acetato de medroxiprogesterona. Hasta este momento, no hay datos disponibles del efecto antiaterogénico de otras progestinas diferentes al acetato de medroxiprogesterona.

Progestinas y reactividad muscular

La progesterona y las progestinas tienen propiedades vasoactivas, las cuales, en parte, son mediadas por receptores de progesterona. Puesto que la expresión de los receptores de progesterona sobre la superficie celular es inducida por los estrógenos, resulta claro que la exposición a estrógenos puede afectar la respuesta del árbol vascular a las progestinas.

Varios estudios han evaluado el efecto de progesterona y progestinas sobre las arterias coronarias in vitro y han demostrado una acción relajante de las progestinas, endotelio independiente, con una diferencia mínima entre las diferentes sustancias. Miller y colaboradores investigaron la relajación arterial en segmentos de arterias coronarias de perras ovariectomizadas tratadas con estrógenos, progesterona y estrógenos más progesterona¹⁴. La respuesta, en cuanto a relajación arterial, fue igual en las arterias coronarias de aquellos animales que recibieron estrógenos y en los que recibieron progesterona; sin embargo, fue mínima en las que recibieron la terapia combinada. Por lo tanto, parece que in vitro, hay poco o ningún efecto adverso de la progesterona o progestinas, sobre la función vascular.

Experimentos en animales in vivo, han sugerido que las progestinas sintéticas pueden antagonizar el efecto vasodila-

tador de los estrógenos. Williams y col., han evaluado el efecto separado y combinado de los ECE y la medroxiprogesterona en la respuesta coronaria en monas arterioscleróticas¹⁵. La exposición a estrógenos incrementa la respuesta vasodilatadora de las coronarias y la reserva del flujo sanguíneo, mientras que la coadministración de acetato de medroxiprogesterona resulta en una reducción de 50% en la respuesta vasodilatadora. Sin embargo, por las razones mencionadas anteriormente, el efecto de las progestinas sintéticas en experimentos animales no se puede proyectar totalmente a los humanos, puesto que las vías metabólicas son diferentes.

En humanos, las diferentes progestinas y los diferentes regímenes terapéuticos pueden tener diferentes efectos sobre la reactividad vascular. Puesto que los estrógenos inducen protección de receptores de progesterona, las progestinas administradas en un régimen cíclico, teóricamente, tendrían una acción vascular más desfavorable, mientras que los regímenes combinados continuos reducirían el potencial adverso de las progestinas. Se ha informado que las progestinas androgénicas reducen el efecto benéfico de los estrógenos sobre el índice de pulsatilidad, más que la progesterona y otras progestinas menos androgénicas como el acetato de medroxiprogesterona y el acetato de ciproterona. Hallazgos similares se han dado en estudios de rigidez de la arteria carótida¹⁶.

Nuestro grupo, recientemente reportó el efecto de la combinación de acetato de ciproterona y valerato de estradiol, sobre la función endotelial en 20 mujeres postmenopáusicas con riesgo cardiovascular aumentado. El valerato de estradiol aumenta significativamente el flujo mediado por la dilatación de la arteria braquial comparado con la línea de base y este efecto no fue alterado cuando se agregó acetato de ciproterona, lo cual sugiere que el acetato de ciproterona no reduce el efecto vascular benéfico de los estrógenos. Hallazgos similares han sido obtenidos usando ECE y acetato de medroxiprogesterona combinado continuo.

Nosotros, hemos evaluado el efecto de dos diferentes regímenes de TRH sobre la función endotelial y la resistencia vascular del antebrazo en mujeres menopáusicas con hipertensión grado I cuya tensión arterial había sido bien controlada con el uso de diuréticos. Los pacientes entraron a un estudio doble ciego, simple, cruzado, evaluando los efectos de TRH combinada continua con ECE más acetato de medroxiprogesterona, en un grupo, y 17 b estradiol más acetato de noretisterona, en otro. Comparado con la línea de base, ECE más AMP causa una reducción marginal de la presión sanguínea, mientras que la asociación de 17 b estradiol más acetato de noretisterona, incrementa los valores de la presión sanguínea. Se notó una diferencia significativa en la presión sistólica entre las dos fases de tratamiento. La función endotelial se mejora con ECE más AMP, mientras que fue afectada negativamente por el 17b estradiol más acetato de noretisterona. Los cambios de la presión sanguínea observados durante la terapia hormonal fueron principalmente atribuidos al efecto de los dos regímenes hormonales sobre la resistencia vascu-

lar en el antebrazo. Indudablemente, mientras la resistencia vascular fue reducida en el grupo ECE mas AMP, en el grupo de 17 b más acetato de noretisterona, aumentó.

Esos datos muestran que diferentes tratamientos estrógenos-progestágenos tienen diferentes efectos sobre la presión sanguínea y sobre la reactividad vascular. La adición de progestinas más androgénicas a los estrógenos, parece afectar negativamente la resistencia vascular periférica. Es posible que algunos efectos observados sean dosis dependientes y que dosis más bajas de progestinas androgénicas pueden tener un efecto vascular neutro.

Una selección cuidadosa del tipo de progestina y de la dosis cuando se adiciona a los estrógenos, parece ser crucial para preservar o posiblemente aumentar, los efectos vasculares benéficos de los estrógenos. Esos efectos pueden ser de relevancia clínica para aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular o aquellos con un aumento de la reactividad vascular tales como los del fenómeno de Reynaud, migraña, angina vaso espástica y síndrome X.

Efecto de las progestinas sobre el dolor precordial y la isquemia del miocardio

En los últimos años, ha sido evidente que los estrógenos poseen propiedades antiisquémicas y antianginosas. Nosotros hemos demostrado que la administración aguda y crónica de 17 b estradiol mejora la isquemia del miocardio inducida por el ejercicio en pacientes menopáusicas con enfermedad arterial coronaria y mejoran el dolor precordial en mujeres con angina y arteriogramas coronarios normales. La pregunta que surge es si estos efectos benéficos de los estrógenos pueden ser afectados por la adición de progestinas.

Nosotros, también hemos demostrado que la adición de acetato de noretisterona bloquea las propiedades antianginosas del 17 b estradiol en pacientes con síndrome X y pueden aún empeorar los síntomas en esos pacientes¹⁷. Recientemente hemos reportado cómo la adición de progesterona (45 mg/día) o AMP (100mg/día) al 17 b estradiol no agravó la isquemia miocárdica inducida por el ejercicio en 18 mujeres posmenopáusicas con enfermedad arterial coronaria. No se encontraron diferencias entre la línea de base y la administración de 17 b estradiol mas AMP en tiempo de depresión de 1 mm del segmento ST o tiempo de ejercicio, mientras la progesterona vaginal, posteriormente mejoraba ambos parámetros.

El presente estudio demuestra que en pacientes menopáusicas con enfermedad vascular coronaria, la adición cíclica de progesterona natural a la TRE aumenta los beneficios de la terapia estrogénica sobre la isquemia del miocardio inducida por el ejercicio, mientras que la adición de acetato de medroxiprogesterona cíclica, no tiene ese efecto benéfico. Más recientemente hemos mostrado que, en pacientes quienes

reciben terapia de reemplazo con estrógenos conjugados equinos, cuando se agrega acetato de medroxiprogesterona continua, mejora la acción del ejercicio, más que con el régimen cíclico. Por lo tanto, parece que en pacientes con enfermedad cardiovascular demostrada y en aquellas con riesgo cardiovascular aumentado, son preferibles las progestinas menos androgénicas, administradas en un esquema combinado continuo. Aunque algunos estudios han demostrado que la progesterona administrada por vía vaginal aumenta los efectos benéficos de los estrógenos, esos datos no pueden ser trasladados a la progesterona micronizada, puesto que ésta última tiene un paso importante por el hígado.

Efecto del uso de los estrógenos y las progestinas sobre el riesgo de la enfermedad cardiovascular

Hay amplia evidencia, la cual sugiere que la TRE después de la menopausia puede proveer protección contra la enfermedad cardíaca y posiblemente, contra la enfermedad vascular cerebral. El beneficio más sustancial, es la reducción de 35-50% en la mortalidad y morbilidad cardiovascular, observado en las usuarias actuales de estrógenos. Pocos estudios epidemiológicos han investigado el efecto de la adición de progesterona a la terapia de estrógenos, sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Nachtingall y col., reportaron 68% de reducción en el riesgo de infarto del miocardio en mujeres con estrógenos y progesterona cíclica, comparada con mujeres quienes recibieron placebo¹⁸. Falkeborn y col., encontraron que en mujeres en quienes se había prescrito una combinación de estrógenos-progesterona, tenían una reducción de 50% en el riesgo de infarto del miocardio, comparado con las mujeres de la población general, mientras que la reducción del riesgo en mujeres que recibieron solo estrógenos, fue 26%¹⁹. De manera similar, Patí y col., reportaron una reducción en el riesgo de infarto del miocardio en mujeres recibiendo estrógenos solos (RR 0.69) o estrógenos-progesterona combinados (RR 0.68), comparadas con no usuarias²⁰. El reporte de un seguimiento de 16 años en 59.337 mujeres incluidas en el estudio de las enfermeras de Boston, sugiere que aquellas quienes corrientemente tomaron estrógenos y progestinas (más comúnmente acetato de medroxiprogesterona) tenían una reducción significativa de su riesgo de enfermedad cardíaca⁵. En este estudio, se encontró que las mujeres que tomaron estrógenos con progestinas tenían una reducción de 61% en el riesgo de un evento coronario mayor, comparado con mujeres que nunca usaron terapia de reemplazo hormonal. Estos resultados fueron confirmados por el reporte de 20 años de seguimiento del mismo estudio, mostrando consistentemente, un efecto cardioprotector de la TRH. Basados en esos resultados, parece concebible decir que el riesgo de eventos coronarios mayores es sustancialmente reducido por la TRH combinada y que las progestinas no disminuyen el efecto cardioprotector de los estrógenos. Todos estos estudios han sido realizados en mujeres sanas y por lo tanto el efecto de la adición de progestinas a los estró-

genos en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular puede ser diferente debido a los efectos de las progestinas sobre el perfil lipídico y las funciones vasculares.

Los resultados del estudio HERS (Heart and Estrogen-progestin Replacement Study) adicionaron datos críticos sobre el efecto de la TRH para prevención secundaria en mujeres con enfermedad arterial coronaria²¹. La finalidad del estudio fue evaluar si el tratamiento diario con ECE (0.625 mg) y AMP (2.5 mg) podían reducir los eventos coronarios en mujeres con enfermedad arterial coronaria esta blecida. El estudio, el cual incluyó 2763 mujeres posmenopáusicas con edad promedio de 66.7 años no mostró ningún efecto protector de la TRH con relación a eventos cardiovasculares en mujeres con enfermedad arterial coronaria, seguida de un posible incremento en la incidencia de eventos coronarios agudos durante el primer año de la terapia hormonal. En general, hubo 172 infartos del miocardio en el grupo tratado con hormonas y 176 en el grupo placebo, con un aumento de la incidencia (análisis post - hoc) de eventos en el grupo de hormonas durante el primer año y una clara tendencia de disminución de eventos cardíacos con el tratamiento después de dos años. El estudio confirmó el aumento de incidencia de trombosis venosa profunda con el uso de TRH, aunque no se observó diferencia alguna en el número de eventos tromboembólicos. Los autores concluyeron que la terapia combinada estrógenos-progestinas no reduce el riesgo de eventos coronarios en mujeres postmenopáusicas con enfermedad arterial coronaria restablecida, pero que la continuación del uso en mujeres que ya están tomando esta terapia, podría ser benéfica.

El estudio, sin embargo, adolece de varios problemas metodológicos y estadísticos, los cuales hacen difícil su interpretación y sus conclusiones no muy útiles para la práctica clínica. El primer problema con el estudio, es la relativa avanzada edad de la población incluida (67.5 años). No es común iniciar con TRH en mujeres a esta edad. La preocupación con el estudio, es que aún siendo realizado en una población relativamente grande, no tiene suficiente poder estadístico para detectar diferencias significativas entre los pacientes asignados a terapia de reemplazo o placebo. El tamaño de la muestra fue determinado por cálculos de poder basados en suposiciones, las cuales resultaron posteriormente erróneas. Indudablemente, el tamaño de la muestra del estudio fue calculado sobre la base de una tasa de eventos de un 5% anual en el grupo placebo, mientras que la tasa de eventos observada en este grupo fue de 3.3%, lo cual hace insuficientes los estimados estadísticos, puesto que con tal tasa de eventos, el tamaño de la muestra debería haber sido por lo menos el doble de la del estudio. Otro problema importante es la relativamente corta duración del estudio. Según el protocolo, la duración estimada del estudio debería ser 4.75 años, mientras el estudio fue interrumpido, sin una clara explicación, a los 4.1 años, cuando había una clara tendencia hacia la reducción en eventos cardíacos en el grupo con tratamiento hormonal. Si el estudio hubiera continuado hasta la duración

planeada, hubiera probablemente mostrado una reducción en la ocurrencia de eventos coronarios en los pacientes con tratamiento hormonal. El aumento de eventos cardiovasculares reportados durante el primer año en el grupo de tratamiento hormonal no tiene relevancia, puesto que fue un análisis post hoc y el estudio no fue diseñado para detectar ese efecto. Además, este aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares durante el primer año, puede ser atribuido más a una muy baja tasa de eventos en el grupo placebo que a un aumento de la incidencia en el grupo de terapia hormonal. Informes recientes de los investigadores del grupo HERS sugieren que las mujeres que toman estatinas al comienzo del estudio, no muestran ningún aumento en eventos cardiovasculares durante el primer año de la terapia, sugiriendo que en mujeres bajo TRH las estatinas pueden ser administradas con confianza.

Se necesitan estudios posteriores para evaluar el efecto de la TRH sobre el pronóstico cardiovascular. Afortunadamente otros estudios aleatorizados evaluarán el efecto de la terapia de estrógenos y estrógenos-progestinas sobre eventos cardiovasculares en mujeres menopáusicas. Hasta tanto esos estudios no se completen no podremos ver la TRH con entusiasmo pero tampoco con temor.

Conclusiones

Los datos disponibles hasta este momento sobre el efecto cardiovascular de las progestinas sugieren que el efecto de la adición de progestinas a la TRE, puede ser diferente, dependiendo del tipo, la dosis y la ruta de administración de la progestina. Algunas progestinas pueden antagonizar el efecto favorable de los estrógenos. Además el esquema de administración (continuo o cíclico) puede influir en el efecto cardiovascular de las hormonas y es, por lo tanto, posible que hormonas similares tengan diferentes efectos, de acuerdo con el esquema de administración.

Mientras que en las mujeres menopáusicas sin riesgo, para eventos coronarios se puede administrar con confianza cualquier progestina, en las mujeres menopáusicas a riesgo de enfermedad arterial coronaria, las progestinas menos androgénicas y la progesterona natural, parecen ser los agentes de elección, si se quiere evitar un efecto perjudicial de las progestinas androgénicas.

Bibliografía

1. Bush TI, Barret-Connor E, Cowan LD. Cardiovascular mortality and non contraceptive use of estrogen in women: results from Lipid Research Clinics Program Follow up Study. *Circulation* 1987; 75: 1102 - 9.
2. Sarrel PM. How progestins compromise the cardioprotective effects of estrogens. *Menopause* 1995; 2: 187 - 190.

3. Bush TL, Miller VT. Effects of pharmacologic agents used during menopause: impact on lipids and lipoproteins. In Mishell D Jr, ed. *Menopause: physiology and pharmacology*. Chicago: Year Book Medical, 1986; 187 - 208.
4. Grodstein F, Stampfer MJ. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1995; 88: 199 - 210.
5. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453 - 461.
6. Rosano GMC, Panina G. Oestrogens an the heart. *Therapie* 1999; 54: 381 - 385.
7. The postmenopausal estrogen/progestin intervention trial Writing Group. Effect of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199 - 208.
8. Darling GM, McCloud PL, Davis SR. Estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 595 - 601.
9. Sabrouni E, Kiryakides ZS, Kremastinos DT. The effect of hormone replacement therapy alone or in combination with simvastatin on plasma lipids of hypercholesterolemic postmenopausal women with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1244 - 50.
10. Cavidson M., Testolin LM., Maki KC, von Duvillard S, Drennan K. A comparison of estrogen replacement, pravastatin and combined treatment for the management of the hypercholesterolemia in postmenopausal women. *Arch Inter Med* 1997; 157: 1186 - 1192.
11. Herrington DM, Werbel BL, Riley, Pusser BE, Morgan TM. Individual and combined effects of estrogen/progestin therapy and lovastatin on lipids and flow-mediated vasodilatation in postmenopausal women with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol Jun* 1999; 33(7): 2030 - 7.
12. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, et al. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17 b estradiol in ovariectomized monkeys: lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 1051 - 1057.
13. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effect of estrogen replacement on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(8): 522 - 9.
14. Miller VM, Vanoutte PM. Progesterone and modulation of endothelium-dependent responses in canine coronary artery. *Am J Physiol* 1991; 261:R1022-1027.
15. Adams MR, Register TC, Wagner JD, Williams JK. Effects of estrogens and progestins on the pathogenesis of atherosclerosis in non human primates. In: Forte TMed. *Hormonal, metabolic and cellular influences on cardiovascular disease in women*. Futura Publishing Company, Inc - New York 1997: 39 - 53.
16. Penotti M, Nencioti T, Gabrielli L, et al. Blood flow variations in internal carotid and middle cerebral arteries induced by postmenopausal hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1226 - 1232.
17. Rosano GMC, Peters NS; Lefroy D, Lindsay D, Sarrel PM, Collins P, Poole-Wilson P. 17 b estradiol lessens angina in postmenopausal women with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1500 - 1505.
18. Nachtigall LE, Nachtigal RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 74 - 79.

Diagnóstico y tratamiento del sangrado uterino durante TRE/TRH

GUSTAVO GÓMEZ, MD*; ÁLVARO CUADROS, MD. MSc; MIGUEL BUENO, MD; CARMENZA ROMERO, MD; LIBARDO BRAVO, MD; CLARA TORRES, MD; HOOVER CANAVAL, MD; ARLEX ECHEVERRI, MD; MARTHA CIFUENTES, NUTR.

Grupo de estudio clinica de menopausia centro medico imbanaco (cmi) - cali**

RESUMEN

La Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH) produce evidentes efectos benéficos durante la postmenopausia. Su administración es, en general, bien tolerada. Sin embargo, uno de los principales efectos adversos de la TRH, es el sangrado irregular, el cual produce ansiedad tanto en la paciente como en el médico. Existen diversos compuestos y esquemas de administración de TRH, los cuales se describen y analizan al igual como las alternativas de manejo del sangrado.

Palabras claves: TRH, sangrado uterino anormal, estrógenos, progestágenos, esquemas de administración.

SUMMARY

Hormone Replacement Therapy (HRT) has evident health benefits during menopause. Its administration is usually well tolerated. However, irregular uterine bleeding is one of the main side-effects of HRT, being troublesome for both patient and doctor. Different administration regimes and compounds exist, which are here described and analyzed, as well as management of bleeding.

Key words: Hormone Replacement Therapy (HRT), abnormal uterine bleeding, management compounds and regimens.

Introducción

A pesar del aumento en el número de mujeres que entran al período de la menopausia, en razón del incremento de la expectativa de vida al nacer y a la disminución de la mortalidad temprana, consecuencia de diagnósticos tempranos y terapias más eficaces, por un lado, y al interés despertado en los médicos por el tema por el otro, son muchos los profesionales de la medicina que todavía no usan la TRH en sus pacientes con indicaciones para ella.

No obstante existe un consenso con relación al efecto protector de la TRH en el sistema cardiovascular, con reducción de hasta el 50% del riesgo en la mortalidad por ECV y la incuestionable protección en cuanto a la pérdida de masa ósea después de la menopausia, el uso de la TRH es bajo (12% en la Clínica de Menopausia CMI, 25% en Inglaterra y 2% en Europa Oriental), como también es alto el abandono de la terapia.

Las causas de abandono de la TRH, involucran tanto a la paciente como a los médicos. La primera porque sufre los efectos secundarios o el miedo a los efectos negativos, y los segundos, porque pueden no estar suficientemente informados o, estándolo, han tomado una posición definida sobre una cierta complicación o, finalmente, por que no se sienten calificados para resolver una complicación dada en forma apropiada.

En una encuesta-estudio realizada en Estados Unidos, la razón expuesta por las pacientes para el uso de TRH arrojó estos datos:

- 77% para alivio de los síntomas vasomotores.
- 3% protección ósea.
- 55% protección cardiovascular.
- 41% prevención de la disfunción sexual.
- 41% prevención de ACV.
- 32% prevención de la enfermedad de Alzheimer.

En el mismo estudio las causas aducidas para no utilizar la TRH fueron:

- 34% miedo o temor al sangrado.
- 22% temor al cáncer.
- 14% aumento de peso.
- 12% falta de alivio de los síntomas.

En la Clínica de Menopausia del Centro Médico Imbanao, en una encuesta realizada en 1.450 afiliadas, el 27% usaban algún tipo de terapia hormonal, después de que al ingreso, sólo el 8% lo hacían. De las usuarias de la Clínica que no usaban TRH, la encuesta arrojó el dato de que el 81% no lo hacían porque que el médico no se las había formulado.

Ahora bien, los efectos adversos más frecuentes para el abandono de la terapia TRH son:

1. Tensión mamaria.
2. Cefalea y migraña.
3. Aparición de vasos subdérmicos.
4. Aumento de dilataciones varicosas.
5. Sangrado vaginal anormal.
6. Temor al cáncer de mama.
7. Ganancia de peso.
8. Distensión abdominal.

Aproximadamente, la mitad de los síntomas y signos antes descritos, se deben al progestágeno. Adicionalmente, diversos autores han informado como la causa mayor de abandono de la TRH, el hecho de que las mujeres no quieren reiniciar la menstruación.

El sangrado anormal peri y postmenopáusico ha sido relacionado con un trastorno hormonal y con el cáncer de endometrio, principalmente. Por ello, el sangrado vaginal anormal es una de las principales complicaciones de la TRH y además del miedo al cáncer, una causa frecuente del abandono del tratamiento.

El enfoque y manejo adecuado de esta complicación deben ser prioritarios puesto que, si su manejo es apropiado implica tranquilidad para el paciente y para el médico que lo prescribió, evitando así el abandono o la pérdida de confianza a la TRH con las consecuencias de mayor riesgo cardiovascular, óseo y cerebral donde a los estrógenos se les ha atribuido un papel protector.

Tradicionalmente, se ha dicho que todo tipo de sangrado postmenopáusico debe investigarse y para ello se ha utilizado ampliamente la biopsia de endometrio. Sin embargo, el incremento del uso de la TRH ha cambiado tal enfoque y creemos que el concepto de Hemorragia Uterina Disfuncional Inducida (HUDI), debe ser redefinido.

Definiciones

El sangrado menstrual normal, se produce cada 21-35 días, durante 3-5 días y en cantidades que no exceden los 80 cc (5 paños /día).

Semiológicamente, es considerado sangrado anormal, en las situaciones siguientes:

Oligomenorrea: Ciclos frecuentes de más de 35 días.
Polimenorrea: Sangrados con intervalos menores de 21 días.

Hipermenorrea: Sangrado abundante, en cantidad mayor de 80 cc/día (más de 5 toallas higiénicas bien empapadas).

Hipomenorrea: Sangrado escaso, menor de 30 cc (2-3 toallas ligeramente manchadas).

Metrorragia: Sangrado irregular, intermenstrual, durante un ciclo normal.

Menorragia: Sangrado aumentado en número de días, en cantidad normal o aumentada.

Exámenes y pruebas de Laboratorio previas al inicio de la TRH

Aunque no hay unanimidad al respecto, antes de iniciar la TRH, es importante tener alguna información acerca del estado de salud de la paciente y sus factores de riesgo obtenidos por medio de los exámenes específicos de laboratorios.

Indispensables: Mamografía, perfil lipídico, citología vaginal tumoral, TSH.

Aconsejables: Ecografía Transvaginal Pelviana, Densitometría Ósea.

Opcionales: FSH.

La Biopsia de Endometrio no la consideramos indispensable para iniciar TRH en mujeres con menopausia establecida. En tanto en las pacientes quienes presentan irregularidades menstruales perimenopáusicas, la utilización de la biopsia dependerá de los datos obtenidos mediante una ecografía transvaginal previa.

Esquemas de terapia de reemplazo hormonal

Los esquemas utilizados para administrar la TRH son:

1. Sólo estrógenos (simple)
 - a) Continuo
 - b) Cíclico
2. Estrógenos - Progestágenos (combinados)
 - a) Continuo
 - b) Cíclico
3. Sólo progestágenos
 - a) Continuos
 - b) Cíclicos

principales indicaciones de los diferentes esquemas de THR

A. Sólo estrógenos

En mujeres quienes no tienen útero se utiliza el esquema de sólo estrógenos, ya sea en forma continua o cíclica. En pacientes postmenopáusicas, el esquema continuo y en pacientes premenopáusicas el cíclico, puesto que, en éstas últimas se supone que aún tienen niveles apreciables de estrógenos, siendo ideal la menor dosis efectiva. Se está trabajando en dosis efectivas bajas de estrógenos para ser utilizadas en casos especiales como la premenopausia sin útero y la postmenopausia muy tardía (mayores de 70 años). Se busca no privar del efecto benéfico de los estrógenos en situaciones de contraindicaciones relativas.

En pacientes con útero y por lo tanto susceptibles de sangrados anormales y de cáncer de endometrio, los estrógenos sin oposición de progestágenos, están contraindicados.

Sin embargo, las indicaciones eventuales para su uso, serían:

1. Intolerancia severa a los progestágenos: (aumento exagerado de peso, distensión abdominal, depresión severa).
2. Sangrado por atrofia, difícil de controlar.
3. Efectos antiestrogénicos marcados en el perfil lipídico (HDL bajo, aumento del colesterol LDL, aumento del colesterol total).

En estos casos, si llegare a ocurrir sangrado anormal, deberá evaluarse la paciente con ecografía, para descartar patología endometrial y tomar la conducta adecuada.

Sangrado Uterino Anormal y Esquemas Estrogénicos Simples

La consecuencia del uso de estrógenos sin la oposición del progestágeno, es la hiperplasia endometrial cuya manifestación clínica es la hipermenorrea, la cual puede aparecer en esquemas ya sean continuos o cíclicos. El sangrado tiene relación directa con la dosis del estrógeno y la duración de su uso. También, depende de la sensibilidad particular y singular de los receptores a la hormona.

La relación directa de la terapia estrogénica sin oposición con la del carcinoma del endometrio, debe tenerse presente para el diagnóstico oportuno y manejo adecuado de la complicación. La incidencia de sangrado anormal con estrógenos cíclicos, sin oposición progestacional, es aproximadamente del 24%. Por otra parte, trabajos realizados en los años 70, informan de un incremento de 8 ó 9 veces el riesgo relativo de adenocarcinoma de endometrio en mujeres que reciben terapia estrogénica sin oposición.

En cuanto al diagnóstico y manejo de este sangrado, la ecografía pélvica transvaginal y la biopsia-legrado de endometrio, son herramientas muy importantes. Una línea endometrial mayor o igual a 5 mm a la ecografía, en una mujer menopáusica con sangrado vaginal anormal y aún sin estar bajo terapia hormonal, es indicación para un legrado-biopsia.

El uso de progestágenos continuo oral o IM con medicación del depósito (Depo-provera) son útiles para el manejo. Sin embargo, si hay contraindicaciones absolutas para el progestágeno se debe pensar en la ablación endometrial o histerectomía.

La histerectomía en principio no se recomienda como tratamiento del sangrado anormal durante la TRH a menos que se haga el diagnóstico de cáncer endometrial y según los

protocolos de manejo de esta patología.

En cuanto a la ablación endometrial, su uso ha sido recomendado por algunos autores, aún para el manejo de la hemorragia uterina disfuncional clásica, con indicaciones y contraindicaciones similares. Indicación para la ablación es por ejemplo, la existencia de contraindicaciones para cirugía mayor (edad avanzada o riesgo anestésico alto).

Otra manifestación clínica del empleo del esquema de estrógenos solos, es la metrorragia, cuyo manejo es similar al de la hipermenorrea.

Con el uso del esquema continuo de sólo estrógenos también se puede presentar amenorrea.

En el caso del esquema sólo estrógenos se aconseja la monitoría ecográfica transvaginal una o dos veces al año.

B. Estrógenos Progestágenos Continuos

En pacientes con útero la TRH combinada es un esquema indispensable a excepción de los casos arriba mencionados. La inducción de hiperplasia endometrial y/o carcinoma de endometrio por el esquema de sólo estrógenos y la protección demostrada por los progestágenos, hacen que este esquema sea unánimemente empleado.

La dosis/día mínima recomendada de algunos progestágenos para proteger el endometrio, administrados durante 12-14 días calendario, son los siguientes:

Medroxiprogesterona 5-10 mg
Noretisterona 0.7-1.0 mg
D-Norgestrel 150 mcg
Acetato de ciproterona 1-2 mg
Progesterona micronizada oral 300 mg

El esquema combinado continuo es aconsejable en pacientes con menopausia establecida y con varios años sin sangrado y en pacientes a quienes el reinicio del sangrado les provoca ansiedad (miedo al cáncer), molestias (sangrado en edad avanzada) y costos adicionales (aumento de la canasta familiar). También se indica en mujeres que no quieren menstruar más o que se encuentran en el período postmenopáusico temprano y en las cuales la suspensión de la menstruación no sea una condición importante en detrimento de su feminidad y autoestima.

Sangrado Anormal y Esquemas Combinados Continuos

En el esquema combinado continuo, el sangrado anormal se presenta indistintamente como metrorragias, menorragias e hipermenorreas.

La hipermenorrea es consecuencia de un aumento relativo de estrógenos. Se presenta principalmente cuando se administra la terapia combinada en tomas separadas. En presentaciones que tienen ambos componentes en la misma píldora, es menos frecuente este tipo de sangrado.

El manejo del sangrado en estos casos está orientado a disminuir la dosis del estrógeno o aumentar la del progestágeno, lo cual es más fácil de llevar a cabo cuando el estrógeno y el progestágeno se administran en dosis separadas.

En la terapia continua con medicación combinada en una dosis se presenta, más frecuentemente, metrorragias y menorragias. La histología endometrial ha sido de tipo proliferativo en estas pacientes y por consiguiente lo indicado es el incremento del progestágeno.

Con este esquema el 56% de los pacientes muestran atrofia a los seis meses de tratamiento.

En nuestro laboratorio, en un trabajo cooperativo multicéntrico con el uso de 2mg de 17 beta estradiol y 1 mg de noretisterona, después de un año de tratamiento continuo, las biopsias de endometrio mostraron atrofia 80%; proliferativo 12.5% y secretor tardío 4%. Recordamos que la atrofia, en ocasiones, es causa de sangrado de mayor intensidad que el secundario a hipermenorrea. La diferencia puede establecerse por medio de un estudio ecográfico.

La amenorrea se espera después de algunos meses de tratamiento, en un período de tres a nueve meses de iniciada la medicación.

En resumen, con relación al sangrado anormal en el esquema combinado continuo:

1. Se espera en los primeros tres o cuatro meses de iniciada la terapia.
2. Después comienza a disminuir, hasta llegar a menos de 5% a los trece meses de terapia.
3. Presenta una incidencia de amenorrea mayor comparada con otros esquemas de TRH.
4. El patrón histológico más común es la atrofia endometrial.
5. Por consiguiente, en el manejo sintomático, debería agregarse un suplemento de estrógenos.
6. Si hay síntomas atribuidos a efectos progestacionales, la dosis de éstos, debe reducirse.
7. El manejo con biopsia endometrial, aún con curetas extradelgadas del tipo "Pipelle", debe reservarse para los casos con sangrado irregular y prolongado.
8. La ecografía pélvica como indicador para la biopsia endometrial en la terapia combinada continua, tiene como punto de referencia un endometrio igual o mayor de 5 mm de grosor.
9. El esquema de solo estrógenos, ya sea continuo

o cíclico, no está indicado en las pacientes con útero, a menos que haya una contraindicación absoluta para el empleo de progestágenos en cuyo caso, la ablación endometrial es una buena opción.

C. Estrógenos-Progestágenos Cíclicos

En la terapia cíclica combinada de estrógenos y progestágenos, éste se puede administrar mensual, bimensual o trimestralmente. Por su parte los estrógenos pueden administrarse en forma continua o cíclica.

Los esquemas podríamos agruparlos así:

1. Estrógenos continuos (1-28 días)/ Progestágenos (1-28 días). Descanso de 8 días.
2. Estrógenos (1-28 días)/ Progestágenos 14 días (del 15 al 28 del ciclo). Descanso 8 días.
3. Estrógenos continuos / Progestágenos 14 días (del 15 al 28 del ciclo).

En los esquemas 1 y 2 se puede administrar un comprimido con estrógeno y otro con progestágeno o ambos compuestos combinados en una única píldora o un parche de estrógenos y el progestágeno oral en la secuencia indicada.

Estos esquemas se indican en pacientes en premenopausia sintomática con o sin irregularidades menstruales. Son útiles como regulador menstrual en pacientes que no presenten otros síntomas.

Los esquemas combinados cíclicos son aplicables a pacientes en postmenopausia, para quienes es importante menstruar por lo que para ellas la menstruación representa: feminidad, sexualidad conservada, autoestima, no sentirse en menopausia.

Sangrado anormal en Esquemas Combinados Cíclicos

Las anomalías principales con relación al sangrado son: hipermenorrea (por el aumento relativo de estrógenos) y metrorragia y menorragia (descamación irregular).

D. Progestágeno Cíclico

Se utiliza el progestágeno cíclicamente por 10 a 14 días cuando la paciente en perimenopausia y con irregularidades menstruales, todavía tiene un nivel y acción biológica estrogénica razonable, en donde el progestágeno actúa como regulador menstrual.

E. Progestágeno Continuo

El Progestágeno continuo y como medicación única sólo se utiliza en pacientes que presentan contraindicaciones absolutas al estrógeno. Su administración protege a la mujer de los síntomas vasomotores, y actúa como osteogénico al au-

mentar la masa ósea; sin embargo, puede producir depresión, somnolencia, sequedad de la vagina, distensión abdominal y efectos cardiovasculares adversos. En la etapa perimenopáusica con ciclos regulares o no, aumenta la incidencia de amenorrea, por supresión hipotalámica. Esta amenorrea se diferencia de la postmenopáusica propiamente dicha, por los niveles de FSH, los cuales son bajos en la primera y altos en ésta última.

Enfoque del sangrado anormal en paciente con TRE/TRH

La incidencia alta de sangrado irregular (metrorragias) y profuso (hipermenorreas) con el empleo del esquema continuo-combinado y la reiniciación de la menstruación con el esquema cíclico induce al médico a solicitar una ecografía transvaginal y si es del caso practicar una biopsia del endometrio. Estos procedimientos preocupan a la pacientes y, cuando se vuelven repetitivos hacen insostenible la terapia.

Algunos autores han recomendado la toma de la biopsia de endometrio antes del inicio de la TRE/TRH, pero la baja incidencia del cáncer de endometrio en una población de mujeres sin irregularidades, es muy bajo (1.5%) para justificarlo como un procedimiento de rutina. Una condición premaligna se presenta aproximadamente en un 5% o menos. En pacientes con sangrado postmenopáusico inexplicable.

En mujeres postmenopáusicas asintomáticas la incidencia de hiperplasia atípica o de cáncer de endometrio es de 0.76%. Además el grado histológico del tumor es bajo y la supervivencia a los 5 años es del 98%. Estas estadísticas limitan la utilización rutinaria de la biopsia sólo a pacientes con sangrado anormal sin explicación.

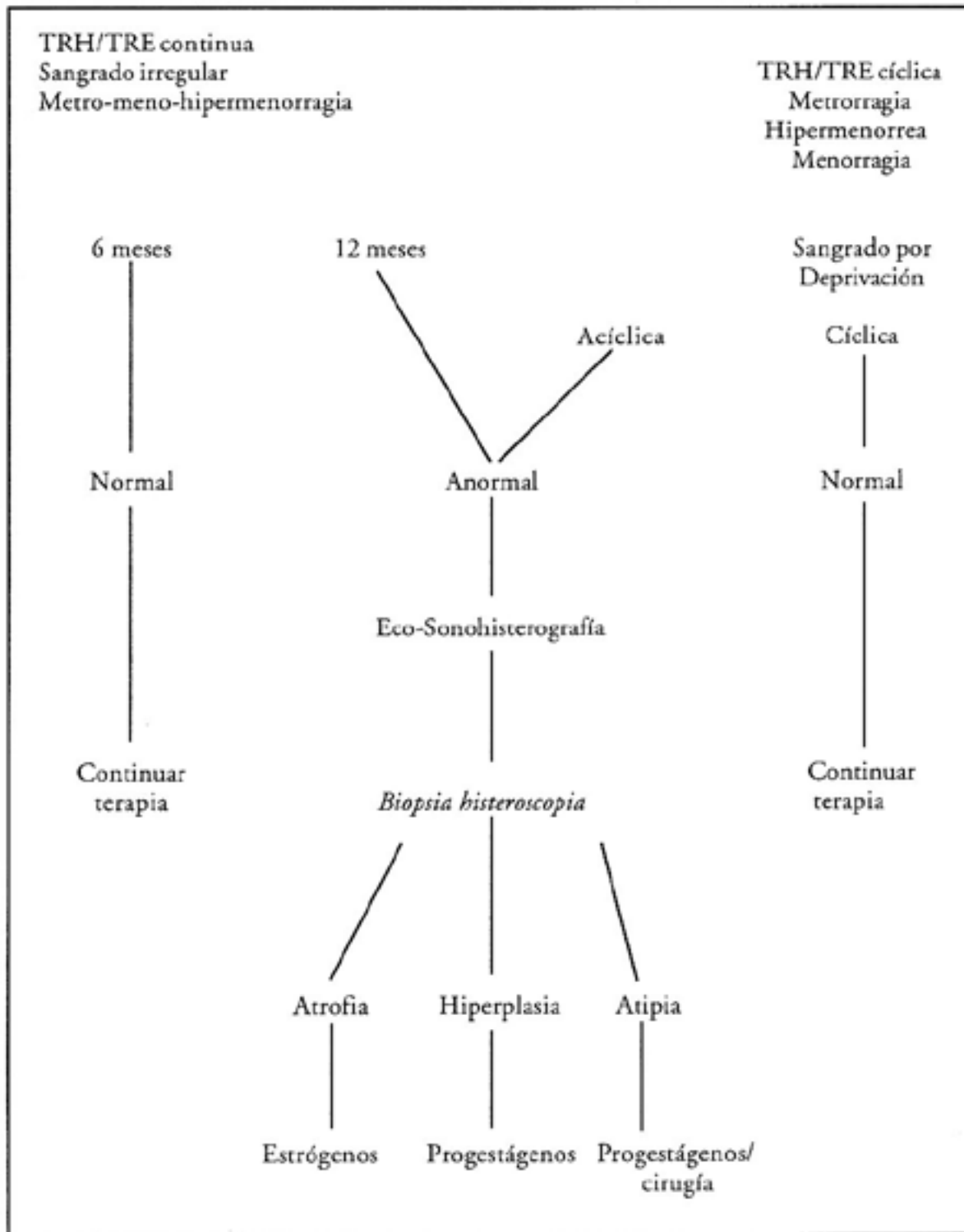
En pacientes con tratamiento combinado cíclico quienes reciben progestágenos durante 10-14 días, la biopsia del endometrio sólo sería necesaria cuando hay un sangrado abundante, irregular y prolongado.

En pacientes con terapia combinada continua cualquier sangrado en los tres o cuatro primeros meses de la terapia, se considera como un síntoma secundario al tratamiento hormonal. El 60% de las pacientes sometidas a este esquema mancharon o sangraron en los primeros seis meses de tratamiento, pero este sangrado disminuyó a un 2-5% después de un año.

En la terapia con 17 estradiol y acetato noretisterona el sangrado pasó de 55% en los dos primeros meses de tratamiento a 0% al final del año.

La evaluación ecográfica de pacientes con sangrado anormal durante la postmenopausia se ha documentado ampliamente. En pacientes que reciben sólo estrógenos se ha descrito un límite de seguridad de 6, 7 mm; con terapia de

Gráfica 1. Enfoque del sangrado anormal durante TRE/TRH



La histeroscopia clínica es considerada una prueba definitiva para el estudio del endometrio, principalmente cuando se usa el histeroscopio de contacto que da la posibili-

ANEXO

Principales compuestos hormonales susceptibles de ser utilizados en la THR, disponibles en el mercado colombiano

SÓLO ESTRÓGENOS			
1. Parches		2. Oral	
Uno por semana		Premarin	estrógenos equinos conjugados: 0.625; 1.25; 2.5 mg
LINDISC 50	17 b estradiol 3.9 mg	Progynova	valerato de estradiol, 2 mg
FEM 7	Hemihidrato de estradiol 1.5 mg		
CLIMADERM	17 b estradiol 3.55 mg	3. Inyectable	
<i>Dos por semana</i>		Progynon D	valerato de estradiol, 10 mg
Estraderm TTS	17 b estradiol	Menodin R	Hexahidroxibenzoato de estradiol, 5 mg
Estraderm			
Matrix	17 b estradiol 0.75; 1.25 mg	4. Vaginales	
Evorel 25 SST	17 b estradiol 1.6 mg	Premarin (crema)	estrógenos equinos conjugados, 0.625
Menorest	17 b estradiol 3.28; 4.33; 6.57 mg	Ovestin (crema)	estriol, 1 mg
Menodin TTS 50	Estradiol 4.0 mg	Ortogynest (óvulos)	Estriol, 3.5 mg
		Divigel (gel)	hemidrato de estradiol 1mg 1mg/día
ESTRÓGENOS PROGESTÁGENOS			
1. Parches		Climatrol	Estrógenos conjugados sintéticos 0.625; acetato de medroxiprogesterona aceto, 2.5; 5.0; 10.0 mg
Estragest	Estradiol/acetato de noretisterona 0.25/50 mg 50ug/250ug/dfa	Kliogest	Hemihidrato de estradiol 2 mg- acetato de noretisterona 1.0 mg
2. Oral		Premelle	Estrógenos Conjugados equinos 0.625 mg; acetato de medroxiprogesterona 2.5-5.0-10.0 mg
<i>En un comprimido</i>		Primosiston	Etinil estradiol 0.01 mg; acetato de noretisterona 2.0 mg
Climene	valerato de estradiol 2 mg; valerato de estradiol 2 mg/ acetato de ciproterona 1 mg		
Cliane	17b estradiol 2 mg; acetato de noretisterona, 1 mg		
PROGESTÁGENOS			
1. Oral			
Provera			Acetato de medroxiprogesterona, 2.5-5.0-10.0 mg
Primolut-Nor			Acetato de noretisterona, 10 mg
2. Inyectable			
Depo-Provera			Ac medroxiprogesterona, 150.0 mg
Proluton D			Caproato de hidroxiprogesterona, 250.0 mg

estrógenos más progesterona de 5,4 mm. En endometrios de 8,0 mm o más de espesor, el 30% presentan hiperplasia endometrial. Es aceptable decir que de 4 mm de espesor endometrial constituye un buen límite de seguridad con relación a hiperplasia endometrial o patología tumoral del endometrio.

Se ha demostrado que el promedio de espesor endometrial para carcinoma es de 17 mm, 10 mm para hiperplasia y 5 mm para las pacientes normales. La sensibilidad del método en promedio, es del 91% y la especificidad de 84%, cuando se compara con la biopsia endometrial.

La presencia de líquido en la cavidad endometrial ha sido asociado con cáncer, sin embargo en ocasiones el líquido endometrial es producto de estenosis cervical y colección de secreciones; en estos casos la ecografía es útil si muestra un grosor de 4 mm o menos. La histerosonografía separa las dos paredes del endometrio y produce una ventana sonoluciente a través de la cual se explora de una manera completa el grosor del endometrio, este método ha sido útil en el diagnóstico de fibromas y pólipos, lo mismo que de áreas de epitelio endometrial sospechoso de patología.

Lecturas recomendadas

1. Barrett-Connor E, Espeland MA, Greendale GA, Trabal J, Johnson S, Legault C, Krist-Silverstein. Postmenopausal hormone use following a 3-year randomized clinical trial. *J Womens Health Gend Based Med.* 2000; 9(6): 633-43.
2. Boroditsky RS. Balancing Safety and efficacy focus on endometrial protection. *J Reprod Med.* 2000; 45(3 Suppl): 273-84. Review.
3. den Tonkelaar I, Oddens BJ. Determinants of long-term hormone replacement therapy and reasons for early discontinuation. *Obstet Gynecol.* 2000; 95(4): 507-12.
4. Bjarnason K, Cerin A, Lindgren R, Weber T. Adverse endometrial effects during long cycle hormone replacement therapy. *Scandinavian Long Cycle Study Group. Maturitas.* 1999; 32(3): 161-70.
5. Faulkner DL, Young C, Hutchins D, McCollam J. Patient noncompliance with hormone replacement therapy: a nationwide estimate using a large prescription claims database. *Menopause.* 1998 Winter, 5(4): 226-9.
6. McKinney KA, Severino M, McFall P, Burry K, Thompson W. Treatment-seeking women at menopause: a comparison between two university menopause clinics. *Menopause.* 1998 Fall; 5(3): 174-7.
7. Chung TH, Lau TK, Cheung LP, Haines CJ. Compliance with hormone replacement therapy in Chinese women in Hong Kong. *Maturitas.* 1998 an; 28(3): 213-9.
8. Porzio G, Patacchiola F, Toro G, Moscarini M. [Hormone substitution therapy during menopause. Increase of compliance] *Minerva Ginecol.* 1997; 49(11): 515-9, Italian.
9. Oddens B, Bouler MJ. Hormone replacement therapy among Danish Women aged 45-65 years: prevalence, determinants, and compliance. *Obstet Gynecol.* 1997; 90(2): 269-77.
10. Oanay N, Studd J. Progestogen intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Hum Reprod Update.* 1997; 3(2): 159-71. Review.
11. Comerci JT Jr, Fields AL, Runowicz CD, Goldberg GL. Continuous low-dose combined hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1997; 64(3): 425-30.
12. Samsioe G. Hormone replacement therapy: aspects of bleeding problems and compliance. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1996; 41(1): 11-5 Review.
13. Groeneweld FP, Bareman FP, Barentsen R, Dokter HJ, Drogendijk AC, Hoes AW. Determinants of first prescription of hormone replacement therapy. A follow up study among 1689 women aged 45-60 years. *Maturitas.* 1994; 20(2-3): 81-9.
14. Ettinger B, Li DK, Klein R. Unexpected vaginal bleeding and associated gynecologic care in postmenopausal women using hormone replacement therapy: comparison of cyclic versus continuous combined schedules. *Fertil Steril.* 1998; 69(5): 865-9.
15. Haines CJ, Chung TK, Lau TK. Sonographic measurement of endometrial thickness as a predictor of vaginal bleeding in women using continuous combined hormone replacement therapy. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 44(3): 187-90.
16. Bakos O, Smith P, Heimer G. Transvaginal ultrasonography for identifying endometrial pathology in postmenopausal women. *Maturitas.* 1994; 20(2-3): 181-9.
17. Archer OF, Lobo RA, Land HF, Pickar JH. A comparative study of transvaginal uterine ultrasound and endometrial biopsy for evaluating the endometrium of postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Menopause.* 1999 Fall; 6(3): 201-8.
18. Thomas AM, Hickey M, Fraser IS. Disturbances of endometrial bleeding with hormone replacement therapy.

Hum Reprod. 2000; Suppl 3: 7-17. Review.

19. Meuwissen JH, van Langen H, Navarro I. Ultrasound determination of the effect of progestogens on the endometrium in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Maturitas*. 1994; 18(2): 77-85.
20. Cohen MA, Sauer MV, Keltz M, Lindheim SR. Utilizing routine sonohysterography to detect intrauterine pathology before initiating hormone replacement therapy. *Menopause*. 1999 Spring; 6(1): 68-70.
21. Gull B, Carlsson S, Karisson B, Ylostalo P, Milsom I, Granberg S. Transvaginal Ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: is it always necessary to perform an endometrial biopsy? *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182(3): 509-15.
22. Affinito P, Palomba. Pellicano M, Sorrentino C, Di Carlo C, Morgers R, Arienzo MP, Nappi C. Ultrasonographic measurement of endometrial thickness during hormonal replacement therapy in postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11(5): 343-6.

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

La enfermedad de Alzheimer, el Estudio de las monjas y la terapia de suplencia hormonal

ÁLVARO MONTERROSA CASTRO*

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es la más común de las causas de demencia, con el 50 a 70% de los casos, caracterizada por un deterioro continuo y progresivo de la función cognitiva, pensar, recordar y razonar, que puede llegar a ser tan severa que interfiera con las funciones individuales y sociales de la persona. Generalmente la enfermedad de Alzheimer aparece después de los 65 años de edad y es mucho más frecuente en mujeres que en varones. El estudio de las monjas ha realizado importantes aportes al conocimiento del comportamiento de la entidad. Aunque se conoce mucho sobre la manera en que los estrógenos actúan en el sistema nervioso central y de la importancia de existir dos tipos de receptores estrogénicos en este sistema, continúa siendo controversial, por la ausencia de ensayos clínicos adecuadamente diseñados, el papel de los estrógenos en la prevención y en el retardo en el progreso de la enfermedad de Alzheimer. No obstante, los estudios observacionales permiten concluir que la terapia de suplencia hormonal es una valiosa estrategia terapéutica que debe ser involucrada en el cuidado de mujeres post menopáusicas con factores de riesgo o cuadro de Alzheimer en fase de establecimiento.

Palabras clave: Terapia de suplencia hormonal. Enfermedad de Alzheimer. Estrógenos. Sistema nervioso central. Estudio de las monjas.

SUMMARY

The Alzheimer's disease is a common cause of dementia, in which of the cases are characterized by continuous and progressive deterioration of the cognitive function: to think, to remember and to reason, that can end up being so severe that it may interfere with the person's individual and social functions. Alzheimer's disease generally appears after 65 years of age and it is more frequent in women than in males. The Nun Study has offered important contributions to the knowledge of the disease. Although there is abundant information about the way estrogen act in the central nervous system and the importance having two estrogen receptors in the C.N.S. There is controversy about this action, due to the absence of appropriately designed clinical research studies, regarding the role of estrogens in the prevention and in slowing the progress of Alzheimer's diseases. Nevertheless, the observational studies indicate that estrogen replacement therapy is a valuable therapeutic strategy to be used in the care of postmenopausal women who have risk factors or have Alzheimer disease in progress.

Key words: Hormonal replacement therapy. Alzheimer's diseases. Estrogens. Central Nervous Systems. Nun Study.

Introducción

El desarrollo de las Neurociencias y los cada vez más acelerados avances tecnológicos en la investigación del cerebro, nos han permitido aprender mucho sobre la estructura y la función cerebral y sobre sus patologías. Los finales del siglo XX y los inicios del siglo XXI, prácticamente han venido a ser la edad de oro de la investigación sobre la enfermedad de Alzheimer¹⁻⁷.

Desde 1986, David Snowdon⁸⁻¹² de la Universidad de Kentucky, USA, estudia diversos aspectos relacionados con el envejecimiento y la Enfermedad de Alzheimer, en la comunidad religiosa católica de las Hermanas Enseñantes de Notre Dame. Por ser un grupo poblacional con antecedentes relativamente uniformes, practicar similares estilos de vida, conservar nuliparidad y ausencia del hábito de fumar, e incluso permanecer durante mucho tiempo bajo similares condiciones económicas, son un grupo ideal al estar en gran medida disminuidas las probabilidades de la presencia de factores de confusión. La investigación ya es reconocida universalmente como el Nun Study, Estudio de las Monjas, y el equipo de Snowdon ha presentado datos concretos sobre Enfermedad de Alzheimer, su evolución, las patrones de tipo histológico cerebral y su relación con el desarrollo cognitivo e intelectual¹³⁻²⁰.

Por su parte Francisco Lopera^{5, 21-27} y su equipo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, Colombia, ha realizado aportes científicos importantes para el conocimiento de las mutaciones genéticas presentes en la entidad, al identificar y estudiar el grupo familiar más grande del mundo con Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano. Este investigador ha ubicado a más de 26 familias de diferentes poblaciones del norte de Antioquia, Colombia, relacionadas entre sí por diversas características, apellidos similares, concentradas en una misma región geográfica y tener presencia de una mutación genética en el cromosoma 14, con cerca de 2000 herederos en quienes la patología se ha expresado clínicamente en promedio a los 46 años de edad²⁷.

Enfermedad de Alzheimer: aspectos generales

La Enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo, y causa frecuente de gran morbilidad en la ancianidad¹. En el año de 1907, el médico patólogo Alois Alzheimer describió por primera vez el cuadro clínico de la enfermedad que posteriormente llevaría su nombre⁵, estado mórbido que para la fecha, todavía es de causa desconocida²⁻⁴. El costo social, familiar y personal de la enfermedad de Alzheimer es tremendamente alto, y tiene importantes implicaciones emocionales para las pacientes, sus familias y para la sociedad en general; se incrementan a lo largo de los años en falla cerebral progresiva e incapacitante y en la declinación en las funciones intelectuales⁴.

Se considera que la Enfermedad de Alzheimer es de etiología probablemente multifactorial, y con un componente genético ya demostrados⁵. Se ha evidenciado que un alto porcentaje de pacientes presentan una mutación en un gen relacionado con la síntesis y el depósito en el Sistema Nervioso Central de una proteína conocida como APP, sustancia Precursora de la Proteína Amiloidea⁴⁻⁶. Esta mutación es autosómica dominante y está localizada en el cromosoma 21. Mutaciones en lugares genéticos específicos, el gen de la Presenilina 1 en el cromosoma 14, y el gen de la Presenilina 2 en el cromosoma 1, han sido considerados sobre todo en cuadros familiares y de inicio temprano^{1, 3, 5, 25-26}. En la población general, el más importante factor genético de susceptibilidad es el gen de la Apolipoproteína E (APOE). La presencia del alelo Epsilon (ε) 4 de APOE ha sido asociado con 1.5 a 2 veces, incremento en el riesgo de la Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano o tardío^{1, 3, 7}. Datos del estudio de las monjas¹³, después de estudios con Test cognitivos a 241 religiosas con edades comprendidas entre los 75 y los 98 años de edad, permite sugerir que el alelo Epsilon (ε) 4 de APOE puede ser considerado como una variable importante para llegar a predecir la función cognitiva cuando se alcanzan edades avanzadas de ancianidad. También se ha considerado al gen de la α2-macroglobulina, como un gen de susceptibilidad⁵.

Entre los cambios patológicos microscópicos que están presentes en la Enfermedad de Alzheimer, se incluyen: la atrofia de la corteza cerebral _especialmente de la región del hipocampo, de los lóbulos temporales y frontales_, la presencia de las denominadas placas seniles argirófilas o placas amiloides y la degeneración neurofibrilar en ovillos con aspecto de algas^{24, 28-31}. Estos ovillos neurofibrilares están formados por proteína TAY anormalmente fosforilada y depositada en el interior de las células neuronales⁵. Las placas seniles difusas se suelen presentar relativamente temprano, y la progresión coincide con el deterioro en el área cognitiva, según se ha podido evidenciar en el estudio de las monjas¹⁴. Son también observados los depósitos del Beta-Amiloide en neuronas y en vasos sanguíneos cerebrales¹, así como la pérdida de las ramificaciones y sinapsis de las neuronas^{3, 30-32}. El grupo de Lopera²⁴ encontró, al someter a análisis por anatomía patológica a nueve cerebros de pacientes afectados con la Enfermedad de Alzheimer de tipo familiar y de inicio temprano, positivos para la mutación E280A - Presenilina -1, que en todos estaban presentes los cambios tradicionalmente descritos y ya relacionados con la enfermedad de Alzheimer.

En la Enfermedad de Alzheimer hay anomalías bioquímicas importantes, como la deficiencia de los sistemas de neurotransmisores específicos, especialmente de la acetilcolina debido a deficiencia de la Acetilcolintransferasa³³⁻³⁴. Existe una reducción notable del flujo sanguíneo, con disminución de la tasa de oxidación de la glucosa³³⁻³⁵, con lo cual se produce en consecuencia disminución en el número de neuronas y notable reducción del tamaño del cerebro³¹⁻³².

También hay deficiencias en el desempeño de los sistema Serotoninérgicos y Monoaminérgicos I.

La Enfermedad de Alzheimer viene a ser la forma más común de demencia en los ancianos, presentándose aproximadamente entre el 5 y el 10% de la población mayor de 65 años de edad³⁶, aunque algunas formas poco frecuentes de esta enfermedad se presentan antes de los 50 años, sobre todo entre parientes en primer grado y con evidencias de las alteraciones genéticas¹⁻³. El riesgo de la enfermedad se incrementa a medida que se avanza en la edad, y es así como a los 65 años el riesgo es del 10%, a los 75 años de edad del 20% y a los 85 años del 40 al 50%³¹⁻³².

El cuadro es más frecuente en mujeres que en varones, y tiende igualmente a ser mucho más severo en las mujeres que en los varones, lo cual en parte refleja la expectativa de vida más larga que tiene la mujer. Entre las mujeres afectadas de Enfermedad de Alzheimer son mucho más frecuentes los problemas psiquiátricos y de comportamiento, que entre los varones con el mismo padecimiento^{1-2, 35-36}.

En la Enfermedad de Alzheimer existen daño y muerte neuronal, dados por una combinación de factores condicionantes, entre los cuales podemos señalar: la presencia de radicales libres, los antecedentes de traumas cráneo - encefálicos, las infecciones, el consumo elevado de alcohol, las oleadas de calor, la deficiencia nutricional, los factores genéticos, la depresión y la historia familiar de Enfermedad de Alzheimer²⁶⁻²⁷. Por el hecho de tener un padre o hermano con este tipo de demencia senil, se aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad a más del doble^{2-5, 36}.

El estudio de las monjas es de las primeras investigaciones en que se evalúa la relación entre Enfermedad de Alzheimer y circulación cerebral. Establecen Snowdon et al¹¹ en un artículo publicado en JAMA en 1997, que la Enfermedad Cerebrovascular juega un papel importante en la determinación de la presencia y severidad de los síntomas clínicos de la Enfermedad de Alzheimer. Ellos¹¹ encontraron entre 61 monjas que tenían criterios neuropatológicos de demencia senil al estudio patológico del cerebro, aquellas que presentaban concomitantemente áreas de infarto cerebral, habían tenido muy pobre función cognitiva y alta presencia de demencia, comparadas con las que no tenían infartos cerebrales. En contraste, en 41 cerebros que no tenían criterios neuropatológicos de Enfermedad de Alzheimer, la presencia de infartos cerebrales fueron correlacionados sólo en la mitad de las monjas que tuvieron pobre función cognitiva y demencia.

La Enfermedad de Alzheimer posee como característica, tener un inicio insidioso, con un deterioro progresivo del área cognitiva, con la presencia de confusión y olvido^{4, 31, 36}. Ello fue encontrado igualmente en el estudio de las monjas¹⁴. Es clásico que no se pueda identificar exactamente su comienzo, lo cual suele retardar tanto el diagnóstico como las diferen-

Tabla 1. Factores de riesgo y de protección para enfermedad de Alzheimer

Factores de Riesgo

- * Incremento de la edad.
- * Antecedente de familiares con Enfermedad de Alzheimer.
- * Mutación de genes específicos en cromosomas 1,14,21
- * E4- Alelo Apolipoproteína E.
- * Antecedentes familiares de Trisomías 21.
- * Genero Femenino.
- * Historia de episodios de depresión.
- * Antecedente de traumas craneoencefálicos.
- * Enfermedad del tiroides.
- * Bajo nivel educativo o falta de ejercicio mental.
- * Exposición a solventes y al aluminio.
- * Deficiencia de estrógenos o estados hipoestrogénicos.
- * Presencia de radicales libres.
- * Presencia de oleadas calor por tiempo prolongado.
- * Isquemia cerebral.

Factores de Protección

- * Terapia de Suplencia Hormonal.
- * Mantenimiento continuo de la actividad intelectual.
- * Uso prolongado de antioxidantes y AINES.

Paganini-Hill A, Henderson W⁵⁰.

tes estrategias terapéuticas⁴. La pérdida de la memoria, con la reducción en la habilidad para aprender y recordar nueva información, así como las alteraciones en el juicio, suelen ser los primeros signos^{3, 27}. Inicialmente también se pueden presentar dificultades para elegir las palabras, repetido olvido de los hechos o de las fechas importantes y del sitio en donde se dejan las pertenencias. Otra de las manifestaciones cardinales puede ser la desorientación en un lugar²⁷. Se debe tener presente que los síntomas por lo general suelen progresar lentamente, de cinco a quince años.

Con el tiempo, el lenguaje empeora debido a la cada vez mayor dificultad para encontrar las palabras, aún las de uso común, destruyéndose las habilidades del lenguaje, generándose limitaciones para hablar, entender y poder sostener una conversación²⁷. Se torna difícil o imposible la realización de los cálculos más sencillos, y las tareas más simples se dificultan. La orientación espacial se deteriora progresivamente; paulatinamente se olvida como usar los objetos comunes y la forma cotidiana de vestir, generándose severos problemas

de comportamiento y alteraciones de tipo psicológico. Al alcanzarse mayores niveles de severidad, se presentan manifestaciones focales como la afasia o la agrafia. Algunas veces ocurren trastornos del humor, del comportamiento y de la personalidad, tales como depresión, apatía, agitación, irritabilidad, hostilidad, delirios y alucinaciones. Las pacientes cada vez presentan mayores dificultades para comunicarse, llegando eventualmente a estados de inconsciencia, no pudiendo reconocer a los miembros de la familia y haciéndose totalmente dependientes de aquellas personas que las cuidan³¹, 34-38.

Han sido reveladores los hallazgos alcanzados en el estudio de las monjas; un estudio a largo plazo, longitudinal, para valorar edad y Enfermedad de Alzheimer. En dicho estudio se ha observado que la disminución en la habilidad lingüística en edades tempranas está asociada a un mayor índice de demencia senil y muerte a edades más tempranas, que aquellas que tienen habilidad lingüística en la juventud^{8, 15}. Snowdon et al⁸ evaluaron las autobiografías escritas al momento de ingresar a la orden religiosa, de 74 monjas, lo cual permitió medir objetivamente las habilidades cognitivas de las monjas cuando eran jóvenes y estaban en plenitud de sus facultades, con edad promedio de 23 años. Al fallecer las monjas, en promedio 62 años después de realizadas las autobiografías, y con edades entre 78 y 97 años de edad, sus cerebros fueron removidos para estudios neuropatológicos. La habilidad lingüística en las edades tempranas, fue medida por la densidad de las ideas, la cual fue medida por el número de ideas expresadas por cada 10 palabras escritas, lo que era un buen marcador del nivel educativo, el vocabulario y el conocimiento en general. La complejidad gramatical a su vez era indicador del buen funcionamiento de la memoria. El estudio de las monjas sustenta en tres publicaciones^{8, 15, 19}, que las religiosas que presentaron síntomas relacionados con demencia senil y tenían cambios patológicos compatibles con Enfermedad de Alzheimer, habían escrito relatos con baja densidad de ideas y escasa complejidad gramatical hacía más de medio siglo. Los investigadores sostienen que la densidad de ideas puede ser una forma acertada para llegar a predecir la enfermedad de Alzheimer. Snowdon et al^{8, 19} aseveran que al leer los escritos de juventud de las monjas Enseñantes de Notre Dame, podría vaticinar, con un 80% de acierto quienes tendrían Enfermedad de Alzheimer unos 60 años más tarde. La baja habilidad lingüística en edades tempranas de la vida, puede reflejar un desarrollo neurológico y cognitivo subóptimo en edades futuras. Los investigadores encontraron que la densidad de ideas no está relacionada con la severidad de la aterosclerosis de las arterias mayores de la base cerebral, ni con la presencia de infartos cerebrales^{8, 11}.

En el estudio de las monjas^{8, 15, 19} también se evaluó el contenido emocional presente en los escritos autobiográficos realizados a edades tempranas, y el riesgo de Enfermedad de Alzheimer muchos años después. Aseveran los investigadores que la presencia de palabras que indican emociones positivas, como: amor, gratitud, esperanza, felicidad, satisfacción, predominaron en los textos de las monjas que terminaron viviendo

más tiempo. Y las monjas que en sus escritos de juventud habían expresado mayor número de emociones negativas, como: miedo, confusión, vergüenza, tristeza, tuvieron menos años de vida y tuvieron una frecuencia mayor de Enfermedad de Alzheimer.

De todos estos resultados se desprenden los siguientes interrogantes: ¿la mayor capacidad intelectual en la juventud, protege invariablemente contra la enfermedad de Alzheimer?. ¿La poca habilidad lingüística en la juventud, es ya un síntoma de alteraciones cerebrales que se expresan clínicamente como demencia senil en edades futuras?

Ante la sospecha de la entidad, debe realizarse una historia médica completa, precisando la existencia de antecedentes familiares de Alzheimer. La realización de la historia debe ser detallada en enfermedades psiquiátricas y neurológicas. Es importante un completo examen físico y neurológico, y adelantarse la aplicación de test que evalúen el estado mental; por ejemplo, el MMSE, Mini-Mental State Examination, prueba desarrollada por Marshall Folstein, consistente en aplicar treinta preguntas que evalúan la atención, el lenguaje, la memoria reciente, la orientación, la concentración y las habilidades visuales y/o espaciales³.

Si bien ninguna prueba de diagnóstico es suficientemente específica y sensible para detectar la Enfermedad de Alzheimer, algunas técnicas se han evaluado. Lopera et al²³ estudiaron pacientes con Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, que tenían la mutación E280A - Presenilina 1, residentes en Antioquia, Colombia, y establecen que en las evaluaciones realizadas por Imágenes por Resonancia Magnética, le encontraron valor a la fisura perihipocámpal, y no a los infartos y a las hiperintensidades hipocámpales. Señalan los investigadores²³ que la presencia de atrofia lobular y la ventriculomegalía son frecuentes en pacientes sintomáticos y están correlacionados con la gravedad del desorden.

Ya que se ha identificado que existe alteración en el sistema colinérgico, con deficiencia del neurotransmisor acetilcolina, y ya que ello está directamente relacionado con las distintas modificaciones fisiopatológicas, se han hecho intentos de tratamiento con sustancias como colina y lecitina, que aumentan los niveles cerebrales de acetilcolina, pero los resultados no han sido los esperados³. De tiempo atrás se han sugerido y se utilizan los Inhibidores de la Acetilcolinesterasa, los antioxidantes como la vitamina E, los Antiinflamatorios no Esteroides (AINES) como el Ibuprofeno, el Acetil-L-Carnitina que estabiliza las membranas celulares, los agonistas muscarínicos y nicotínicos, los bloqueadores de los canales del calcio, la Ginkgo Biloba y los estrógenos^{4, 37-39}.

En el estudio de las monjas¹², no se observaron evidencias que llevaran a sustentar que los antioxidantes como la vitamina E y C, protejan contra las lesiones neuronales presentes en la Enfermedad de Alzheimer.

Para corroborar los estudios previos, Snowdon en el estudio de las monjas⁹ correlacionó en 30 religiosas de un mismo convento, con edades de 78 a 101 años, los niveles de folato sérico, un derivado del ácido fólico, con la presencia en estudio de tejido cerebral, de indicadores neuropatológicos de Enfermedad de Alzheimer, como atrofia cerebral en tres lóbulos de la neocorteza, frontal, temporal y parietal, con el número de placas seniles y ovillos neurofibrilares presentes. La relación entre bajos niveles de folato y presencia de Enfermedad de Alzheimer fue estadísticamente significativa $P=0.0006$. La atrofia fue específica para los bajos niveles de folato, ya que no estaban disminuidos ninguno de los otros 18 Nutrientes o marcadores nutricionales evaluados⁹. El folato tiende a contrarrestar a la homocisteína, sustancia que es dañina para las células cerebrales, y que a la vez está relacionada con enfermedad Cardiovascular. La abundancia de folato en la sangre disminuye la probabilidad de accidente cerebrovascular y protege a las neuronas de la destrucción directa de la homocisteína.

Tacrine y Donepezil, son los dos medicamentos aprobados por la FDA, para disminuir los síntomas cognitivos de la Enfermedad de Alzheimer. Ya que son Inhibidores de la Acetilcolinesterasa, e interfieren con la degradación de la acetilcolina. Estas dos sustancias son benéficas en algunas pacientes con Enfermedad de Alzheimer moderada o leve. No obstante, sus efectos son en términos generales modestos^{3, 38}.

El espacio para los estrógenos

Recientemente, y a partir de la evidencia de la presencia de receptores estrogénicos en el Sistema Nervioso Central⁴⁰, y de algunos estudios⁴¹⁻⁴² que señalan que los estrógenos reducen la severidad de la Enfermedad de Alzheimer entre 40 y 60%, se ha incrementado la investigación sobre el valor de la Terapia de Suplencia Hormonal en la prevención y tratamiento de este tipo de demencia senil¹⁻³. Los resultados son todavía enfrentados y controversiales, y los beneficios evidentes en algunos trabajos, no han sido universalmente corroborados, e incluso hay trabajos que niegan los efectos favorables que conlleva la terapia con estrógenos^{35, 41, 53}.

El papel que cumplen los estrógenos en las funciones cerebrales, es un campo amplio, fértil, apasionante para el estudio, y de gran interés hoy día. Diversos estudios^{3, 36-37, 40}, han demostrado que en todas las partes del cerebro, las neuronas tienen receptores nucleares específicos para estrógenos, siendo actualmente identificados receptores alfa y beta, ubicados especialmente en la pituitaria, el hipotálamo, el sistema límbico y el área amigdalina. Los receptores se pueden unir entre sí, dos alfa o dos beta, o un alfa y un beta, siendo la homodimerización y la heterodimerización, respectivamente. Todas las células cerebrales son sensibles a los estrógenos, y responden a ellos de una manera directa o indirecta, debido a que tienen receptores estrogénicos^{38, 41-43}. Este tipo de respuesta puede guardar o no relación con funciones reproductivas⁴⁰. La Tabla No. 2 presenta la distribución de los receptores estrogénicos en el Sistema Nervioso Central.

Tabla 2.
Localización de los receptores estrogénicos en el sistema nervioso central

Receptores alfa	Receptores beta
<ul style="list-style-type: none"> * Región telencefálica. * Rafe medio. * Hipotálamo. * Región caudal del tallo. * Núcleo arcuado. * Regiones CA-1 y CA-3. * Neuronas GnRH. * Astas dorsales. 	<ul style="list-style-type: none"> * Núcleo geniculado. * Hipófisis anterior. * Ara preóptica. * Estría terminal. * Lactotropos. * Hipocampo. * Astas dorsales.

Barón G.40.

Durante la vida reproductiva, el flujo sanguíneo cerebral es mayor en las mujeres que en los varones de la misma edad; sin embargo, después de la menopausia, el flujo sanguíneo cerebral disminuye en las mujeres y se iguala al de los varones. Al disminuir los estrógenos después de la menopausia, las conexiones sinápticas se deterioran haciendo a las neuronas propensas a la degeneración y a la muerte celular. En el varón este proceso se desarrolla mucho más lentamente, ya que en el cerebro la testosterona puede ser aromatizada a estrógenos⁴³.

La Tabla No. 3 presenta los efectos de los estrógenos sobre el Sistema Nervioso Central.

Tabla 3. Efectos de los estrógenos sobre el sistema nervioso central

<ul style="list-style-type: none"> * Es un antioxidante cerebral. * Tiene acción antiinflamatoria. * Incrementa el flujo sanguíneo cerebral. * Aumenta el canal de salida y la utilización de la glucosa. * Reduce la elevación de glucocorticoides. * Modula la actividad de factor de crecimiento de nervios. * Infiere en varios sistemas neurotransmisores, incluyendo el sistema de la acetilcolina. * Promueve la formación de sinapsis. * Estimula una mayor densidad dendrítica y la extensión axonal. * Incrementa la memoria verbal. * Estabiliza el centro termorregulador. * Incrementa la capacidad de conocimiento. * Disminuye el daño cerebral inducido por la isquemia. * Estimula favorable sobre el sistema inmune. * Efecto benéfico sobre coagulación, fibrinólisis y lípidos.
--

Paganini-Hill A, Henderson W⁵⁰.

Hay publicaciones^{4, 35-36, 41-44} que dan el suficiente y profundo soporte científico para aseverar los siguientes aspectos:

- * Los estrógenos incrementan la tasa de degradación de la Monoaminoxidasa, enzima que cataboliza a la serotonina; por lo tanto se incrementan los niveles de serotonina.
- * Los estrógenos regulan el triptofano libre que circula en el cerebro.
- * Los estrógenos modulan favorablemente la actividad eléctrica en el hipotálamo.
- * Los estrógenos producen aumento notorio de la colina Acetiltransferasa.
- * Los estrógenos aumentan la actividad de tipo adrenérgica.
- * Los estrógenos ayudan a mantener algunos

aspectos principales que están relacionados con la función cognitiva.

- * Los estrógenos tienen un efecto genómico, al actuar sobre los receptores intranucleares.
- * Los estrógenos tienen un efecto no genómico, al actuar sobre receptores de membrana.

En resumen, se considera que los estrógenos son sustancias de tipo neurotróficas y neuroprotectoras, capaces de activar citoquinas como la Bcl-x y la proteína bcl-2, que disminuyen el daño ocasionado por lesiones isquémicas (40). Los estrógenos estimulan favorablemente el sistema cerebrovascular y se relacionan directa y eficazmente con los siguientes neurotransmisores cerebrales: la acetilcolina, el GABA, la dopamina, el glutamato, la noradrenalina, los péptidos opioides y la serotonina. Además los estrógenos potencialmente inhiben algunas proteínas que pudiesen ser importantes en la génesis de la enfermedad de Alzheimer, especialmente el beta-Amiloide, sustancia que en ésta patología se deposita dentro de las neuronas causando destrucción de ellas^{32-33, 35-36, 44-46}.

Phillips y Sherwin⁴¹ han realizado estudios sobre la función cognitiva en mujeres que habían sido sometidas a histerectomía abdominal total con salpingooforectomía bilateral, administrándole a un grupo terapia de suplencia hormonal y a otro grupo un placebo. A los tres meses las mujeres que recibían terapia de suplencia con estrógenos presentaban resultados significativamente mejores en pruebas de memoria inmediata o remota. La restitución estrogénica incrementa o conserva los aspectos relacionados con la memoria verbal². Ya que después de los 65 años de edad, la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer es tres veces mayor en mujeres que en varones; se puede considerar que los estrógenos tendrían alguna relación con el desarrollo o en la prevención de la enfermedad de Alzheimer^{38,42-44}.

Mayeux et al⁴⁷ midieron los niveles estrogénicos en 50 mujeres postmenopáusicas con enfermedad del Alzheimer que no tomaban terapia de suplencia hormonal, y los compararon con 93 controles que no tenían enfermedad de Alzheimer, ni tomaban terapia de suplencia hormonal, encontrando que las primeras tenían niveles de estradiol más bajos que los controles. Los niveles de estrona fueron también menores en las pacientes con Alzheimer, pero sin diferencia significativa. Es posible que la disminución en los niveles de Estradiol sea parte de la patogénesis de la Enfermedad de Alzheimer, o que los bajos niveles de estrógenos puedan predisponer a este tipo de demencia senil.

Los estados hipoestrogénicos de la peri y pos-menopausia suelen cursar con oleadas de calor, las cuales además de la mala calidad de vida que producen, causan daño neuronal^{4, 28, 32}. Así, entre aquellas mujeres que presentan elevada frecuencia de oleadas de calor, existe una mayor incidencia de enfermedad de Alzheimer. La destrucción de las neuronas hace que las conexiones entre las células cerebrales se vayan disminuyendo^{37, 45}.

La disminución del tenor estrogénico causa disminución del triptofano y de la serotonina, con lo cual se presentan trastornos del sueño profundo. A su vez la elevación de la monoaminooxidasa conlleva a la reducción de la noradrenalina con la consiguiente disminución en la relación noradrenalina/adrenalina, lo cual genera déficit de sueño REM. Ambas vías de alteración del sueño, favorecen el incremento de los episodios depresivos⁴⁸.

Muchos estudios recientes^{3, 43-44, 49}, sugieren que el uso de los estrógenos después de la menopausia puede proteger a la mujer contra la enfermedad de Alzheimer o demorar su inicio. Se considera que la terapia estrogénica puede retardar de cinco a diez años el inicio de dicha patología, estableciendo por tanto una protección neuronal^{46, 48}. Si se sostiene que las pacientes que utilizan estrógenos tienen menor riesgo de Enfermedad de Alzheimer que aquellas que no lo usan, cuanto más temprano se utilice la terapia estrogénica después del diagnóstico, mejor será el pronóstico⁴⁵. En el II° Congreso Latinoamericano de Climaterio y Menopausia en 1998, Roberta Díaz señaló que los estrógenos equinos conjugados protegen a las neuronas contra la neurotoxicidad y contra los daños oxidativos. A partir de estudios sobre cultivos de neuronas, la misma investigadora asevera, que los estrógenos equinos conjugados tuvieron efectos neurotróficos potentes, mayores en las neuronas hipocámpicas que en las corticales. Además los estrógenos equinos conjugados tuvieron un efecto neuroprotector potente y eficaz contra la toxicidad inducida por el glutamato, los radicales libres y la sustancia Beta-Amiloide. Los estrógenos estimulan y fomentan en gran medida la regeneración axonal y la sinaptogénesis in vivo. Diversos estudios^{4, 41, 44} señalan que la terapia de suplencia hormonal, mejora tanto la función motora, como la sensorial en estudios experimentales.

Para una perspectiva más integral

Las estrategias terapéuticas no medicamentosas, son más importantes que los medicamentos en el manejo integral de la enfermedad de Alzheimer³. El ejercicio mental, con la puesta en práctica de la memoria disminuye en más de una tercera parte la posibilidad de Alzheimer; por tanto debemos estimular en la mujer postmenopáusica las actividades de tipo intelectual, y una actividad práctica e importante puede ser la lectura¹⁻³. Santiago Palacios⁴⁹ señala que se debe recomendar a las mujeres en edad posmenopáusica, ejercer el hábito diario de la lectura, siendo el periódico una excelente oportunidad. La participación y las actividades a nivel social se correlacionan con una mejor calidad de vida y con un mantenimiento en ejercicio de las actividades mentales. Los juegos de mesa y la recreación con los juegos de cartas son recomendables⁴.

El estudio de las monjas^{8, 10, 13, 15, 19} ha permitido observar que las religiosas que se habían dedicado a ser maestras escolares durante toda su vida, tuvieron a edades avanzadas, pérdida de las funciones mentales en magnitud más modera-

da, que otras religiosas que se dedicaron a actividades de servicio. Esto apoya el concepto que estimular continuamente el cerebro con actividades intelectuales, ayuda a mantener las neuronas en condiciones más saludables.

Se debe tener en cuenta que si bien la Terapia de Suplencia Hormonal no mejora los cuadros de depresión mayor, sí suele mejorar el bienestar de la paciente⁴⁶. Un año de uso de terapia de suplencia hormonal implica una protección del 40% contra la enfermedad de Alzheimer, mientras que 5 años de empleo favorecen una protección del 60%⁵⁰. Paganinni⁵⁰ cita el trabajo observacional de Kawas y colaboradores⁵¹, donde ellos identificaron 34 casos de enfermedad de Alzheimer entre 472 mujeres de mayor edad, las cuales participaron en el estudio longitudinal de Baltimore sobre el envejecimiento. Estas mujeres fueron observadas por 16 años, y establecen los autores que el riesgo relativo de Enfermedad de Alzheimer entre las mujeres que alguna vez fueron usuarias de terapia de suplencia hormonal en forma oral o transdérmica, al compararlas con mujeres que nunca las usaron, se redujo a más de la mitad. Gonazzani y Gambacciani⁵² en reciente revisión indicaron que hay estudios que señalan que la terapia de suplencia hormonal está asociada con un bajo riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer. Señalan también⁵² que los estrógenos pueden regresar, al menos en parte, los síntomas relacionados con ésta patología. El efecto de la Progesterona y de los diferentes progestágenos en la función cognoscitiva y en la enfermedad de Alzheimer, son desconocidos. Los mismos autores⁵² finalizan sugiriendo que la prevención de la enfermedad de Alzheimer puede llegar a ser una de las mayores indicaciones de la terapia de suplencia hormonal.

No obstante, y también recientemente, Mulnard et al⁵³ encontraron que la terapia de suplencia hormonal aparentemente no disminuye la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Ellos⁵³ evaluaron 97 mujeres histerectomizadas, afectadas de enfermedad de Alzheimer en estadios leve o moderado, administrándole durante doce meses a un grupo: 0.625 mgs diarios de estrógenos equinos conjugados, a otro grupo 1.25 mgs diarios de estrógenos equinos conjugados y placebo a un tercer grupo. Sostienen que los estrógenos no promovieron mejoría cognitiva como ha sido aseverado en otros estudios, por lo tanto sugieren se realicen más evaluaciones.

La administración concomitante de estrógenos más la Tacrina, puede llevar a una ligera mejoría en la enfermedad de Alzheimer, una vez establecida. Ningún fármaco disponible actualmente promete ser la cura para la enfermedad de Alzheimer, y todos solo pueden suministrar alivio a los síntomas y por períodos limitados³.

La enfermedad de Alzheimer es una entidad degenerativa, de tipo progresiva, donde es importante el aspecto preventivo. El Alzheimer familiar viene a ser un importante modelo de heterogeneidad genética, en el cual diferentes mutaciones

en distintos genes pueden conducir al mismo cuadro fenotípico, al producirse similares alteraciones en las redes de las neuronas, e idéntica repercusión adversa sobre los neurotransmisores⁵.

No existe a la fecha, una acción curativa, y los únicos aspectos directamente relacionados con la prevención, son mantenerse en actividad intelectual^{8, 10, 13, 15} y probablemente el uso de estrógenos como parte de la terapia de suplencia hormonal^{1, 4, 52}.

El estudio de las monjas continúa, y éstas religiosas católicas, maestras escolares retiradas y pertenecientes a la orden de las Hermanas Enseñantes de Notre Dame, al participar aportando toda la información de su vida y donando además su cerebro, para el estudio a largo plazo sobre Enfermedad de Alzheimer, están enseñándonos a conocer detalles de este tipo de demencia senil, y a establecer estrategias para llegar a predecir tempranamente la aparición de las lesiones, e incluso potencialmente llegar a establecer pautas para la prevención de la enfermedad, accionar que puede ser mucho más fácil y económico que intentar la búsqueda de la curación^{8, 14, 15, 19}.

La protección real que ejercen los estrógenos se precizarán con el Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), que es un estudio en desarrollo, con seguimiento a varios años, que en el futuro presentará las evidencias de la relación enfermedad de Alzheimer y terapia de suplencia hormonal⁴⁹.

Bibliografía

1. Van Duijin CM. Hormone replacement therapy and Alzheimer's disease. *Maturitas* 1999; 31: 201-205.
2. Sherwin BB. Estrogen and memory in healthy elderly women and in women with Alzheimer's disease. *Menopause Review* 1998; 3(2): 20-26.
3. Reiman ER, Caselli RJ. Alzheimer's disease. *Maturitas* 1999; 31: 185-200.
4. Monterrosa A. Terapia de Suplencia Hormonal: Beneficios, componentes y riesgos. *Medicas UIS*. 1999; 13(3): 142-149.
5. Lopera F. Enfermedad de Alzheimer: Genética y fisiología. *Rev Col de Menop*. 1999; 5 (2): 123.
6. Stephson J. Researches find evidence of a new gene for late onset Alzheimer's disease. *JAMA* 1997; 227: 775-792.
7. Seshadri S, Drachman DA, Lippa CF. Apolipoprotein Eε4 allele and the lifetime risk of Alzheimer's disease. What physicians know and what they should know. *Arch Neurol*

- 1995; 52: 1074-1079.
8. Snowdon DA, Greiner LH, Markesbery WR. Linguistic ability in early life and the neuropathology of Alzheimer's disease and cerebrovascular diseases. Findings from the Nun Study. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 903: 34-38.
9. Snowdon DA, Tully CL, Smith CD, et al. Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer diseases. Findings from the Nun Study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(4): 993-998.
10. Snowdon DA. Aging and Alzheimer's diseases: lessons from the Nun Study. *Gerontologist* 1997; 37 (2): 150-156.
11. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer diseases: The Nun Study. *JAMA* 1997; 277 (10): 813-817.
12. Snowdon DA, Gros MD, Butler SM. Antioxidants and reduce functional capacity in the elderly: findings from the Nun Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1996; 51(1): 10-16.
13. Riley KP, Snowdon DA, Saunders AM, et al. Cognitive function and Apolipoprotein E in very old adults: Findings from the Nun Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2000; 55 (2): 69-75.
14. Wolf DS, Gearing M, Snowdon DA. Progression of regional neuropathology in Alzheimer diseases and normal elderly: findings from the Nun Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13(4): 226-231.
15. Greiner PA, Snowdon DA, Greiner LH. The relationship of self rated function and self rated health to concurrent functional ability, functional decline, and mortality: findings from the Nun Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1996; 51(5): 234-241.
16. Boosalis MG, Snowdon DA, Tully CL, et al. Acute phase response and plasma carotenoid concentrations in older women: Findings from the Nun Study. *Nutrition* 1996; 12 (7): 475-478.
17. Butler SM, Snowdon DA. Trends in mortality in older women: findings from the Nun Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc* 1996; 51(4): 201-208.
18. Buttler SM, Ashford JW, Snowdon DA. Age, educations and changes in the Minimental state exam scores of older women: findings from the Nun Study. *J Am Geriatric Soc* 1996; 44(6): 675-781.
19. Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA, et al. Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer disease in

- late life. Findings from the Nun Study. *JAMA* 1996; 275(7): 528-532.
20. m Tully C, Snowdon DA, Markkesbery WR. Serum zinc, senile plaques and neurofibrillary tangles: findings from the Nun Study. *Neuroreport* 1995; 13(6): 2105-2108.
 - 21 Rosselli MC, Ardila AC, Moreno Sc, et al. Cognitive decline in patients with familial Alzheimer's diseases associated with E280a presenilin-1 mutations: a longitudinal study. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22(4): 483-495.
 22. Toro F, Lopera F, Ossa J, et al. Detection of antibodies to beta amyloid in carriers of E280 A mutation in the presenilin-1 gene. *Rev Neurol* 1999; 29(12): 1104-1107.
 23. Lopera F, Tobón N, Arcos-Burgos M, et al. Imagen characterizations of Alzheimer's diseases associated with the E280a PS1 mutation. *Rev Neurol* 1999; 29 (1): 6-12.
 24. Duque-Castaño A, Roldán MI, Arango- Viana JC, et al. Neuropathological findings in early onset Alzheimer's disease. E280a PSI mutation. *Rev Neurol* 1999; 29(1): 16.
 25. Gómez Isla T, Growdon WB, McNamara MJ, et al. The impact of different presenilin 1 and presenilin 2 mutations on amyloid deposition, neurofibrillary changes and neuronal loss in the familiar Alzheimer's diseases brain: evidence for other phenotype modifying factor. *Brain* 1999; 122(9): 1709-1719.
 26. Vélez Pardo C, Jiménez del Río M, Lopera F. Familiar Alzheimer disease. Oxidative stress, beta amyloid, presenilins and cell death. *Gen Pharmacol* 1998; 31(5): 675-681.
 27. Lopera F, Ardila A, Martínez A, et al. Clinical features of early onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280 Apresenilin -1 mutation. *JAMA* 1997; 277(10): 793-799.
 28. Braak H, Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease: pre clinical and clinical stage, *Acta Neurol Scand* 1996; suppl 165: 3_12.
 29. Terry RD, Masliah E, Slamon DP, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol* 1991; 30: 572-580.
 30. Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-White ET, et al. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's Disease. *Neurology* 1992; 42: 631-639.
 31. Fratiglioni L, Viitanen M, Von Straus E, et al. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's diseases : incidence data from the Kungsholmen project, Stockholm. *Neurology* 1997; 47: 132-138.
 32. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: A central role for amyloid. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994; 53: 438-447.
 33. Probst A, Langui D, Ulrich J. Alzheimer's disease : A description of the structural lesions. *Brain Pathol* 1991; 1: 229-239.
 34. Bullido MJ, Artiga MJ, Recuero M., et al. A polymorphism in the regulatory region of APOE associated with risk for Alzheimer's dementia. *Nat Genet* 1998; 18: 69-71.
 35. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer's disease. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2213-2217.
 36. Henderson VW. The Epidemiology of estrogen replacement therapy and Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 48(suppl 7): 27s-35s.
 37. Tang M-X., Jacobs D, Sten Y, et al. Effect on oestrogen during menopause on risk and age onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348: 429-432.
 38. Rogers SL, Doody R, Mohs R, et al. E2020 produces both clinical global and cognitive test improvement in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease: Results of the 30 week phase III trial. *Neurology* 1996; 46: 217-222.
 39. Andersen K, Launer LC, Ott A, et al. Do non-steroid anti-inflammatory drugs decrease the risk for Alzheimer's disease? The Rotterdam Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1441-1443.
 40. Barón G. Implicaciones funcionales de la localización de dos tipos de receptores de estrógenos en el cerebro. *Rev Col de Menop* 2000; 6(2): 156-163.
 41. Phillips SM, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1991; 17: 485_495.
 42. Speroff L. Mood, cognition and dementia: Effects of postmenopausal Hormone therapy. *Contemporary OB/GYN* 1998; 4_26.
 43. Genazzani AR, Spinett R, Gallo R, et al. Menopause and the central nervous system: intervention option. *Maturitas* 1999; 31: 103-110.
 44. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidemiology* 1994;

140: 256-261.

45. Ikehara R. Estrogen and Alzheimer's disease: A review and update. *Prim Care Update OB/GYN* 1997; 4: 228-233.
46. Kampen DL, Sherwin BB. Estrogen use and verbal memory in healthy postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 979-983.
47. Mayeux R, et al. Low Estradiol levels seen in women with Alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 54: 833-837.
48. Birge SJ. Maintaining mental health with hormone replacement therapy. *Eur Menopause J.* 1996; 3: 164-169.
49. Palacios S. Current perspectives on the benefits of HRT in menopausal women. *Maturitas* 1999; 33: S1-S13.
50. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen in the treatment and prevention of Alzheimer's disease. *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 1998; 2(1): 26-38.
51. Kawas C, Resnik S, Morrison A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's Disease: the Baltimore longitudinal study of aging. *Neurology* 1997; 48: 1517-1521.
52. Genazzani AR, Gambacciani M. Hormone replacement therapy: the perspective for the 21st century. *Maturitas* 1999; 32: 11-17.
53. Mulnard R, et al. Estrogen Therapy does not appear to slow the progression of Alzheimer's disease. *JAMA* 2000; 283: 1007-1015.

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Utilidad de la osteocalcina y los N-telopéptidos para la evaluación del recambio óseo en mujeres postmenopáusicas, con y sin Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH)

HORMAZA MP, DELGADO JF, MARTÍNEZ L, ACOSTA D, AGUDELO ML, VERDUGO A.*

RESUMEN

Introducción: Los marcadores bioquímicos son una técnica diagnóstica, para evaluar la remodelación ósea. Actualmente, se han desarrollado marcadores más específicos de formación ósea (osteocalcina) y de reabsorción (N-telopéptidos).

Objetivos: Comparar los niveles de osteocalcina y N-telopéptidos en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas, con y sin terapia de reemplazo hormonal (TRH).

Materiales y métodos: Se estudiaron 76 mujeres sanas quienes no estuvieran recibiendo ningún medicamento que afectara el recambio óseo, distribuidas en tres grupos: A) 32 mujeres con más de un año de menopausia y sin TRH, B) 24 mujeres postmenopáusicas, con más de tres meses de TRH y C) 20 controles en edad fértil y con ciclos regulares. La osteocalcina en sangre (Novocalcin®) y los N-telopéptidos en orina (Osteomark®) se midieron por el método Elisa.

Resultados: Las mujeres postmenopáusicas fueron comparables por edad, paridad, tiempo de menopausia e índice de masa corporal. Hubo diferencias entre las postmenopáusicas con TRH y sin TRH para los N-telopéptidos, 44.9 ± 24.4 nm ECO/mm y 78.1 ± 34.4 nm ECO/mm, respectivamente ($p < 0.001$). Igualmente, para la osteocalcina 2 ± 2.8 ng/ml con TRH y 4.7 ± 3.2 ng/ml sin TRH ($p < 0.001$). Los niveles de N-telopéptidos en el grupo control fueron de 58.2 ± 21.3 nm ECO/mm, los cuales no difieren del grupo con TRH ($p < 0.16$), pero sí del grupo sin TRH ($p < 0.026$). Los niveles de osteocalcina en el grupo control fueron de 3.3 ± 2.9 ng/ml, los cuales no difieren significativamente de los otros dos grupos.

Discusión y conclusiones: Las mujeres postmenopáusicas sin TRH tienen valores significativamente más altos, tanto para sus marcadores de formación ósea (osteocalcina) como de reabsorción (N-telopéptidos), reflejando el aumento de recambio óseo asociado al hipoenestrogenismo propio de esta etapa. El grupo de postmenopáusicas con TRH se comporta semejante al grupo control normoenestrogénico. Llama la atención que los niveles de osteocalcina de la población estudiada estuvieran entre los rangos de valores normales establecidos por el laboratorio, lo cual nos hace pensar que estas mujeres se comportan diferente a otras ya estudiadas y se necesitaría establecer valores propios para nuestra población. La medición de marcadores óseos ayuda a caracterizar la magnitud del proceso de reabsorción ósea en las mujeres postmenopáusicas.

Palabras clave: Marcadores bioquímicos óseos, Osteocalcina, N-telopéptidos, TRH, menopausia.

SUMMARY

Introduction: Biochemical markers are diagnostic tools for the evaluation of bone remodeling. Recently, new and more specific markers have been developed for bone formation (Osteocalcin) and bone resorption (N-telopeptides).

Objectives: To compare Osteocalcin and N-telopeptides levels in pre and postmenopausal women, with or without HRT.

Material and methods: Seventy six healthy women, not receiving any bone-affecting medication, were divided in three

groups: A): Thirty two women, one or more postmenopausal years without HRT; B): Twenty four postmenopausal women, with more than three months of HRT and C): Twenty fertile-aged women with regular cycles, serving as controls. Blood osteocalcin and urine N-telopeptides levels were measured by ELISA method.

Results: Postmenopausal women were comparable by age, parity, menopause duration and Body Mass Index. For N-telopeptides levels, there were significant differences among postmenopausal women with and without HRT ($p < 0.001$). Similar results were observed for Osteocalcin ($p < 0.001$). N-telopeptides levels were similar in the control and HRT groups ($p < 0.026$). Osteocalcin levels were similar to the ones in the other two groups.

Conclusions: Postmenopausal women without HRT have significant higher levels for both the bone-formation and bone resorption markers, reflecting the increased bone activity related to low estrogen levels, peculiar to menopause. The postmenopausal group receiving HRT, behaved similar to normal estrogenic controls. Further studies are needed to establish our own reference levels for these bone activity markers.

Key words: Biochemical bone markers, Osteocalcin, N-telopeptides, HRT, menopause.

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad esquelética, sistémica, caracterizada por la disminución y el deterioro en la microarquitectura de la masa ósea, con un aumento consecuente en la fragilidad y susceptibilidad a fracturas I.

Los estrógenos participan activamente en el proceso de remodelación ósea. Su efecto antirresortivo actúa bloqueando directamente la actividad del osteoclasto e, indirectamente, induciendo en el osteoblasto la síntesis de uno o más factores inhibidores del osteoclasto². El hipoestrogenismo propio de la postmenopausia induce un aumento importante de la resorción ósea, el cual es compensado por un incremento del proceso de formación ósea. Esto se traduce en la pérdida progresiva de masa ósea; dicha pérdida puede ser moderada, aproximadamente el 1% alrededor del primer año, en cuyo caso hablamos de mujeres “perdedoras lentas” de masa ósea, o muy acelerada, cuando pierden del 3 al 5% año, a las cuales se les denomina “perdedoras rápidas”.

Los cambios en el metabolismo óseo pueden ser evaluados mediante densitometría ósea seriada o por medición de marcadores bioquímicos óseos. La densitometría ósea permite calcular la masa ósea total y la de los distintos segmentos óseos. Aunque es el predictor más exacto de riesgo de fractura se recomienda hacerla por primera vez al inicio de la etapa postmenopáusica y no repetirla antes de un año. Es un método para el control de masa ósea a largo plazo.

Los marcadores bioquímicos son una técnica diagnóstica, no invasiva, rápida, la cual se ha desarrollado para medir el proceso de remodelación ósea, el cual comprende, la resorción, o destrucción del hueso viejo por los osteoclastos y la formación de hueso nuevo, por los osteoblastos. La proporción de formación y resorción ósea se puede determinar midiendo la actividad enzimática de las células encargadas de

éste proceso o midiendo los componentes de la matriz ósea liberados al torrente sanguíneo y excretados por la orina durante los procesos metabólicos del hueso o en la mejor de las circunstancias, evaluando conjuntamente ambos procesos. Estos marcadores, aumentan en forma significativa en las mujeres postmenopáusicas³⁻⁴ y reflejan el aumento de la resorción ósea, característico de este período de vida.

Hace poco más de un año existen en el país los reactivos para medir nuevos marcadores bioquímicos como la osteocalcina y los N-telopéptidos. La medición de estos marcadores es un método rápido el cual evalúa la magnitud y hace objetiva la pérdida de masa ósea, permitiendo el seguimiento de las terapias encaminadas a disminuir la resorción ósea.

El objetivo de este trabajo es evaluar y comparar la osteocalcina como marcador de formación ósea y los N-telopéptidos como marcadores de resorción ósea, en mujeres pre y postmenopáusicas con y sin terapia de reemplazo hormonal.

Materiales y métodos

Se midió osteocalcina en sangre y N-telopéptidos en orina, en 56 mujeres postmenopáusicas sanas y en 20 mujeres de edad fértil. Se descartó, en todas ellas, la presencia de otras patologías o la ingesta de medicamentos, los cuales pudieran afectar el metabolismo óseo y se dividieron en tres grupos:

El grupo A, conformado por 32 mujeres postmenopáusicas, quienes llevaban mínimo un año o más de haber presentado su última menstruación y actualmente no están recibiendo ninguna terapia de reemplazo hormonal.

El grupo B conformado por 24 mujeres postmenopáusicas que recibían algún esquema de terapia de reemplazo hormonal, cíclica o continua, con estrógenos (estrógenos conjugados 0,625 mg/día, valerianato de estradiol oral 2mg/día o

estradiol transdérmico 50 ug/día) asociado a progestágenos, en forma constante en los últimos 3 meses.

El grupo C (control) conformado por 20 mujeres de edad fértil, con ciclos regulares. En todas ellas se midieron los marcadores en la fase folicular del ciclo.

Para medir los marcadores se tomaron, en todas las mujeres, 10cc de sangre para la osteocalcina y la segunda muestra de orina de la mañana para los N-telopéptidos. En el grupo control se tomaron ambas muestras cuando se encontraban en fase folicular de su ciclo menstrual. Para el grupo B, las pacientes con esquema de TRH cíclica, se les tomaron ambas muestras cuando estaban en los días de consumo de

estrógenos solos.

Para la medición de osteocalcina, se utilizó el kit Novocalcin® de Metra Biosystems Inc., por el método Elisa. La variabilidad interensayo fue del 5-10% e intraensayo, del 5-10%.

Los N-telopéptidos fueron medidos con el kit Osteomark® de Ostex International Inc. por el método Elisa. Los valores obtenidos del ensayo se corrigieron según la dilución urinaria, mediante el análisis de la creatinina urinaria y se expresaron en nanomoles equivalentes de colágeno óseo por litro (nm ECO) por cada milimol de creatinina (mm creatinina) por litro. La variabilidad interensayo fue del 4% e intraensayo del 7.6%.

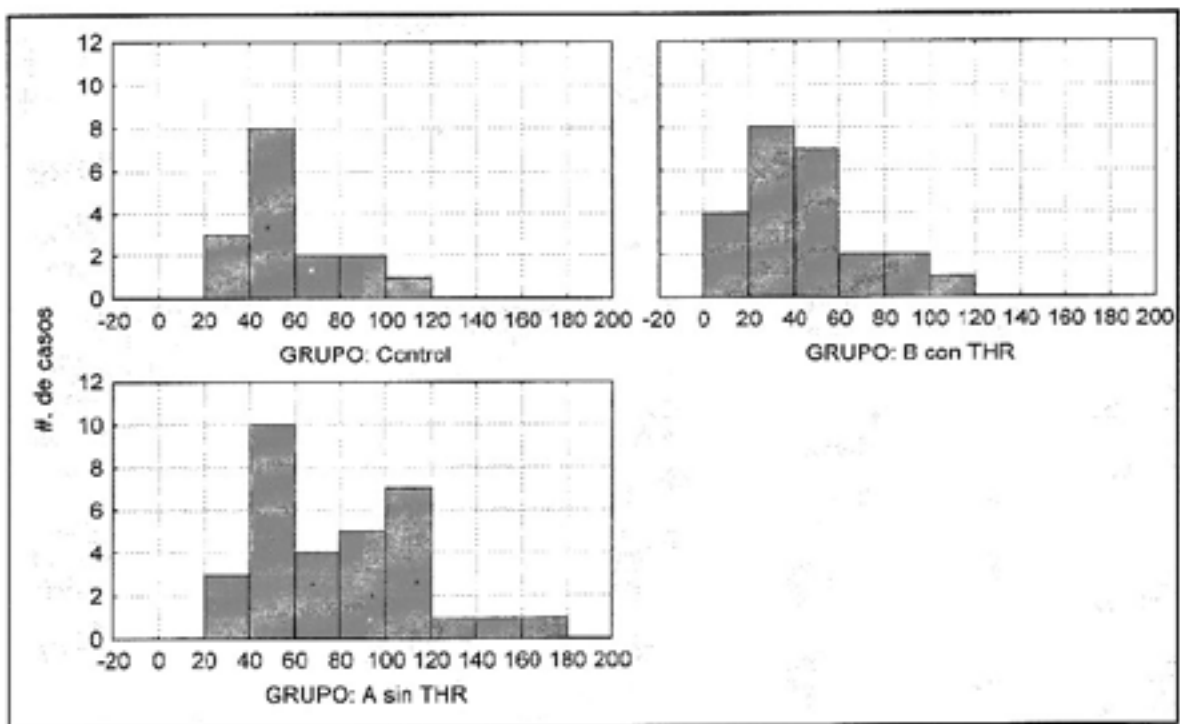


Figura 1. Distribución de la concentración de N-telopéptidos según el grupo

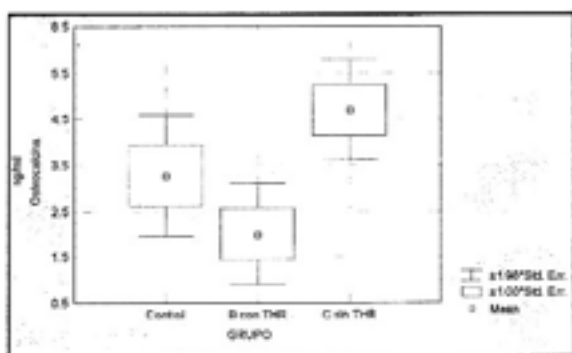


Figura 2. Niveles de osteocalcina según el grupo

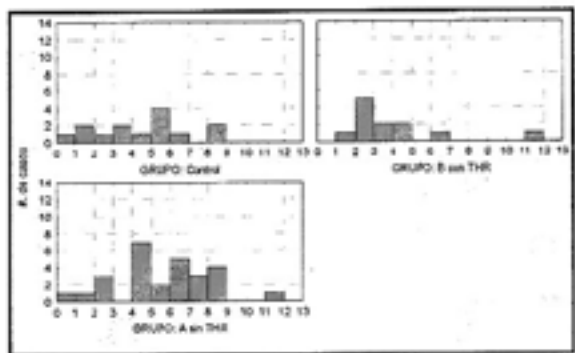


Figura 3. Distribución de los valores de osteocalcina según el grupo

El análisis de los resultados se realizó con el programa Estadística 98. Se analizaron los promedios y desviaciones estándar de las variables de razón y análisis porcentual de las variables nominales. Se utilizó la prueba de análisis de varianza y de chi cuadrado. Se consideró diferencia significativa, una $p < 0.05$.

Las mujeres postmenopáusicas del grupo A, sin terapia de reemplazo hormonal (TRH) y del grupo B, con TRH, fueron comparables en cuanto edad, paridad, tiempo de menopausia e índice de masa corporal y no presentaron diferencias significativas (Tabla 1). El grupo control, tuvo una edad promedio de 27.4 ± 5.1 , con rango entre 18 y 35 años.

Al comparar los valores de N-telopéptidos entre las mujeres postmenopáusicas, existen diferencias entre ambos grupos, A y B. El valor encontrado para N-telopéptidos en las postmenopáusicas sin TRH fue de 78.1 ± 34.4 nm ECO/mm vs 44.9 ± 24.4 nm ECO/mm, en las postmenopáusicas con TRH ($p < 0.001$). Los niveles de N-Telopéptidos en el grupo control fueron de 58.2 ± 21.3 nm ECO/mm, los cuales no difieren del grupo B, con TRH ($p < 0.16$), pero sí del grupo A, sin TRH ($p < 0.026$). (Fig. 1).

En cuanto a los niveles de osteocalcina en el grupo A, sin TRH fue de 4.7 ± 3.2 nanogm /ml vs 2 ± 2.8 nanogm /ml en el grupo B, con TRH, valores con diferencia significativa, con una $p < 0.001$. El valor de osteocalcina para el grupo C, (control) fue de 3.3 ± 2.9 nanogm /ml, el cual no fue significativamente diferente, con respecto a los otros dos grupos. (Fig. 2).

Figura 2. Niveles de osteocalcina según el grupo

En la figura 3 y 4, se muestra la distribución de los valores de osteocalcina y N-telopéptidos según, el grupo. Los niveles de osteocalcina, en el 97% de las mujeres estudiadas de todos nuestros grupos, estaban por debajo de 10 ng/ ml, a diferencia de los N-telopéptidos los cuales presentaron una mayor variabilidad.

Discusión y conclusiones

Los cambios del metabolismo óseo pueden ser evaluados mediante densitometría ósea o por medición de marcadores

bioquímicos de formación y reabsorción ósea. El seguimiento con densitometría ósea seriada es lento, debido a que se requiere al menos un año entre uno y otro examen para identificar cambios significativos. La medición de marcadores bioquímicos óseos es un método más rápido, el cual ayuda en la evaluación de la magnitud de la actividad y pérdida ósea.

A pesar de la existencia, desde hace años, de múltiples marcadores de formación y otros de reabsorción, en nuestro medio son ayudas diagnósticas relativamente nuevas y es poca la experiencia que tenemos en su utilización para evaluar las mujeres menopáusicas. Hoy en día, varios laboratorios en el país, tienen la tecnología para la realización de osteocalcina y N-telopéptidos, marcadores relativamente más nuevos, para evaluar la formación y la reabsorción ósea y por ende, más específicos.

Kushida K et al, midieron varios marcadores óseos de formación, entre ellos osteocalcina y de reabsorción, (piridinolinas y deoxipiridinolinas urinarias), en 95 mujeres premenopáusicas y 66 postmenopáusicas; encontraron un aumento significativo en todos ellos, con la edad. También compararon dichos marcadores en 29 pacientes con osteoporosis vertebral, encontrando un incremento aún más significativo entre los marcadores de reabsorción. Concluye, que dichos marcadores son un buen reflejo del recambio óseo el cual sucede en la etapa de la postmenopausia⁵.

El presente estudio mostró que sí hay diferencias significativas en los niveles de osteocalcina y N-telopéptidos al comparar mujeres en edad fértil y mujeres postmenopáusicas con TRH, con mujeres postmenopáusicas sin TRH, lo cual respalda el concepto ya conocido de que el déficit estrogénico propio de la postmenopausia, es un factor patogénico importante en la pérdida ósea^{2,6}. Además, para confirmar lo anterior, vemos como el grupo de postmenopáusicas con TRH se comporta en forma similar, en cuanto a niveles de marcadores, al grupo de mujeres fértiles.

Ebeling et al, al comparar niveles promedios de marcadores óseos en mujeres premenopáusicas con mujeres postmenopáusicas sin TRH, encontraron un aumento del 133% en los N-telopéptidos y del 72% para osteocalcina⁷. En nuestro estudio, los niveles promedio, al comparar el grupo de muje-

Tabla 1. Características de los grupos en estudio

Grupos	Edad	No de hijos vivos	Tiempo de menopausia	Índice de masa corporal
Grupo A	53.6 ± 4.2	2.8 ± 2.3	4.8 ± 4.4	24.6 ± 3.5
Grupo B	52.5 ± 6.7	2.0 ± 2.0	6.4 ± 5.1	24.3 ± 3.7
Grupo C	27.5 ± 5.1	0.6 ± 0.8	—	21.8 ± 3.3

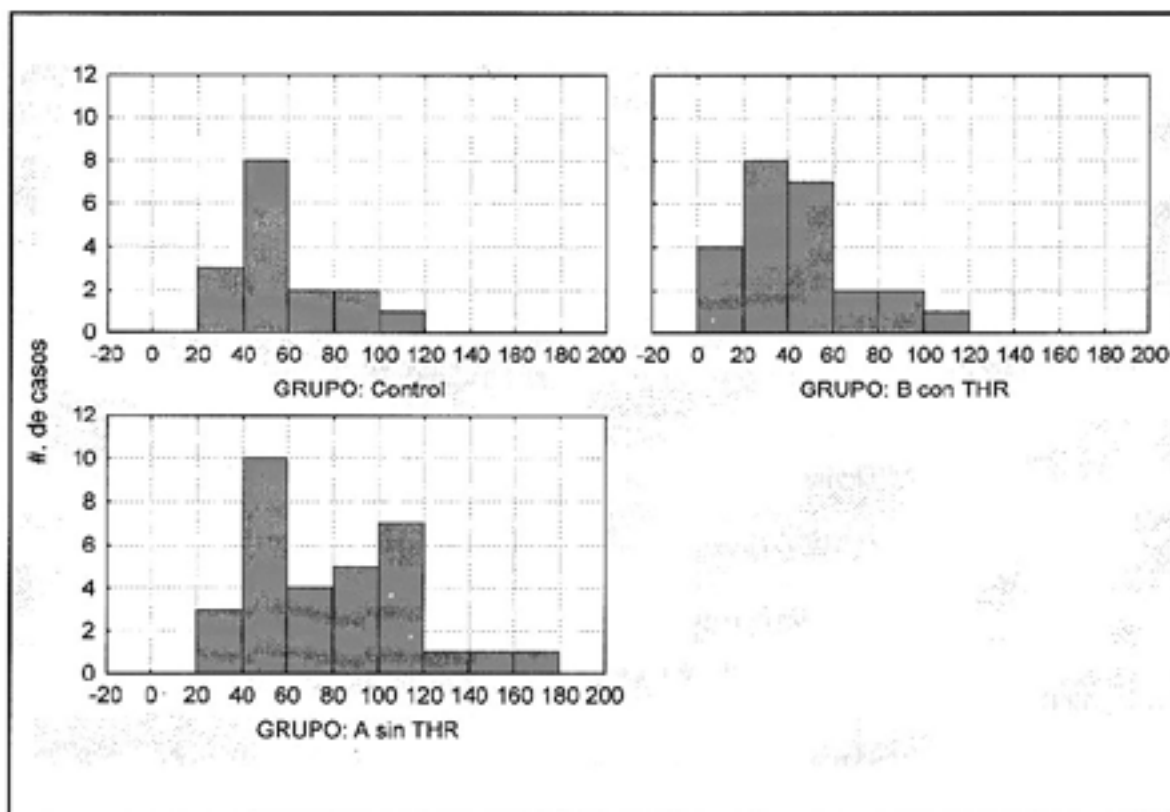


Figura 4. Distribución de la concentración de N-telopéptidos según el grupo

res fértiles con el grupo de las postmenopáusicas sin TRH, no se incrementa tanto, siendo sólo un aumento del 34% para los N-telopéptidos y del 42% para la osteocalcina. Esta diferencia nos hace pensar que aunque nuestras mujeres postmenopáusicas son perdedoras de calcio, esta pérdida es menor si se compara con otros grupos poblacionales lo cual puede deberse a la situación geográfica del país, por estar situado en el trópico, y a la relación sol - vitamina D.

Si comparamos los niveles promedio de N-telopéptidos y osteocalcina en las mujeres postmenopáusicas con TRH con las que no recibían TRH, vemos cómo los valores bajan un 42.5% y un 135% respectivamente, confirmando lo descrito en varios estudios sobre la modificación que sucede en los marcadores en las mujeres quienes reciben TRH⁷⁻⁸.

Los valores de osteocalcina en suero y de los N-telopéptidos en orina son variables, dependiendo de los métodos utilizados, del laboratorio y de la persona en sí y su variabilidad en la formación y resorción ósea⁹. En el 97% de las mujeres estudiadas en todos nuestros grupos, los niveles de osteocalcina están por debajo de 10 ng/ml, valor de referencia recomendado en los laboratorios que utilizan para la determinación Elisa competitivo. Hay varios estudios los cuales hacen referencia a las diferencias en los valores de osteocalcina, no sólo según el sexo y la edad¹⁰⁻¹¹, sino también según la situación geográfica de la población¹². Esta, de pronto, es

una razón de peso, fuera de otras como el aspecto genético, por la cual los valores de osteocalcina en nuestros grupos de estudio no fueran tan altos, como ya habíamos mencionado.

La distribución de los valores de N-telopéptidos fue más variable en nuestros grupos estudiados y va de acuerdo con lo que se ha visto; pero si se observa que el 60% de las mujeres postmenopáusicas sin TRH tuvieron valores mayores a 60 nm ECO/nm, a diferencia del grupo de mujeres en edad fértil y de las postmenopáusicas con TRH en el cual sólo un 25 y un 20%, respectivamente, tuvieron valores mayores a 60 nm ECO/mm.

En nuestro trabajo, los niveles más bajos de N-telopéptidos y de osteocalcina los encontramos siempre en el grupo de postmenopáusicas con TRH. Aunque nosotros no evaluamos tratamientos, esto nos hace pensar que los marcadores óseos tendrían utilidad en este aspecto, lo cual ya ha sido confirmado por otros trabajos^{8, 13-14}.

En cuanto a estudios realizados a nivel latinoamericano, los chilenos han utilizado y tienen buena experiencia en la utilización de la hidroxiprolina, un marcador de reabsorción poco específico, el cual les ha dado buen resultado para evaluar el recambio óseo de las mujeres postmenopáusicas con y sin TRH, según sus estudios^{4, 13}, pero no tienen datos con osteocalcina, ni con N-telopéptidos, los cuales son marcadores más específicos.

En conclusión, la medición de marcadores óseos como osteocalcina y N-telopéptidos ayudan a identificar y a caracterizar la magnitud del proceso de reabsorción ósea en las mujeres postmenopáusicas. Faltan estudios para definir nuestros propios valores de referencia para estos dos marcadores, de acuerdo a las técnicas de laboratorio utilizadas y a nuestra población.

Bibliografía

1. Samsioe G. Osteoporosis - an update. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 189-199.
2. Turner RT, Rigg BL, Spelberg TC. Skeletal effects of estrogen. *Endocrine Reviews* 1994; 15: 275-300.
3. Prestwood KM, Pilbeam CC, Burleson JA, et al. The short term effects of conjugated estrogen on bone turnover in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 366-371.
4. Campusano C, López JM, González G, et al. Marcadores bioquímicos de remodelación ósea y densidad ósea en mujeres sanas postmenopáusicas. *Rev Med Chile* 1993; 121: 1000-1005.
5. Kushida K, Takahashi M, Kawana K, et al. Comparison of markers for bone formation and resorption in premenopausal and postmenopausal subjects and osteoporosis patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2447-2450.
6. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, et al. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham study. *N. Engl J Med* 1987; 317: 1169.
7. Ebeling PR, Atley LM, Githrie JT, et al. Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3366-3371.
8. Heikkinen AM, Parviainen M, Niskanen L, et al. Biochemical bone markers and bonemineral density during postmenopausal hormone replacement therapy with and without vitamin D3: a prospective, controlled, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2476-2482.
9. Campusano G, Uribe O. Marcadores bioquímicos en osteoporosis: una nueva opción para su estudio. *Medicina y Laboratorio* 1997; 2: 71-90.
10. Gallagher JC, Xinyamu HK, Fowler SE. Calcitropic hormones and bone markers in the elderly. *J Bone Miner Res* 1998; 13(3): 475-482.
11. Melick RA, Farrugia W, Quelch KJ. Plasma osteocalcin in man. *Aust N Z J Med* 1985; 15(4): 410-416.
12. Cohen FJ, Eckert S, Mitlak BH. Geographic differences in bone turnover: data from a multinational study in healthy postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998; 63(4): 277-282.
13. Villaseca P, Arteaga E, Campusano C, et al. Modificación de la reabsorción ósea con terapia hormonal de reemplazo en la postmenopausia. *Rev Med Chile* 1996; 124: 1439-1446.
14. Garnero P, Shin WJ, Gineyts E, et al. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1693-1700.

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en la población post-menopáusica

GERMÁN BARÓN CASTAÑEDA MD*

RESUMEN

En diversos reportes de la literatura se encuentra que la incidencia de hipotiroidismo aumenta con la edad y se ha calculado que cerca de 10% de las mujeres post-menopáusicas pueden sufrir este trastorno. El presente estudio es una descripción analítica y tuvo en cuenta 447 mujeres post-menopáusicas atendidas en un centro universitario de tercer nivel y en la consulta particular. En este grupo se encuentra una prevalencia de TSH elevada, en el 26.6% de las mujeres. Se observa una tendencia al aumento de esta prevalencia en los diferentes grupos de edad, llegando a sobrepasar 40% en mujeres mayores de 55 años. Al buscar el efecto sobre el perfil lipídico, se encontró que en aquellas mujeres con hipotiroidismo subclínico, tanto el colesterol total como los triglicéridos se encuentran alterados en cerca del doble de las pacientes. Se postula que este hallazgo se puede relacionar con un aumento en el riesgo cardiovascular en este grupo. Se concluye que, por lo menos en la ciudad de Bogotá, se deben solicitar niveles de TSH a todas las mujeres post-menopáusicas. Se plantea el interrogante de la suplencia tiroidea por el efecto deletéreo que puede tener sobre la masa ósea.

Palabras claves: Menopausia, hormona estimulante del tiroides, (TSH) hipotiroidismo subclínico.

SUMMARY

Previous published reports have shown that the incidence of hypothyroidism increases with age and that around 10% of post-menopausal women suffer this disease. The present study is an analytical description and includes 447 post-menopausal women attending a tertiary university center and private office patients. In this group, the prevalence of elevated TSH levels was found to be 26.6%. A trend is observed for the prevalence of this problem in the different age ranges, being greater than 40% in women 55 years or older. When looking for the effects of subclinical hypothyroidism on the lipid profile, total cholesterol and tryglicerides levels are altered in almost twice of these women. It is suggested that this finding may have a relationship with increased cardiovascular risk in that group. The conclusion is that, at least in Bogota, TSH levels should be routinely measured in all post-menopausal women. The question is raised about supplementing thyroid hormone considering the deleterious effect it may have on bone density.

Key words: Menopause, thyroid stimulating hormone, (TSH) subclinical hypothyroidism

Introducción

El cambio que ha sufrido la estructura de la población en los últimos 50 años ha permitido que cada vez aumente el número de mujeres quienes llegan a la menopausia. Al haberse incrementado la esperanza de vida al nacer para la mujer colombiana de 50 a 75 años, se calcula que algo más de 3 millones de mujeres se encuentran en esta etapa de la vida. Este hecho se refleja en el incremento de enfermedades consideradas como crónicas o degenerativas, incluyendo osteoporosis, artritis, demencias y neoplasias, entre otras [4].

Sin duda alguna, el fenómeno del envejecimiento se asocia a gran cantidad de alteraciones en el metabolismo. El sistema hipotálamo-hipofisiario no escapa a estos cambios y se observan modificaciones, no sólo en el eje reproductivo. Varios reportes en la literatura han demostrado cambios sustanciales en la secreción de hormona estimulante del tiroides (TSH) a lo largo de la vida [5-6].

La incidencia de trastornos tiroideos es más frecuente en mujeres y aumenta cada década de la vida. Es así como se ha calculado que en las mujeres post-menopáusicas se puede aproximar a 10%. En la mayoría de los casos, es del tipo de hipotiroidismo subclínico, caracterizado por niveles elevados de TSH con secreción normal de T3 y T4 [7-9].

Aún hoy, se discute la importancia que puede tener el hipotiroidismo subclínico sobre las enfermedades sistémicas, pero parece estar relacionado con el aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares. Por este motivo, está planteada la discusión acerca de si la confirmación del diagnóstico hace necesaria, o no, la supleencia tiroidea [10].

Por lo anterior, se ha planteado como objetivo, conocer cuál es la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en la población post-menopáusicas que ingresa a un programa de supleencia hormonal.

Materiales y métodos

El presente es un estudio de prevalencia analítica realizado con las bases de datos de pacientes que han asistido a la unidad de endocrinología ginecológica de un hospital universitario de atención terciaria y de pacientes de la práctica privada.

Los criterios de elegibilidad utilizados, han sido la confirmación de la menopausia, bien sea de una manera clínica por la ausencia de menstruaciones por un lapso igual o superior a 12 meses o bioquímica con títulos séricos de FSH mayores a 40 mUI/ml. En estas mujeres hay ausencia de diagnóstico previo de enfermedad tiroidea. A todas las pacientes incluidas en este estudio se les ha realizado una titulación de TSH antes de comenzar la supleencia hormonal y se ha considerado normal un valor inferior a 5 mUI/ml.

Resultados

Este es un grupo homogéneo de mujeres provenientes de la clase media de la ciudad de Bogotá. Del total de mujeres registradas en las bases de datos, 447 cumplieron con los criterios de elegibilidad. La edad promedio de aparición de la menopausia es de 47 ± 54 años. En 413 casos, la menopausia es espontánea o quirúrgica, en mujeres mayores de 40 años. Tan sólo en 34 casos (7.6%), el inicio de terapia de supleencia fue secundario a una falla ovárica prematura.

De las 447 titulaciones de TSH realizadas se encontró que 119 de ellas (26.6%) estaban alteradas con niveles superiores a 5 mUI/ml. La distribución de las pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico por rangos de edad, está representada en la tabla 1 y en la figura 1.

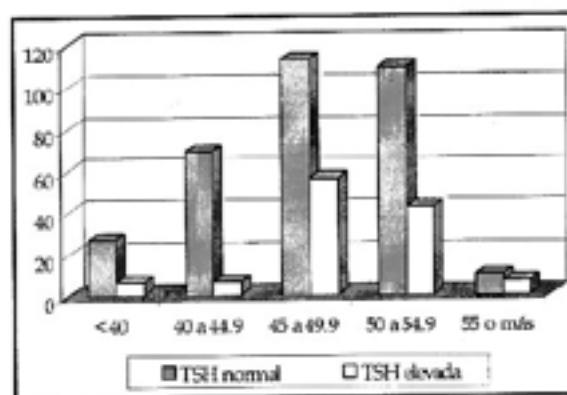


Figura 1. TSH alterada según rangos de edad

Teniendo en cuenta que uno de los principales efectos observados en las mujeres con hipotiroidismo subclínico es el aumento del riesgo cardiovascular, se buscó la relación existente entre la alteración de TSH y los valores de lípidos sanguíneos. Se encontró un aumento de casi dos veces en los valores de colesterol total y triglicéridos en aquellas mujeres con TSH elevadas. Estas cifras están resumidas en la tabla 2.

Desafortunadamente, aún no se cuenta con un número significativo de densitometrías óseas en este grupo de pacientes, para conocer el efecto del hipotiroidismo sobre la aparición de osteoporosis.

Discusión

Los niveles de TSH durante la infancia son similares a los observados en la vida adulta, sin que haya cambios hasta edades avanzadas. Hace unas cuatro décadas se creía que la concentración de TSH no cambiaba con la edad. Los primeros estudios realizados en Estados Unidos con un número relativamente pequeño de pacientes fueron incapaces de encon-

Tabla 1. Prevalencia de hipotiroidismo subclínico por rangos de edad

Edad	TSH normal		TSH elevada	
	n	%	n	%
< 40 años	27	79.4	7	20.6
40 a 44.9 años	69	90.8	7	9.2
45 a 49.9 años	113	66.9	56	33.1
50 a 54.9 años	109	72.2	42	27.8
55 o más años	10	58.8	7	41.2
Total	328	73.4	119	26.6

Tabla 2. Perfil lipídico alterado en mujeres con hipotiroidismo subclínico

Perfil lipídico	TSH normal		TSH elevada	
	n	%	n	%
Colesterol total >200 mg/día	205	45.9	88	73.9
HDL < 35 mg/dL	26	5.8	7	5.9
Triglicéridos > 180 mg/dL	83	18.6	37	31.1

trar cambios, mientras que numerosos reportes indicaban un leve aumento de la TSH basal en ancianos⁷⁻⁹.

Un estudio realizado con cientos de ancianos en los Estados Unidos mostró que aproximadamente el 3% de los hombres y el 8% de las mujeres tenían niveles basales de TSH elevados. Resultados similares fueron encontrados en Gran Bretaña en un estudio comunitario⁷⁻⁸.

En ese estudio se encontró que algo más de la cuarta parte de las mujeres post-menopáusicas tenían niveles elevados de TSH, frecuencia mayor de la reportada en la literatura. Esta elevación de la TSH puede tener especial significado ya que puede reflejar la disminución de los niveles circulantes de T3 y T4, con la edad¹⁰⁻¹¹.

No es clara la influencia de la edad sobre la respuesta de la glándula tiroides a la TSH. La mayoría de personas ancianas mantienen niveles de T4 plasmáticos normales sin que exista un cambio significativo con la edad. En este estudio se observa una tendencia al aumento en la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en mujeres de mayor edad, llegando a sobrepasar el 40% en mujeres mayores de 55 años. Este hecho puede ser el reflejo de la disminución progresiva en la secreción de T4 en relación con la edad^{8-9,12}.

Teniendo en cuenta que el enfoque que debe regir a una Clínica de Menopausia es el preventivo, no hay duda que la asociación entre hipotiroidismo subclínico y dislipidemia es relevante, ya que no sólo afecta el colesterol total sino también los niveles de triglicéridos. La diferencia en los niveles

de estos dos tipos de lípidos es casi de dos veces respecto a la población que tiene niveles normales de TSH. Afortunadamente no hay diferencias significativas en los niveles de HDL, lo cual, en el caso de la mujer, podría en parte disminuir el riesgo. No se cuenta en ésta población con niveles de Lp(a), los cuales se han encontrado alterados en aquellas mujeres con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico¹⁰.

Estos hallazgos plantean un dilema terapéutico. Por un lado se encuentra alteración en el perfil lipídico, lo cual puede asumirse como un factor de riesgo cardiovascular. Pero, diversos estudios han planteado la posibilidad de una mayor pérdida de masa ósea en la mujer post-menopáusica quien recibe suplencia tiroidea. Sin duda alguna, el enfoque que reciban estas mujeres deberá estar enmarcado dentro del esquema riesgo-beneficio, teniendo en cuenta estos dos aspectos cruciales¹³⁻¹⁶.

Como puede observarse, aunque la evidencia científica no es clara respecto a que la disfunción tiroidea incrementa con la edad, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en este grupo de estudio es bastante superior a la reportada previamente en la literatura. Por esta razón, se puede concluir que, por lo menos en la ciudad de Bogotá, los niveles de TSH deben ser medidos en forma rutinaria en las mujeres post-menopáusicas.

Este estudio plantea varios interrogantes para ser dilucidados en un futuro. En primer lugar, vale la pena analizar qué sucede realmente con el riesgo cardiovascular en la mujer post-menopáusica con hipotiroidismo subclínico. En segundo lugar, qué efecto tiene la suplencia tiroidea en la mujer, espe-

cialmente en relación con la pérdida de masa ósea y aparición de osteoporosis. Por último, qué efectos tiene la terapia de reemplazo hormonal sobre la función tiroidea y viceversa.

Bibliografía

1. Chiappe ML. Demografía actual: Proyecciones sobre la menopausia y el climaterio en Colombia. *Rev Col Menop* 1995; 1: 51-6.
2. Asociación Colombiana de Menopausia. Declaración de consenso sobre menopausia y climaterio. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo durante el climaterio. *Rev Col Menop* 1995; 1: 8-15.
3. Ministerio de Salud - Dirección de Recursos Humanos. Terapia de suplencia hormonal durante la menopausia. Editorial Maldonado, Bogotá, 1995.
4. Urdinola J, Barón G. Terapia hormonal de sustitución en la menopausia: Opinión de consenso de la reunión de expertos _ febrero 2000. *Rev Col Menop* 2000; 6: 128-42.
5. Speroff L., Glass RH, Kase NG. Reproduction and the thyroid. En Speroff L., Glass RH., Kase NG, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Ed. Williams & Wilkins (5a), 1994; 667-684.
6. Burrow GN. Glándula tiroidea y reproducción. En Yen SSC., Jaffe RB. *Endocrinología de la reproducción*. Ed. Panamericana (3a), 1993; 582-602.
7. Faughnan M, Lepage R, Fugere P, Bissonnette F, Brossard JH, et al. Screening for thyroid disease at the menopausal clinic. *Clin Invest Med* 1995; 18: 11-18.
8. Chopra D, Azizi F. El tiroides en la vejez. *JAMA*, 1979; 243: 789-792.
9. Clark S, Talia H. Aging and the thyroid. *Am J Med*, 1983; 74: 206-208.
10. Lotz H, Salabe GB. Lipoprotein(a) increase associated with thyroid autoimmunity. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 87-91.
11. Levy E. Thyroid disease in the elderly. *Thyroid diseases*. 1991; 75: 151-167.
12. Larsen PR, Ingbar SH. The thyroid gland. En Wilson JD., Foster DW (eds). *Williams textbook of endocrinology*. W.B. Saunders Co (8a). 1992; 357-488.
13. Hadji P, Hars O, Sturm G, Bauer T, Emons G, et al. The effect of long-term, non-suppressive levothyroxine treatment on quantitative ultrasonometry of bone in women. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 445-450.
14. Pines A, Dotan I, Tabori U, Villa Y, Mijatovic V, et al. L-thyroxine prevents the bone - conserving effect of HRT in postmenopausal women with subclinical hypothyroidism. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 196-201.
15. Toivonen J, Tahtela R, Laitinen K, Risteli J, Valimaki MJ. Markers of bone turnover in patients with differentiated thyroid cancer with and following withdrawal of thyroxine suppressive therapy. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 667-673.
16. Guo CY, Weetman AP, Eastell R. Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 301-307.

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Deterioro de la calidad de vida durante el climaterio

Natacha Ortiz O*, Catalina Mariño V**, Blanca Méndez C**, Narda Olarte E**, Juan E. Blumel M.***

RESUMEN

Antecedentes: en muchas mujeres, el climaterio deteriora la capacidad de llevar una vida subjetivamente satisfactoria. Pocos estudios han ponderado científicamente esta pérdida de calidad de vida.

Objetivos: Evaluar los cambios originados por el climaterio sobre la calidad de vida de un grupo de mujeres colombianas.

Materiales y métodos: Aplicamos el Cuestionario Específico de Calidad de Vida para la Menopausia a 430 mujeres de 40 a 59 años, seleccionadas aleatoriamente en la ciudad de Bogotá.

Resultados: La calidad de vida se ve afectada por síntomas vasomotores; el puntaje de estos síntomas aumenta desde 2.0 ± 1.7 en las premenopáusicas a 3.6 ± 2.2 ($p < 0.0001$) en aquellas con cinco o más años de menopausia. Las manifestaciones físicas del climaterio aumentan desde 2.5 ± 1.0 a 3.6 ± 0.9 ($p < 0.0001$). La pérdida de calidad de vida por trastornos psíquico-sociales predomina, en cambio, en los primeros años de la menopausia (2.3 ± 1.3 a 2.9 ± 1.0 en los cinco primeros años de menopausia), ($p < 0.001$). No encontramos deterioro de la sexualidad con el climaterio.

Conclusiones: El climaterio deteriora la calidad de vida por síntomas vasomotores, psicosociales y físicos. A diferencia de lo clásicamente descrito, no observamos deterioro de la sexualidad, aunque sí disminución del número de mujeres sexualmente activas. Diferencias culturales o de estilos de vida, pueden explicar esta observación.

Palabras clave: Cuestionario específico de calidad de vida para la menopausia, climaterio, postmenopausia.

SUMMARY

Background: For many women, climateric deteriorates their capacity to live a personal, satisfactory life. Few studies have scientifically weighed such decrease in quality of life.

Objectives: To evaluate the quality of life changes exerted by the climateric in a group of Colombian women.

Materials and methods: The Specific Questionnaire of Quality of Life for Menopausal Women was applied to 430 women, aged 40 to 59, randomly selected, in Bogotá, Colombia.

Results: Quality of Life is affected by vasomotor symptoms. Scoring of this condition increases from 2.0 ± 1.7 in premenopause to 3.6 ± 2.2 for those women more than five years postmenopausal ($p < 0.001$). Physical manifestations of climateric increase from 2.5 ± 1.0 to 3.6 ± 0.9 ($p < 0.0001$). On the contrary, loss of quality of life from psychosocial disturbances prevails during early postmenopausal years (2.3 ± 1.3 during the first five years. $P < 0.001$). No deterioration of sexuality related to menopause, was found.

Conclusions: The climateric negatively affects quality of life because of vasomotor, psychosocial and physical symptoms.

Contrary to classic concepts, we did not observe any deterioration of sexuality, but there was a decrease in the proportion of sexually active women. These observations could be probably related to cultural or life-style differences.

Key words: Specific Questionnaire of Quality of life for the Menopause, climateric, postmenopause.

1. Introducción

El concepto “calidad de vida” ha evolucionado desde una concepción netamente sociológica, en la cual se evaluaban indicadores como la posesión de automóvil, de electrodomésticos, etc., hacia una perspectiva psicosocial en la cual lo relevante es la satisfacción personal. Ambas posiciones se funden en la definición de calidad de vida que la OMS hace en 1994: “es la percepción que tiene el individuo de su situación en la vida, dentro de/ contexto cultural y de valores en los cuales vive, y en relación con sus objetivos, expectativas e intereses”¹. En esta definición subyacen dos elementos esenciales: por un lado, su carácter subjetivo, enunciado como un sentimiento personal, un juicio o una comparación; por otro, su carácter multidimensional, abarcando aspectos físicos, afectivos, cognitivos, sociales, económicos, etc.

En la actualidad, está ampliamente aceptada la multidimensionalidad del concepto de calidad de vida. Sin embargo, cuando una enfermedad afecta a un individuo, el deterioro no sólo lo afecta a él, física o emocionalmente, sino también su capacidad económica, en el impacto del estado de salud sobre su capacidad de llevar una vida subjetivamente satisfactoria².

Específicamente, en el ámbito del climaterio, está claro que las consecuencias del cese de la función ovárica deben contemplarse también desde la perspectiva de la CVRS. No basta, por tanto, con identificar la presencia de bochornos u otro síntoma, sino que interesa la apreciación subjetiva de la mujer quien dirá si ve afectado o no su bienestar por esa molestia. Interesa conocer también, si los cambios psíquicos afectan su capacidad laboral, su capacidad de relacionarse con diferentes personas, etc.

Hay innumerables publicaciones sobre la sintomatología climatérica, pero son muy escasos los estudios que miden la influencia de ésta sobre la calidad de vida. De la misma manera, los pocos que hay, tampoco son unánimes en cuanto a los instrumentos de medida los cuales, en algunos casos, son de dudosa calidad. El Estudio GAZEL es un trabajo de investigación desarrollado en Francia, con 286 mujeres de la compañía de Gas y Electricidad de Francia³. Se utilizó como instrumento el Nottingham Health Profile, un instrumento de calidad de vida. Un inconveniente de este cuestionario es que las respuestas no son cuantificables por las pacientes, sino que sólo se responde “sí” o “no”, lo cual constituye un problema metodológico. Este estudio encontró que, tras corregir por edad, la mujer menopáusica presentaba una peor calidad de vida que la premenopáusica, para cuatro de las seis secciones

analizadas, concretamente aislamiento social, dolor, sueño y energía; todos ellos explicables por las molestias propias del climaterio.

Blümel y Castelo-Branco han publicado recientemente un estudio⁴ el cual es el primero que utiliza un instrumento específico para el climaterio, y evalúa el impacto del cese de la función ovárica sobre la calidad de vida. Tras incluir a 481 mujeres entre 40 y 59 años, los autores encuentran un deterioro considerable en la calidad de vida de las mujeres climatéricas. Al aplicar regresión logística, muestran que la pérdida de calidad de vida en estas mujeres no depende de la edad ni de variables sociodemográficas como el estado civil, el número de hijos, la educación o el trabajo, sino esencialmente, de haber tenido o no el climaterio.

Con el objeto de conocer, en una población colombiana, la forma como el climaterio impacta a la calidad de vida, se planea el presente trabajo utilizando un instrumento específico para calidad de vida en el climaterio.

2. Material y métodos

El diseño de esta investigación corresponde a un estudio de corte transversal descriptivo, el cual evalúa la calidad de vida con un instrumento específico para el climaterio. Se estudiaron mujeres entre 40 y 59 años de edad, residentes en el barrio Candelaria la Nueva en Bogotá, población integrada por los estratos dos y tres dentro del sistema general de seguridad social vigente en Colombia. De acuerdo al censo de 1993, 5.65% de las 81282 personas estimadas en ese barrio son mujeres. Entre 40 y 59 años, calculamos el universo a estudiar en 4551 mujeres. Si consideramos que el 50% de las mujeres presentan síntomas que deterioran la calidad de vida y deseamos una precisión de 5%, con un nivel de confianza de 95%, el tamaño de la muestra, obtenida con el Epi-Info 6.04, es de 359 mujeres; por razones de seguridad se amplió la muestra en 20% llegando a 430 el número de mujeres a encuestar.

La selección de la muestra se obtuvo por un método aleatorio simple. El barrio Candelaria la Nueva se dividió en 8 zonas y se procedió a escoger las casas a encuestar con la tabla de números aleatorios del Epiinfo 6.04. Los criterios de inclusión fueron: mujeres de 40 a 59 años de edad, con estado de salud normal. Se excluyeron aquellas mujeres con menopausia quirúrgica o precoz, con amenorrea por embarazo o postparto y las usuarias de estrógenos y/o psicofármacos,

durante los últimos seis meses.

Como instrumento se usó el Cuestionario Específico de Calidad de Vida para la Menopausia (Anexo A), conocido por su sigla inglesa MENQOL, Menopause Quality of Life5. Este test fue traducido en Chile al español con la técnica de “backward translate”, que consiste en traducir un texto y luego un nativo del idioma original lo transcribe nuevamente a esa lengua y posteriormente se vuelve a traducir al español. Con el objeto de evaluar la consistencia interna del texto traducido, se aplicó el test alfa de Cronbach a los cuatro dominios que tiene el MENQOL, observando en todos ellos una excelente correlación, lo cual validó la traducción de este instrumento al español. Junto a la aplicación de este cuestionario se consignaron datos como edad, fecha de última regla, antecedentes patológicos, quirúrgicos y farmacológicos. Desde el punto de vista del climaterio, las mujeres fueron clasificadas como premenopáusicas si tenían ciclos menstruales normales, perimenopáusicas si presentaban cambios del ciclo en el último año y postmenopáusicas si tenían más de un año de amenorrea. Este último grupo se dividió en postmenopáusicas con menos de cinco años y postmenopáusicas con cinco o más años6. A todas la encuestadas, se les pidió consentimiento informado antes de participar en el estudio.

Análisis estadísticos: Los datos fueron analizados con el programa Epi-Info 6.04 (Centers for Disease Control, USA; OMS, Suiza). Las diferencias entre los grupos fueron evaluadas con ANOVA de una vía. Las diferencias en porcentajes se evaluaron con el chi cuadrado. Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. Se considera significación estadística a $p < 0.05$.

3. Resultados

La edad de las mujeres encuestadas se observa en la Tabla I. El promedio fue de 49 ± 6 años, con grupos equivalentes en los cuatros quinquenios en las cuales se dividió la población estudiada. Sesenta y uno por ciento eran casadas, 13.7% en unión libre, 10.5% separadas y 5.1% solteras. Noventa y cinco por ciento sabían leer, 46% tenían educación primaria. Cuarenta y tres por ciento tenían ocupación remunerada. Las viviendas, en el 90%, corresponden al estrato dos y el resto, al tres.

Tabla I. Distribución por grupo etéreo

Edad (años)	Frecuencia	Porcentaje
40 a 44	119	27.7
45 a 49	102	23.7
50 a 54	97	22.6
55 a 59	112	26.0
Total	430	100

La Tabla II muestra la distribución de las encuestadas según etapas del climaterio. Treinta y seis por ciento son premenopáusicas, 23.5% perimenopáusicas y 39.8% postmenopáusicas.

Tabla II. Distribución por etapas del climaterio

Etapas del climaterio	Frecuencia	Porcentaje
Premenopausia	158	36.7
Perimenopausia	101	23.5
Postmenopausia		
<5 años	98	22.8
Postmenopausia		
>5 años	73	17.0
Total	430	100.0

En la tabla III se observa el porcentaje de mujeres que presentaron los veintinueve síntomas que evalúa el Cuestionario Específico de Calidad de Vida para la Menopausia.

Se observa, en general, que la sintomatología considerada propia del climaterio aumenta sostenidamente desde la menopausia. Las tres primeras molestias, las cuales agrupan síntomas vasomotores, se presentan en una de cada cuatro mujeres mayores de 40 años, ya antes de la menopausia, pero a medida que avanza el climaterio, su prevalencia se duplica. Las siete siguientes, las cuales se relacionan con variables psicológicas, muestran resultados diferentes; la memoria y las actividades disminuyen, no observándose cambios significativos en el nerviosismo, tristeza, impaciencia o insatisfacción con la vida personal. La mayoría, aun cuando no todos los síntomas y/o signos de tipo físico, aumentan con la menopausia; hay aumento del meteorismo, dolores osteomusculares, cansancio físico, alteraciones del sueño, fuerza y resistencia física e incontinencia urinaria. Finalmente, no se observan cambios en las molestias vinculadas al área sexual, pero se aprecia que el porcentaje de mujeres sexualmente activas disminuye desde 13.3% en las premenopáusicas a 35.6% en las postmenopáusicas con más de 5 años de amenorrea ($p < 0.0001$).

La sintomatología de la tabla III se agrupa en el Cuestionario Específico de Calidad de Vida para la Menopausia en cuatro áreas o dominios: vasomotor - psicosocial - físico - sexual. En la tabla IV se observa que los síntomas climatéricos del área vasomotora y física deterioran significativamente la calidad de vida en la perimenopausia y que esta pérdida se prolonga en la postmenopausia. Interesantemente, los síntomas del área psicosocial, igualmente, aumentan inmediatamente después de la menopausia, pero después de 5 años disminuyen significativamente. No se observa en este estudio un deterioro de la calidad de vida relacionado con trastornos de la sexualidad.

Tabla III. Prevalencia de síntomas en diferentes etapas del climaterio

Síntoma	Pre Menopausia	Peri menopausia	Menopausia < 5 años	menopausia > 5 años	p
Oleadas de calor	28.0%	50.5%	64.3%	60.3%	0.0001
Sudoración nocturna	26.0%	51.5%	58.2%	61.6%	0.0001
Aumento sudoración	24.0%	46.5%	51.0%	52.1%	0.0001
Descontento de la vida	16.5%	18.8%	22.4%	24.0%	ns
Nerviosismo	34.8%	36.6%	42.9%	46.6%	ns
Alteración memoria	34.8%	43.6%	63.3%	82.2%	0.0001
Menor actividad	35.4%	41.6%	48.0%	64.4%	0.002
Tristeza	41.8%	48.5%	43.9%	49.3%	ns
Impaciencia	39.2%	39.6%	38.8%	39.7%	ns
Necesidad de soledad	20.3%	27.8%	19.2%	16.4%	0.008
Gases abdominales	46.8%	69.0%	72.4%	67.1%	0.0001
Dolor ósteo-muscular	49.0%	63.4%	67.3%	84.7%	0.0001
Cansancio físico	51.3%	51.8%	52.7%	79.5%	0.0002
Alteración del sueño	23.5%	39.6%	46.9%	42.5%	0.0004
Cefalea	60.0%	64.4%	58.2%	58.9%	ns
Menor fuerza muscular	32.3%	39.6%	52.0%	80.8%	0.0001
Menor resistencia	29.1%	39.6%	59.2%	84.9%	0.0001
Disminución energía	38.0%	38.0%	60.2%	86.3%	0.0001
Resequedad de piel	62.8%	68.3%	73.5%	74.0%	ns
Aumento de peso	39.2%	49.5%	33.7%	41.1%	ns
Aumento de pelo	12.7%	11.9%	15.3%	15.1%	ns
Manchas y/o arrugas	50.0%	52.5%	68.4%	80.8%	0.0001
Retención de líquido	27.2%	25.7%	33.7%	20.5%	ns
Dolor de cintura	51.9%	60.4%	54.1%	60.3%	ns
Aumento hábito urinario		30.4%	36.6%	32.7%	47.9% ns
Incontinencia urinaria	39.9%	39.6%	44.9%	61.6%	0.01
Cambio deseo sexual	25.3%	33.0%	31.2%	35.2%	ns
Sequedad vaginal	20.8%	25.8%	22.6%	25.4%	ns
Evita relación sexual	21.1%	32.3%	31.2%	28.6%	ns
Total mujeres	158	101	98	73	430

Tabla IV. Calidad de vida en diferentes etapas del climaterio

Área o dominio	Pre Menopausia	Peri Menopausia	menopausia < 5años	menopausia > 5años	p
Vasomotora	2.0 ± 1.7	3.1 ± 2.0	3.5 ± 2.0	3.6 ± 2.2	0.0001
Psicosocial	2.3 ± 1.3	2.4 ± 1.3	2.9 ± 1.0	2.1 ± 1.6	0.001
Físico	2.5 ± 1.0	2.9 ± 1.0	3.2 ± 0.9	3.6 ± 0.9	0.0001
Sexual	1.7 ± 11.4	2.1 ± 1.6	1.9 ± 1.8	2.0 ± 2.2	ns

4. Discusión

La evaluación de las consecuencias que la menopausia tiene sobre la mujer se ha hecho tradicionalmente a partir de escalas clínicas, cuyo propósito principal ha sido proporcionar una medición cuantitativa de la eficacia de las intervenciones médicas. El índice de Blatt-Kupperman ha sido el referente

tradicional. Sin embargo, esta escala no refleja necesariamente, cómo las mujeres perciben esos síntomas o responden al tratamiento. Las deficiencias metodológicas han sido criticadas en la literatura reciente⁷. Entre las más destacadas, cabe mencionar la puntuación arbitraria de cada síntoma, la utilización de términos confusos tales como hormigueo y parestesia, y sobre todo, el error grave que supone sumar el puntaje de los síntomas, una maniobra estadísticamente incorrecta, si

antes no se ha garantizado la independencia completa de ellos.

Hilditch y cols⁵, propusieron un acercamiento distinto, directamente orientado a calidad de vida desde su inicio. Para ello presentaron un listado de 106 síntomas, a 88 mujeres climatéricas a fin de que eligieran los que consideraban relacionados, de manera clara con el climaterio. De esa forma, se incorporó la percepción de la paciente, un requisito básico en las valoraciones de calidad de vida. Al final se identificaron 29 síntomas, agrupados en cuatro áreas o dominios, siguiendo la terminología de Greene: vasomotor, psicosocial, físico y sexual. El resultado fue el Cuestionario Específico de Calidad de Vida para la Menopausia, conocido por su sigla inglesa MENQOL (Menopause Quality of Life), un instrumento especialmente concebido para valorar calidad de vida en el climaterio, desde la perspectiva propia de las mujeres.

Al analizar las modificaciones de cada uno de los síntomas del Cuestionario Específico de Calidad de Vida para la Menopausia aplicado en el presente estudio a una población colombiana, observamos que los síntomas vasomotores seleccionados por Hilditch como propios del climaterio, aparecen también en estas mujeres en el período de la menopausia. No se observa igual concordancia con los síntomas psicosociales; no encontramos que aumenten durante el climaterio la tristeza, el nerviosismo, la impaciencia o el descontento con la vida personal, pero sí, pérdida de la memoria, aumento del deseo de soledad y menor nivel de actividades. Igualmente, varias manifestaciones físicas que el test considera, tampoco parecen aumentar durante el climaterio en estas mujeres: cefalea, sequedad de piel, aumento de peso, hirsutismo, etc. Mayor discrepancia aún observarnos en la sexualidad; no encontramos cambios significativos, aunque se observó un leve deterioro con la menopausia. Al agrupar los síntomas por áreas sintomáticas o dominios, sí se observa pérdida de la calidad de vida con el climaterio, originada en síntomas de tipo vaso motor, psicosocial y físico. Los síntomas agrupados en el dominio de la sexualidad no se deterioran durante el climaterio.

Es interesante destacar que el deterioro del área psicosocial se revierte después de cinco años de menopausia, hecho también encontrado por otros autores. Stewart, por ejemplo, ha mostrado que la ansiedad, hostilidad, somatización, depresión, paranoia y psicoticismo, es mayor en la perimenopausia que en la postmenopausia⁸. Khan ha observado lo mismo, pero lo ha dicho de otra manera: las molestias psíquicas disminuyen después del cese definitivo de la función ovárica⁹. Igualmente, Blümel ha destacado el hecho de que la sintomatología climatérica de tipo psíquico aumenta antes de la menopausia y cede después de cinco años¹⁰. Nuestros resultados coinciden con los de estos autores.

Llama la atención el que no hayamos encontrado deterioro de la sexualidad. Nuestros resultados difieren no sólo de Hilditch, sino también de los obtenidos por Blümel con el

mismo test, el cual encuentra que la sexualidad se deteriora significativamente con el climaterio⁴. Estas diferencias poblacionales se reflejan en que mientras nosotros tuvimos 35% de mujeres sexualmente inactivas en el grupo con más de cinco años de menopausia otros estudios en Latinoamérica han encontrado que en ese período 50% de las mujeres están sexualmente inactivas¹¹. Puede que las colombianas tengan diferencias culturales y/o de hábitos físicos o nutricionales que hagan que tengan menos deterioro sexual con el climaterio que el observado en otras latitudes. Collins considera que las variables culturales y el estilo de vida son más importantes que el estatus menopáusico en el bienestar psicológico de la mujer¹². Otro estudio¹³, también destaca la importancia de lo sociocultural, mostrando que las mujeres japonesas tienen menos síntomas climatéricos que las norteamericanas. Pero estas diferencias podrían deberse no a variables culturales propiamente tales, sino a hábitos o costumbres de esos países, como la dieta o la actividad física. Así, se ha comunicado que la harina de soya disminuye los bochornos en mujeres postmenopáusicas¹⁴ y que el ejercicio físico reduce la sintomatología física y psíquica del climaterio¹⁵. Una revisión de cinco estudios, los cuales evalúan el impacto del climaterio en diferentes culturas, concluye que existen enormes diferencias en la experiencia de la menopausia entre mujeres de la misma cultura y entre las distintas culturas y que los síntomas menopáusicos parecen ser causados por una combinación de cambios físicos, influencias culturales y percepciones individuales¹⁶.

Podríamos concluir este estudio, diciendo que el climaterio deteriora la calidad de vida de la mujer, pero que los instrumentos usados en otros países para medir esta pérdida no necesariamente detectarán los cambios en calidad de vida en la mujer colombiana. El dilema que se nos plantea es que si desarrollamos instrumentos propios, nuestros resultados no podrán ser comparados internacionalmente y si usamos instrumentos extranjeros, no detectaremos las peculiaridades del climaterio en nuestra población. Las sociedades científicas deberán ser el lugar donde se planteen estas diferencias y se adopten las conductas que deberemos seguir.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Quality of life assessment: International Perspectives. Berlin. Springer-Verlag. 1994.
2. Bullinger M, Anderson R, Cella D, Aaronson N. Developing and evaluating cross-cultural instruments from minimum requirements to optimal models. Qual Life Res 1993; 2(6): 451-9.
3. Ledésert B, Ringa V, Bréart G. Menopause and perceived health status among the women of the French GAZEL cohort. Maturitas 1995; 20: 113-120.
4. Blumel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, et al. Quality of life

- after the menopause: a population study. *Maturitas* 2000; 34: 17-23.
5. Hilditch JR, Lewis J, Peter A, et al. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas*, 1996; 24: 161-175.
 6. Punyahotra S, Dennerstein L, Lehert P. Menopausal experiences of that women. *Maturitas* 1997; 26: 1-7.
 7. Alder E. The Blatt-Kupperman menopausal index: a critique. *Maturitas* 1998; 29: 19-24.
 8. Stewart DE, Boydell K, Derzko C, Marshall V. Psychologic distress during the menopausal years in women attending a menopause clinic. *Int J Psychiatry Med* 1992; 22 (3): 213-20.
 9. Khan SA, Pace JE, Cox ML, Gau DW, Cox SA, Hodkinson HM. Climacteric symptoms in healthy middle-aged women. *Br J Clin Pract* 1994; 48(5): 240-2.
 10. Blumel JE, Roncagliolo ME, Gramegna G, Tacla X, Sepulveda H. Prevalencia de síntomas psíquicos y vasomotores en diferentes periodos del climaterio. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1997; 62(6): 412-8.
 11. Gramegna G, Blumel JE, Roncagliolo ME, Aracena B, Tacla X. Patrones de conducta sexual en mujeres chilenas. *Rev Med Chil.* 1998; 126: 162-68.
 12. Collins A, Landgren BM. Reproductive health, use of estrogen and experience of symptoms in perimenopausal women: a population-based study. *Maturitas* 1994; 20 (2-3): 101-11.
 13. Lock M. Menopause in cultural context. *Exp Gerontol* 1994; 29 (3-4): 307-17.
 14. Murkies AI, Lombard C, Strauss BJ, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995; 21(3): 189-95.
 15. Slaven L, Lee C. Mood and symptom reporting among middle-aged women: the relationship between menopausal status, hormone replacement therapy, and exercise participation. *Health Psychol* 1997; 16(3): 203-8.
 16. Robinson G. Cross-cultural perspectives on menopause. *J Nerv Ment Dis* 1996; 184(8): 453-8.