

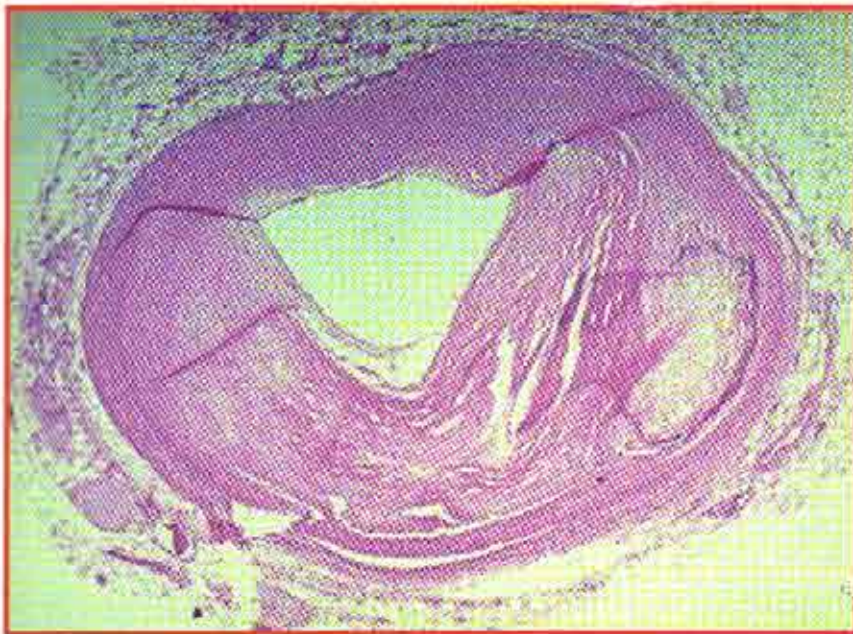


ISSN 0122-3429

VOLUMEN 7 No. 3

SEPTIEMBRE - DICIEMBRE 2001

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA



*Arteria Coronaria con placa de ateroma.*

- MENOPAUSIA AL DÍA
- HIPERLIPIDEMIA, TRH, ESTATINAS
- TRH Y SÍNTOMAS VASOMOTORES
- DIFERENCIAS DE GÉNERO EN OSTEOPOROSIS.
- CLIMATERIO Y SEXUALIDAD
- LOS EXPERTOS RESPONDEN

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Resolución Mingobierno No. 107 de 1995

**AÑO**

2001 **VOLUMEN** Volumen 7 NO. 3

**ARCHIVO**

Portada

1-Inicio

2-Tabla de contenido

3-Editorial

4-Hiperlipemia

5-Utilidad clinica

6-Menopausia al dia

7-Diferencias de genero

8-Sexualidad

9-Andropausia

10-Expertos

11-Indicaciones a los autores

**TITULO**

Portada

Inicio

Tabla de contenido

Editorial

Tratamiento de hiperlipidemia en las mujeres postmenopáusicas.

Terapia de reemplazo hormonal, estatinas o ambos

Utilidad clínica de la combinación 17- $\beta$  estradiol y acetato de norestisterona en pacientes con menopausia

Menopausia al día

Diferencias de género en los factores de riesgo para la osteoporosis.

Influencia del ejercicio físico en su prevención y tratamiento

Mas allá del climaterio... Nuestra erótica sexualidad

Andropausia: ¿Envejecimiento natural o enfermedad definida?

Los expertos responden

Indicaciones a los autores

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia

Resolución Mingobierno No. 107 de 1995

**VOLUMEN 7 - No. 3 - Año 2001**

**Tercer número - Tercer milenio**

## EDITOR - JEFE

Gustavo Gómez T.

## EDITORES ADJUNTOS

Germán Barón C. - Miguel Bueno M.

## COMITÉ CIENTÍFICO NACIONAL

Sergio A. Alvernia G.	Ginecoobstetra	Bucaramanga	William Onatra H.	Ginecoendocrino	Bogotá
Rolf Alwers	Internista	Bogotá	Héctor Jaime Posso V.	Epidemiólogo	Bogotá
Domingo Caraballo G.	Fisiólogo	Medellín	Gabriel Tovar R.	Ginecoendocrino	Bogotá
Alvaro Cuadros	Ginecólogo	Cali	Adolfo Vera D.	Cardiólogo	Cali
Israel Díaz R.	Ginecoobstetra	Barranquilla	Javier Fonseca	Gin-Epidemiólogo	Cali
Jorge León G.	Cardiólogo	Bogotá	Hoover Canaval	Ginecólogo	Cali
Néstor Raúl Martínez P.	Ginecoobstetra	Cartagena	Guillermo Llanos B.	Médico-Epidemiólogo	Cali
Hernando Matiz C.	Cardiólogo	Bogotá			

## COMITÉ CIENTÍFICO INTERNACIONAL

Juan Enrique Blummel M.		Chile	John Stevenson	Endocrinólogo	UK
Santiago Palacios G.	Ginecólogo	España	Giuseppe Rosano	Internista	Italia
Arturo Zárate T.	Internista - Endocrinólogo	México	J. Christopher Gallagher	Endocrinólogo	USA

## COMITÉ WED

Alfredo Ruiz R.	Bogotá	Miguel Bueno T.	Cali
Germán Palaciós G.	Bogotá	Gustavo Gómez T.	Cali
Arturo Zárate T.	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](mailto:asomenopausia@hotmail.com)

Página WEB: <http://www.encolombia.com/comite.htm>

E-mail del editor: [gusgomez@mafalda.univalle.edu.co](mailto: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 C, MD - Secretario

Javier Muñoz P, MD - Fiscal

Alfredo Ruiz Rivadeneira, MD - Tesorero

Gloria Stella Penagos V, MD - Vocal

Carlos E. Gómez F, MD - Vocal

**JUNTAS DIRECTIVAS DE CAPÍTULOS**

**ZONA NORTE 1**  
**CAPÍTULO DEL ATLÁNTICO**

Israel Díaz R., MD - Presidente

Eduardo De Nubila, MD - Secretario

Martha de la Hoz, MD - Tesorera

**ZONA NORTE 2**  
**CAPÍTULO DE BOLÍVAR**

Jaime Barrios A., MD - Presidente

Julio Faciolince C., - Vicepresidente

Alvaro Monterrosa C., - Tesorero

**ZONA SUR 1**  
**CAPÍTULO VALLE DEL CAUCA**

Alvaro Cuadros, MD - Presidente

Libardo Bravo S., MD - Secretario

Hoover Canaval H., MD - Tesorero

**ZONA SUR 2**  
**CAPÍTULO DE NARIÑO**

Andrés Ricaurte, MD - Presidente

Rigoberto Dávila, MD - Vicepresidente

Lidia Miranda, Enf. - Secretaria

Gabriel Paz, MD - Tesorero

Mauricio Caicedo, MD - Fiscal

Víctor Suárez, MD - Vocal

**CAPÍTULO EJE CAFETERO**

Martha I. Acevedo P., MD - Presidenta

Luis H. García O., Vicepresidente

Sonia Amparo Daza P., MD - Secretaria

Juan D. Villegas E., MD - Tesorero

**ZONA ORIENTE 1**  
**CAPÍTULO NORTE DE SANTANDER**

Carlos E. Gómez F., MD - Presidente

Gerardo Ramírez ., 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, MD - Presidenta

Claudia Santarelli F. ,MD - Vicepresidenta

Irma Moreno H., Enf. - Secretaria

Luisa de la Cruz S., MD - Tesorera

Sergio Alvernia G., MD - fiscal

Hermes Jaimes C., MD - 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

Angela María Alviar F., MD - Secretaria

Gabriel Acuña D., MD - Tesorero

Germán Tovar R., MD - Fiscal

# CONTENIDO

---

## **EDITORIAL**

Miguel Bueno M., Editor Adjunto

## **ARTÍCULOS ORIGINALES**

**Tratamiento de hiperlipidemia en las mujeres postmenopáusicas.**

**Terapia de reemplazo hormonal, estatinas o ambos**

Giuseppe MC, Rosano; Massmo Fini, MD; Daniella Onorati, MD; Giuseppe Mercurio

---

## **TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN**

**Utilidad clínica de la combinación 17-b estradiol y acetato de norestisterona en pacientes con menopausia**

Gustavo Gómez, Luz Stella Gómez, Javier Fonseca

---

## **MENOPAUSIA AL DÍA**

**El uso de TRE reduce el riesgo de cataratas**

Worzala K, Hiller R, Sperduto RD, et al.

El uso de estradiol transdérmico mejora los trastornos depresivos en mujeres perimenopáusicas

De Novaes Soares C., Almeida OP, Joffe H, Cohen LS

**Niveles altos de colesterol HDL protegen contra el accidente cerebro-vascular (ACV) en ancianos, negros, blancos e hispanos**

Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, et al.

**La densidad mamaria a la manografía se afecta más por TRH oral que por la TRE oral o transdérmica.**

Lundstrom E, Wilczek B, Von Palffy Z, Soderqvist G, Von Schoultz B.

**La TRH a largo plazo reduce significativamente el riesgo de eventos coronarios recurrentes.**

Grodstein F, Manson JE, Stampfer JM

**La TRH incrementa la incontinencia urinaria**

Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, et al

**Pérdida ósea importante asociada a menopausia inducida por quimioterapia**

Shapiro CL, Manola J, Leboff M.

**TRE/TRH disminuyen los niveles de hemoglobina glicosilada en mujeres con diabetes mellitus tipo 2.**

Ferrara A, Karter AJ, Ackerson LM, et al.

**La hipertensión sistólica y el colesterol alto aumentan el riesgo de Enfermedad de Alzheimer (EA)**

Kipiveltto M, Helkala E, Laakso MP, et al

La soya mejora la presión arterial y los niveles de lípidos pero no tiene efecto sobre la función vascular.

Teede HJ, Dalais FS, Kotsopoulos D, et al.

**Dosis bajas de estrógenos e intervalos más prolongados de progestinas no comprometen la seguridad y eficacia de la terapia de reemplazo hormonal (TRH)**

Ettinger B, Pressman A, Van Gessel A.

**Los niveles de microalbuminuria, un marcador de riesgo cardiovascular que aumentan con la terapia estrogénica**

Moster TBM, Janssen WMT, De Jong PE, et al.

**La TRH aumentan la densidad mineral ósea (DMO) en la mujer adulta mayor.**

Villarreal DT, Binder EF, William DB, et al

**Los estrógenos mejoran algunas funciones cognitivas en mujeres con enfermedad de Alzheimer.**

Asthana S, Baker LD, Craft S, et al.

**TRE y TRH mejoran las medidas de la piel envejecida**

Sator P-G Schmidt JB, Sator MO, et al.

**La TRH modera la presión sanguínea en mujeres postmenopáusicas**

Scuteri A, Bos AJG, Brant LJ, et al.

**La diferencia en mortalidad por enfermedad cardio-coronaria está más relacionada con el medio ambiente que con los estrógenos**

Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD.

**La deficiencia de vitamina D en las mujeres postmenopáusicas, es otro factor de riesgo de osteoporosis.**

Mezquita-Raya P, Muñoz-Torres M, Lina JDD, et al.

**CONTRIBUCIONES ORIGINALES**

**Diferencias de género en los factores de riesgo para la osteoporosis.**

**Influencia del ejercicio físico en su prevención y tratamiento.**

Edgar Cortés Reyes, Astrid T, Bermúdez C, Sandra J, Ortiz G.

**Mas allá del climaterio... Nuestra erótica sexualidad**

Elizabeth Gutiérrez F.

---

**TRABAJO DE REVISIÓN**

**Andropausia: ¿Envejecimiento natural o enfermedad definida?**

Juan Fernando Uribe Arcila

---

**LOS EXPERTOS RESPONDEN SERM**

Luis Danker, Juan José Haller

---

**INDICACIONES A LOS AUTORES**

## EDITORIAL

**H**ace pocos días se realizó en Bogotá el Primer Congreso Nacional de Osteoporosis, organizado por la Asociación Colombiana de Osteología y Metabolismo Óseo (ACOMM)

Este Congreso, histórico por ser el primero en su género a nivel nacional y por incluir en su marco un Consenso sobre diagnóstico y manejo de la osteoporosis, presentó en forma amplia y bajo un esquema de discusión y análisis muy adecuado, los principales aspectos relacionados con esta entidad y se comprometió con la publicación y amplia difusión de sus conclusiones.

El desarrollo de tal consenso representa por sí mismo un gran reto y un firme compromiso para el análisis objetivo de las diversas realidades inherentes al conocimiento de la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento de la menopausia en general y de la osteoporosis en particular, en nuestro medio.

En principio, es fundamental lograr la colaboración del sector oficial y de las sociedades científicas afines al tema, para la realización de un estudio colombiano de prevalencia de osteoporosis. Este estudio, sería la base para el análisis de los diferentes aspectos relacionados con los programas de promoción y prevención de esta enfermedad en nuestro país.

Igualmente, adquieren la condición de un gran reto las conclusiones basadas en la discusión por parte de los expertos y las recomendaciones que finalmente hará el jurado previamente nominado para ello.

El estudio de los diversos aspectos mencionados, de acuerdo con los datos basados en la evidencia, habrá de servir para establecer más claramente las pautas relativas al diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en nuestro país. Aspectos como la permanencia del método DEXA como patrón de oro para medir masa ósea, la utilidad de los marcadores bioquímicos de reabsorción y de formación ósea o la necesidad de establecer nuevos métodos de diagnóstico representan paradigmas a considerar y plantean un reto importante para los ponentes y jueces del consenso.

De igual manera, deberá definirse la validez cada vez más cambiante de los diversos esquemas terapéuticos, ajustándolos según el perfil farmacodinámico de cada producto y el perfil clínico de cada paciente.

Sólo así podrá establecerse un adecuado balance de la relación riesgo/costo/beneficio para las pacientes, teniendo siempre como marco de referencia el propósito final de la prevención de las fracturas y el logro de una mejor calidad de vida.

Los retos para el consenso son aún más comprometedores si se considera que su propósito fundamental será el diseño de guías de aplicación práctica para los médicos, para los pacientes y para los grupos interdisciplinarios a cargo de la atención de mujeres y hombres expuestos al riesgo de osteoporosis y de fracturas.

Felicitemos a los organizadores del congreso y del consenso y estamos seguros de que las conclusiones y recomendaciones del consenso darán respuestas acertadas para las exigencias de los retos planteados.

**Miguel Bueno Montaña, MD**  
Editor Adjunto

# Tratamiento de hiperlipidemia en las mujeres postmenopáusicas. Terapia de reemplazo hormonal, estatinas o ambos

---

\*Giuseppe M. C. Rosano; Massimo Fini, MD; Daniella Onorati, MD;

## RESUMEN

La menopausia está asociada con un incremento en el colesterol total y con cambios desfavorables en el perfil lipídico. El incremento del colesterol total en el plasma, está asociado con una disminución del colesterol HDL, el cual es un predictor importante de eventos cardíacos en las mujeres y con un incremento de los niveles plasmáticos de colesterol LDL y de la lipoproteína aterogénica (a), Lp(a).

Varios estudios han mostrado que la administración oral de estrógenos y estrógenos-progestina como TRH, tienen efecto benéfico sobre el perfil lipídico, reduciendo el colesterol total, el colesterol LDL y la Lp(a) e incrementando el colesterol HDL. Aunque esos efectos pueden ser importantes en la programación de prevención primaria, no es claro su efecto en la reducción de eventos cardiovasculares en mujeres con enfermedad arterial coronaria ya establecida. Por otra parte el uso de estatinas para bajar los lípidos ha demostrado ser efectivo en reducir los eventos cardiovasculares en mujeres, cuando se programa para prevención secundaria, mientras hay dudas de su uso en prevención primaria de mujeres posmenopáusicas con hipercolesterolemia leve-moderada.

Indudablemente es el único estudio que ha demostrado efecto cardioprotector de esas drogas en mujeres posmenopáusicas hipercolesterolémicas; también encontraron que las estatinas no son una terapia costo-efectiva en aquellos pacientes con riesgo cardiovascular bajo o moderado. La terapia de reemplazo hormonal y las estatinas tienen un efecto diferente sobre el perfil lipídico de mujeres menopáusicas, siendo las estatinas más efectivas en reducir el colesterol total y el LDL, sin afectar la Lp(a) la cual es significativamente reducida sólo por las hormonas ováricas. Datos recientes parecen sugerir que la combinación de estatinas y TRH oral, es más efectiva que uno de los dos tratamientos, en mejorar el perfil lipídico de las mujeres posmenopáusicas hipercolesterolémicas.

Al presente la terapia con estatinas representa el tratamiento de elección para mujeres hipercolesterolémicas con enfermedad arterial coronaria establecida mientras la TRH podría ser considerada como el tratamiento de primera línea para las mujeres hipercolesterolémicas posmenopáusicas.

En las mujeres que no se reduzca el colesterol por una terapia individual con estatina o TRH, la asociación de ambos medicamentos es el tratamiento de elección.

## ABSTRACT

Menopause is associated with an increase in total cholesterol and with unfavourable changes in lipid profile. In fact the increase in total plasma cholesterol is associated with a decrease of HDL - cholesterol, which is an important predictor of cardiac events in women, and with an increase in the plasma levels of LDL - cholesterol and the atherogenic Lp(a).



Several studies have shown the oral administration of estrogen and estrogen-progestin replacement therapy has beneficial effect upon lipid profile reducing total and LDL cholesterol and Lp(a) and increasing HDL cholesterol. Although these effects may be of importance in the setting of primary prevention it is not clear whether hormone replacement therapy is effective in reducing cardiovascular events in women with established coronary artery disease. On the other hand, lipid lowering therapy with statins has been shown effective in reducing cardiovascular events in women in the setting of secondary prevention while doubts exist on its use for primary prevention of post-menopausal women with mild - moderate hypercholesterolemia. Indeed, the only study which showed a cardioprotective effect of these drugs in post-menopausal hypercholesterolemic women also found that statin therapy is not cost-effective in those patients with low or moderate cardiovascular risk. Hormone replacement therapy and statins have a different effect on the lipid profile of menopausal women with statins more effective in reducing total and LDL cholesterol but not affecting Lp(a) which is significantly reduced only by ovarian hormones. Recent data seem to suggest that combination therapy with oral hormone replacement and statins is more effective than either of the two treatments in improving lipid profile of hypercholesterolemic post - menopausal women.

Therefore at the present statin therapy represents the treatment of choice for hypercholesterolemic women with established coronary artery disease while hormone replacement therapy should be considered as the first line treatment for menopausal hypercholesterolemia. In women whose cholesterol cannot be significantly reduced by a single therapy with either statins or hormone replacement therapy association therapy seem to be the treatment of choice.

## Introducción

Debido al incremento de la expectativa de vida en las mujeres, cerca de un tercio de la vida la pasa en estado de menopausia. A consecuencia de lo anterior los países industrializados están enfrentando un aumento de la población de mujeres posmenopáusicas con un aumento concomitante de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y osteoporosis, las cuales son dependientes de la deficiencia estrogénica.

El cese de la función ovárica en mujeres menopáusicas lleva a una reducción de los niveles de esteroides sexuales con implicaciones metabólicas y fisiopatológicas importantes que afectan diferentes órganos y sistemas. La deficiencia de hormonas ováricas es de particular importancia para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular por los cambios metabólicos no favorables asociados a la deficiencia de estrógenos y por la falta de protección de las hormonas ováricas sobre la pared de los vasos. La relación entre los bajos niveles de estrógenos y la enfermedad cardiovascular está apoyada por la evidencia de la baja incidencia de ECV antes de la edad de la menopausia y el incremento rápido después de esa edad, cuando la ECV y cerebro vascular se convierten en las primeras causas de muerte<sup>1</sup>. El hecho que el aumento de la incidencia de enfermedad arterial coronaria no es debido al envejecimiento, sino, estrictamente dependiente de la deficiencia estrogénica, se demuestra por el hecho de que mujeres jóvenes que se llevan a ooforectomía y no reciben TRH tienen una incidencia de enfermedad arterial coronaria comparable con la de los hombres de edad similar, y por el hecho de que a cualquier edad, las mujeres menopáusicas tienen una significativamente más alta incidencia de ECV que las mujeres premenopáusicas<sup>2</sup>.

Aunque se ha sugerido que el aumento de la incidencia de ECV después de la menopausia está relacionado con los cambios anormales en el perfil lipídico, el incremento del riesgo cardiovascular de las mujeres posmenopáusicas podría ser considerado de origen multifactorial. Después de la menopausia los factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria ya presentes en pacientes a riesgo, se agravan y se tornan manifiestos. Por lo tanto el aumento del riesgo cardiovascular, está relacionado no solamente con el agravamiento de los factores de riesgo, sino también con la falta de cardioprotección derivada de los efectos no favorables de los factores de riesgo.

## Menopausia y perfil lipídico

La menopausia está asociada con un perfil lipídico más aterogénico comparado con el estado premenopáusico. Como lo muestra el estudio PROCAM3, en las mujeres después de los 50 años ocurren cambios significativos en el perfil de lipoproteínas, mientras en el hombre esos cambios tienden a ser más temprano en la vida. Varios estudios cruzados y prospectivos han mostrado que la menopausia está asociada con un incremento en los niveles plasmáticos de colesterol total y triglicéridos<sup>4-5</sup>. El aumento en colesterol total observado después de la menopausia, es atribuido principalmente a un aumento en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) al tiempo que el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) tiende a disminuir<sup>4-6</sup>. La falta de estrógenos en la menopausia causa no solamente un aumento del colesterol total y los LDL-c del plasma, sino que incrementa la oxidación de LDL-c dentro de las paredes de los vasos y aumenta hasta 5 veces los niveles plasmáticos de Lp(a).

La relación entre los cambios del perfil lipídico y la de-

ficiencia de hormonas ováricas en las mujeres menopáusicas se comprueba por la pronta reducción del colesterol total, LDL-c y Lp(a) después de la suplementación estrogénica<sup>7-8</sup>. Los efectos benéficos de los estrógenos sobre el metabolismo del colesterol no se limitan sólo al mantenimiento de un perfil lipídico menos aterogénico sino también relacionado con la inhibición de la oxidación del LDL-c y la penetración de éste en los vasos. La protección obtenida con las hormonas ováricas contra el efecto aterogénico de los lípidos en el interior de los vasos, se demuestra también por el hecho de que entre pacientes con hipercolesterolemia familiar, las mujeres están protegidas hasta la menopausia del desarrollo de enfermedad arterial coronaria, mientras más de 50% de los hombres tienen síntomas de enfermedad arterial coronaria a la edad de 509.

## **Efecto de los Estrógenos sobre el Metabolismo de los Lípidos**

La terapia de reemplazo estrogénica induce una disminución del colesterol total y un aumento del HDL-c, particularmente HDL2 y una disminución en LDL-c y Lp(a) en las mujeres posmenopáusicas<sup>10-11</sup>. El efecto de HDL-c y LDL-c ha sido confiable y uniformemente mostrado solamente con la administración oral de estradiol y estrógenos equinos conjugados (ECE)-<sup>11-12</sup>. La suplementación con estradiol transdérmico y percutáneo tiene menos impacto sobre el metabolismo de HDL-c y LDL-c. Además, el resultado de estudios sobre el efecto de la terapia estrogénica de reemplazo transdérmica sobre el perfil lipídico de mujeres menopáusicas ha mostrado a menudo, resultados conflictivos. Los mecanismos a través de los cuales los estrógenos elevan HDL-c son la inhibición de la lipasa hepática, la enzima que degrada HDL-c, la estimulación de producción de HDL-c y la síntesis de apolipoproteína A-<sup>113</sup>. Se ha especulado que el efecto de la suplementación estrogénica sobre el metabolismo de HDL puede ser dependiente de la estimulación de la remoción de colesterol de la circulación sistémica dando como resultado un aumento del transporte reverso del colesterol. La reducción en LDL-c es dependiente de efectos hepáticos y extrahepáticos. Los estrógenos aumentan la captación de lipoproteínas de muy baja densidad por el hígado, y aumentan la velocidad de remoción de LDL-c del plasma a través de un mecanismo de "up regulation" de los receptores de LDL-c en el hígado y en los tejidos periféricos<sup>14</sup>. Debido a su marcada acción hepática, los estrógenos orales pueden causar un aumento de los niveles de triglicéridos plasmáticos<sup>15</sup>. Este efecto se atribuye a un aumento de la producción de VLDL y a un aumento en la sensibilidad de insulina, la cual a su vez, puede favorecer la producción de triglicéridos a partir de los carbohidratos y ácidos grasos libres. Aunque el efecto de la administración oral de estrógenos sobre los triglicéridos plasmáticos es bastante consistente en los estudios que evalúan el metabolismo de los lípidos, algunos estudios han indicado que la suplementación oral de estrógenos no aumenta los

niveles de triglicéridos. Es posible que los efectos de la administración oral de estrógenos no sea similar y puede diferir de acuerdo a las características del paciente y a las moléculas de estrógenos. La terapia de reemplazo hormonal oral y transdérmica reduce la Lp(a) un importante conocido factor de riesgo cardiovascular<sup>16</sup>. Aunque la terapia de reemplazo hormonal tiene efectos benéficos sobre el perfil lipídico de las mujeres menopáusicas, sin embargo pueden existir diferencias entre diferentes preparaciones estrogénicas y vías de administración. El efecto global de la suplementación estrogénica es un cambio hacia un perfil menos aterogénico. Por demás, estudios recientes han mostrado que la suplementación estrogénica está asociada con una reducción de la oxidación de LDL-c y la captación de LDL-c por la placa ateromatosa<sup>17</sup>. Los efectos de la terapia de reemplazo estrogénica sobre el metabolismo de los lípidos, puede ser importante para explicar la baja incidencia de aterosclerosis coronaria en mujeres premenopáusicas y en aquellas postmenopáusicas que toman terapia de reemplazo hormonal.

## **Efecto de las progestinas sobre el metabolismo de los lípidos**

Igual que los estrógenos, las progestinas también afectan el perfil lipídico, pero en contraste con los estrógenos, las progestinas inducen la actividad de la lipasa hepática, aumentando la degradación de HDL-c<sup>18</sup>. Aunque este efecto parece estar relacionado con la dosis y la potencia androgénica de la progestina, la adición de progestinas a los estrógenos tiende a atenuar el aumento de HDL-c y la disminución de LDL-c obtenido con la terapia de reemplazo estrogénico. El efecto de las progestinas sobre el perfil bioquímico está estrictamente relacionado a su estructura bioquímica, dosis y régimen de administración. Las progestinas con efecto progestacional puro no alteran el metabolismo lipídico, +++<sup>19</sup> nortestosterona derivados HDL-c +++, mientras que los derivados de 17a hidroxiprogesterona tienen poco efecto y la progesterona natural no tiene efecto sobre los cambios benéficos inducidos por los estrógenos en los lípidos plasmáticos.

El estudio PEPI es un estudio a larga escala y largo tiempo que compara los efectos de diferentes regímenes sobre la presión sanguínea y parámetros metabólicos en mujeres sanas<sup>19</sup>. Este estudio a 3 años, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, compara los efectos de placebo; estrógenos equinos conjugados (0.625 mg/día, estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona (10 mg por 10 días / mes); estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg/día); estrógenos equinos conjugados más medroxiprogesterona micronizada (200 mg/día por 12 días /mes), sobre el perfil lipídico en mujeres posmenopáusicas sanas. El estudio incluye 875 mujeres postmenopáusicas y el objetivo primario del estudio fue establecer la diferencia entre el placebo y los tratamientos factores de riesgo en enfermedad cardíaca, seleccionados.

Basalmente, las mujeres tenían perfil lipídico normal con un valor promedio de HDL-c de 63 mg/dl, un valor de LDL-c de 140 mg/dl; triglicéridos y colesterol total en promedio 104 y 224 mg/dl respectivamente.

Los cambios en los niveles de HDL-c parecen diferir levemente entre los grupos de tratamiento, pero todos fueron significativamente mayores que en el grupo placebo. El incremento más grande fue producido por los estrógenos solos, mientras la adición de progestágenos reduce el incremento en HDL-c. Sin embargo, el impacto clínico de los diferentes progestágenos sobre el efecto benéfico de los estrógenos, es trivial. Los cambios observados entre los diferentes regímenes de progestágenos en el estudio PEPI está en el rango de 2 mg/dl, lo cual aunque puede ser significativo entre esquemas, no tiene valor clínico. Además nunca se ha probado que en mujeres normocolesterolémicas con HDL-c normal y LDL-c bajo, como las que se incluyen en el estudio PEPI, un incremento en HDL-c reduzca la morbilidad o mortalidad cardiovascular.

Estudiando el efecto de las progestinas sobre LDL-c, en el estudio PEPI, los ECE solos y cada régimen de ECE más progesterona, disminuyen de manera similar el LDL-c, comparado con placebo. Finalmente, los niveles de triglicéridos fueron similarmente elevados en cada uno de los grupos de tratamiento oscilando entre 11.4 y 13.7 mg/dl comparados con placebo. Como se mencionó para los cambios en HDL-c la relevancia clínica de los cambios entre los diferentes regímenes de tratamiento encontrados en el estudio PEPI, es de pobre efecto clínico. Por ejemplo, la disminución de los niveles de colesterol en pacientes normocolesterolémicos sin enfermedad cardiovascular, nunca han mostrado reducir el riesgo cardiovascular, mientras el efecto sobre LDL-c puede ser de relevancia.

Un incremento de 12 mg/dl en triglicéridos en mujeres con previos niveles de triglicéridos normales, no causa hipertrigliceridemia o cambios significantes en los perfiles de coagulación. Aunque se pueden detectar pequeñas diferencias entre los diferentes esquemas de tratamiento, el impacto metabólico y su relevancia clínica de los diferentes progestágenos debe ser considerado similar.

## **Terapia de disminución de lípidos en las mujeres**

Los estudios con drogas que bajan los lípidos han mostrado que reduciendo los niveles de colesterol mejora la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Grandes estudios realizados con estatinas al principio de los años 90 han mostrado que esas drogas reducen eventos cardiovasculares en prevención secundaria en ambos sexos<sup>20</sup>. Sin embargo las mujeres han sido a menudo excluidas de trabajos clínicos que evalúan el efecto de las drogas supresoras de lípidos. En 1991

el Instituto Nacional de Salud informó que aun cuando se incluían, las mujeres estaban pobremente representadas en los trabajos clínicos, para obtener resultados relevantes en la práctica clínica.

La indicación de la terapia para disminuir los lípidos en el establecimiento de la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en mujeres, es controversial principalmente por la falta de datos que soporten esta indicación. Estudios recientes evaluando el efecto de las estatinas en la prevención primaria se han hecho principalmente en cohortes masculinas o incluyendo muy pocas mujeres, para obtener resultados de valor clínico cuando se evalúan por sexo<sup>22</sup>. El estudio AFCAPS/T exCAPS fue el primer estudio de prevención primaria incluyendo una muestra proporcional de mujeres que permite estudiar el efecto de la terapia de disminución de lípidos en mujeres hipercolesterolémicas. Entre 6.605 pacientes aleatorizados, 997 fueron mujeres, el estudio mostró que lovastatina significativamente reduce eventos cardiovasculares en hombres y mujeres<sup>23</sup>. Aunque efectiva en la disminución de eventos cardiovasculares, en este estudio no hubo relación costo efectividad en la mayoría de las mujeres puesto que mujeres de bajo riesgo, aprovechan menos que hombres de bajo riesgo. Estos hallazgos respaldan las dudas acerca del uso de disminución de lípidos para prevención primaria en mujeres hipercolesterolémicas de bajo riesgo.

La situación es diferente para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular en mujeres. Varios estudios prospectivos aleatorizados han mostrado que la terapia con estatinas reduce significativamente los eventos cardiovasculares en mujeres. El estudio 4S fue el primer estudio de intervención que incluyó un número significativo de mujeres que permite hacer un estudio estadístico separado (de los hombres)<sup>20</sup>. En este estudio, la simvastatina reduce la necesidad de revascularización en 49% en mujeres y 41% en hombres y la ocurrencia de eventos cardíacos mayores en una extensión similar en ambos sexos. Un metaanálisis del estudio 4S y otros estudios de prevención secundaria, sugieren que la terapia reductora de lípidos puede reducir los eventos cardíacos en un 64% en mujeres con enfermedad arterial coronaria<sup>24</sup>. En el estudio CARE, mujeres con enfermedad cardiovascular aprovechan más que su contraparte masculina, del tratamiento con estatinas. La presencia de eventos cardíacos mayores fue reducida por pravastatin en un 46% en mujeres y 20% en hombres<sup>25</sup>. Resultados similares se han obtenido en el estudio LIPID confirmando la importancia de la terapia con estatinas en mujeres con enfermedad arterial coronaria<sup>26</sup>.

Evidencia posterior sobre el efecto protector de las drogas que disminuyen los lípidos en mujeres hipercolesterolémicas se ha demostrado por estudios de regresión de arteriosclerosis. El estudio UCSF-SCOR realizado en pacientes con hipercolesterolemia familiar, mostró que la terapia de disminución de lípidos causa una significativa reducción de

arteriosclerosis en mujeres y hombres<sup>27</sup>. De forma similar en el estudio CCAIT, lovastatina disminuyó la progresión de arteriosclerosis coronaria en mujeres<sup>28</sup> y la pravastatina redujo la progresión de arteriosclerosis carotídea en mujeres incluidas en el estudio CAIUS<sup>29</sup>.

Por consiguiente, en la actualidad hay suficientes datos que respaldan la terapia de estatinas sólo para prevención secundaria de enfermedad cardiovascular en mujeres, mientras que el uso de estatinas en prevención primaria sólo está indicada en pacientes de alto riesgo con hipercolesterolemia severa.

### Terapia de reducción de lípidos, terapia de reemplazo hormonal o ambas, para mujeres hipercolesterolémicas

En años recientes se ha puesto mucha atención a la asociación de terapia reductora de lípidos y terapia de reemplazo hormonal para el tratamiento de la hiperlipidemia en las mujeres menopáusicas (figura 1). La combinación de las dos terapias parece ser más efectiva en la reducción de colesterol y triglicéridos en mujeres dislipidémicas que cada una por separado. Varios estudios han evaluado el efecto de la TRE y estatinas en mujeres hipercolesterolémicas. Darling y col. y Sbarouni y col. compararon el efecto de simvastatina y TRH con estrógenos conjugados equinos 0.625 mg diarios y acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg diarios en mujeres menopáusicas hipercolesterolémicas y encontraron que la simvastatina fue más efectiva en reducir el colesterol total y

LDL-c y no tenía efecto sobre Lp(a), la cual fue reducida casi en un 30% por la TRH<sup>30-31</sup>. Figura 2.

Davidson y col. compararon el efecto de la TRE con ECE 0.625 mg/día, pravastatina 20 mg/día y estrógenos mas pravastatina en mujeres posmenopáusicas hipercolesterolémicas, encontrando que la TRE era tan efectiva como la pravastatina en aumentar HDL-c, mientras fue menos efectiva en reducir LDL-c<sup>32</sup>. Por otra parte, la combinación de TRE con ECE y pravastatina fue más efectiva que la pravastatina sola en reducir colesterol total, LDL-c y triglicéridos. Este último efecto es de particular importancia, puesto que, como se mencionó, los estrógenos orales solos pueden inducir un leve aumento de los triglicéridos. Hallazgos similares han sido reportados recientemente por Fak y col. evaluando el efecto de la simvastatina sola o en combinación con ECE en mujeres hipercolesterolémicas<sup>33</sup>. Herrinton y col. han evaluado el efecto de la pravastatina, TRH oral con ECE y AMP 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; por su parte la TRH fue más efectiva en restaurar la función endotelial, pero la combinación fue más efectiva que las dos terapias individuales en bajar el colesterol plasmático y el LDL-c e incrementar el HDL-c y en mejorar la función endotelial<sup>34</sup>

De los anteriores estudios parece claro que la terapia combinada con estrógenos orales (solos o en asociación con progestinas) y estatinas es la terapia más efectiva para el tratamiento de las mujeres menopáusicas hipercolesterolémicas.

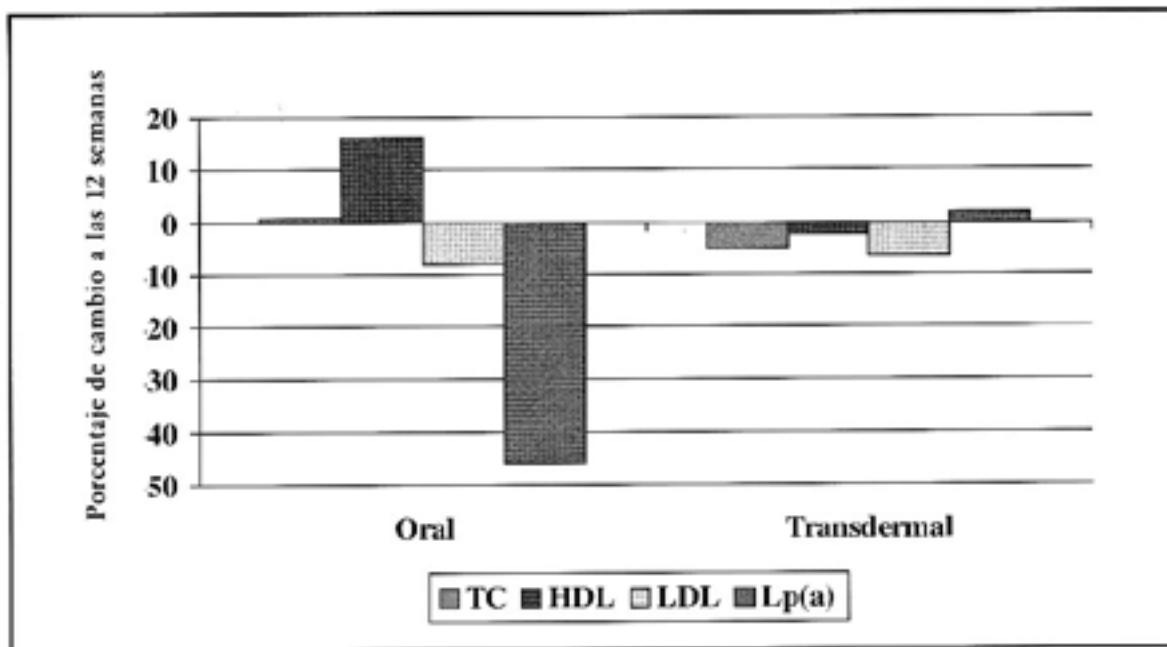


Figura 1. Efecto de la TRH sobre los lípidos<sup>37</sup>

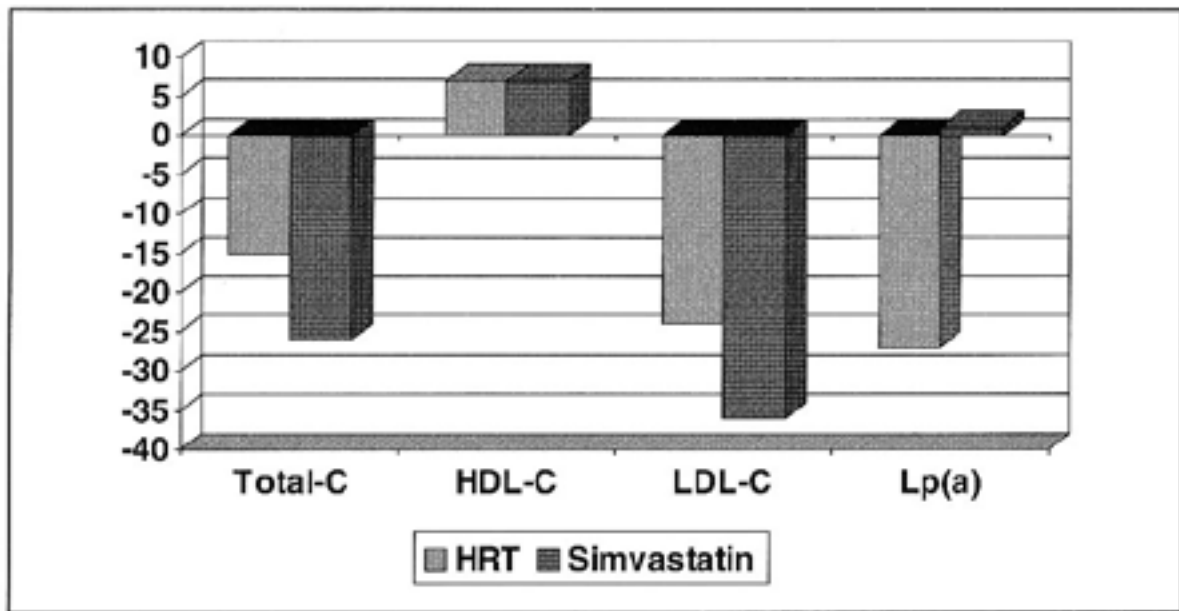


Figura 2. Porcentaje de cambio sobre la línea de base<sup>30</sup>

## Tratamiento de la hiperlipidemia en las mujeres

Puesto que las mujeres se consideran estar a un menor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular que los hombres, el enfoque del tratamiento del colesterol y los triglicéridos elevados, es diferente en los dos sexos, aunque no hay evidencia que las drogas reductoras de lípidos, tengan acción diferente en los dos sexos. El estudio EXCEL (Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin) el cual incluye más de 7.000 mujeres, ha mostrado que lovastatina es efectiva tanto en mujeres como en hombres, pero que la terapia con estatinas reduce LDL-c más efectivamente en mujeres más viejas que más jóvenes<sup>35</sup>. Datos recientes han mostrado que mujeres hiperlipidémicas son tratadas menos agresivamente que los hombres y que los niveles deseables de colesterol se alcanzan menos frecuentemente en mujeres que en hombres<sup>35</sup>. El estudio HERS ha mostrado recientemente que aún mujeres con enfermedad arterial coronaria establecida no han sido tratadas adecuadamente para llevar el colesterol a nivel deseable<sup>36</sup>.

La indicación de terapia reductora de lípidos en las mujeres depende no solamente de los niveles de colesterol sino también del estatus de la menopausia y de la presencia de factores asociados que puedan aumentar el riesgo cardiovascular en general. Debido al efecto protector de los estrógenos durante la vida fértil, sobre la incorporación del colesterol dentro de las paredes de los vasos, los valores de referencia de colesterol son diferentes antes y después de la menopausia.

Indudablemente en las mujeres premenopáusicas sin otros factores de riesgo asociados, niveles de colesterol de 220 mg/dl se consideran aceptables. Niveles de colesterol entre 220 -250 mg/dl en mujeres premenopáusicas necesitan ser tratados solamente si hay factores de riesgo asociados que incrementan el riesgo en más de 20% en 10 años. En mujeres posmenopáusicas, la estrategia de tratamiento para reducir el colesterol necesita ser similar a la adoptada en los hombres.

Mujeres hipercolesterolémicas premenopáusicas, deben ser tratadas con estatinas. En esas mujeres, la menopausia inducirá cambios desfavorables en su perfil lipídico, lo cual puede ser manejado con la adición de TRH oral. Para mujeres que desarrollan la hipercolesterolemia después de la menopausia, la primera línea de tratamiento es la TRH, y si no se consiguen los objetivos con ésta, se puede asociar con estatinas. En las mujeres menopáusicas con colesterol y triglicéridos elevados la asociación de TRH con estatinas parece ser la mejor opción.

## Conclusiones

En conclusión, la menopausia se asocia con cambios desfavorables en el perfil de los lípidos lo cual en la mayoría de los casos puede ser tratado con terapia de reemplazo hormonal, lo cual es más costo efectivo que la terapia con estatinas en el establecimiento de la prevención primaria. En mujeres con hipercolesterolemia severa o en aquellas con enfermedad arterial establecida, la combinación de TRH con estatinas parece ser la mejor opción terapéutica.

## Bibliografia

1. Mosca L., Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women: a statement for health care professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96: 2468-2482.
2. Wuest JH, Dry TJ, Edwards JE. The degree of coronary atherosclerosis in bilateral oophorectomized women. *Circulation* 1953; 7: 801-808.
3. Assmann G, Schulte H. The importance of triglycerides: results from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. *Eur J Epidemiol* 1992; 8(suppl 1): 99-103.
4. De Aloysio D, Gambacciani M, Meschia M et al. The effect of menopause on blood lipid and lipoprotein levels. *Atherosclerosis* 1999; 147: 147-153.
5. Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1990; 12: 321-331.
6. Pansini F, Bonaccorsi G, Campobasso C, et al. Influence of spontaneous and surgical menopause on atherogenic metabolic risk. *Maturitas* 1993; 17: 181-190.
7. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325: 1196-1204.
8. Soma M, Fumagalli R, Paoletti R, et al. Plasma Lp(a) concentration after estrogen and progestagen in postmenopausal women. *Lancet* 1991; 331: 612.
9. Libby P. Disorders of the cardiovascular system \_ Section 4 \_ Vascular Disease \_ 242 Atherosclerosis in Fauci, Braunwald, Isselbacher, Wilson, Martin, Kasper, Hauser, Longo (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine Part Eight*.
10. Tikkanen M, Nikkala EA, Kuusi T, Sipinen S. High density lipoprotein-2 and hepatic lipase: reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel. *J Clin Endocrinol Metabol* 1982; 54: 1113 - 1117.
11. Tikkanen MJ. Mechanisms of cardiovascular protection by postmenopausal hormone replacement therapy. *Cardiovasc Risk Factors* 1993; 3: 138-143.
12. Koh K, Cardillo C, Bui MN, et al. Vascular effects of estrogens and cholesterol-lowering therapies in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Circulation* 1999; 99(3): 354-360.
13. Srivastava Rak, Bauman D, Schonfeld G. In vivo regulation of LDL receptors by estrogen differs at the post-transcriptional level in rat and mouse. *Eur J Biochem* 1993; 216: 527-538.
14. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325: 1196-1204.
15. Soma M, Fumagalli R, Paoletti R, et al. Plasma Lp(a) concentration after estrogen and progestogen in postmenopausal women. *Lancet* 1991; 337: 612.
16. Sullivan JM, Van der Zwaag R, Lemp GF, et al. Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 358-363.
17. Cagnacci A, Soldani R, Carriero PI, et al. Effects of low doses of transdermal 17 $\beta$ -estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol and Met* 1992; 74: 1396-1400.
18. Krauss RM. Effects of progestational agents on serum lipids and lipoproteins. *J Reprod Med* 1982; 27: 503 -510.
19. 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.
20. The Scandinavian Simvastatin Survival Study. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1383 -1389.
21. Palca J. A \$9-billion budget for NIH. *Science* 1991; 254: 791.
22. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
23. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/ TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615 - 1622.
24. Walsh JM, Grady D. Treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 1995; 274: 1152-8.
25. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
26. Byington RP, Jukema JW, Salonen JT, Pitt B, Bruschke AV, Hoen H, Furberg CD, Mancini GB. Reduction in

- cardiovascular events during pravastatin therapy. Pooled analysis of clinical events of the Pravastatin Atherosclerosis Intervention Program. *Circulation* 1995; 92: 2419-25.
27. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, Phillips NR, Diehl JC, Havel RJ. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990; 264: 3007-12.
28. Waters D, Higginson L, Gladstone P, Bocuzzi SJ, Cook T, Lesperance J. Effects of cholesterol lowering on the progression of coronary atherosclerosis in women. A Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT) substudy. *Circulation* 1995; 92: 2404-10.
29. Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, Veglia F, Crepaldi G, Feruglio FS, Descovich G, Ricci G, Rubba P, Mancini M, Gallus G, Bianchi G, D'Alo G, Ventura. Pravastatin reduces carotid intima - media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis italian Ultrasound Study. *Am J Med* 1996; 101: 627-34.
30. Darling GM, Johns JA, McCioud PI, Davis SR. Estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 595-601.
31. Sbarouni E, Kyriakides 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.
32. Davidson M, Testolin LM, Maki KC, von Duvillard S, Drennan K. A comparison of estrogen replacement, pravastatin and combined treatment for the management of hypercholesterolemia in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1186-1192.
33. Fak AS, Erenus M, Tezcan H, et al. Effect of simvastatin only or in combination with continuous combined hormone replacement therapy on serum lipid levels in hypercholesterolaemic post - menopausal women. *Eur Heart J* 2000; 21: 190-197.
34. Herrington DM, Werbel BL, Riley WA, Pusser BE, Morgan TM. Individual and combined effects of estrogen/progestin therapy and lovastatin on lipids and flow-mediated vasodilation in postmenopausal women with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Jun; 33(7): 2030-7.
35. LaRosa JC. Cholesterol management in women and the elderly. *J Intern Med*. 1997; 241: 307-16.
36. Schroft HG, Bittner V, Vittinghoff E, Herrington DM, Hulley S for the HERS Research Group. Adherence to National Cholesterol Education Program treatment goals in postmenopausal women with heart disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *JAMA* 1997; 277: 1281 - 1286.
37. Venkavaata et al. *Circulation* 2000; 102: 2687-2691.

## TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

# Utilidad clínica de la combinación 17-b estradiol y acetato de noretisterona en pacientes con menopausia

---

\*Gómez Gustavo Profesor Titular, \*\*Gómez Luz Stella Bacterióloga,

## RESUMEN

**Objetivo.** Se busca determinar la eficacia de un compuesto combinado de 2 mg de 17 beta estradiol y 1 mg de acetato de noretindrona en la sintomatología vasomotora, psicológica, del sueño y muscular en mujeres menopáusicas.

**Lugar.** Se realizó en pacientes asistentes a la clínica de menopausia del departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario del Valle y la clínica de menopausia del Centro Médico Imbanaco, como parte de un estudio multicéntrico mundial.

**Pacientes y métodos.** Se incluyeron en el estudio mujeres de al menos un año de menopausia, con útero conservado, en edades entre 45-59 años, sin medicación por lo menos 2 meses antes, en las cuales se descartó cualquier enfermedad hepática severa, cardiovascular o tumoral de mama o útero. Se determinó perfil lipídico completo de base, fosfatasa alcalina, transaminasas pirúvicas y oxaloacética, y se tomó biopsia endometrial o en su defecto, por imposibilidad técnica, se realizó medición del grosor endometrial por ecografía transvaginal. Se valoró la sintomatología vasomotora, psiconeurológica, muscular y el sueño por medio del test de Kupperman. Se repitió el test de Kupperman a 1 - 3 - 6 - 9 - 12 meses. Al final del estudio se hizo de nuevo control de lípidos, pruebas hepáticas y biopsia de endometrio.

**Resultados.** La edad, peso, talla y años de menopausia promedio al ingreso fueron de 52 años, 61.4 Kg, 158 cm y 5 años, respectivamente. El número de pacientes con niveles de colesterol y LDL normales (< 200 y <130 mg%, respectivamente) al finalizar el estudio fue mayor con respecto al ingreso con diferencias estadísticamente significativas. Todos los parámetros del índice de Kupperman presentaron mejoría estadísticamente significativa durante el transcurso de la terapia. Los efectos indeseables más frecuentes al primer control fueron sangrado vaginal de moderado a severo en 18 pacientes (55%), mastodinia 11 (33%) y cefalea 4 (12%), con disminución de todos ellos al egreso: sangrado 0 pacientes, mastodinia 2 (7%) y cefalea 2 (7%), diferencia que fue significativa en todos los casos. Al ingreso se le realizó biopsia endometrial a 21 pacientes (64%) las cuales fueron reportadas en 17 (81%) casos como atróficas, 4 (19%) proliferativas, 1 (4%) como secretora tardía y 1 como no representativa. Al egreso se realizó biopsia de endometrio a 25 pacientes de las cuales 20 (80%) fueron atróficas, 3 (12%) proliferativas, 1 (4%) como secretora tardía y 1 (4%) como no representativa. Las diferencias no fueron significativas

**Conclusiones.** Los autores concluyen que la combinación de 2 mg de 17 beta estradiol y 1 mg de acetato de noretisterona, actúa positivamente en los síntomas vasomotores, el insomnio, y los transtronos psiconeurológicos al cabo de un año de uso. El efecto secundario más frecuente es el sangrado vaginal, que se hace menos frecuente a medida que la terapia avanza y termina por desaparecer. Al final del estudio no se observan cambios significativos en la histología del endometrio.

## SUMMARY

**Objective.** It is looked for to determine the effectiveness of a compound of 2 mg of 17 beta estradiol and 1 mg of noretindrone acetate in the vasomotor symptoms and psychological, sleep related and musculature complains in menopausal women.



**Setting.** It was carried out in assisting patients to the clinic of menopause of the department of Obstetrics and Gynecology of the Hospital Universitario del Valle and the Clinic of menopause of the Centro Médico Imbanaco, like part of a multicentric world study.

**Patients and methods.** Were enrolled in the study women with at least one year of menopause, with intact uterus, in ages among 45-59 years, without medication at least 2 months before, in which it was discarded any severe liverwort, or cardiovascular illness or breast or uterus tumor. It was determined complete profile of lipids of base, alkaline fosfatase, piruvic and oxalacetic transaminases, and it was taken endometrial biopsy or in their defect, for technical impossibility, one carries out mensuration of the endometrial gross with transvaginal ultrasound. The vasomotor, psiconeurologic, musculature and sleep related symptomatology was evaluated by means of the test of Kupperman. Kupperman test was repeated at 1-3-6-9-12 months. At the end of the study it was made lipids control, hepatic tests and endometrial biopsy again.

**Results.** The average, weight, height and years of menopause to the entrance it was of 52 years, 61.4 Kg, 158 cm and 5 years, respectively. The number of patients with levels of normal cholesterol and normal LDL (< 200 and < 130 mg%, respectively) when concluding the study was bigger with regard to the entrance, with differences statistically significant. All the index parameters of Kupperman test presented improvement statistically significant during the course of the therapy. The most frequent undesirable effects to the first control were vaginal bleeding of moderate to severe in 18 patients (55%), mastodinia 11 (33%) and migraine 4 (12%), with decrease of all them at the end of the study: bled 0 patients, mastodinia 2 (7%) and migraine 2 (7%), with significant differences in all the cases. To the entrance it was

carried out endometrial biopsy to 21 patients (64%) which were reported in 17 (81%) cases like atrophic 4 (19%) proliferatives, 1 (4%) as late secretor and 1 like non representative. To the end of the study was carried out endometrial biopsy to 25 patients of those which 20 (80%) they were atrofics, 3 (12%) proliferatives, 1 (4%) as late secretor and 1 (4%) non representative. The differences were not significant.

**Conclusions.** The authors conclude that the combination of 2 mg of 17 beta estradiol and 1 mg of noretisterona acetate, acts positively in the vasomotor symptoms, the insomnia, and the psiconeurologics dysfunctions after one year of use. The most secondary effect is the vaginal bleeding that becomes less frequent and disappearing as the therapy advance. At the end of the study significant changes are not observed in the histology of the endometrium.

## Introducción

La menopausia es la etapa de la vida a partir de la última menstruación (más de 1 año en amenorrea) debido a la disminución en la función ovárica. La edad promedio de aparición es alrededor de los 50 años, con un rango que fluctúa entre los 40 a 55 años, edad que varía según el grupo étnico y otras variables individuales como paridad, estado civil, ocupación, nivel socioeconómico, estado nutricional y hábito de fumar.

La menopausia constituye un hecho fisiológico, el cual conlleva a un verdadero síndrome caracterizado por hipotesrogenismo, producto de esa pérdida gradual y progresiva de la actividad del ovario, que induce al funcionamiento inadecuado de múltiples órganos y sistemas. Este síndrome o estado de la vida se caracteriza por la aparición de varias alteraciones fisiopatológicas de manifestación cronológica variable:

A corto plazo: Síntomas vasomotores: Oleadas de calor y diaforesis. insomnio, fatiga fácil, disminución de la memoria, irritabilidad, mal genio, inestabilidad emocional, ansiedad y de-

presión. Irregularidades menstruales.

A mediano plazo: Cambios tróficos en el aparato genitourinario, dispareunia, resequedad vaginal, colpitis, disminución de la libido, resequedad de la piel y mucosas. fragilidad y pérdida del cabello, fragmentación ungüeal, aumento de peso corporal (mayor concentración de grasa).

A largo plazo: Cambios metabólicos de los lípidos, con aumento de colesterol total y del LDL, y disminución de HDL. Arterioesclerosis, angina pectoris e hipertensión, aumento en la incidencia de accidentes cerebrovasculares, osteopenia y osteoporosis, con incremento en el riesgo de sufrir fracturas y enfermedad de Alzheimer.

Dentro del manejo de este trastorno, de sus síntomas y la prevención de las alteraciones a mediano y a largo plazo se utilizan diferentes esquemas terapéuticos, basados en el uso de estrógenos mas progestágenos.

En este estudio con el objetivo de evaluar la utilidad de la combinación de 2 mg de 17b - estradiol y 1 mg de acetato

de noretisterona en pacientes sintomáticas, como también la aparición de efectos indeseables a corto plazo, se realizó el estudio en una cohorte de pacientes durante 1 año de terapia.

## Métodos

### ***Pacientes. Criterios de Inclusión y de exclusión***

Las pacientes fueron seleccionadas de las clínicas de menopausia del Centro Médico Imbanaco y del Hospital Universitario del Valle, previa aprobación del estudio de los comités de ética. El trabajo se ejecutó entre julio de 1998 hasta enero del 2000.

El estudio incluye una cohorte de pacientes posmenopáusicas quienes cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: 1. Edad entre 45 - 59 años. 2. Menopausia natural de más de un año. 3. Presencia de 1 o más síntomas vasomotores como fogajes, sudoración nocturna o palpitaciones. 4. Uno o más síntomas psicológicos tales como insomnio, pérdida de la memoria, pérdida de la confianza, ansiedad o disminución de la libido. 5. Útero presente. 6. Firma de consentimiento informado y participación voluntaria. 7. Legrado biopsia de endometrio reportado como normal (proliferativo, inactivo o atrófico) o en su defecto ecografía pélvica transvaginal con eco endometrial de 3 mm o menos.

Los criterios de exclusión fueron: 1. Embarazo 2. Citología cervical anormal 3. Hipertensión arterial 4. Historia de enfermedad hepática 5. Historia de colestasis intra hepática del embarazo 6. Drepanocitosis 7. Masas uterinas o en mama. 8. Consumo de más de 10 cigarrillos día. 9. Historia de uso de estrógenos en los 2 meses anteriores. 10. Antecedentes de enfermedad tromboembólica reciente o activa. 11. LDL > 160 mg/dl, colesterol > 240 mg/dl, triglicéridos > 500 mg/dl.

### ***Ingreso y seguimiento de las pacientes***

Una vez la paciente aceptó ser incluida en el estudio se le realizó una historia clínica completa y se le practicaron pruebas hepáticas: aspartato y alanino aminotransferasa; colesterol, triglicéridos, HDL, LDL; ecografía pélvica transvaginal y/o legrado biopsia de endometrio.

Para evaluar la severidad de los síntomas a corto plazo se utilizó el índice de Kupperman que integra 11 parámetros, como son: fogajes, cefalea, depresión, debilidad, artralgias o mialgias, vértigo, insomnio, parestesias, nerviosismo, calambres y palpitaciones los cuales se evalúan subjetivamente por parte de la paciente en una escala de 0 a 3, donde 0 representa ausencia del síntoma, 1 presencia leve, 2 moderado y 3 severo.

A cada paciente se le suministró el medicamento en un blister con 28 tabletas, cada una de ellas con 2 mg de 17β-estradiol y 1 mg de acetato de noretisterona, para tomar 1 tableta diaria por vía oral. Se realizaron 5 controles posteriores el primero al primer mes de iniciada la terapia, el segundo al tercer mes, el tercero al sexto mes, el cuarto al noveno mes y el quinto a los 12 meses. En cada control se realizó una entrevista para establecer los cambios en el índice de Kupperman, presencia de efectos indeseables, cambios en peso y tensión arterial, consumo de otros medicamentos y revisión de los blister para determinar la adherencia al tratamiento. Adicionalmente, en el último control se repitieron las pruebas hepáticas, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL y ecografía pélvica transvaginal y/o legrado biopsia de endometrio.

### ***Plan de análisis***

La información de las variables anteriormente enunciadas se recolectó en un cuestionario prediseñado para tal fin; posteriormente se digitó en una base de datos en Epi\_Info 6, la cual se exportó a Stata 6 para su análisis. Las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba T pareada y las variables categóricas mediante la prueba Chi cuadrado y la prueba de rango con signos de Wilcoxon, dependiendo si la variable se clasificaba como categórica nominal u ordinal. Se consideró como diferencia significativa un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

En la fase inicial se seleccionaron 35 pacientes de las cuales se excluyeron 2, una por no haber completado el primer ciclo y otra por irse a vivir fuera de la ciudad. De las 33 pacientes restantes, 28 (85%) permanecieron en el estudio hasta completar el quinto control. Cuatro pacientes abandonaron el estudio en el tercer control (sexto mes) sin que justificaran su retiro, una paciente se retiró después del cuarto control (noveno mes) por haber realizado un viaje al exterior. Las pacientes que se retiraron del estudio fueron incluidas en el análisis hasta su abandono.

La edad, peso, talla y años de menopausia promedio al ingreso fueron de 52 años, 61.4 Kg 158 cm y 5 años, respectivamente. Al clasificar el grupo de pacientes de acuerdo al peso, edad y años de menopausia, se aprecia como 63.6 son mayores de 50 años, 57.6% tienen historia de menos de 5 años de menopausia y 57.6% pesan menos de 60 Kg (Tabla 1).

Durante la permanencia de las pacientes en el estudio no se presentaron diferencias significativas con relación a la tensión arterial (gráfica 1).

Los niveles de colesterol, triglicéridos, HDL y LDL se dividieron cada uno en dos estratos de acuerdo a los valores reportados por el laboratorio como normales. El número de

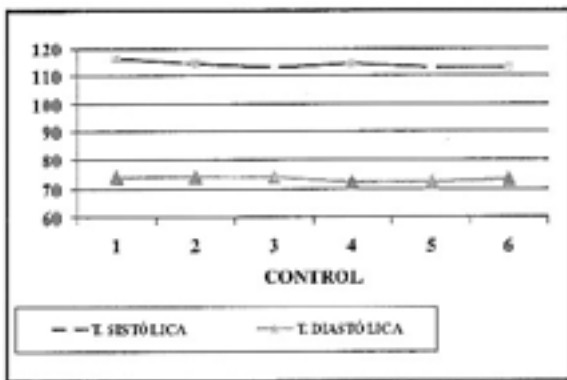
pacientes con niveles de Colesterol y LDL normales (<200 y <130 mg%, respectivamente) al finalizar el estudio, fue mayor con respecto al ingreso, diferencias que fueron estadísticamente significativas. En los niveles de HDL y de triglicéridos, no hubo diferencias. Tabla 2.

**Tabla 1. Características demográficas de las pacientes al ingreso al estudio.**

Parámetro	Frecuencia		
	n	%	
EDAD (años)	41 - 50	12	36.4
	51 - 61	21	63.6
AMENORREA (años)	1 - 5	19	57.6
	6 - 21	14	42.4
PESO (Kg)	43 - 60	19	57.6
	61 - 92	14	42.4

El índice de Kupperman se agrupó en 4 categorías, tomando como valores de referencia en cada estrato la distribución por cuartiles de las pacientes al momento de ingreso al estudio, cuando sólo 27.3% de las pacientes al ingreso presentaron un puntaje de 5 o menor, mientras que un año después, al egreso del estudio éste aumentó a 92.86% (p = 0.000). Tabla 3.

Ninguna paciente presentó un puntaje mayor de 11 al final del estudio y todas presentaron mejoría en su sintomatología. Gráfica 2.



**Gráfica 1. Evolución de la tensión arterial durante el estudio.**

Al determinar los parámetros individuales según índice de Kupperman el más frecuente al ingreso fueron los fogajes y el menos frecuente los calambres en 30 pacientes que no los presentaron. Todos los parámetros presentaron mejoría estadísticamente significativa durante el transcurso de la terapia, excepto los calambres, síntoma que se presentó al in-

greso sólo en 3 pacientes y todas refirieron disminución en la intensidad de este síntoma al finalizar el estudio. Gráfica 3.

En el caso de los fogajes, las parestesias, el insomnio, el nerviosismo, la depresión, y las artralgias, hubo una disminución significativa del síntoma desde el primer control. En el caso del vértigo y las palpitaciones, la disminución del síntoma se reportó a partir del segundo control y la cefalea sólo a partir del cuarto control, siendo el más tardío de todos los síntomas en desaparecer. Tabla 4.

La adherencia al tratamiento se clasificó como total en el caso de recibir en cada mes más de 90% de las tabletas y parcial en caso de pérdida de más de 10% de la terapia. En cada control la adherencia fue de 96%, 83%, 85%, 93%, 85% respectivamente, con diferencias no significativas a lo largo del estudio.

Al ingreso se le realizó biopsia endometrial a 21 pacientes (64%) las cuales fueron informadas así: 16(76.2%) atróficas, 3(14.2%) proliferativas, 1(4.7%) secretora tardía y 1 (4.7%) como no representativa. En los 12 casos restantes, por imposibilidad técnica de realizar la biopsia, se practicó ecografía transvaginal la cual fue informada con espesor endometrial menor de 3 mm en todos los casos (atrofia).

Al egreso se realizó biopsia de endometrio a 25 pacientes de las cuales 20 (80%) fueron atróficas, 3(12%) proliferativas, 1(4%) secretora tardía y 1(4%) no representativa. Las diferencias no fueron significativas. Tabla 5.

Los efectos indeseables más frecuentes en el primer control fueron sangrado vaginal de moderado a severo en 18 pacientes (55%), mastodinia 11(33%) y cefalea 4(12%), con disminución de todos ellos al final así: sangrado 0 pacientes, mastodinia 2(7%) y cefalea 2 (7%). En todos los casos la diferencia fue significativa desde el punto de vista estadístico. Gráfica 6.

## Discusión

Cuarenta por ciento de las mujeres premenopáusicas y el 85% de las postmenopáusicas experimentan síntomas vasomotores o fogajes, los cuales se pueden presentar en cualquier ocasión siendo más frecuentes 5 años antes o después de la menopausia. Clínicamente los fogajes se experimentan como una sensación de calor, seguida de enrojecimiento de la piel de cara y cuello, seguida de sudoración profusa. También se presenta aumento del pulso (100-120 pulsaciones por minuto) cambios en la temperatura corporal y caída de la resistencia periférica que desencadenan mareos e hipotensión. La duración y frecuencia son variables pero los fogajes usualmente duran 1-2 minutos. Se han informado hasta 54 episodios en 24 horas 2-3.

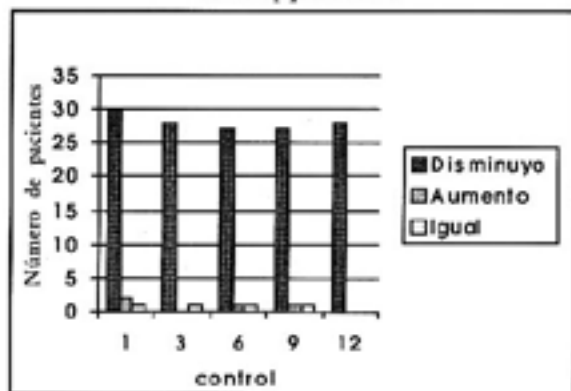
**Tabla 2. Valores de lípidos al ingreso y al egreso del estudio**

PARÁMETRO	FRECUENCIA - INGRESO		FRECUENCIA - EGRESO		VALOR DE P
	n	%	n	%	
COLESTEROL (mg/dl)					
150-200	12	36.4	18	64.3	0.01
201-238	21	63.6	10	35.7	
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)					
52-150	26	78.8	23	82.1	0.5
151-267	7	21.2	5	17.9	
HDL (mg/dl)					
30-35	3	9.1	5	17.9	0.25
36-60	30	90.9	23	82.1	
LDL (mg/dl)					
70-130	10	30.3	15	55.6	0.03
131-170	23	69.7	12	44.4	

**Tabla 3. Evolución del índice de Kupperman**

INDICE DE KUPPERMAN	FRECUENCIA - INGRESO		FRECUENCIA - EGRESO	
	n	%	n	%
0 - 5	9	27.3	26	92.8
6 - 8	10	30.3	1	3.6
9 - 11	7	21.2	1	3.6
12 - 22	7	21.2	0	0
Total	33	100.0	28	100.0

**Gráfica 2. Evolución del índice de Kupperman.**



Prueba de rango con signos de Wilcoxon ( $p = 0.000$ ), en todos los controles

Se ha mostrado con terapia de reemplazo estrogénico TRE, con estrógenos conjugados equinos (ECE) significativa reducción de la presencia de fogajes<sup>4</sup>. La adición de acetato de medroxiprogesterona, AMP, no inhibe ni sinergiza con los estrógenos en la reducción o aumento de los fogajes. También se ha visto igual inhibición con la adición de progesterona micronizada. Además con ECE, comparado con placebo se ha demostrado disminución en el insomnio y la latencia del sueño<sup>5</sup>.

Recientemente se ha reportado disminución de los síntomas vasomotores en frecuencia e intensidad en un período de 12 semanas, con administración continua de estrógenos y acetato de noretindrona transdérmica<sup>6</sup> y una impacto mayor, y más rápido sobre la reducción de los fogajes con estrógenos orales mas acetato de noretindrona comparado con placebo. También se ha publicado la reducción de los síntomas vasomotores con el uso de estrógenos esterificados o estrógenos esterificados con metiltestosterona, este último, un andrógeno débil<sup>7</sup>.

Gráfica 3. Características del índice de Kupperman al ingreso

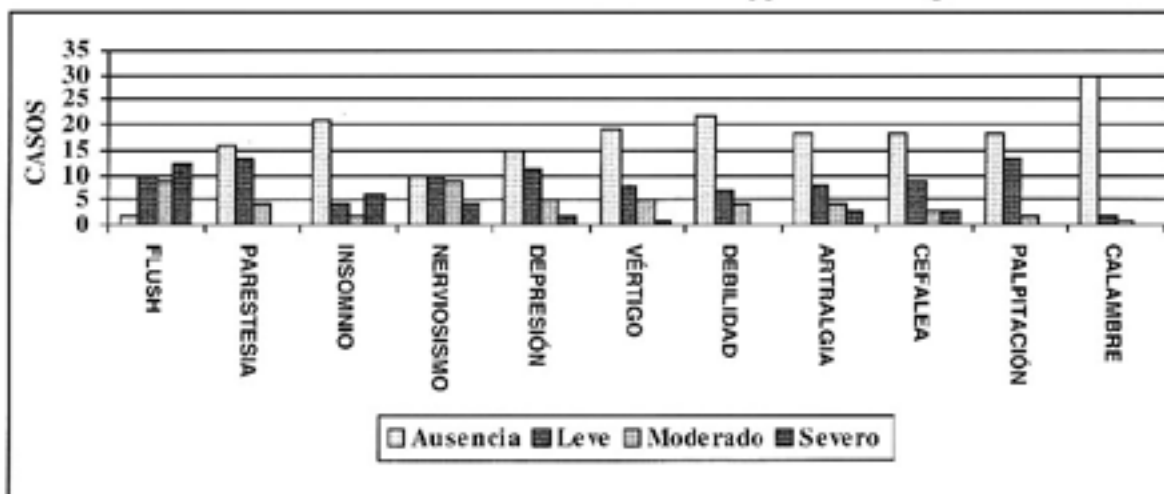


Tabla 4. Valor de P del índice de Kupperman en cada control

Wilcoxon signed-rank test – significancia < 0.05					
Control	# 1	# 2	# 3	#4	#5
Fogajes	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Parestesia	0.0025	0.0038	0.0364	0.4167	0.0107
Palpitación	0.0604	0.0111	0.0166	0.0451	0.0016
Calambres	0.5517	0.5637	0.3088	0.6312	0.1573
Insomnio	0.0054	0.0017	0.0853	0.0202	0.0048
Nerviosismo	0.0001	0.0002	0.0000	0.0001	0.004
Depresión	0.004	0.0021	0.0906	0.0036	0.0021
Vértigo	0.1442	0.0438	0.0246	0.0338	0.0350
Artralgia	0.0203	0.0257	0.045	0.0646	0.0610
Cefalea	0.2805	0.0778	0.0752	0.0460	0.0060

La terapia hormonal de reemplazo con 2 mg de 17 b-estradiol y 1 mg de acetato de noretisterona, mostró en el presente estudio ser una adecuada alternativa de manejo para la disminución de la sintomatología vasomotora y psicoafectiva en pacientes con síndrome menopáusico instaurado. El índice de Kupperman tanto global, como cada uno de sus parámetros individuales presentaron disminución tanto en la frecuencia como en la severidad de los síntomas a pesar del número reducido de pacientes (n 33) incluidos en el estudio; en la mayoría de estos parámetros, la recuperación se presenta desde el primer control, es decir al primer mes de haber iniciado la terapia. El único síntoma que no mostró disminución estadísticamente significativa fue la presencia de calambres; esto probablemente es debido a falta de poder del estudio por el tamaño reducido de la muestra y que sólo 3 pacientes refirieron este síntoma al ingreso.

Recientes hallazgos del estudio de la enfermeras de Boston<sup>8</sup> confirman que reduciendo los factores de riesgo a través de la dieta, la modificación del estilo de vida, la TRH y el abandono del cigarrillo, alcanza tremenda reducción en eventos cardiovasculares.

Cincuenta millones de mujeres en los EE UU tienen colesterol por encima de lo deseable, 200 mg/dl; más del 50% de mujeres mayores de 55 años tienen colesterol total > 240 mg/dl<sup>9</sup>.

En estudios observacionales la TRH parece que protege contra la enfermedad cardiovascular (ECV). Un análisis de esos estudios muestran un 38-50% de mejoría en el riesgo de ECV<sup>10</sup>.

Por otra parte, el Panel Nacional para la Educación en Colesterol (NCEP) recomienda un tamizaje de lípidos, para todos los pacientes con colesterol > 200 mg/dl y HDL < 35 mg/dl<sup>11-12</sup>. Sin embargo, aunque niveles de HDL < de 35 mg/dl se identifican como factor de riesgo independiente para ECV, tal vez niveles < 45 mg/dl podrían ser considerados como un factor de riesgo para las mujeres.

En nuestro estudio, además del beneficio en la disminución de la sintomatología, se encontró una disminución en los niveles de colesterol y LDL, lo cual concuerda con otros esquemas y otros tipos de TRH. No hubo diferencias en los niveles de triglicéridos. La concentración de HDL disminuyó

**Tabla 5. Evolución del tejido endometrial**

Histología Endometrial	INGRESO		FINAL	
	n	%	n	%
Atrófico	16	76.2	20	80
Proliferativo	3	14.2	3	12
Secretor	1	4.7	1	4
No representativa	1	4.7	1	4
Ecografía	12		3	
Total	33	99.8	28	100.0

Wilcoxon signed-rank test  $p < 0.1$

en algunas pacientes sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, este resultado no es concluyente por falta de poder del estudio, lo cual se dilucidará cuando la muestra sea de mayor tamaño.

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.

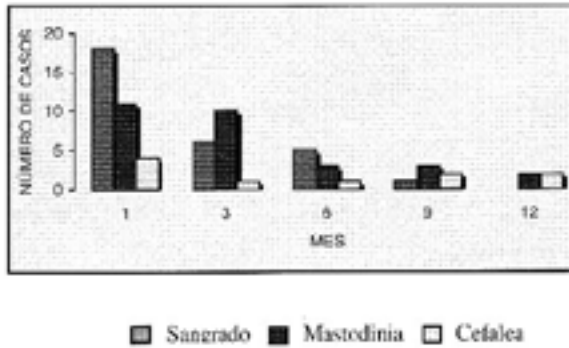
El manejo del sangrado en estos casos está orientado a disminuir la dosis del estrógeno o aumentar la del progestágeno, lo cual es más fácil de llevar a cabo cuando el estrógeno y el progestágeno se administran en dosis separadas.

En la terapia continua con medicación combinada en una dosis, se presentan más frecuentemente, metrorragias y menorragias. La histología endometrial ha sido de tipo proliferativo en estas pacientes y por consiguiente lo indicado sería el incremento del progestágeno<sup>13</sup>.

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

A pesar de la alta frecuencia de sangrado vaginal al inicio de esta terapia combinada de 17 b estradiol y acetato de noretisterona, como se ha reportado con otros esquemas terapéuticos, a medida que aumenta el tiempo de la terapia ésta tiende a desaparecer sin que se requiera complementar con otras medidas terapéuticas. Adicionalmente no se altera con el transcurso del tiempo la adherencia al tratamiento probablemente por la marcada mejoría en los síntomas vasomotores y en el estado emocional de los pacientes. Por lo anterior podemos concluir que la presencia de efectos indeseables

**Gráfica 6. Efectos indeseables según control**



al inicio de la terapia no es una indicación para suspender la medicación, sino por el contrario, nos habla de la necesidad de una adecuada educación para la paciente, enfatizando en la desaparición de los síntomas con el transcurso del tiempo.

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<sup>14-15</sup>.

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 de 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 este estudio no se presentaron alteraciones patológicas a nivel endometrial, sin embargo para establecer una clara seguridad se requiere seguimiento de un mayor número de pacientes, como también un mayor período de seguimiento por la baja frecuencia de patología endometrial reportada en la literatura con esquemas terapéuticos similares; sin embargo, es importante resaltar que ninguna de las pacientes que finalizó el estudio mostró cambios neoplásicos en el estudio patológico.

En el caso de las 5 pacientes que se retiraron del estudio, una se retiró después del cuarto control por salida del país refiriendo mejoría en los síntomas con una disminución en el índice de Kupperman de 11 a 5 y sin referir ningún efecto

indeseable; una paciente se retiró después del primer mes de terapia (40 días) en su primer control por el hallazgo de cifras de tensión arterial diastólica mayor de 110 mm de Hg., que no consideramos se pueda atribuir al tratamiento. La paciente no refirió ningún efecto indeseable relacionado con la medicación. Tres pacientes no asistieron al tercer control y no se logró determinar la

causa del abandono, sin embargo las tres refirieron en el segundo control la presencia de síntomas indeseables como sangrado vaginal moderado y mastodinia, que consideramos son efectos esperados en los primeros meses de terapia que no justifican la interrupción del medicamento.

## Reconocimiento

Este trabajo fue realizado con un aporte de Laboratorios Schering de Colombia como parte de un "grant" de investigación mundial.

## Referencias

1. Bachman GA. Vasomotor flushes in menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: S312-6.
2. Konenberg F. Hot flashes. IN: Lobo RA, editor. *Treatment of the postmenopausal woman: Basic and clinical aspects*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999; 157-77.
3. Dennerstein L, Dudley EC, Hoper JL et al. A prospective population \_based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 351-8.
4. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: Results from the postmenopausal Estrogen/progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 982-8.
5. Schiff I, Regestein Q, Tulchinsky D et al. Effects of estrogens on sleep and psychological state of hypogonadal women *JAMA* 1979; 242: 2405-14.
6. Notelovitz M, Cassel D, Hille D et al. Efficacy of continuous sequential transdermal estradiol and norethindrone acetate in relieving vasomotor symptoms associated with menopause *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 7-12.
7. Watt NB, Notelovitz M, Timmons MC et al. Comparison of oral estrogens plus androgens on bone mineral density, menopausal symptoms, and lipid-lipoprotein profiles in surgical menopause *Obstet Gynecol* 1995; 85: 529-37.
8. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE et al. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle *N Engl J Med* 2000; 343:16-22.
9. American Heart Association. 2000 heart and stroke statistical update. Dallas, TX: American Heart Association, 2000; 11-21.
10. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769-75.
11. National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Circulation* 1994; 89: 1333-445.
12. Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in Adults. *JAMA* 1993; 269: 3015-23.
13. Gómez G, Bueno M, Cuadros A & col. TRH y sangrado anormal. *Rev Col Menopausia* 2001; 7: 159.
14. Thomas AM, Hickey M, Fraser IS. Disturbances of endometrial bleeding with hormone replacement therapy: a Review. *Human Reprod* 2000 Aug 15 Suppl 3:7-17.
15. 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: 865-9.

## MENOPAUSIA AL DÍA

### El uso de TRE reduce el riesgo de cataratas

*Postmenopausal estrogen use, type of menopause, and lens opacities: the Framingham studies, Arch Int Med 2001 (June 11); 161: 1448-1454*

Worzala K, Hiller R, Sperduto RD, et al.

El uso de Terapia de Reemplazo Estrogénico (TRE), puede reducir el riesgo de cataratas relacionadas con la edad, en mujeres postmenopáusicas, según datos del Estudio Framingham. Un total de 529 mujeres entre 66 y 93 años fueron estudiadas en forma prospectiva para investigar la presencia de opacidades lenticulares-nucleares, corticales o subcapsulares y el uso de TRE. El empleo a largo plazo de TRE durante 10 o más años tenía un riesgo relativo (RR) ajustado de 0.4, comparado con las no usuarias, un nivel significativo límite (IC 95%), (0.2-1.01); las mujeres con menos años bajo TRE, tenían una reducción menor del riesgo. El uso de TRE durante más años, también se asoció con un riesgo menor de opacidades subcapsulares posteriores (> 10 años: RR 0.3; IC 95%, 0.1-1.1), comparado con un menor tiempo de uso. No se encontró asociación entre el uso de TRE y opacidades lenticulares corticales.

Comentario: Los estudios sobre asociación de TRE y el desarrollo de cataratas en las mujeres usuarias, han sido con-

tradictorios. El presente artículo informa sobre los hallazgos en una cohorte bien caracterizada de mujeres postmenopáusicas del Estudio Framingham sobre el corazón. La terapia de reemplazo estrogénico se asoció con un riesgo menor de opacidades lenticulares nucleares, las cuales son causantes de una proporción significativa de discapacidades visuales debidas a cataratas. La recolección prospectiva e independiente de los datos sobre el estado confirmado de menopausia y sobre los datos de opacidades lenticulares con seguimiento a largo plazo en este trabajo, representan una contribución importante a la literatura sobre el tema e identifican un beneficio adicional de la TRE en pacientes adecuadamente seleccionadas.

Jannine A. Smith, MD  
Directora Clínica Delegada  
División de Epidemiología e Investigación Clínica  
Instituto Nacional del Ojo  
Bethesda, Maryland, EE.UU.



## MENOPAUSIA AL DÍA

### El uso de estradiol transdérmico mejora los trastornos depresivos en mujeres perimenopáusicas

*Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders* in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arch G en Psichiatry 2001 (June); 58: 529-34

De novaes soares c, almeida op, joffe h, cohen ls

La TRE transdérmica con 17 $\beta$  estradiol es un tratamiento efectivo para la depresión, en mujeres perimenopáusicas. En este estudio se incluyeron 50 mujeres perimenopáusicas, entre 40-55 años, con períodos menstruales irregulares, concentraciones séricas de FSH mayores a 25 UI/L y con diagnóstico de trastorno depresivo severo, trastorno distérmico o trastorno depresivo leve. En forma aleatorizada se las asignó para recibir tratamiento con TRE transdérmica (100 mcg de estradiol) o placebo. Después de 12 semanas de terapia, se observó remisión de la depresión en el 68% de quienes recibían TRE, comparadas con el 20% de las tratadas con placebo ( $p=0.001$ ). La respuesta fue la misma, independientemente del diagnóstico de depresión. Las pacientes con TRE mantuvieron el efecto antidepressivo después de 4 semanas del período de privación. El tratamiento fue bien tolerado.

Comentario: Este estudio es de gran valor práctico en

relación con el empleo de estrógenos para los síntomas de depresión en el período de perimenopausia y respalda la experiencia de los clínicos, quienes también han observado mejoría en los trastornos perimenopáusicos del temperamento, mediante el uso de estrógenos de suplencia. Las limitaciones incluyen una muestra relativamente pequeña y el uso de estrógenos transdérmicos. No obstante, los resultados hablan por sí mismos. El hecho de haber sido realizado por psiquiatras, brinda aún mayor credibilidad a los resultados. Estudios adicionales darán claridad a esta importante asociación.

Mónica Choi, PhD, CRNP  
Enfermera práctica de Salud de la Mujer  
Centro Universitario para  
Especialidades Médicas de la Mujer,  
Universidad Thomas Jefferson  
Filadelfia, Pa., EE. UU.

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Niveles altos de colesterol HDL protegen contra el accidente cerebro-vascular (ACV) en ancianos, negros, blancos e hispanos

*High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. JAMA 2001 (June 6); 285: 2729-2735*

Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, et al.

Niveles altos de colesterol HDL (C-HDL) están asociados con riesgo disminuido de ACV en los ancianos. El riesgo no es diferente entre grupos raciales o étnicos, según este estudio basado en una población, de casos y controles, en residentes de una comunidad multiétnica.

Se identificaron un total de 539 casos de ACV y se aparearon por edad, género y raza o etnicidad (hispanos, negros y blancos) con residentes de la comunidad libres de ACV. Los investigadores encontraron que los niveles de C-HDL iguales o mayores a 35 mg/dl producen una disminución significativa del riesgo de ACV, el cual fue mayor con niveles más altos. Los efectos protectores fueron significativos entre los participantes de 75 y más años y fueron esencialmente iguales en los tres grupos raciales o étnicos.

Comentario: La relación entre niveles de colesterol y ACV son menos claros que con el riesgo de enfermedad

cardiovascular (ECV). Sin embargo, algunos trabajos clínicos grandes (CARE, Lipid, y los estudios VA-HIT), han demostrado una disminución significativa de ACV mediante el uso de hipolipemiantes en pacientes con ECV. Este estudio brinda soporte al C-HDL como un factor de riesgo independiente para el ACV, especialmente del tipo isquémico, en una población étnicamente diversa de pacientes quienes no fueron previamente identificados para ECV. El hecho de que este efecto benéfico fue visto entre minorías raciales y en los mayores de 75 años, sugiere que esta población creciente, puede beneficiarse de evaluación y tratamiento adicionales.

Sandra J. Lewis, MD  
Profesora Clínica Asociada de Medicina  
Universidad de Ciencias de la Salud de Oregon  
Directora de Investigación y Prevención  
Instituto Cardiovascular  
Portland, Oregon, EE.UU

## MENOPAUSIA AL DÍA

### La densidad mamaria a la mamografía se afecta más por TRH oral que por la TRE oral o transdérmica

***Mamographic breast cancer density during hormone replacement therapy: effects of continuous combination, unopposed transdermal and low-potency estrogen regimens. Climateric 2001; 4: 42-48***

Lundstrom E, Wilczek B, von Palffy Z, Soderqvist G, von Schoultz B

Las formas orales de TRH (estrógenos más progesterona) aumentan la densidad mamográfica del parénquima, comparativamente más que la Terapia de Reemplazo Estrogénico (TRE), de acuerdo con este estudio basado en una población de mujeres, en un programa de tamizaje realizado en Suecia. Las participantes en el estudio (N = 158), ninguna de las cuales estaba usando TRH al momento del mamograma inicial, recibieron uno de tres regímenes: terapia oral combinada continua (0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados más 5 mg/día de medroxiprogesterona), estrógenos orales solos (2 mg/día de estradiol o estrógenos transdérmicos solos (50 ug/día en parche de estradiol). En mamogramas de control, tomados después de haber iniciado el tratamiento, se observó aumento de densidad mamaria en el 40% de quienes tomaron TRH combinada continua, lo cual fue mucho más común que en quienes recibieron estrógenos orales (6%) o estrógenos transdérmicos (2%). El aumento en la densidad fue aparente a la primera visita posterior al comienzo de la terapia (máximo de 2 años). No se observaron cambios importantes en la densidad mamaria en mamogramas subsiguientes.

Comentario: Este estudio pequeño, no ciego, sugiere que ambos, los estrógenos orales y transdérmicos, causan aumentos menores en la densidad mamaria en comparación con los estrógenos más progestágenos orales y proporciona soporte para los hallazgos de densidad mamaria en la remisión mamográfica de las participantes en el estudio PEPI (Grendale, Ann Intern Med 1999). En el estudio de prevención con tamoxifeno (Fisher J, Nat Cancer Inst, 1998) la densidad mamaria se encontró como un factor de riesgo independiente para cáncer mamario. No obstante, aún no es clara la significancia de los aumentos en la densidad mamaria inducidos por hormonas en relación con el riesgo de cáncer y se necesitan estudios más completos, para dilucidar este aspecto.

Joann V. Pinkerton, Md  
Profesora Asociada de Gineco-Obstetricia.  
Directora, Centro de Salud de la Edad Intermedia  
Sistema de Salud, Universidad de Virginia.  
Charlottesville, Va.

## MENOPAUSIA AL DÍA

### La TRH a largo plazo reduce significativamente el riesgo de eventos coronarios recurrentes

*Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurses Health Study. Ann Intern Med 2001 (July); 135: 1-8*

GRODSTEIN F, MANSSON JE, STAMPFER MJ.

El riesgo de eventos coronarios graves recurrentes parece aumentar entre las mujeres con enfermedad cardíaca coronaria (ECC), usuarias de TRH por períodos cortos, ya sea con o sin progesterona pero parece disminuir con el uso a largo plazo, según datos del Estudio de Salud de las Enfermeras. Este estudio prospectivo, observacional, de cohorte, trató de determinar una tendencia de tiempo de uso en el riesgo para enfermedad cardíaca en mujeres postmenopáusicas con ECC. Se evaluaron 2.489 mujeres postmenopáusicas con infarto del miocardio (IM) o enfermedad aterosclerótica demostrada. Los investigadores encontraron una tendencia significativa hacia la disminución de eventos recurrentes de ECC con el uso de TRH a largo plazo. Las usuarias de TRH a corto plazo o actuales, tenían un riesgo relativo ajustado de 1.25 (IC 95%, 0.78-2.00) comparadas con no usuarias. Para usuarias a largo plazo (al menos 2 años), el riesgo fue significativamente menor que en las no usuarias (RR, 0.38; IC 95%, 0.22-0.66). En total, con hasta 20 años de seguimiento, el riesgo relativo para una ECC, aún entre usuarias actuales, fue de 0.65 (IC95%, 0.45-0.95).

Comentario. Este último informe del Estudio de Salud de las Enfermeras responde a un punto planteado por el Estudio HERS, acerca de si el uso de TRH a corto plazo puede, en algunas mujeres, aumentar el riesgo de eventos recurrentes de ECC. En este grupo de datos, hubo una tendencia no significativa hacia el riesgo aumentado en usuarias de TRH. No obstante, en mujeres quienes usaron TRH por dos o más años, el riesgo fue reducido significativamente. Esta tendencia se asimila a la del análisis retrospectivo del Grupo de Salud Cooperativo Puget Sound, el cual mostró un riesgo aumentado de eventos recurrentes de ECC a corto plazo y un riesgo disminuido a largo plazo. En conjunto, estos datos continúan creando preocupación acerca de un riesgo aumentado de ECC en mujeres con enfermedad establecida, pero en usuarias a largo plazo, los beneficios pueden aumentar con el tiempo.

David M. Herrington, MD  
Profesor Asociado de Medicina y Cardiología  
Escuela de Medicina, Universidad de Wake Forest  
Winston-Salem, NC, EEUU

## MENOPAUSIA AL DÍA

### La TRH incrementa la incontinencia urinaria

*Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen /Progestin Replacement Study. Obstet Gynecol 2001 (January); 97: 116-20*

GRADY D, BROWN JS, VITTINGHOFF E, et al

La TRH combinada se asocia con empeoramiento de la incontinencia urinaria en mujeres postmenopáusicas con incontinencia semanal, según datos del estudio HERS, un estudio aleatorizado, controlado. Un total de 1.525 mujeres quienes habían informado al menos un episodio semanal de incontinencia al inicio del estudio, recibieron 0.625 mg/día de estrógenos conjugados equinos más 2.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona o placebo. Las participantes fueron seguidas durante un promedio de 4.1 años. La incontinencia en las pacientes quienes recibían placebo mejoró más (26%) que en quienes recibían TRH (21%) y empeoró en el 39% del grupo con TRH, comparado con el grupo placebo (27%). (P = 0.001). La diferencia a favor del grupo placebo fue evidente desde el cuarto mes de tratamiento y ocurrió tanto en la incontinencia de esfuerzo como en la incontinencia por rebosamiento.

Comentario. Este estudio, el cual incluye una gran cohorte de mujeres, demuestra que la TRH empeoró la incontinencia urinaria, un hallazgo contrario a hipótesis actuales y otros datos clínicos. Las principales dificultades al interpretar estos hallazgos son los problemas asociados con la autodefinición de incontinencia y la falta de métodos más objetivos para establecer el soporte urogenital. No obstante, estos datos deben estimular mayor discusión y estudio del problema.

Nanette Santoro, MD  
Professor and Director  
Division of Reproductive Endocrinology  
Albert Einstein College of Medicine

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Pérdida ósea importante asociada a menopausia inducida por quimioterapia

*Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2001 (July); 19: 3306-11*

SHAPIRO CL, MANOLA J, LEBOFF M.

La falla ovárica inducida por quimioterapia causa pérdida ósea rápida y altamente significativa en la columna a los seis meses de iniciación de la terapia, según los resultados de este estudio prospectivo realizado en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama estadios I/II. Todas las mujeres (N=49) recibieron quimioterapia complementaria. Las participantes fueron evaluadas para pérdida ósea al comienzo, a los 6 y 12 meses del tratamiento mediante densitometría DEXA. Entre las 35 mujeres quienes experimentaron falla ovárica, se observó pérdida ósea significativa en la columna a los 6 meses, la cual aumentó aún más a los 12 meses. Las pérdidas promedio fueron 4.0% desde el inicio hasta los 6 meses y un 3.7% adicional entre los 6 y los 12 meses (P= 0.001 para ambos). La osteocalcina sérica y la fosfatasa alcalina óseo-específica aumentaron significativamente en este grupo. En cambio, no se observó pérdida ósea en las mujeres con función ovárica intacta. Los autores observaron que las mujeres quienes conservaron su función ovárica eran más jóvenes que aquellas quienes tuvieron falla ovárica (edad promedio 38 y 44 años, respectivamente).

Comentario. Shapiro y sus colegas confirman el fenómeno ya bien conocido de la pérdida ósea rápida en mujeres con menopausia inducida en este caso, médicamente debida a la terapia complementaria para cáncer temprano de mama. Mientras la pérdida ósea postmenopáusica normal promedio es 1% - 2% por año, las mujeres en este estudio perdieron cerca de 8% por año. Estos datos también concuerdan con la pérdida ósea rápida observada en poblaciones similares tratadas con agonistas/antagonistas de GnRH, ooforectomía o irradiación. La pérdida ósea rápida hallada en este estudio indica la necesidad de la intervención temprana con medidas preventivas antirresortivas no-hormonales, en mujeres premenopáusicas con menopausia inducida por quimioterapia.

James A. Simón, MD  
Clinical professor of Obstetrics and Gynecology  
George Washington University School of Medicine  
Washington, DC, EEUU

## **MENOPAUSIA AL DÍA**

### **TRE/TRH disminuyen los niveles de hemoglobina glicosilada en mujeres con diabetes mellitus tipo 2**

*Hormone replacement therapy is associated with better glycemic control in women with type 2 diabetes. Diabetes Care 2001 (July); 24: 1144-50*

FERRARA A, KARTER AJ, ACKERSON LM, et al.

En una cohorte de mujeres con diabetes mellitus (DM) tipo 2, ambas, la terapia de reemplazo estrogénico (TRE) y la terapia de reemplazo hormonal (estrógenos más progesterona; TRH), se asociaron con niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) más bajos (aproximadamente 0.5 puntos). Se evaluaron los datos de 15.435 mujeres mayores de 50 años (edad promedio 65 años), con DM tipo 2, del Registro Permanente Kaiser de Diabetes de California del Norte. En total, 25% de las mujeres recibían TRE/TRH. En las usuarias actuales de TRE/TRH, los niveles de HbA1c fueron significativamente menores que en las no usuarias de terapia hormonal. La diferencia persistió tras el ajuste para varios factores potenciales de confusión, incluidos edad, etnia, índice de masa corporal, (IMC) tipo de tratamiento para la diabetes y duración de esta enfermedad. No se encontraron diferencias entre los niveles de HbA1c de las mujeres bajo TRE y quienes recibían TRH.

Comentario. Los resultados de este estudio observacional, bien diseñado, sugieren que TRE/TRH mejoran el control glicémico en mujeres con DM tipo 2. Estos hallazgos coinciden con los de pequeños ensayos sobre el efecto de los estrógenos sobre la HbA1c y pueden ser promisorios para estas mujeres en riesgo. Sin embargo, como ya se observó en el estudio HERS, la TRH tiene efectos contradictorios y complejos y que los avances en marcadores selectos de intervención no llevan necesariamente a mejores resultados. La evidencia actual es insuficiente para sugerir que las recomendaciones de TRE/TRH para mujeres con DM tipo 2, deban ser diferentes a las normas establecidas.

Katherine M. Newton, PhD  
Director Asociado Encargado de Investigación  
Grupo Cooperativo de Salud, Centro para  
estudios de Salud  
Seattle, WA, EEUU

## MENOPAUSIA AL DÍA

### La hipertensión sistólica y el colesterol alto aumentan el riesgo de Enfermedad de Alzheimer (EA)

*Midlife vascular risk factors and Alzheimer's Disease in later life: ongitudinal, population base study. BMJ 2001 (January); 322: 1447-51*

KIPIVELTO M, HELKALA E, LAAKSO MP, et al.

Las personas con hipertensión sistólica y colesterol elevado durante su vida media, parecen tener un riesgo significativamente elevado para desarrollar EA más adelante, según los resultados de este estudio prospectivo, basado en la población, realizado en Finlandia. Se evaluaron los datos de 1.449 hombres y mujeres entre 65-79 años (40-64 años al inicio del estudio), seguidos durante un promedio de 21 años. Presiones arteriales (PA) de 160 ó más mm de Hg o colesterol sérico igual o superior a 6.5 mmol/L durante su vida media, se asociaron con riesgo significativamente elevado para EA, comparados con individuos con presión arterial sistólica normal (riesgo relativo ajustado, 2.3) o colesterol normal (RR ajustado, 2.1). Los individuos con ambos factores de riesgo durante su vida media tenían un riesgo aún mayor (RR ajustado, 3.5). La presión arterial diastólica pareció no tener efecto significativo sobre el riesgo de EA.

Comentario. Este estudio sugiere que personas con hi-

pertensión arterial y/o hipercolesterolemia durante la vida media, tienen un riesgo doble para desarrollar EA durante la sexta y séptima décadas de su vida. En vista de la probabilidad de que la EA es una en la cual las proteínas no son removidas en forma adecuada a causa de un trastorno hereditario, es probable que cualquier daño vascular pueda hacer que la enfermedad aparezca más temprano o aumente su incidencia. Debe anotarse que los pacientes más viejos inscritos tenían 79 años; la EA es más común en mujeres mayores de 80 y más años. Por lo demás, no existe discusión acerca del tipo de terapia recibida por estos pacientes, lo cual puede también alterar los resultados según la evidencia, la cual indica que la cirugía de puentes coronarios resulta en pérdida de la memoria en un número importante de pacientes.

Ruth Freeman, MD  
Profesora de Ginecología y Obstetricia  
Colegio de Medicina Albert Einstein  
Bronx, NY, EEUU



## MENOPAUSIA AL DÍA

### La soya mejora la presión arterial y los niveles de lípidos pero no tiene efecto sobre la función vascular

*Dietary soy has both beneficial and potentially adverse cardiovascular effects: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2001 (July); 86: 3053-60*

TEEDE HJ, DALAIS FS, KOTSOPOULOS D, et al.

Según este estudio aleatorizado, doble-ciego, en mujeres normotensas postmenopáusicas, la soya mejora la presión arterial y los lípidos, pero no mejora la función vascular ni la lipoproteína (a). Un total de 213 hombres y mujeres (105 postmenopáusicas) recibieron un aislado de proteína de soya (40 gm de soya con 118 mg de isoflavonas) o un placebo de caseína, durante tres meses. Se hicieron determinaciones de presión arterial, lípidos, función vascular (elasticidad arterial sistémica y velocidad de la onda del pulso) y función endotelial (vasodilatación mediada por el flujo). Comparado con el grupo placebo, quienes recibieron soya tenían una disminución marcada en la presión arterial sistólica, diastólica y media. El análisis de los lípidos mostró una reducción significativa en la relación de lipoproteínas baja/alta densidad, en los niveles de triglicéridos y un aumento en la lipoproteína (a). No se observó ningún efecto del tratamiento sobre los niveles totales de lipoproteínas totales, de baja o de alta densidad, aunque se observaron algunas mejorías. La función arterial, en general, mejoró en ambos grupos, pese a que no se observó diferencia alguna entre los grupos.

Comentario. En este estudio, se examinan sustitutos para la enfermedad cardíaca, como un extracto estandarizado de proteína de soya (40 gramos de soya y 118 mg de isoflavonas) en hombres normotensos y mujeres postmenopáusicas. Los resultados mostraron mejoría en la proporción de lipoproteínas, presión arterial y triglicéridos pero no en el mejoramiento global de la función vascular. Se encontraron efectos adversos potenciales, con una merma en la función endotelial (sólo en los hombres) y un aumento en lipoproteína (a). Se necesitan más estudios en poblaciones hipertensas e hiperlipidémicas. El asunto de los beneficios definitivos de la soya sobre la disminución de la enfermedad cardíaca coronaria, aún necesita mayor investigación.

Joann V. Pinkerton, MD.  
Profesora Asociada de Obstetricia y Ginecología  
Directora, Centro de la Vida Media  
Sistema de Salud Universidad de Virginia  
Charlottesville, VA, EEUU

## MENOPAUSIA AL DÍA

### **Dosis bajas de estrógenos e intervalos más prolongados de progestinas no comprometen la seguridad y eficacia de la terapia de reemplazo hormonal (TRH)**

*Low-dosage esterified estrogen opposed by progestin at 6-month interval. Obstet Gynecol 2001(August); 98: 205-211*

Ettinger B, Pressman A, Van Gessel A.

Mujeres postmenopáusicas de 55 años y mayores, pueden recibir dosis bajas de estrógenos como parte de su TRH sin experimentar efectos endometriales adversos adicionales o sacrificando los efectos benéficos, de acuerdo a este estudio observacional. Usando los datos del plan de salud de la Northern California Kaiser Foundation, los investigadores incluyeron 138 mujeres posmenopáusicas entre 55 a 75 años, quienes habían usado regularmente terapia cíclica estándar (dosis de estrógenos equivalente a 0.625 mg/día de estrógenos conjugados equinos con acetato de medroxiprogesterona mensual cíclica a dosis de 5 ó 10 mg/día. Cada uno de los regímenes fue cambiado a 0.3 mg/día de estrógenos esterificados y la progestina reducida a ciclos de 14 días de 10 mg/día cada 6 meses. Después de un año, se encontró hiperplasia endometrial en dos participantes (1.6%), la tasa promedio en TRH es alrededor de 1%. La tasa de sangrado uterino fue menos que la esperada (44% de las pacientes tuvieron sangrado esperado y 9.4% tuvieron sangrado anormal o no esperado). El número de síntomas vasomotores no cambia estadísticamente con relación a línea de base, aunque se observó un empeoramiento por encima del 20% de los pacientes. Se observó mejoría estadísticamente significativa en síntomas somáticos y psicológicos.

Comentario: La protección endometrial y el sangrado uterino son las mayores preocupaciones con los regímenes de TRH. Este estudio encontró que usando un nuevo esquema de TRH \_una dosis reducida de estrógenos y una extensión en el intervalo de la progestina\_ tenía una baja incidencia en el sangrado anormal y en la hiperplasia endometrial, después de un año. En contraste, estudios epidemiológicos previos han encontrado que la TRH secuencial o cíclica, con menos de 10 días por mes de progestágeno aumenta el riesgo de cáncer endometrial. En este estudio, la reducción de la dosis de estrógenos esterificados puede ser significativa en reducir la incidencia de hiperplasia, puesto que se ha reportado una baja incidencia de hiperplasia con estrógenos esterificados sin oposición, dosis de 0.3 mg/día puede ser una intervención terapéutica interesante; sin embargo, son necesarios estudios más largos con dosis bajas de estrógenos y con intervalos más prolongados de progestágenos, antes de que se pueda establecer su eficacia clínica.

David Archer, MD  
Director, Clinical Research Center  
The Jones Institute for Reproductive Medicine  
Eastern Virginia Medical School  
Norfolk ,VA

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Los niveles de microalbuminuria, un marcador de riesgo cardiovascular que aumenta con la terapia estrogénica

***Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease Study Group. Oral contraceptive use and hormone replacement therapy are associated with microalbuminuria. Arch Intern Med 2001(set 10); 161: 2000-2005***

Monster TBM, Janssen WMT, de Jong PE, et al.

Los anticonceptivos orales (AO) y la terapia de reemplazo hormonal (TRH) con o sin progestágenos (TRE/TRH) incrementan el riesgo de microalbuminuria, un marcador de daño vascular endotelial que está asociado con un aumento del riesgo para enfermedad cardiovascular (ECV), de acuerdo a este estudio de casos y controles de los países bajos. Se obtuvieron datos de microalbuminuria en 4.301 mujeres entre 28 y 75 años, definida ésta como excreción de albúmina urinaria de 30 a 300 mg/24 horas. Los riesgos relativo, RR, para microalbuminuria en las usuarias de TRH fue de 2,05 (IC 95%, 1.12-3.77) y de 1.90 (IC 95%, 1.23-2.93) en las usuarias de AO. Entre las usuarias de TRE/TRH, los RR incrementan con las mayores dosis del componente de estrógenos (etinil estradiol) y con la mayor duración de la terapia. Las dosis de estrógenos por debajo de 30 mcg producen un aumento insignificante del riesgo, mientras las dosis por encima de 30 mcg produce un aumento significativo del riesgo. El grupo de 50 mcg tenía el RR más alto 2.72 (IC 95%, 0.81-9.08). Las mujeres que toman TRE/TRH por 5 años o menos, tenía un RR de 1.28 (IC 95%, 0.37-4.50), mientras que aquellas con más

de 5 años de uso tenían RR estadísticamente significativos de 2.56 (IC 95%, 1.32-4.97).

Comentario: Este estudio puntualiza sobre otro aspecto en el cual los estrógenos pueden contribuir a ese complicado patrón de efectos cardiovasculares observados en el establecimiento del uso de estrógenos exógenos. Es importante tener en cuenta que el aumento de la excreción de albúmina con el tratamiento de estrógenos puede no tener las mismas implicaciones pronósticas para ECV, comparado con la población general o en sujetos diabéticos. Inferir un efecto cardiovascular adverso basado en estas observaciones podría ser prematuro.

David M. Herrington, MD  
Associated Professor of Medicine/Cardiology  
WAKE Forest University School of Medicine  
Winston-Salem, NC

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Los estrógenos mejoran algunas funciones cognitivas en mujeres con enfermedad de Alzheimer

*High-dose estradiol improves cognition for women with AD. Results of a randomized study. Neurology 2001 (Aug 28); 57: 605-12*

Dosis altas de estradiol transdérmico mejoran significativamente la memoria y destrezas de atención en mujeres postmenopáusicas con enfermedad de Alzheimer (EA) de acuerdo con este trabajo aleatorizado, paralelo, controlado con placebo. Un total de 20 mujeres con diagnóstico de EA fueron aleatorizadas para recibir un parche con 0.1 mg/día de 17 beta estradiol o placebo. La función cognitiva fue evaluada a través de test neuropsicológicos de base y luego controles a las 3,5 y 8 semanas de tratamiento y 8 semanas después de terminar el tratamiento. Comparadas con las que reciben placebo, las mujeres que recibieron estradiol tenían una mejoría significativa en dos aspectos: una medida específica de atención (tiempo para completar la condición de interferencia a través del Stroop Color-Word Interference Test) y una medida específica de memoria verbal (demora en repetición inmediata sobre un test modificado de Buschke Selective Reminding Test). Sin embargo, la ganancia observada se detuvo al suspender la medicación y la mujeres retornaron a niveles pretratamiento.

Comentario: Hay un pensamiento racional fuerte acerca de que los estrógenos pueden mejorar los síntomas de mujeres con EA. Apoyando esta hipótesis este pequeño ensayo

demostró un beneficio significativo del estradiol transdérmico sobre la atención y la memoria verbal, dos funciones sicométricas que escogieron los autores previas al inicio del estudio. Aunque el efecto de los estrógenos en esas dos funciones específicas fue impresionante, los resultados se atemperan por la falla de demostrar diferencias entre los grupos de otras funciones en la batería de test de comprensión. Los resultados también deben ser considerados a la luz de hallazgos negativos en otros tres estudios aleatorios recientes de estrógenos en EA, cada uno con un número mayor de pacientes y de más larga duración de tratamiento. Los autores se cuestionan si la dosis de estrógenos, la fórmula estrogénica, o los criterios de selección de los pacientes podrían haber sido esenciales en sus hallazgos positivos. Hasta ahora se puede concluir solamente, desde el punto de vista clínico, que el papel de los estrógenos a largo plazo en la mejoría de los síntomas de EA todavía no ha sido probada.

Víctor W Henderson MD, MS  
Professor of Neurology and Geriatrics  
Donald W Reynolds Center of Aging  
University of Arkansas for Medical Sciences  
Little Rock, AR

## MENOPAUSIA AL DÍA

### TRE y TRH mejoran las medidas de la piel envejecida

#### *The influence of hormone replacement therapy*

on skin ageing: a pilot study. *Maturitas* 2001; 39: 43-55

Sator P-G, Schmidt JB, Sator Mo, et al.

La terapia de reemplazo estrogénica (TRE) con o sin un progestágeno, tiene un efecto benéfico sobre el envejecimiento de la piel en mujeres menopáusicas, de acuerdo a este estudio de Austria. Un total de 24 mujeres (edad promedio de 54.9 años) quienes no habían recibido estrógenos o terapia de reemplazo hormonal por al menos 6 meses fueron aleatoriamente asignadas a uno de 4 grupos: estrógenos transdérmicos; estrógenos transdérmicos más un progestágeno (supositorio vaginal); estrógenos orales más progestágeno/supositorio vaginal) o un grupo control no ciego que no recibía terapia. Se tomaron muestras de piel cada mes para determinar lípidos superficiales, humedad de la epidermis, elasticidad de la piel, y espesor de la piel. Después de 6 meses de tratamiento las medidas promedio de humedad, elasticidad y espesor de la piel mejoraron en todos los grupos con tratamiento, comparados con el grupo control. Los valores de lípidos de superficie mejoraron significativamente para los grupos de terapia combinada, comparados con el grupo control.

Comentario: Este artículo presenta un aporte de aspectos clínicos y subjetivos de medidas sobre el efecto de la TRE y TRH sobre el envejecimiento de la piel. Aunque tiene un poder estadístico limitado por su diseño y el número pequeño de participantes, este estudio muestra un convincente beneficio clínico sobre la piel de los 3 diferentes regímenes terapéuticos. La porción del efecto sobre el aumento de colágeno probablemente es paralela a la acción de los estrógenos sobre la densidad ósea, puesto que el colágeno tipo I es el colágeno predominante en la piel y en el hueso. Desde un punto de vista clínico la reacción subjetiva de las mujeres al envejecimiento de la piel, puede ser un estímulo para que ellas inicien o continúen con la TRE/TRH. Los beneficios de una piel completa y menos seca pueden ser considerados como una clara ventaja del tratamiento.

Laurence J. Meyer, PhD, MD  
Associated Professor, Dermatology and  
Internal Medicine  
University of Utah Health Science Center  
Salt Lake, UT

## MENOPAUSIA AL DÍA

### La TRH modera la presión sanguínea en mujeres postmenopáusicas

*Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women. Ann Intern Med 2001 (aug 21) 135; 229-38*

Scuteri A, Bos AJG, Brant LJ, et al.

Mujeres postmenopáusicas que toman terapia de reemplazo hormonal (estrógenos más una progestina, TRH) tienen menos incremento de la presión sanguínea sistólica en el tiempo, sobre las que no toman TRH de acuerdo al estudio longitudinal de envejecimiento de Baltimore, un estudio observacional que comenzó reclutando participantes en 1978. Los factores de riesgo cardiovascular están entre los parámetros tomados al inicio cada dos años después. Para este informe fueron analizadas 226 mujeres normotensas, postmenopáusicas (edad promedio 64 años) con un seguimiento de 5.7 años en promedio (rango 2-18 años); 77 fueron usuarias de TRH y 149 no usaron ninguna medicación. Después del ajuste para factores de confusión, el promedio de aumento de presión sistólica fue significativamente menor en usuarias de TRH que en las no usuarias: 1.6 mm de Hg (rango 1.3-1.9 mm Hg) versus 8.9 mm de Hg (rango 8.6-9.2 mm Hg), respectivamente. La presión diastólica no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos.

Comentario: La interpretación de este estudio es un reto debido a la forma de inclusión de las participantes en este estudio de cohorte y por modelo estadístico complejo necesario para analizar los datos. Sin embargo los resultados son consistentes con el aumento de la evidencia indicando que la TRH actúa como vasodilatador, por lo cual puede atenuar el aumento de la presión sistólica, relacionado con la edad. Si este efecto puede ser trasladado como un beneficio cardiovascular con respecto a eventos clínicos cardiovasculares no ha sido establecido aún.

David M Herrington MD  
Associated Professor of Medicine/Cardiology  
Wake Forest University School of Medicine  
Winston-Salem, NC

Comentario: Estudios anteriores han demostrado que la tensión arterial (TA) en la mujer de edad media, aumenta con la edad, especialmente después de los 55 años. Con la hipertensión arterial como el mayor factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV), la identificación de cualquier factor que pueda afectar los niveles de TA merece una consideración especial. Este estudio, también observacional, sugiere que las mujeres que usan TRH pueden experimentar una menor incidencia de elevación de la presión sistólica de la TA comparadas con las no usuarias. De importancia significativa el hallazgo de que el uso de TRH pueda tener un efecto benéfico sobre la TA en el tiempo limitando la usual elevación de la presión sistólica que ocurre con la edad, aún considerando factores externos adicionales como el índice de masa corporal, los lípidos, el estatus de fumador y la actividad física

Diane Todd Pace, PhD, APRN, BC  
Family Nurse Practitioner/ Researcher  
Regional medical Center of Memphis  
Memphis, TN

## MENOPAUSIA AL DÍA

### La diferencia en mortalidad por enfermedad cardio-coronaria está mas relacionada con el medio ambiente que con los estrógenos

*Sex matter: secular and geographical trends in sex differences in coronary heart disease mortality. Br Med J 2001 (Sept 8); 323: 541-45*

Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD.

Las diferencias en enfermedad cardíaca coronaria (ECC), entre mujeres postmenopáusicas y hombres, relacionadas con la edad, son el resultado de factores ambientales, en lugar de la disminución endógena de estrógenos. De acuerdo a esta revisión de datos recolectados, nacionales e internacionales en países industrializados, los investigadores analizan diversas tendencias de datos en mortalidad por ECC en mujeres y hombres entre 34 y 75 años de edad. La tendencia general en mortalidad por ECV desde 1924 muestra un aumento sustancial en hombres cuyo pico máximo se sitúa en 1970 cuando comienza un rápido descenso, mientras las tasas en las mujeres en el mismo período fueron relativamente estables. Esto sucede en todos los grupos de edad pero fue mayor en edades más tempranas (53-54). La relación hombres/mujeres para mortalidad por ECC a través de 50 países varió de 1.4 (zonas rurales de China y Cuba) a 2.9 (Polonia). Diferentes hipótesis se descartaron, incluyendo los efectos de la guerra. La tendencia al consumo de grasa per capita, mostró una correlación positiva con la mortalidad por ECC en hombres, pero no en mujeres. El consumo de alcohol mostró una tendencia similar. Aunque la relación por sexo para mortalidad por ECC mostró un claro efecto en un período (p ej. afecta a todas las generaciones al mismo tiempo), aque-

llos para cáncer de pulmón muestran un efecto de cohorte sugiriendo influencias en generaciones sucesivas a través de sus vidas. Variaciones geográficas también sugieren un impacto ambiental en la ECC.

Comentario: Los autores concluyen que la diferencia de sexo en la ECC varía en una forma que no puede ser explicada sólo por los estrógenos endógenos, y sugiere que esas diferencias son mediadas ambientalmente y no son inevitables. Sin embargo la diferencia por sexo fue más pronunciada a edades más tempranas y parece que mediadas por los estrógenos a través de exposiciones ambientales como por ejemplo el consumo de grasa en la dieta. Las mujeres se encuentran en un riesgo más bajo que los hombres para ECC a cualquier nivel de factor de riesgo. Parece que es improbable que sólo cambios ambientales puedan eliminar completamente la diferencia entre hombres-mujeres en la mortalidad por ECC.

Katherine M Newton, PhD  
Acting associate Director for Research  
Center for Health Studies, Group Health Cooperative

## **MENOPAUSIA AL DÍA**

### **La deficiencia de vitamina D en las mujeres postmenopáusicas, es otro factor de riesgo de osteoporosis**

*Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. J Bone Mineral Res 2001(Aug); 16: 1408-1415*

Mezquita-Raya P, Muñoz-Torres M, Lina JDD, et al.

La deficiencia de vitamina D en mujeres postmenopáusicas sanas, es un factor de riesgo común para osteoporosis asociado con un aumento de remodelación ósea y baja masa ósea, de acuerdo a este estudio seccionado cruzado, hecho en España. Los investigadores determinan niveles séricos de vitamina D, hormona paratiroidea completa, marcadores óseos, ingesta de calcio en la dieta y densidad mineral ósea, en 161 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Después del control para variables de distracción, encontraron una asociación significativa con densidad ósea de columna y cuello femoral, deficiencia de vitamina D con un riesgo relativo para osteoporosis de 4.17 (IC 95%, 1.83 - 9.48).

Comentario: Hay muchos trabajos previos que han documentado niveles bajos de vitamina D en mujeres ancianas, internas, enfermas y recluidas en ancianatos. Este estudio incluye mujeres sanas (excepto por osteoporosis) de una comunidad de mujeres menopáusicas. En España, un país con exposición al sol, no hay leyes gubernamentales que obliguen al suplemento de los alimentos con vitamina D, lo cual puede explicar la prevalencia de un 37% de deficiencia de vitamina D en esta mujeres. Este estudio puntualiza que tanto las mujeres como los hombres viejos deben estimularse para que tomen suplementos de vitamina D para asegurar un metabolismo óseo adecuado.

Risa Kagan,



## CONTRIBUCIONES ORIGINALES

# Diferencias de género en los factores de riesgo para la osteoporosis. Influencia del ejercicio físico en su prevención y tratamiento

---

1Edgar Cortés Reyes Profesor Asociado, Carrera de Terapia Física Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia, 2Astrid T. Bermúdez C., Sandra J. Ortiz G. Terapeutas Físicas, Universidad Nacional de Colombia.

## RESUMEN

La osteoporosis masculina, es un problema importante de salud pública. En este documento se establece el proceso del desarrollo de esta entidad y los principales factores que la desencadenan, tomando como parámetro de comparación el descrito para la población femenina. De igual manera, se establece la influencia del ejercicio físico como uno de los elementos clave para su prevención y tratamiento.

Palabras clave: osteoporosis masculina, factor de riesgo, ejercicio físico.

## ABSTRACT

Male osteoporosis is a clinical entity not very frequently recognized and diagnosed. It represents, however, a real and important public health problem. This article considers the process of the development of the disease, its risk-factors and, most important, it analyzes female parameters for comparison with the male. In addition, it determines how physical exercise acts as an important factor in osteoporosis prevention and treatment.

Key words: male osteoporosis, risk factors, physical exercise.

## Introducción

A pesar de que la osteoporosis se presenta con mayor magnitud en la población femenina, se observa que en las últimas décadas se ha incrementado su incidencia en la población masculina, en cifras que aunque no iguales a las de las mujeres, son de un valor representativo. Ello determina la importancia de describir cuál es el proceso de desarrollo de la osteoporosis masculina (OM) frente a los factores de riesgo más frecuentes, tomando como punto de partida el descrito para las mujeres; de igual forma se describe la influencia del ejercicio físico en su tratamiento.

Se define la osteoporosis como una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una masa ósea baja y el deterioro microarquitectónico del tejido óseo, con un aumento subsecuente en la fragilidad del hueso y la susceptibilidad de éste al riesgo de fractura ante traumas leves<sup>1</sup>.

El primer síntoma de la osteoporosis, se presenta cuando

la masa ósea está disminuida, el esqueleto ya no puede soportar la tensión mecánica de las actividades diarias y se originan las fracturas. La osteoporosis es responsable del acortamiento de los huesos de la columna y de la disminución de la estatura, de cifosis, de las fracturas de cadera y también de dolor considerable especialmente a nivel lumbar. Afecta a todo el sistema esquelético, en especial a los cuerpos vertebrales, costillas, fémur proximal, húmero y tercio distal del radio<sup>2</sup>; pero cuando ocurre pérdida de hueso todos los sitios pueden ser de alto riesgo<sup>3</sup>. Es por tanto que el significado clínico de la osteoporosis, se traduce en las fracturas que de ella resultan.

La incidencia de fracturas osteoporóticas aumenta con la edad en ambos sexos, lo cual está relacionado con cambios en la cantidad de tejido óseo presente en el esqueleto. El tamaño de los huesos no disminuye con la edad e incluso el grosor de los huesos tubulares puede aumentar. La porosidad de los huesos sí aumenta, por lo cual la proporción de hueso ocupado por tejido óseo disminuye. Los factores involucrados en la cantidad de hueso presente y por tanto, el riesgo de

fractura en la vida adulta, son el pico de masa ósea (PMO) alcanzado durante la edad adulta temprana y la cantidad de pérdida ósea. Este PMO se logra aproximadamente alrededor de los 30 a 35 años de edad e inicia su caída alrededor de los 40 años; su máxima disminución se alcanza alrededor de los 80 años.

El PMO depende de la interacción de varios factores reguladores, dentro de los que se incluyen: influencias genéticas, de gran importancia, pues existe una estrecha correlación entre el PMO de familiares consanguíneos hasta el segundo grado<sup>4-5</sup>; el sexo es también un determinante genético mayor, tendiendo los hombres a tener una masa ósea considerablemente mayor que las mujeres, probablemente como consecuencia de las hormonas androgénicas durante la pubertad, lo que se traduce en una mayor incidencia de fracturas osteoporóticas en las mujeres<sup>4</sup>; el papel de las hormonas sexuales masculinas en esta diferencia está apoyada por el hallazgo de que la pubertad tardía en los varones se relaciona con una masa ósea reducida en la edad adulta<sup>6</sup>. Finalmente la raza, establece diferencias significativas: por ejemplo, los adolescentes de raza negra muestran una mayor aceleración del crecimiento óseo en el período prepuberal que jóvenes blancas de la misma edad, lo que resulta en un PMO alrededor de 10% mayor en mujeres negras que en blancas y una menor propensión a fracturas osteoporóticas en las primeras<sup>7</sup>.

De igual manera, los hombres negros tienen mayor contenido mineral óseo (CMO) que los blancos, en magnitudes de 5 a 20%, principalmente a nivel del radio, columna lumbar y cuello femoral. Estas variaciones acentuadas por la raza en ambos sexos, pueden ser explicadas por las diferencias dadas a nivel bioquímico, arquitectónico y genético, más que por influencias ambientales<sup>8</sup>.

Por otro lado, la pérdida ósea en la osteoporosis está asociada con otras anomalías estructurales y cualitativas, con alteraciones en el recambio óseo para reparar el daño por fatiga y con la pérdida de conectividad de los elementos trabeculares. Estas y otras anomalías son colectivamente

llamadas “alteraciones de la calidad ósea” y aunque contribuyen a debilitar al esqueleto, algunos de dichos cambios son consecuencia directa de la pérdida de masa ósea entre sí. Por encima de esto, la masa ósea no es el único determinante de riesgo de fractura, pues otros factores como la edad, el riesgo aumentado de caídas y una pobre habilidad para reaccionar frente a estas (especialmente en los ancianos), pueden constituirse en riesgo para fracturas.

Partiendo de las generalidades de la osteoporosis, es importante establecer a continuación qué diferencias se presentan entre hombres y mujeres con relación a la ganancia y pérdida ósea.

### Diferencias entre la ganancia y pérdida ósea por género

El PMO es más alto en los hombres que en las mujeres en muchos sitios esqueléticos, principalmente en aquellos donde hay mayor contenido de hueso cortical, lo cual está dado fundamentalmente porque los hombres ganan 700 gm. más de hueso que las mujeres (pico total de CMO: Hombres 3.300 g vs Mujeres 2.600 g), y sólo pierden durante la edad adulta 200 g (total CMO en la edad adulta: Hombres 3.100 g vs Mujeres 2.200 g)<sup>9</sup>.

El PMO del esqueleto apendicular es mucho mayor en hombres que en mujeres, porque los hombres tienen huesos más largos, gracias a que el crecimiento prepuberal dura dos años más en ellos, mientras que el período de crecimiento puberal es más rápido y continuo. En promedio, el período prepuberal contribuye con 10 cm (5 cm por año) mientras que el período de crecimiento puberal contribuye con dos a tres cm; todo en conjunto ofrece de 12 a 13 cm más de estatura a los hombres que a las mujeres<sup>10</sup>.

También se ha dicho que el PMO del esqueleto vertebral es mayor en hombres que en mujeres porque el cuerpo de la vértebra es más grueso y profundo (pero no más alto) en

Tabla 1. Diferencias relacionadas con la ganancia y pérdida ósea por género

Caracterización de la ganancia y pérdida ósea		
PARÁMETROS	MUJERES	HOMBRES
Pico total de CMO	2.600 g	3.300 g
Total CMO en la edad adulta	2.200 g	3.100 g
Tasa de pérdida ósea	2-4% anual	1% anual
Pérdida ósea total con relación al PMO	25%	10%
Total pérdida de hueso cortical	35%	23 +/- 0.3%
Total pérdida de hueso trabecular	50%	33 +/- 0.3%

Fuente. Adaptado de SEEMAN. The American Journal of Medicine. 1993, y KANIS. Osteoporosis. 1996.

**Tabla 2.** Diferencias en la disminución del hueso trabecular por género

Características de la disminución de hueso trabecular		
PARÁMETROS	MUJERES	HOMBRES
Trabéculas	Reducción en número	Adelgazamiento
Perforación	Resorción total	Incompleta
Conectividad	Pérdida	Disminución de la densidad Trabecular

Fuente: Adaptado de SEEMAN. The American Journal of Medicine. 1995

**Tabla 3.** Diferencias en la disminución del hueso cortical por género

Caracterización de la pérdida de hueso cortical		
PARÁMETROS (Por década)	MUJERES %	HOMBRES %
Área medular (resorción endocortical)	↑8.0	↑7.0
Área subperiosteal (deposición periosteal)	↑1.1	↑2.5
Decreción total del área cortical	↑7.0	↑1.6
Curva de rigidez	↓3.3	↑2.1

Fuente: Adaptado de RUFF. Journal of Orthopaedics and Research. 1988.

ellos<sup>9</sup>; sin embargo Genant en 1988, encontró que el pico de densidad ósea (PDO) en la columna, es similar en ambos sexos (aproximadamente 175 mg/ml). Theintz<sup>12</sup> en 1992 también reportó que se pueden alcanzar niveles similares de PDO en el esqueleto axial y apendicular en ambos sexos. Además Mosekilde<sup>13</sup> en 1990 registró que el cuerpo de la vértebra y la densidad trabecular es similar entre hombres y mujeres de aproximadamente 30 años de edad. Por histomorfometría, han sido encontradas observaciones similares en el volumen total de hueso trabecular en muestras de cresta iliaca<sup>14-15</sup>.

De igual manera se ha reportado que los hombres tienen mayor diámetro en los cuerpos vertebrales y en los huesos largos, así como una mayor expansión, lo cual en conjunto favorece una mayor distribución de las fuerzas y una menor fragilidad ósea cuando se les compara con las mujeres<sup>9-16</sup>.

Lo anterior hace pensar que la mayor masa ósea en hombres es atribuible más a la mayor cantidad de hueso ganado durante el crecimiento, que a la pérdida ósea dada con la edad, así como que la continua deposición dada en ellos durante la fase adulta, juega un papel importante en el mantenimiento de la fuerza ósea<sup>9</sup>. Estos datos se relacionan en la tabla 1.

Como se observa, hay diferencias entre hombres y mujeres a nivel de la tasa de pérdida ósea: ésta es de aproxi-

madamente 1% por año en los hombres, comenzando desde la edad mediana, mientras que en las mujeres ocurren tasas más elevadas de pérdida ósea (2-4% por año) en los primeros 5 a 10 años después de la menopausia, debido a la deficiencia gonadal<sup>3</sup>.

La pérdida ósea relacionada con el PMO alcanzado es de aproximadamente 10% en hombres y de 25% en las mujeres<sup>9</sup>. En forma similar, se ha estimado que las mujeres perderán el 35% de su hueso cortical y el 50% del trabecular, mientras que los hombres perderán dos tercios de estas cifras. La mitad de estas pérdidas de hueso trabecular estarían relacionadas con la menopausia y el resto, con factores inherentes al proceso de envejecimiento.

El hueso trabecular disminuye cuantitativamente en una forma similar entre hombres y mujeres, pero difiere cualitativamente. Aunque se presenta una disminución en el número de trabéculas y en el ancho trabecular en ambos sexos, en las mujeres predomina una reducción en el número de trabéculas y una perforación por resorción total, con pérdida de conectividad especialmente en la fase de más cambio, es decir, después de la menopausia. En los hombres, se presenta adelgazamiento trabecular con disminución de su densidad, sin que haya una perforación completa<sup>17</sup>, como se muestra en la tabla 2.

Existen también diferencias entre ambos sexos a nivel

de la pérdida cortical: tal disminución es mucho menor en hombres que en mujeres, porque hay menor resorción endocortical y mayor depósito periosteal en los hombres, gracias a que el área medular (la cual refleja resorción endocortical) incrementa en 7% por década en los hombres y en 8% por década en las mujeres. De otro lado, el área subperiosteal (la cual refleja deposición periosteal) incrementa en 2.5% por década en los hombres y en 1.1% por década en las mujeres, siendo en conjunto la disminución total del área cortical de 1.6% por década en hombres y de 7% por década en las mujeres. De igual manera, la curva de rigidez incrementa en 2.1% por década en los hombres y declina en 3.3% por década en las mujeres<sup>18</sup>, como se muestra en la tabla 3.

La pérdida de hueso cortical también puede acelerarse en las personas mayores de 70 años de edad (tanto hombres como mujeres), quizás porque la resorción endocortical y el aumento de la porosidad cortical incrementan la efectiva disposición de la superficie para la resorción en el hueso cortical<sup>19</sup>.

Por otro lado, existen diferencias entre ambos sexos con relación a la pérdida ósea a nivel de la columna: ésta es de 14% en los hombres y de 47% en las mujeres<sup>20</sup>. Dicha discrepancia difiere sustancialmente dependiendo del lugar de la vértebra. Por ejemplo, la disminución en el centro de la vértebra (formada por hueso trabecular), es similar entre hombres y mujeres. Partiendo desde el PDO alcanzado en la columna, la disminución es de 175 a 110 mg/ml en hombres y de 175 a 90 mg/ml en las mujeres<sup>11</sup>. Otros estudios han confirmado que la pérdida de densidad ósea trabecular a nivel del cuerpo vertebral es similar entre hombres y mujeres, siendo ésta de 50 a 60% del PDO alcanzado<sup>21</sup>.

Si se habla en términos de la cantidad de pérdida de hueso cortical a nivel vertebral, se establecen diferencias significativas entre ambos sexos, puesto que dicha disminución es mayor en las mujeres que en los hombres<sup>9</sup>. En 1989, Kalender<sup>21</sup> demostró que la disminución del hueso cortical a nivel del cuerpo vertebral es de 0.73% por año en las mujeres y de 0.17% en los hombres, lo que está dado fundamentalmente por un proceso de compensación en los hombres consistente en una mayor formación de hueso cortical a nivel subperiosteal y a una menor resorción endocortical. Dicho proceso es menor en las mujeres<sup>13</sup>.

En forma similar, se presentan diferencias relacionadas con la disminución de la densidad ósea a nivel femoral, desde la juventud hasta la edad adulta en ambos sexos, siendo ésta de 39% en los hombres y en las mujeres las dos terceras partes de dicha cifra. En las personas mayores, la disminución ósea a este nivel es similar entre hombres y mujeres<sup>20</sup>.

Hannan<sup>22</sup>, en 1992, corroboró esta información, cuando encontró porcentajes similares de disminución (porcentaje por año) entre 437 hombres y 698 mujeres con rangos de

edad entre los 68 y 98 años: de  $-0.69 \pm 0.15$  vs  $-0.68 \pm 0.12$  a nivel del cuello femoral, de  $-0.45 \pm 0.17$  vs  $-0.53 \pm 0.15$  a nivel del trocánter, y de  $-0.88 \pm 0.23$  vs  $-0.94 \pm 0.12$  en el triángulo de Wards. Así mismo, Warhaftig<sup>23</sup> en 1995, reportó una disminución en el CMO de 13.5% a nivel del cuello femoral en los hombres mayores de 75 años, mientras que para hombres entre los 50 y 59 años de edad, encontró una disminución de 8% a nivel de trocánter y de 3% a nivel del triángulo de Wards.

Es por ello que las diferencias entre ambos sexos, con relación a la ganancia y pérdida ósea cuentan en alguna medida para el riesgo diferente de fractura. En hombres, la tasa de incidencia de fractura aumenta sustancialmente después de los 70 años de edad, mientras que en las mujeres se observa un incremento después de los 45 años de edad. En mujeres, las fracturas son frecuentes a nivel del tercio distal del radio hasta más o menos la edad de 65 años; después de esta edad, las fracturas de cadera asumen una importancia mayor, no sólo en la población femenina sino también en la masculina, siendo después de los 85 años de edad, el sitio predilecto para fractura en ambos sexos<sup>6</sup>.

Pero éstas no son las únicas diferencias que se establecen entre hombres y mujeres. Existen otras diferencias sustanciales entre ambos sexos con relación a los factores de riesgo que favorecen el desarrollo de la osteoporosis. Ellas se explican a continuación.

## **Factores de riesgo que favorecen la osteoporosis masculina (OM)**

Los factores de riesgo que favorecen el proceso de osteoporosis, marcan también diferencias sustanciales entre hombres y mujeres. La disminución de los niveles de estrógenos luego de la menopausia, es el principal factor de riesgo que determina el proceso de osteoporosis en ellas, mientras que en los hombres, elementos de tipo metabólico, hormonal y otros factores externos son los que juegan un papel importante en el desarrollo de la osteoporosis masculina.

Dentro de los factores de orden metabólico se incluyen: la mala absorción de calcio, pues favorece su balance negativo al propiciar la disminución en la cantidad absorbida por el intestino y un aumento en su excreción urinaria; el bajo consumo de vitamina D, que conduce principalmente a hiperparatiroidismo secundario y a un aumento en la actividad osteoclástica; y el alto consumo de sodio el cual favorece el aumento en la excreción urinaria de calcio e hidroxiprolina.

El nivel hormonal comprende dos grandes grupos: hiperparatiroidismo, el cual deteriora el control del balance del calcio, declina la absorción intestinal del mismo y reduce progresivamente la función renal, con lo que se compromete la

capacidad de hidroxilación de la 25 hidroxivitamina D a su forma activa; y el hipogonadismo, el cual produce una disminución en el estatus androgénico, lo cual favorece la pérdida ósea, gracias a la formación reducida de hueso y a un aumento en su resorción y fragilidad, la cual conlleva posteriormente a fracturas.

Los factores externos que explican la osteoporosis masculina incluyen: el uso de glucocorticoides que provocan anomalías en la secreción de hormonas gonadales, en la absorción de calcio y en su homeostasis renal e inhiben la actividad de los osteoblastos en forma directa produciendo una disminución en su replicación celular; con el consiguiente incremento en la degradación del colágeno de la matriz; la inmovilización, la cual genera un menor estrés en el hueso, a consecuencia de lo cual se crean cambios considerables en el metabolismo óseo e incrementos en su tasa de remodelación, dados principalmente por un desequilibrio entre la cantidad absorbida y la formación, la cual resulta en hipercalcemia, hipercalciuria y pérdida ósea. Por último, se incluyen el consumo de bebidas alcohólicas y el tabaquismo los cuales traen como consecuencia una disminución en la absorción intestinal de calcio y compromiso de la hidroxilación de la 25 hidroxivitamina D a su forma activa.

Otros factores de riesgo desencadenantes de la osteoporosis masculina son la enfermedad hepática, la cual crea una alteración de la vitamina D y obstaculiza la hidroxilación de la 25 hidroxivitamina D; la gastrectomía que genera cambios en el metabolismo de la vitamina D y su mala absorción, generando a la vez hiperparatiroidismo secundario; la orquidectomía por cáncer de próstata, la cual produce una disminución de los niveles de testosterona, lo cual conlleva a que se produzca un aumento de la pérdida ósea y, finalmente, el trasplante cardíaco el cual origina una elevación de la PTH y la excreción urinaria de calcio y fósforo, lo cual a su vez favorece el proceso de osteoporosis.

Ante esta expectativa y con el fin de cumplir con el segundo objetivo de este documento, intentaremos establecer cuál es la respuesta de la estructura ósea ante las fuerzas deformantes que en ella se generan por intermedio del ejercicio físico.

## **Biomecánica ósea**

Los huesos se deforman por acción de las fuerzas derivadas de la carga del cuerpo o de la actividad muscular. En general, los huesos sobrellevan formas combinadas de deformación, cuyos tipos “puros” son la tracción (alargamiento), la compresión (acortamiento), la flexión (arqueado), la torsión (enroscado), y el cizallamiento (desplazamiento paralelo de secciones). Todas ellas, se reducen a una sola condición, porque su resultado es siempre la producción de una compresión o de una tracción (acortamiento o alargamiento de

distancias en el seno del tejido óseo), con base a lo cual se interpretan sus efectos<sup>24-25</sup>.

Cuando un hueso es colocado en riesgo de fracturarse debido a una carga o traumatismo, entran en juego tres factores diferentes: la carga o el traumatismo cuyas características comprenden la participación eventual de amortiguadores anatómicos (tejidos blandos) y fisiológicos (reflejos, coordinación neuromuscular); la actuación del hueso como palanca “columna” o “viga” en función de la fuerza que lo va a deformar y la biomecánica ósea “dinámica” que analiza la cantidad de deformación que se va a producir conforme a la manera de actuar de la fuerza sobre el cuerpo, en función de la misma y de los brazos de palanca y momentos dinámicos a que su acción diere lugar. La función de la biomecánica ósea estática, es determinar la cantidad de sufrimiento o “estrés” que se genera en la estructura ósea según el grado de la deformación que se le imponga, en proporción a la cual llegaría o no a fracturarse por el traumatismo<sup>24-25</sup>.

El estrés, derivado de la historia de mini-deformaciones cotidianas, determina ocasionalmente microfracturas, a cuya producción el tejido óseo opone su capacidad de reparación. Cuando una tasa de producción supera a la de reparación, las microfracturas tienden a acumularse. Una acumulación suficiente de microfracturas, así como una producción rápida a causa de un traumatismo, puede ocasionar la fractura del hueso<sup>24-25</sup>.

Si la fuerza deformante no es muy intensa como para provocar microfracturas, el hueso deformado mantiene la capacidad de retornar a sus dimensiones y forma inicial al cesar su acción (deformación “elástica”, reversible). Durante el comportamiento elástico, el hueso es también capaz de devolver la energía empleada en deformarlo, como lo haría un arco tensionado para disparar una flecha. Más allá de cierto límite (punto de “cesión”), la fuerza puede provocar microfracturas las cuales ocasionan la pérdida de elasticidad (deformación “plástica” irreversible) o, en caso extremo, la fractura<sup>24-25</sup>.

En consecuencia, las propiedades mecánicas elementales del hueso como órgano son: la resistencia a la deformación (rigidez, opuesto a la deformabilidad o flexibilidad), la capacidad de absorber energía en forma reversible (elasticidad, opuesto a plasticidad) y la resistencia a la fractura (tenacidad, opuesto a fragilidad)<sup>24-25</sup>.

Los huesos controlan su rigidez por medio de un servomecanismo (feedback) conocido como “mecanostato”. El estímulo para el funcionamiento del sistema es la deformación del tejido. Los receptores de esta “señal de error” se encuentran en los osteocitos, que responden a la misma, liberando factores químicos al medio circundante. Según su naturaleza molecular, estos factores determinan la producción o la reabsorción del tejido en las regiones correspondientes, por-

que pueden resultar activadores o inhibidores de procesos modelatorios (de ganancia ósea con mejora arquitectónica de la estructura) o remodelatorios (de pérdida ósea, con deterioro de la calidad mecánica del tejido por aumento de la porosidad)<sup>24-25</sup>.

Una vez se ha determinado cómo el hueso responde normalmente ante los diferentes tipos de fuerzas deformantes que actúan sobre él y cómo estas se modifican con el proceso de osteoporosis, se establece a continuación la forma de respuesta ósea ante el ejercicio físico en aras de favorecer un mejor remodelado, y el mantenimiento de la masa ósea con el paso de la edad.

## **Influencia del ejercicio físico en el tratamiento de la OM**

Tradicionalmente el manejo de la osteoporosis ha incluido medidas de tipo medicamentoso, nutricional y recientemente de ejercicio físico (EF). Este último, descrito bajo parámetros adecuados, ofrece grandes ventajas por ser un medio económico y de fácil acceso; además su realización es agradable y proporciona un bienestar general a quien lo practica, ya que contempla dentro de sus beneficios el favorecer la función cardiovascular y respiratoria, el incrementar la fuerza muscular y la resistencia ósea ofreciendo además, mayor flexibilidad y mejor balance y coordinación motora, lo que a su vez previene contra el riesgo de caídas.

Varios autores han confirmado estos hallazgos: Huddleston<sup>26</sup> en 1980, concluyó luego de un estudio realizado en tenistas, que este deporte incrementaba el CMO del eje medio radial del brazo con el que juegan los tenistas, mientras que el CMO del brazo con el que no jugaban, correspondía al brazo no dominante de un grupo de no atletas.

En 1989 Cummings y Nevitt<sup>27</sup> sugieren que quienes son más activos se inclinan a caer hacia atrás, evitando así impactos directos sobre la cadera, pues personas que tienen dificultades con el balance y equilibrio, al igual que aquellas con poca fuerza y muy bajas reacciones protectoras, podrían tener más caídas en posiciones que resultarían en impacto sobre la cadera. Otras posibles explicaciones sobre el efecto protector del EF y el uso de los miembros inferiores durante la caída, son su asociación con el CMO y con la fuerza muscular.

Orwol<sup>28</sup> en 1989, concluyó que no se debe desconocer el efecto tan importante que tiene la gravedad en la remodelación ósea, siendo los ejercicios de soporte de peso los que muestran mejores resultados en el aumento del CMO. Sin embargo, y ante esta evidencia pudo demostrar, que ejercicios como la natación, en los cuales no hay una influencia tan marcada de la gravedad, pueden generar incrementos en el CMO, respecto de los valores iniciales, especialmente en los hombres. Encontró en su estudio, que la densidad ósea

radial fue significativamente mayor en los sujetos nadadores, cuando se les comparó con el grupo control; a nivel vertebral, esta diferencia fue también significativa.

Warhafting<sup>23</sup> en 1995, encontró una mayor fuerza muscular del cuádriceps asociada con un mayor CMO de cadera, lo cual sugiere que la fuerza muscular pueda incrementar el CMO de un sitio específico y ello permitiría establecer una relación entre fuerza muscular (hipertrofia) y CMO.

Enjalber<sup>29</sup> estableció que en toda persona de edad, es conveniente indicar ejercicios de soporte de peso, tales como la marcha, los deportes de recorrido, la práctica cotidiana de la gimnasia y educación postural y el mantenimiento de la flexibilidad como una medida de prevención de la osteoporosis, ya que los efectos generados por el EF, principalmente por las contracciones musculares, permiten y ayudan al desarrollo del tejido óseo.

Vaillant<sup>30</sup> en 1996, quiso establecer una relación directa entre tres grupos musculares y la densidad ósea de los cuerpos vertebrales a nivel lumbar, como una medida de acción local o general de las contracciones musculares sobre el hueso trabecular. Estableció una correlación significativa entre la superficie del psoas (el cual se inserta en los cuerpos vertebrales) y el CMO de los cuerpos vertebrales y no entre los extensores espinales (los cuales se insertan sobre el arco neural de las vértebras lumbares) y el CMO de los cuerpos vertebrales. No encontró ninguna correlación entre la superficie del trícep braquial y el CMO de los cuerpos vertebrales. todo ello permitió al autor confirmar la hipótesis de que las contracciones musculares ejercen una acción puramente local sobre la densidad ósea del hueso trabecular; y que es el EF practicando con cierta regularidad, el que realmente modifica el CMO.

Bajo estas perspectivas, el EF contemplado como medida terapéutica, sólo puede influir de forma directa sobre aquellos factores de riesgo relacionados con inmovilización, desuos o ingravidez. Sobre los demás factores de riesgo que producen osteoporosis en hombres, es necesario el concurso de otras disciplinas de salud, de forma tal que puedan implementarse programas de tratamiento inter y multidisciplinario.

De otro lado y reconociendo al hueso como un órgano, deberá entenderse que no podría responder favorablemente ante el EF, si no fuera por las características químicas de su matriz orgánica y mineral que le confieren la resistencia a la tracción y a la compresión; gracias a estas propiedades físicas, el hueso puede gozar de elasticidad, dado que es el colágeno el que proporciona al hueso la capacidad para resistir la tensión<sup>31</sup>. Tal tensión es prescrita en términos del tipo de EF que se realice, de la frecuencia y duración del mismo y de la intensidad del esfuerzo físico, componentes importantes para determinar el estrés mecánico que se genera en el interior del hueso.

Por tanto, el efecto más importante de las fuerzas mecánicas generadas en la estructura ósea, es la deformación que en él se crea, en donde el hueso actúa a manera de transductor, convirtiendo la energía mecánica en eléctrica y provocando, como consecuencia, un cambio de potencial y la creación de un flujo eléctrico cuyo signo depende de la dirección de la fuerza mecánica aplicada.

El colágeno o la interfase colágeno-cristal de apatita, parece ser el responsable de esas cualidades piezoeléctricas y el efecto de cambio de potencial, es una despolarización de las membranas de las células, la cual modifica la actividad metabólica celular, lo que favorece el proceso de remodelado óseo como se observa en la tabla 432.

Así mismo, las fuerzas mecánicas generadas por el EF, crean una respuesta osteogénica en el hueso, dada principalmente cuando el estrés generado en él excede la carga a la cual está habituado. Estas cargas pueden ser diseñadas para sitios esqueléticos específicos de estrés y resistencia, que pueden ser lentas pero consistentemente incrementadas según las necesidades y lo que se busque en cada individuo.

Entre las tensiones mecánicas a las cuales está sujeto el hueso, se encuentran aquellas que resultan de la tracción de los músculos esqueléticos sobre los huesos y el soporte de peso del cuerpo contra la fuerza de gravedad. Es por ello, que algunos de los efectos del EF regular en el cual los huesos están bajo tensión continua (como caminar o correr) son el estimular el crecimiento óseo e incrementar la producción de calcitonina en la glándula tiroides, la cual a su vez detiene la actividad destructora del hueso por parte de los osteoclastos, entre otros. Ello, en conjunto, inhibe la resorción ósea<sup>2</sup>.

El EF nunca modifica intrínsecamente los elementos genéticos del individuo, que son los que determinan sus posibilidades, pero sí produce una mejora a través de dos parámetros: el evolutivo y el de adaptación, actuando el primero sobre el aspecto morfofisiológico y el segundo sobre la capacidad funcional. El ejercicio favorece así la contracción muscular, la cual, en forma indirecta, genera efectos mecánicos sobre el hueso, que favorecerán su respuesta metabólica

De esta manera y para que el EF pueda constituirse como una opción terapéutica ante la OM, se deben tener en cuenta los siguientes principios:

**Principio de especificidad:** el EF realizado, debe ser principalmente de soporte de peso, por ser el tipo de ejercicio físico que genera aumento del estrés mecánico, al crear las fuerzas deformantes necesarias ante las cuales los osteocitos responden en términos de una mayor formación o una menor resorción ósea, en aras de mantener un equilibrio en el remodelado óseo que asegure la calidad y la arquitectura de la estructura ósea. Estos ejercicios deben dirigirse, esencial-

mente, a los sitios en los cuales se ha evidenciado una mayor pérdida de CMO.

**Principio de sobrecarga:** para tener efectos en el cambio de masa ósea, el estímulo producido por el EF debe exceder la carga normal. Para que se produzca una mejora de la capacidad física es necesario que el organismo sea estimulado por encima de su nivel de trabajo habitual<sup>33</sup>.

El ser humano tiene una gran capacidad de adaptación y los diversos esfuerzos realizados provocan una reacción que inicialmente es de fatiga, seguida de una fase de recuperación y de un proceso de adaptación que finalmente se transformará en un nivel superior de capacidad (supercompensación). Este proceso no ocurre de forma inmediata: por el contrario, niveles de carga inferiores no producen ningún incremento de la capacidad, mientras que los esfuerzos excesivamente fuertes provocan una disminución de la capacidad de respuesta sin un aumento posterior del potencial. Por lo tanto, se debe producir una sobrecarga que pueda ser asimilada por el organismo, cuya repetición periódica irá aumentando la capacidad de respuesta, elevando el nivel de esfuerzo cada vez más, con la consiguiente mejora paulatina del rendimiento<sup>34</sup>.

Para que las cargas puedan crecer cada vez más y aumentar así la capacidad del individuo, se juega con los distintos elementos de trabajo aplicables, combinándolos entre sí y aumentando el volumen global o el número de repeticiones o bien intensificando las acciones o reduciendo las pausas o los períodos de recuperación. La utilización de una misma carga a lo largo de un período, lleva a una estabilización de los resultados y posteriormente, incluso, a una disminución<sup>34</sup>.

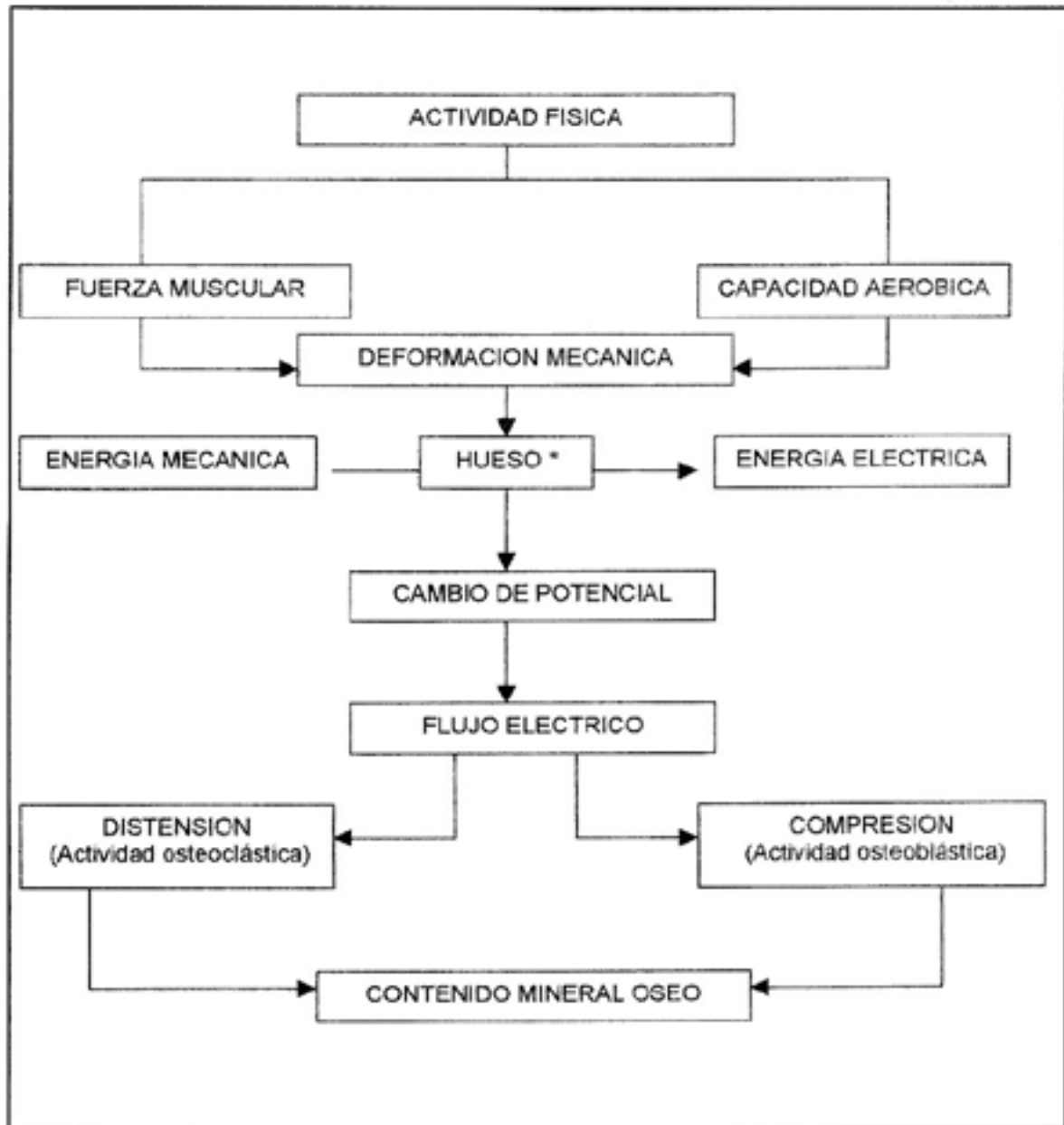
Por tanto, la adaptación al esfuerzo requiere un incremento paulatino de las cargas de trabajo, que podrán regularse en su calidad y variabilidad, pero que normalmente crecen cuantitativamente con el paso de los años, hasta alcanzar los niveles óptimos en cada caso, momento en el cual la intensidad de los estímulos se convertirá en un factor determinante del EF.

**Principio de reversibilidad:** los efectos positivos del EF sobre el hueso pueden perderse cuando éste es descontinuado o cuando no se realiza en forma regular; así mismo, se tiende a recuperar los valores iniciales cuando se producen períodos de inactividad demasiado largos<sup>33</sup>.

**Principio de los valores iniciales:** las personas que realizan EF en forma regular, desde la niñez hasta los 30 a 35 años, alcanzan niveles más altos de CMO cuando llegan a la edad adulta. La declinación propia del envejecimiento, se produce en forma menos acelerada, sin que se llegue a los niveles de fractura<sup>33</sup>.

**Principio de regreso disminuido:** cada persona tiene un tope biológico individual que determina la extensión de los efectos del EF; tanto cuanto más sea aprovechado ese tope,

Tabla 4. Actividad física y remodelado óseo



\* Interfase colágeno - cristal de apatita

Fuente. CORTÉS, E: Actividad Física, en: "Osteoporosis en Iberoamérica" Vesalius, 2000.

mayor será la ganancia de la masa ósea<sup>33</sup>.

Principio de individualización: el nivel de respuesta de cada individuo es diferente para cada tipo de estímulo o carga. Por este motivo, uno de los factores más importantes es la individualización del EF: esto exige un continuo feed-back, de forma que para que sus resultados sean eficaces, éste debe ser continuamente modificado en función de las respuestas del sujeto<sup>33</sup>.

Además de lo señalado anteriormente, es importante conocer los factores que condicionan los efectos del EF, dentro

de los cuales se incluyen:

Intensidad: según va aumentando la intensidad del EF, aumenta más el consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub> máx.) Aparte del VO<sub>2</sub> máx., hay otras modificaciones fisiológicas también en relación con la intensidad, los cambios bioquímicos y óseos. Existe una intensidad umbral por encima de la cual los efectos del EF son más acentuados; este umbral varía entre los sujetos y está relacionado con el VO<sub>2</sub> máx. inicial de cada individuo<sup>34</sup>.

Frecuencia y duración: tanto la frecuencia como la dura-



ción tienen efectos comparables; además pueden compensarse en muchos aspectos entre sí. Sin embargo, esta afirmación, que puede considerarse cierta para el EF continuo (trote, caminata y ciclismo), durante el cual la intensidad del esfuerzo es mantenida fácilmente con discretas variaciones de la respuesta de frecuencia cardíaca, no es igual para el tipo de trabajo fraccionado (danza artística y la mayoría de juegos y deportes), en los cuales la ganancia en el VO<sub>2</sub> máx. está más en función de la intensidad que de la frecuencia o la duración<sup>34</sup>.

Especificidad: tiene importancia a la hora de evaluar parámetros fisiológicos. La especificidad del EF tiene dos bases fisiológicas: la base metabólica, la cual tiene dos componentes principales, los sistemas de energía y el sistema cardiorrespiratorio. El EF de baja intensidad y larga duración, involucra principalmente al sistema aeróbico, y el de alta intensidad y poca duración a las rutas metabólicas anaeróbicas. El sistema cardiorrespiratorio, está íntimamente relacionado con los cambios ocurridos en el sistema aeróbico<sup>34</sup>. La otra base es la neuromuscular, que tiene que ver con el tipo de fibra muscular involucrada en cada EF.

A partir de lo anterior, se puede concluir que la acción que ejerce el músculo sobre el hueso, como palanca mecánica, es útil en constituirse como una medida terapéutica de importancia en el manejo de la OM, pues el EF podría modificar la estructura ósea. El fortalecimiento muscular específico y los ejercicios de soporte de peso son así, los ideales para ser utilizados con este objetivo.

## Conclusiones y recomendaciones

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por disminución de la masa ósea que afecta la microarquitectura del hueso. Es reconocida particularmente en las mujeres pero poco o nada considerada en los hombres. Independientemente de ello, las fracturas de cadera y los cuerpos vertebrales son su expresión más evidente. Ello implica un alto costo social de la atención postfractura en la población mayor de 65 años de edad, lo cual es reconocido mundialmente.

Factores de riesgo relacionados con la disminución de los niveles de estrógenos explican la osteoporosis en las mujeres, en tanto que los factores de tipo metabólico como la mala absorción de calcio, la deficiencia de vitamina D y el alto consumo de sodio, parecen explicar la aparición de osteoporosis en un buen número de hombres. Los factores hormonales más frecuentemente relacionados con la OM son el hiperparatiroidismo y el hipogonadismo.

Los principales factores exógenos que pueden llevar al desarrollo de la OM son el tabaquismo, el alcoholismo (de mayor frecuencia en la población masculina) y el consumo de glucocorticoides, bien sea por enfermedad o secundario a gastrectomía o cirugía cardíaca.

El EF unido al manejo medicamentoso y nutricional es parte vital no sólo en el tratamiento sino también en la prevención de la OM. Muchas investigaciones realizadas hasta la fecha en todo el mundo, reportan efectos positivos interesantes sobre el CMO de los sujetos que realizan ejercicio físico, particularmente entre mujeres peri y postmenopáusicas; poco o nada existe a este respecto frente a la población masculina en riesgo.

El uso del EF en el manejo de la OM incluye actividades de fortalecimiento y soporte de peso, pues son ellas las que producen un efecto de piezoelectricidad en el hueso, al crear las fuerzas deformantes necesarias para favorecer un mejor remodelado óseo. Ello convierte al EF regular en pilar importante para el manejo y prevención de la OM, al constituirse así en el elemento de acción a través del cual la terapia física pueda contribuir como disciplina en el tratamiento de esta entidad.

Ante el aumento de la morbilidad masculina en osteoporosis, es un reto para el personal de salud el concientizarse acerca de esta problemática, por lo cual deben plantearse grupos interdisciplinarios de trabajo que se interesen en su estudio y propongan acciones de tipo preventivo que mitiguen esta tendencia reconocida mundialmente.

## Bibliografía

1. Rigs, BL. Osteoporosis. En: Endocrinology: DeGroot LJ et al, 2nd ED, WB Saunders Co: Philadelphia, 1989; 3: 1188.
2. Tortora G., Anagnostakos N. Principios de anatomía y fisiología., Editorial Harta, Sexta Edición, 1993; 174-175.
3. Kanis J. Osteoporosis, Editorial Blackwell Science Ltda., 1996; 1-25.
4. Odell WD, HEATH H III. Osteoporosis: pathophysiology, prevention, diagnosis, and management, DM, 1993; 39: 789-868.
5. Ott SM. Attainment of peak bone mass (Editorial), J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 1082A-1082C.
6. Finkelstein JS, Neer RM, Biller BM. Osteopenia in men with a history of delayed puberty, N Engl J Med 1992; 326: 600-604.
7. Gilsanz V., Roe TF, Mora S. Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. N Engl J Med 1991; 325: 1597-1600.
8. Nelson DA, Jacobsen G., Barondess DA. Ethnic differences in regional bone density, hip axis length and lifestyle variables among healthy black and white men. Journal of Bone and

- Mineral Research., 1995; 10(5): 782-787.
9. Seeman E. Osteoporosis in men: epidemiology, pathophysiology, and treatment possibilities, *Am J Med*, 1993; 95 (suplemento 5A); 225-28S.
  10. Preece MA, Pan H., Ratcliffe SG. Auxological aspects of male and female puberty *Acta Pediatric*. 1992; (Suplemento 383): 11-13.
  11. Genan HK, Ettinger B., Harris St, Block JE. Quantitative computed tomography in assessment of osteoporosis. In: Riggs BL, Melton LJ III, eds. *Osteoporosis: Aetiology, Diagnosis and Management* New York Raven Press, 1988; 221-250.
  12. Theintz G., Buchs B., Rizzoli R., Slosman D. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects., *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1060-1065.
  13. Mosekilde L. Sex differences in age-related changes in vertebral body size, density and biochemical competence in normal individuals., *Bone*, 1990; 11: 67-73.
  14. Parfitt AM, Mathews CH, Villanueva AR. Relationships between surface, volumen, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis., *Journal of Clinical Investigations*, 1983; 72: 1396 - 1409.
  15. Aaron JE, Makins NB, Sagreyi K. The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women, *Clinical Orthopaedic*, 1987; 215: 260-271.
  16. Biggerman M., Hilweg O., Brinckmann P. Prediction of the compressive strength of vertebral bodies of the lumbar spine by quantitative computed tomography. *Skeletal Radiology*, 1988; 7: 264-269.
  17. Seeman Ego. The dilemma of osteoporosis in men, *Am J Med* 98 (Suplemento 2A), 1995; 76S-88S.
  18. Ruff CB, Hayes WC. Sex differences in age-related remodeling of the femur and tibia, *Journal of Orthopaedics and Research*, 1998; 6: 886-896.
  19. Ringe JD. Hip fracture in men, *Osteoporosis International*, 1996; (Suplemento 3): S48-S51.
  20. Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging., *Journal of Clinical Investigations*, 1981; 67: 328-335.
  21. Kalenker WA, Felsenberg O, Louis O. Reference values for trabecular and cortical vertebral bone density in single and dual-energy quantitative computed tomography, *Eur J Radiology*, 1989; 9: 75-80.
  22. Hannan MT, Felson DT, Anderson JL. Bone mineral density in elderly men and women: results from the Framingham Osteoporosis Study, *Journal of Bone and Mineral Research*, 1992; 7: 547-552.
  23. Warhaftig N, Mellahn E, Charron M. Determinants of bone mineral density in older men, *Journal of Bone and Mineral Research*, 1995; 10(11): 1769-1777.
  24. Ferretti JL, Capozza RF. Interrelations between densitometric, geometric and mechanical properties of rat femurs. Inferences concerning mechanical regulation of bone modeling, *Journal of Bone Mineral and Research*, 1993; 8: 1389.
  25. Ferretti JL. Properties of p QCT technology associated to biomechanical studies in skeletal research employing rat models, *Bone*, 1995; 17(Suplemento N4): 353S.
  26. Huooleston A, Rockwell D, Kulund D. Bone mass in lifetime tennis athletes, *JAMA*, 1980; 244(10): 1107 -1109.
  27. Cummings SR, Nevitt MC. A hypothesis: the causes of hip fractures, *Journal of Gerontology and Medicine Scientifique*, 1989; 44: M107-111.
  28. Orwoll E, Ferar J, Oviatt S. The relationship of swimming exercise to bone mass in men and women., *Arch. Intern. Med*, 198; 149(10): 2197-2200.
  29. Enjalbert M., Garros JC, Marcelli C. Prevention de l'osteoporose et restauration de la fonction musculaire de la personne agee., *Kinesitherapie Scientifique*, 1995; 342.
  30. Vaillant J., Nguyen F., Fougeray M. Osteopose: vers une prise en charge educative?, *Kinesitherapie Scientifique*, 1996; 355.
  31. Cortés E. El ejercicio físico en la postmenopausia, *Rev Col Obstet Ginecol* 1994; 45(4): 5.
  32. Cortés E. En Osteoporosis en Iberoamérica. Ed. Vesalius Edición de prueba, 2000; 209-218.
  33. Official Journal of the American College of Sports Medicine. ACSM Position Stand on Osteoporosis and Exercise, *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 1995; 27(4): i- vii.
  34. López CH J. Fisiología del ejercicio. Editorial Médica Panamericana 1995; 103-104, 241-255.

### Más allá del climaterio... Nuestra erótica sexualidad

*“En la sexualidad, el placer es un fin es sí mismo  
o tiene fines distintos a los de la reproducción...  
El erotismo es invención, variación incesante... En todo encuentro erótico  
hay un personaje invisible y siempre activo: la imaginación”*  
**Octavio Paz.**

ELIZABETH GUTIÉRREZ F.

Es difícil empezar mi reflexión sin traer a colación las diferentes expresiones peyorativas que le escucho a mis pacientes con respecto al climaterio: estoy enferma, no es tiempo para amar o desear, siento mi cuerpo anestesiado, debo pensar y actuar del ombligo para arriba y dedicarle a Dios del ombligo para abajo, me siento vieja, ya nada tiene sentido, ya mis hijos crecieron y se fueron y con ellos la razón... podría quedarme llenando hojas enteras con los múltiples y polvorientos imaginarios que se le atribuyen a la sexualidad en este período, como herencia de una sociedad en la cual es difícil disociar menopausia, climaterio, envejecimiento, discapacidad, discriminación, esterilidad, estrés, dolor y muerte, entre otros.

En el imaginario colectivo es muy frecuente la idea de que la menopausia significa el fin de la vida, son comunes las bromas hirientes y discriminantes o los reproches que suelen hacerse sobre los cambios de humor, irritabilidad, depresión, etc, para justificar conductas incomprensibles. Esta concepción sociocultural refuerza el temor que muchas mujeres tienen a la desaparición del ciclo menstrual y les dificulta adaptarse a la nueva etapa, en la cual se refuerza el mito a la decadencia sexual predicando un tabú según el cual se piensa que disminuye el apetito libidinal, sin considerar que éste es variable, que depende del estado psíquico general y del tipo de relación que se mantenga con la pareja.

Es cierto que existen cambios manifiestos que pueden comprometer la sexualidad, hasta hace unas décadas se afir-

maba que la menopausia marcaba el fin del interés sexual, hoy se rescata la misma como activa durante toda la vida, porque la sexualidad es inherente al ser y el encuentro íntimo no envejece.

La menopausia es un ciclo más en la vida. Gail Sheehy, exitosa escritora norteamericana quien estudió sobre este tema, utiliza el término “cambio vital” y equipara la menopausia a otros dos grandes momentos: la primera menstruación y el embarazo, en los cuales se provocan modificaciones en la vida de la mujer.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la menopausia como... el cese permanente de la menstruación producido por la detención de la actividad ovárica, y al climaterio o perimenopausia como el período en el cual comienzan los característicos cambios endocrinológicos, biológicos y clínicos. El climaterio (de Klimakter, es decir “escalón” o “peldaño” que también es el origen del término “clímax”), es una etapa amplia la cual abarca el tiempo de la reducción hormonal y los signos evidentes previos y posteriores a la última menstruación. Este término se utiliza a partir de un diagnóstico retrospectivo, cuando han transcurrido dos años de la última menstruación, la premenopausia corresponde a los primeros años del climaterio, cuando los períodos se tornan irregulares. Cuando los síntomas más floridos de la menopausia se atenúan se establece el período de la posmenopausia, los anteriores aspectos de acuerdo a la doctora Sonia Blasco I se podrían graficar así:

**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas del síndrome climatérico

<b>PREMENOPAUSIA</b> <b>41-50 años</b>	<b>PERIMENOPAUSIA</b> <b>50 años</b>	<b>POSTMENOPAUSIA</b> <b>50-60</b>
<p>Calores. Sudores nocturnos. Alteraciones de la menstruación. Insomnio. Fatiga. Ansiedad. Cambios de humor. Disminución del deseo sexual.</p>	<p>Calores. Insomnio. Sequedad vaginal. Adelgazamiento de la pared vaginal. Dolor coital. Mayor frecuencia de la micción. Dolores musculares.</p>	<p>Calores. Sequedad ,vaginal. Osteoporosis. Trastornos cardiovasculares, etc.</p>

### **Manifestaciones clínicas del síndrome climatérico:**

La manera de concebir la menopausia marca la susceptibilidad como se enfrenten los cambios, pues libre de prejuicios este período puede representar un aspecto interesante del ciclo vital que lleve a la reflexión, a la búsqueda de mejor salud y bienestar; de desarrollo profesional, laboral, artístico y otros que la satisfacen y que acompañan el crecimiento de los hijos, sin perder de vista sus propios objetivos, la mujer así puede sentirse más segura frente a los prejuicios que se manejan durante esta etapa; según la Sociedad Internacional de Menopausia, ésta es una elaboración social y no una enfermedad. Sostiene la Doctora Sonia Blasco: Las mujeres precisan estar informadas al respecto y conocer la ayuda profesional tanto médica como psicológica para aliviar sus síntomas<sup>2</sup>.

Si durante su vida, la mujer ha tenido unas relaciones sexuales satisfactorias y placenteras, lo más normal es que en esta nueva situación las siga manteniendo, la madurez no debe constituir ningún freno para la relación erótica de la pareja, simplemente es un período que requiere ajustes en todos los niveles: biológicos, psicológicos y trascendentales, sin olvidar su personalidad, los prejuicios socioculturales y las huellas de su historia<sup>3</sup>, sus deseos y esperanzas; no es como se predica un atardecer en su desarrollo que presagia la llegada de la oscura noche, implica un cambio de actitud ante una realidad vital, para que la mujer viva su menopausia no como enfermedad, sino como una nueva etapa que requiere ayuda especializada, para un adecuado ajuste a este momento. La autora dice: la patología de la cultura que rehusa la realidad del paso del tiempo, obliga a disminuir las marcas que la vida deja naturalmente en nuestro cuerpo... la menopausia aparece como la marca del paso del tiempo que la cultura se niega a aceptar.

Dejar el peso de la sexualidad solamente a la testosterona o a la terapia de sustitución hormonal, es negar la influencia que en el aspecto emocional ejerce el permiso para desarrollar el placer, la satisfacción y el erotismo; es sano tomar conciencia del efecto estrogénico en el proceso de la lubricación, pero sin él, también se da la excitación; a veces, el sólo temor al pecado modifica o limita la creatividad y la recursividad; si el dolor por esta causa impide el placer, bienvenidos sean los lubricantes y algo más...

Una mujer que es amable consigo misma en todos los sentidos, persigue la salud, el bienestar, la tranquilidad y el encanto interior; reconociendo las columnas sobre las cuales descansa una forma de vida sana tal como lo describe Sylvia Schneider en su libro "Menopausia, la otra fertilidad"<sup>4</sup>.

### **Medidas para tener una buena calidad de vida en el período climatérico:**

- \* Alimentación sana.
- \* Suficiente ejercicio físico.
- \* Moderación en el consumo de alcohol.
- \* No fumar.
- \* Si es posible, no tomar medicamentos
- \* Peso saludable.
- \* Respirar correctamente.
- \* Juegos, diversiones y vida sexual.
- \* Ejercicios mentales.
- \* Llevar una vida satisfactoria.
- \* Control médico y psicológico.
- \* Mantener su autoestima.

Una buena autoestima en esta época, permite que la mujer cultive y cuide su entorno afectivo y se preocupe por explorar su cuerpo, para ganarse el permiso al goce que le otorga la madurez y se brinda la oportunidad de disfrutar el erotismo sexual sin limitaciones; sólo así, descubre que el cuerpo sigue siendo erótico, deseante y deseable a pesar de los años. Es innegable que en la menopausia hay cambios que pueden originar crisis, que despiertan temor y ponen en cuestionamiento la auto imagen, pero hay que verla o mejor vivirla como una alerta para cuidarse y una oportunidad para mirarse, crecer y ser, aspectos que Sonia Blasco<sup>5</sup> los resume así:

### **Cambios que ocurren en la sexualidad a través de los años:**

- \* Se vuelve menos perentoria.
- \* Requiere más tiempo.
- \* Requiere más caricias.
- \* Precisa aceptar los cambios sin críticas.
- \* Puede conservarse toda la vida sin involucrar el desempeño sexual, salvo que existan problemas de salud.
- \* En la mujer el paso de los años no afecta la sexualidad si mantiene una vida saludable, activa e interesante.
- \* En el varón el compromiso puede ser mayor, pero también depende de las condiciones de salud de su organismo y de su calidad de vida.
- \* La vida cotidiana está atravesada por precauciones de distinta índole; si éstas toman todo el espacio, el deseo sexual disminuye.
- \* La enfermedad física y el cansancio son poderosos enemigos del placer sexual.

La menopausia es un proceso natural, no una pérdida ni el ocaso de la sexualidad; por ella no se deben justificar el distanciamiento erótico, las inhibiciones y conflictos del cuerpo o la parálisis que se le pone al deseo y al encuentro sexual.

La mujer que se ama a sí misma, puede tener mayor capacidad de adaptación a los cambios, reconoce que ellos pueden comprometer el ejercicio de la sexualidad pero que no la acaban, porque sabe que no son eternos y no ve la razón para anular sus propios encantos, de esta manera vence los prejuicios sexistas y hasta puede quedarse sola disfrutando el encuentro consigo misma, pues en la inagotable soledad profunda se puede descubrir poblada por ella misma: vista así, la soledad es una buena opción, para asumir sin desequilibrios el protagonismo de la propia sexualidad, sabiendo que

el deseo está ahí esperando por ella, puesto a su servicio para fantasear y dar placer; de esta manera se pierde el miedo a la soledad y al abandono y se toma conciencia de un encuentro íntimo que no envejece, ni la envejece.

Reconocer los inhibidores cotidianos del deseo sexual y aceptar el cambio climatérico, con la biodiversidad de aspectos que se comprometen en todos los niveles, permite esclarecer los problemas que surjan. Para enfrentarlos con objetividad, en esta forma, la mujer se prepara para escuchar e interpretar como notas musicales sus mensajes corporales y mirar el cambio como una necesidad, que hay que reconocer, aceptar y compartir, para derribar prejuicios y descubrir la potencialidad de este momento<sup>6</sup>.

### **Inhibidores más frecuentes del deseo sexual:**

- \* Desconocimiento de los caminos del placer de cada uno.
- \* Escasez o ausencia de juegos eróticos.
- \* Falta de orgasmo femenino.
- \* Brevidad del encuentro amoroso.
- \* Dolor con la penetración (ausencia de lubricación) o luego de ella (cistitis, vaginitis).
- \* Rutina sexual.
- \* Malestar en la pareja.
- \* Cansancio.
- \* Estrés.
- \* Depresión.
- \* Drogas y alcohol; si bien pueden producir una desinhibición inicial, traen una disminución del deseo y la respuesta sexual.
- \* Enfermedad (Diabetes no compensada, hipotiroidismo).
- \* Fármacos y medicamentos.

Convertida la mujer en víctima de prejuicios culturales, sociales y religiosos, asume su sexualidad centrada en la procreación y no en el placer, como si en esta etapa se marcara el fin del interés sexual y en su honor se condenara la sexualidad adulta, a tal punto que lo que antes le encantaba, ahora le avergüenza y no se atreve a seducir ni se da el permiso para disfrutar.

Rescatar el fin placentero de la sexualidad por encima del procreativo, implica poner a funcionar el deseo de gozar, abrazar otro cuerpo o el propio, amar y ser amada, entregar, recibir, dar, fantasear y disponer de la filosofía del juego erótico

co, conjugada en todos los tiempos, en donde la penetración sea un momento más de dicho juego, así la mujer se siente dueña de su sexualidad, puesto que ya no depende del imperativo biológico creced y multiplicaos; hay que redescubrir todos los aspectos que se dejan adormecer con el paso de los años y ver el climaterio como una etapa de crecimiento, de aventura y sensibilidad, para vivir de manera lúdica y gozosa, remplazando los viejos símbolos eróticos (mujer de 90, 60, 90 y varón en constante erección), por nuevos estímulos eróticos; hay que reemplazar el estigma que ha acompañado a la mujer por mucho tiempo, según el cual siendo casada, sola o climatérica, no debe desear, por un nuevo paradigma, que rescate el amor interior, se cultive la pasión, se recree el deseo, con juegos, caricias y masajes, descubriendo al otro y a uno mismo. En el climaterio se aspira, se desea, se ama se excita, hay pasión, emoción y razón, nada cambia y todo cambia, hay que disfrutar la sexualidad a lo largo de la vida, pues la capacidad del goce estimula la salud y recreación del vínculo afectivo. No se puede seguir mirando a la mujer en esta etapa como un bicho raro, incapaz de ser y sin derecho a crecer.

Para finalizar es necesario reflexionar sobre el lugar que le queremos dar a la sexualidad en el proceso climatérico; ¿cómo estamos, cómo nos sentimos, cómo nos preparamos; será posible darnos el permiso al goce, a la creatividad, al juego, como ingrediente de una sexualidad activa y perdurable por la esencia misma de lo erótico?; queda entonces dejar de lado tantos miedos, tantas castraciones heredadas, tantas culpas, frustraciones, prohibiciones y reproches, tanto miedo al placer, a la libertad y al erotismo; nuestro sentido y calidad de vida también dependen de la forma como estamos viviendo nuestra sexualidad, en esta bella etapa la cual nos invita a reconocernos como seres sexuados.

## Bibliografía

1. Blasco S. Una etapa vital, Menopausia. pág. 19-21, Editorial Paidós. Buenos Aires. 1997.
  2. Ibid., pág. 23.
  3. Ibid., pág. 88.
  4. Schneider S. Menopausia, la otra fertilidad. pág. 155- 156, Editorial Urano. Buenos Aires. 1999.
  5. Blasco S. Op. cit. pág. 102.
  6. Blasco S. Op. cit. pág. 102.
- Otras Lecturas recomendadas
- \* Sanz F. Psicoerotismo femenino y masculino. Editorial Kairós. Barcelona. España. 1999; 268.
  - \* Hunter M. La menopausia, cómo prevenir sus consecuencias físicas y emocionales. Editorial Suramericana. Buenos Aires. 1995; 154.
  - \* Blasco S. Una etapa vital, menopausia. Editorial Paidós. Buenos Aires. 1997; 279.
  - \* Diamond J. La menopausia masculina, cambios físicos y psicológicos en la edad madura. Editorial Paidós. Barcelona. España. 1999; 411.
  - \* May J., Jacobs R. Como superar la menopausia. Editorial Errepar. Buenos Aires. 1999; 271.
  - \* Shneider S. Menopausia la otra fertilidad. Editorial Urano. Buenos Aires. 1999; 342.
  - \* Paz O. La llama doble, amor y erotismo. Editorial Calpre/seix barral. Barcelona. España. 1999; 153.

## Somos viejos:

*Cuando abandonamos los ideales  
y justificamos el lento trajinar  
por el hecho de haber vivido  
unas cuantas primaveras.*

*Cuando le ponemos años al transcurrir del tiempo  
y aún siendo jóvenes, teñimos el alma con numerosas canas  
y nos sentimos incapaces de interpretar el mensaje de la belleza,  
la fantasía, la pasión y la entrega.*

*Cuando amordazamos el deseo insaciable  
del niño que llevamos dentro,  
por conquistar lo nuevo,  
lo agradable y alegre de nuestra existencia.*

*Cuando permitimos que las huellas  
dejadas por el tiempo en nuestro cuerpo,  
se graben en el alma para justificar la renuncia al entusiasmo,  
la aventura, la capacidad de asombro, la sensualidad y el erotismo.*

*Cuando dejamos que lo fisiológico por sí solo  
se apodere de nuestro ser,  
ignorando la biodiversidad de factores que afectan el otoño  
aún estando en primavera.*

*Cuando dejamos el trabajo de nuestra sexualidad  
a la exclusividad hormonal, religiosa y cultural,  
justificando así la renuncia  
a la capacidad de orgasmar, entregar y gozar.*

*Cuando mutilamos la risa, la alegría, el deseo,  
el autoerotismo, el placer, el coito,  
la excitación, la imaginación y el orgasmo  
por temor al pecado, a la culpa, al señalamiento y a la muerte.*

*Cuando nos dejamos vencer por los signos,  
palpitaciones, cistitis, osteoporosis,  
incontinencia, sudores nocturnos  
y demás síntomas que atropellan la autoestima.*

*Lo importante es no sentirnos viejos por el tiempo vivido...  
sino sentirnos jóvenes por el tiempo esperado,  
para darle vida a los años  
y no años a la vida.*

# Andropausia: ¿Envejecimiento natural o enfermedad definida

JUAN FERNANDO URIBE ARCILA; Profesor

Después de más de dos décadas del cuidadoso proceso desarrollado por ginecólogos y médicos de familia del mundo entero, para que las mujeres conozcan, acepten y reciban un cuidado oportuno en la época de su menopausia (término griego que significa cesación del flujo menstrual), el hombre de edad madura no afronta todavía su proceso de declinación hormonal, de la misma manera. ¿Es esto fracaso del personal médico involucrado o un producto de la diferente mentalidad masculina?

Para explicar este fenómeno existen varias razones las cuales han conspirado entre sí: En primer lugar, la resistencia de los hombres para abordar temas relacionados con su masculinidad; en segundo lugar, el terror que produce recordar los síntomas que estigmatizan la menopausia femenina y en tercer lugar, la ausencia de espacios e infraestructura social para la atención adecuada de los temores y carencias de los hombres de edad madura, incluyendo los consultorios urológicos, los cuales manejan muy bien otros temas masculinos, como la patología prostática, pero tienen deficiencias en la atención integral del hombre.

La deficiencia de andrógenos en el hombre de edad madura parece ser una enfermedad sin suerte. A pesar de tener puntos en común con diferentes especialistas, como Urólogos, Internistas, Geriátricos y Endocrinólogos, ninguna de ellas la ha adoptado como un componente de su práctica rutinaria. La enfermedad, incluso no parece tener un nombre definido puesto que, de los disponibles, ninguno parece alcanzar el consenso universal.

Si menopausia significa cesación del flujo menstrual, es por definición, un término equivocado para el varón; algunos discuten el título de andropausia o virilopausia (por no existir una real interrupción en la condición masculina o viril) y ni siquiera la abreviatura ADAM (Androgen deficiency in the aging male), propuesta por el urólogo colombiano radicado en Canadá, Álvaro Morales, es aceptado por todos. Otros nombres poco afortunados por generales y poco descriptivos son los de hipoandrogenemia o hipogonadismo del adulto.

A pesar de su legendaria resistencia, ya no es posible negar que el hombre sufre un cuadro de menoscabo en sus hormonas, hacia la madurez de la vida y que este fenómeno endocrino tiene consecuencias las cuales trascienden el proceso natural de envejecimiento y que probablemente pudie-

ran ser corregidas inclinando la balanza del riesgo-beneficio hacia el lado positivo, es decir, hacia el lado del varón quien requiere de tratamiento oportuno.

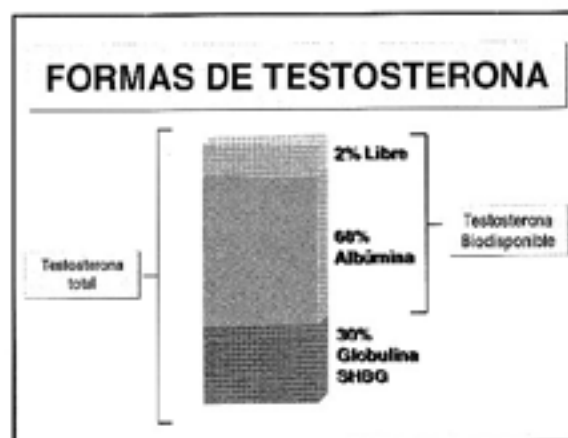
### Objetivos de la presente revisión:

1. Repasar en forma breve, el papel de los andrógenos en el hombre.
2. Revisar el concepto: ¿Existe la andropausia?
3. Responder los interrogantes: ¿puede tener causas nuevas una enfermedad vieja?; ¿tenemos confusión en las herramientas de diagnóstico? y
4. ¿Cuál es el futuro del manejo?

### Papel de los andrógenos

#### Formas de testosterona:

Es claro que de la testosterona total (TT), 30% está firmemente unida a la SHBG (Globulina transportadora de andrógenos), 68% está unida a la albúmina y 2% es testosterona libre (FT: Free Testosterone). Este último 70% constituye lo que se denomina "Testosterona biodisponible" (BAT: Bioavailable Testosterone), la cual es la fracción clínicamente activa.



Gráfica 1. Formas de Testosterona



La testosterona produce sus efectos en múltiples órganos, mejorando el volumen y la fuerza muscular, la masa ósea,

la síntesis de proteínas, la eritropoyesis, la libido, la erección y diferentes funciones cognitivas como la memoria, el humor y la productividad. (Gráfica 2).



Gráfica 2. Testosterona - organos

### ¿La andropausia existe?

Para contestar esta pregunta se deben realizar una serie de consideraciones epidemiológicas y hormonales:

Se consideran hombres viejos (Old man) los mayores de 65 años y menores de 85. En EE.UU eran, para 1900, el 4% de la población; para el 2000, el 13% y para el 2030, serán el 22%. Se consideran hombres muy viejos (Very old man) los mayores de 85 años, quienes también, están en expansión. La siguiente es la proyección de 30 años para la población mundial (en millones de habitantes):

	TOTAL	VEJOS	MUY VEJOS
19990	5295	328	53
2020	8050	706	714

De estas cifras, se infiere la que se considera la “Primera ley de la andropausia”: el segmento de población correspondiente a los hombres maduros, está en pleno crecimiento en el mundo entero.

Para que lo anterior sea importante aparece la “Segunda ley de la andropausia”: existe una disminución progresiva de los andrógenos con la edad, tanto de los producidos en el testículo (Testosterona) como de los producidos en las su-



Gráfica 3. Disminución de Testosterona Total y DEA, con aumento de SVG y Estrógenos (E2) estables

prarrenales (Dihidroepiandrosterona, DHEA). La tasa de disminución desde los 50 años es de 1% por año. (Gráfica 3).

Finalmente, se acepta una “Tercera ley”: No sólo la testosterona total (TT) declina, también lo hacen la testosterona libre (FT) y la testosterona biodisponible (BAT). Incluso la testosterona biodisponible lo hace de manera más predecible que las otras fracciones mensurables de testosterona. (Gráficas 4 y 5):



Gráfica 4. Disminución de la Testosterona libre



Gráfica 5. Disminución de la testosterona total y biodisponible.

Corolario de la tercera ley: En el varón, mientras los estrógenos se mantienen estables y los andrógenos declinan, la SHBG, (proteína transportadora de andrógenos) la cual tiene gran avidez por capturarlos en la sangre, aumenta con la edad. Esta es una razón más para explicar el climaterio hormonal masculino ya que, a pesar de la aromatización de los estrógenos, éstos se mantienen estables.

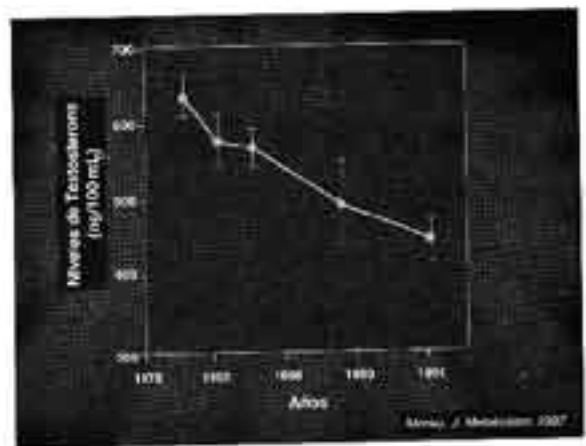
### Características de la declinación de testosterona:

1. No es universal: A diferencia de las mujeres.
2. No es abrupta: Tiene una suave pendiente en su presentación.
3. Es insidiosa. Se instala de manera lenta.
4. El cuadro clínico es mal definido.
5. Se confunde con manifestaciones propias del envejecimiento.

### ¿Puede una enfermedad vieja tener causas nuevas?

Según los estudios de John Morley, existe una declinación de los valores totales de testosterona, medidos en la población general, durante los últimos 20 años. La razón de ésta disminución progresiva, parece encontrarse en los derivados de la química del cloro, en especial de las dioxinas, las cuales se convierten en desorganizadores endocrinos. (Gráfica 6).

La primera causa, pudiera ser el auge de las dietas anticolésterol, substrato necesario para la síntesis de testosterona. La teoría de los disruptores endocrinos, dice que ellos son polución de largo plazo (lenta y acumulativa). Las sustancias que la producen, tienen efectos sobre las hormonas y la fertilidad, en especial sobre la calidad de los espermatozoides.



Gráfica 6. Disminución de testosterona en la población general

Esa contaminación puede explicar los cambios de andropausia temprana los cuales se diagnostican en varones quienes no se encuentran en edad de padecerla. Existe una bioacumulación crónica y persistencia biológica y sólo con el tiempo se producen los efectos.

### Los principales disruptores endocrinos identificados son:

1. Pesticidas: DDT y sus metabolitos
2. Plásticos: En especial el PVC
3. Disolventes: Que utilizan Tetracloruro de carbono
4. Refrigerantes: Como el CFC y HFCC.

### Diagnóstico. ¿Tenemos las herramientas correctas?

El diagnóstico de la andropausia puede ser clínico o bioquímico. Aunque existe un cuadro clínico más o menos definido del individuo andropáusico, éste no se correlaciona con los valores establecidos de testosterona total.

El cuadro clínico de la andropausia, incluye los síntomas siguientes:

\* Mentales: fatiga, disminución de la memoria, baja productividad, baja concentración.

\* Vasomotores: sudores, oleadas de calor y palpitaciones.

\* Sexuales: disfunción eréctil, alteraciones en la cantidad de eyaculación y baja libido.

\* Físicos: osteoporosis, disminución de la estatura y de la masa muscular.

Es tradicional la dificultad para enmarcar los variados síntomas de la andropausia en un cuadro específico el cual facilite el diagnóstico. Para categorizar este cuadro clínico, empiezan a aparecer pruebas específicas para andropausia, como la diseñada por John Morley en St. Louis, EE.UU, la cual se conoce como el St Louis ADAM questionnaire. La prueba es positiva si se responde un SI en las preguntas 1 ó 7 y tres SI en cualquiera de las otras.

### Test de la andropausia (Cuestionario Adams de St. Louis)

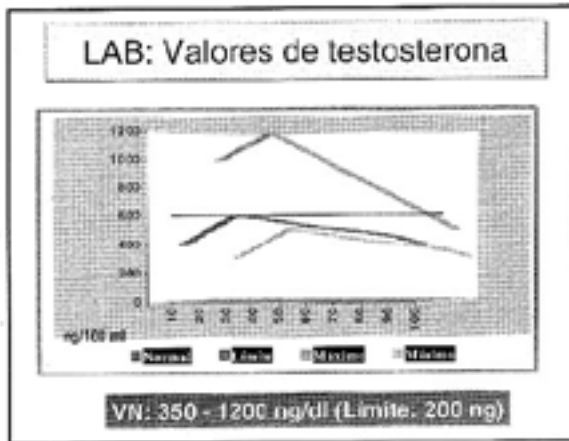
1. ¿Ha disminuido su libido (deseo sexual)?
2. ¿Tiene falta de energía?
3. ¿Ha disminuido su fuerza o resistencia?
4. ¿Ha perdido estatura?
5. ¿Ha disminuido su disfrute por la vida?
6. ¿Está triste o malgeniado?
7. ¿Sus erecciones son menos fuertes?
8. ¿Su habilidad para los deportes ha disminuido?
9. ¿Duerme después de la comida o almuerzo?
10. ¿Ha disminuido la eficacia en realizar su trabajo diario?

Calificación: Positivo con un SI en preguntas 1 ó 7 y SI en otras tres.

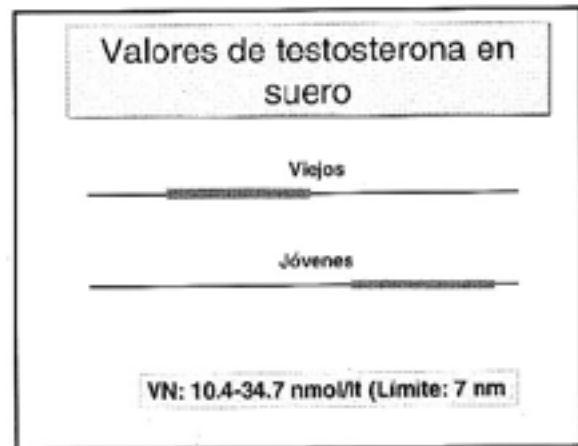
El mérito de esta escala clínica radica en ofrecer una forma de objetivizar los hallazgos de consultorio. Ha sido validado entre médicos canadienses encontrando una sensibilidad de 88%, una especificidad de 60% y una variabilidad, entre dos aplicaciones cercanas del cuestionario al mismo sujeto, de un 11,5%

El diagnóstico bioquímico no es menos confuso. En primer lugar, los valores normales de testosterona constituyen, en sí mismos, un reto para los interesados en el tema de la andropausia. En la literatura se encuentran expresados en ng/dl o bien en nmol/L, unidades que en ocasiones confunden sobre lo que es normal o anormal. Debe tenerse en cuenta que la medición de la testosterona es variable, según la edad, el laboratorio, la hora del día y las unidades consideradas. (Ver gráficas 7 y 8).

	Clínica y examen normales	Signos de ADAM	Bajo deseo
<50 años	Nada	Testosterona total y biodisponible (ideal)	Testosterona total y prolactina
>50 años	Testosterona total	Testosterona total, libre, biodisponible y TSH	Lo anterior y prolactina



Gráfica 7. Valores normales de testosterona total en ng/dl



Gráfica 8. Valores normales de testosterona total en suero para jóvenes y viejos medidas en nmol/litro

Existe un segundo punto importante en el diagnóstico bioquímico del ADAM, cual es la contribución de las fracciones de la testosterona en su diagnóstico bioquímico.

1. Testosterona total: Se encuentran niveles de menos de 7 nmol/L, en apenas 5% de la población general. En mayores de 60 años el hipogonadismo varía entre 11-36%.

2. Testosterona libre: Los niveles menores de lo normal se encuentran en 17% de los pacientes mayores de 60 años.

3. Testosterona biodisponible: Es la mejor fracción diagnóstica. Los niveles menores de lo normal, se encuentran en 57% de la población menor de 60 años.

La literatura médica reitera en diferentes artículos que la testosterona y sus fracciones no se miden adecuadamente. Para resultados óptimos la testosterona total (TT), debe ser medida en la mañana de un "pool", de al menos tres muestras, por radioinmunoanálisis. La testosterona libre (FT) necesita diálisis del suero y la biodisponible, una precipitación con amonio. Contrario a lo que pudiera pensarse de manera elemental, la testosterona biodisponible (BAT) no es la diferencia simple entre la testosterona total y la testosterona ligada a la globulina transportadora. Se necesita de un programa especial usado en el laboratorio para poder encontrar el resultado. Por tanto, a pesar de ser la ideal, la testosterona biodisponible necesita de un método especial el cual no se encuentra disponible en la mayoría de los laboratorios.

### ¿Cuándo realizar estudios hormonales y cuáles pedir?

Esta pregunta posiblemente es la de mayor importancia en la práctica clínica. Los criterios de mayor importancia para solicitar un cuadro hormonal son la alteración de la libido, las alteraciones en la calidad y cantidad de la eyaculación y la historia de daño testicular. Una buena guía, podría ser la siguiente:

### El futuro

Es necesario que en el varón, dispongamos como en las mujeres de una terapia de sustitución hormonal adecuada, la cual idealmente debe incluir:

1. Un remedio del patrón diurno
2. Que alcance niveles adecuados de testosterona y su metabolito activo, la dihidrotestosterona
3. Que sea bien tolerada
4. Con un costo razonable

### Para el futuro la terapia de reemplazo fisiológico debe resolver tres aspectos:

\* Identificación adecuada de los pacientes quienes deben recibir tratamiento. No todos los hombres mayores de 50 años deben recibir reemplazo hormonal pero, igualmente los que necesiten la terapia deben recibirla oportunamente.

\* Nuevo enfoque de la demostración bioquímica, utilizando la testosterona biodisponible.

\* Tratamiento más temprano, con menos temores por el uso de drogas seguras.

### **Los cinco objetivos básicos del tratamiento moderno:**

1. Prevenir la osteoporosis masculina.
2. Mejorar la función sexual: destacando la utilidad de otras drogas disponibles como el sildenafil y en otros casos como monoterapia.
3. Mejorar la función cognitiva, memoria y concentración.
4. Mejorar la masa muscular.
5. Control del gen de la obesidad centripeta.

### **Los tres temores básicos en la terapia de reemplazo hormonal son:**

1. La hepatotoxicidad: drogas como el undecanoato de testosterona no tienen el riesgo de daño hepático, el cual sí tenía el enantato de testosterona, al no tener metabolismo hepático.
2. El riesgo cardiovascular: múltiples artículos señalan beneficios en el riesgo cardiovascular con las terapias de sustitución hormonal, aunque puede existir un aumento anormal de los lípidos.
3. El cáncer: tumor de mama masculina, el cual es raro, y el de próstata, responsabilidad absoluta de los urólogos, por lo cual el paciente debe ser sometido a estrecha vigilancia.

La paradoja consiste en que los pacientes quienes constituyen la población ideal para el reemplazo son los más susceptibles a los efectos secundarios y complicaciones en el uso de la droga. Se necesitan enfoques novedosos para el tratamiento con nuevas drogas orales, perfeccionamiento de los parches cutáneos y de los implantes subcutáneos de largo plazo.

Los parches (Androderm y Testoderm) parecían la terapia más prometedora en el momento de su lanzamiento, pero la irritación de la piel, los malos sistemas de adherencia y especialmente el alto costo de las dosis necesarias para conseguir niveles fisiológicos de andrógenos los han relegado a un segundo plano.

¿Podría el undecanoato de testosterona (Andriol, Androxon), ser la respuesta al problema? La tendencia actual de los pacientes, es hacia las drogas orales, con posologías sencillas; esta forma de testosterona, disminuye el riesgo de toxicidad hepática, tiene buena absorción gastrointestinal y aprovecha la buena imagen de drogas orales que como el sil-

denafil, en disfunción eréctil, cambiaron el manejo tradicional de esa enfermedad. Hacia el futuro serán un recurso muy importante en esta terapia.

La competencia futura para los andrógenos orales, son las cremas de andrógenos como el Androgel al 1%. Estas drogas han demostrado unos buenos niveles de andrógenos, utilizadas tres veces al día en sitios como las axilas, los hombros, los brazos y el escroto. El futuro de los tratamientos, además de la terapia génica, es el uso de las muy populares drogas inhaladas.

El concepto moderno para declinación hormonal en el hombre es el expresado en la sigla SHAME: (Shifting hormones in the aging male), término que se refiere al ocaso de diferentes hormonas, el cual ocurre en el hombre de edad madura y constituye un reto aún mayor que la andropausia o ADAM, considerada individualmente. En el futuro SHAME será el cuadro que agrupe el menoscabo experimentado por un conjunto de hormonas que incluyen: la melatonina, la hormona del crecimiento, DHEA y el factor de crecimiento relacionado con la insulina.

Al futuro, deberá integrarse el manejo de un cuadro clínico, el cual involucra una deprivación marcada del sistema hormonal en los hombres, intentando con el tratamiento, que la edad media de la vida no sea el otoño, sólo una segunda primavera, una mejor calidad de vida durante los años de su edad madura y avanzada.

### **Lecturas recomendadas**

- \* Kirby, RS., Kirby, MG. And Farah, RN. Men's Health. 1a ed. Isis Medical, Oxford, 1999.
- \* Morales, A., Johnston B., Heaton, J. Testosterone supplementation in hypogonadal impotence: assessment of biochemical measurements and therapeutic outcomes. J.Urol, 1997; 157: 849.
- \* Morales A., Heaton, J., Carson, C. Andropause: A Misnomer for a true clinical entity. J.Urol, 2000;163: 705.
- \* Morley, JE, Charlton, P., Patrick, FE, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males (ADAM). Division of Geriatric Medicine, St Louis University medical School, 1998.
- \* Tenover, JL. Androgen administration to aging men. Endocrinol Metab Clin North Am, 1994; 23: 877.
- \* Tenover, JL. Testosterone and the aging male. J. Androl, 1997; 18: 103.
- \* Vermeulen, A. Kaufman, JM. Ageing of the hypothalamo-

pituitary-testicular axis in men. Horm Res, 1995; 43: 25.

\* Wang, C., Alexander, G., Berman, N. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men. A clinical research center study. J Clin Endocrinol Metab, 1996; 81: 3578.

\* Kim YC, Buvat, J., Carson CC., Gooren, LJ., Jarow, I, Rayfer, J., Vermeulen, A. Endocrine and metabolic aspect including treatment, in the erectile Dysfunction proceeding of the 1st international consultation of erectile dysfunction. July 1-3, 1999, Paris, France.

# LOS EXPERTOS RESPONDEN

## SERM

---

En esta sección de la revista, expertos Latino-Iberoamericanos responden preguntas preparadas por el equipo editor, acerca de un tema determinado. La opinión expresada aquí, no necesariamente es compartida por la revista.

Editor Jefe

### Participantes

1. Luis Danker, MD. Ginecólogo. Presidente electo Sociedad Peruana de Menopausia. Lima, Perú. Email: edanker@hotmail.com

2. Juan José Haller, MD. Reumatólogo. Centro Reumatología & Ortopedia. Barranquilla, Colombia. Email: jaller@celcaribe.net.co

### Preguntas:

1. ¿Cuál es el mecanismo más aceptado de acción de los SERM?
2. ¿A través de qué mecanismo los SERM tendrían efecto cardiovascular?
3. Efectos de los SERM sobre el sistema nervioso central.
4. Perfil de la paciente ideal para su uso.
5. Contraindicaciones del raloxifeno.

### Respuestas

#### 1. ¿Cuál es el mecanismo más aceptado de acción de los SERMS?

##### Dr. Haller

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM, de las siglas en inglés), han representado una aportación relevante no solo al tratamiento de la osteoporosis sino también a los conocimientos fisiopatológicos sobre la enfermedad. Son moléculas que activan el receptor estrogénico óseo a través de una vía alternativa a la del estradiol, la del 17-epiestriol. Inducen unos cambios conformacionales en el receptor, acoplando un elemento molecular específico (elemento de respuesta al raloxifeno o RRE) que induce la expresión transcripcional del mismo. Además el estudio de los SERM ha permitido identificar dos tipos diferentes de receptor estrogénico, el a y el b, con acciones diferenciadas tejido-específicas y en ocasiones antagónicas. Todo ello resulta en unas acciones de los SERM que son agonistas o antago-

nistas con respecto al estradiol en diferentes tejidos.

Hasta el momento el más conocido es el raloxifeno, que es un derivado benzotiofeno y está clasificado dentro de este grupo, basado en su mecanismo de acción, como modulador selectivo del tejido mediado por el receptor estrogénico 1-3. Un SERM es un componente el cual de forma selectiva se une y actúa a través del receptor estrogénico (ER), teniendo efectos agonistas en algunos tejidos, y actividades estrogénicas antagonistas en otros tejidos. Un receptor estrogénico (ER) es un factor de transcripción nuclear activado por ligantes, con seis dominios estructurales de funciones solapadas (marcadas A a F inclusive). Las dos funciones de activación de la tras-

cripción (AF-1 y AF-2) están situadas en los dominios A/B y E respectivamente. El enlace del ligante con el RE latente provoca cambios conformacionales que favorecen la disociación de proteínas adaptadoras, específicas a las células, con el complejo dimerizado activo.

La clasificación para estos componentes con acción parecida al estrógeno, fue recientemente definida, para describir agentes que tuvieran el efecto deseado del estrógeno en tejidos diferentes al sistema reproductivo (hueso, hígado), mientras de forma antagonista, o con poca acción agonista sobre sitios del tejido reproductivo, como el seno y el útero clínicamente insignificante I-2.

El raloxifeno es el primer componente para la prevención de osteoporosis, en demostrar el efecto deseado de un SERM. Hay que recordar, que la mayoría, si no todos, los efectos producidos por los estrógenos a nivel endógeno son mediados a través de su ER. Sin embargo el mecanismo exacto por el cual el raloxifeno produce su actividad biológica no está totalmente entendida. Actualmente se conoce que ambos efectos estrogénicos (agonista y antagonista) del raloxifeno, depende de su alta afinidad de la interacción del raloxifeno con el ER. La teoría de la interacción del raloxifeno en donde se repartía de forma bipartita entre el ligando y el receptor, ha sido reemplazada por un esquema tripartito de actividad, en el cual se adiciona al tejido como tercer componente. Desarrollos científicos confirman que el papel del ER no es idéntico en todos blancos de acción, y al parecer es influenciado por el receptor ligando, el subtipo de ER, y el tejido (marinero transcripcional celular). De esta forma, diferentes componentes (ligando ER) actuando a través del ER puede desarrollar diferentes actividades en diferentes células.

El actual modelo de mecanismo de acción en los tejidos no reproductivos (hueso, lípidos) sugerido en la transcripción genética envuelve cuatro componentes. El ligante, el receptor (se han identificado dos, ER  $\alpha$  y ER  $\beta$ ), proteína adaptador/cofactor que interactúa con el receptor del DNA en el punto disparador del ligante, y la secuencia blanco de DNA. Por lo tanto la vía y el resultado de acción pueden variar dependiendo de la variación del ligante, el subtipo de ER, y el contexto celular.

El raloxifeno al igual que el estrógeno, disminuyen los niveles de Interleucina 6 (IL-6). De igual forma activa el factor de crecimiento transformante B3 (TGF-B3), un importante regulador del remodelado óseo.

1. Brozowski AM. Nature 1997; 389:753-758
2. McDonnell DP. Mol Endocrinol 1999; 9: 659-669
3. Kauffman RF. Drug News and perspectives 1995;8(9): 531-539
4. Mitlak BH. Horm Res 1997; 48:155-163

5. McDonnell DP. Osteoporosis Int 1997; (suppl 1): S29-S34

6. Kauffman RF. J. Pharmacol Exp Ther 1997; 280: 146-153

## Dr. Danker:

Son sustancias que atraviesan la membrana nuclear y se unen al receptor estrogénico (RE) y de ésta manera activan una serie de genes, según un patrón preestablecido. Los RE son factores de transcripción, los cuales, cuando reciben la hormona esteroidea, se activan y generan una respuesta. Tal transcripción requiere de ligandos (otras proteínas), y es así como se unen al ADN, de acuerdo a la especificidad; entonces, hablamos de un ERE (elemento de respuesta a los esteroides). Este se une al ADN y lo activa para generar un ADN mensajero y lo bloquea, generando la respuesta agonista o antagonista. El RE es una proteína con seis dominios o regiones principales. Dos de ellos, el de unión al esteroide y el de unión al complejo hormona-receptor, el cual se une al ADN, están conservados en toda familia del receptor esteroideo. Existen dos sitios, AF1 y AF2, los cuales desencadenan el factor transcripcional. El primero, en relación con la zona aminoterminal A/B, es fijo. En cambio, el AF2, es variable, dependiendo del sitio de unión del ligando. Ambos, AF1 y AF2, interactúan.

Existe un solo receptor pero dos vías de acción, ya que el estrógeno dimeriza el receptor para inducir la transcripción, mientras que el raloxifeno precisa de una proteína adaptadora para unirse al ERE.

## 2. ¿A través de qué mecanismos los SERM tendrían efecto cardiovascular?

### Dr. Haller

El raloxifeno redujo significativamente los niveles de colesterol total y el LDL, al igual que el fibrinógeno; no produjo aumento de los triglicéridos ni del HDL. Todos estos son factores de riesgo tradicionales a nivel cardiovascular.

Otro efecto importante del raloxifeno en disminución del riesgo cardiovascular es a nivel del endotelio. La disfunción del endotelio vascular es el principal mecanismo por el cual los factores de riesgo cardiovascular promueven la arteriosclerosis en la pared arterial. La vasodilatación dependiente del endotelio es atenuada en el vaso sanguíneo con arteriosclerosis y en sujetos con factores de riesgo cardiovascular, al parecer la terapia estrogénica mejora la vasodilatación dependiente del endotelio en mujeres posmenopáusicas. Mejoría de la función endotelial vasomotora ha sido



implicada en la eficacia de las estatinas y los inhibidores de la ECA reduciendo el riesgo cardiovascular.

En un grupo de mujeres posmenopáusicas tratadas con raloxifeno 60 mg día por 6 semanas se demostró un aumento significativo en la vasodilatación dependiente del endotelio comparado con mujeres tratadas con placebo. Efectos similares del raloxifeno a nivel de la función vascular endotelial han sido reportados a nivel de la arteria coronaria en humanos y en arterias coronarias de ovejas ovariectomizadas.

Todos estos datos agrupados sugieren que, el raloxifeno, además de mejorar ciertos factores bioquímicos para la enfermedad cardiovascular, podría también tener un efecto directo a nivel de la pared vascular que podría ser favorable con respecto a los riesgos cardiovasculares.

1. Walsh. JAMA 1998; 279:1445-51
2. Vogel RA Clin Cardiol 1997; 20:426-32
3. Lieberman EHH. Ann Intern Med 1994; 121:936-41
4. Sotirui CG. Ann Pharmacother 2000; 34:1432-9
5. Yusuf S. N Eng J Med 2000; 342:145-53
6. Sarrel PM et al. Circulation 2000; 102:II-107
7. Figtree GA, J Am Coll Cardiol 1999; 33: 231-5
8. Zoma WD. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 251-8

### Dr. Dankers

Parece que el raloxifeno actúa aumentando el óxido nítrico del endotelio, lo cual lleva a la relajación endotelial. Se sabe que disminuye el colesterol total en 7%, el LDL en 12%, la lipoproteína-a y los triglicéridos en 4% y el fibrinógeno en 10%, sin variaciones en el HDL. Disminuye, a la vez, la homocisteína, cuyo aumento implicaría aumento del riesgo de enfermedad coronaria, en 9%. El raloxifeno disminuye también la proteína C-reactiva, en 6%, otro factor importante de riesgo cardiovascular.<sup>2</sup>

1. Walsh. JAMA 1998;279:445-51
2. Ridker PM. N Eng J Med 2000; 342:836-43.
3. Efectos de los SERM sobre el sistema nervioso central.

### Dr. Haller

El Raloxifeno ha demostrado un potencial y favorable efecto en el sistema nervioso central SNC en varios modelos preclínicos.<sup>1-3</sup> El raloxifeno estimula el crecimiento neuronal en células cultivadas y aumenta la actividad acetiltransfera-

sa colina a nivel del hipocampo de ratas ovariectomizadas, efecto este asociado con el mejoramiento en el aprendizaje y la memoria. El Raloxifeno también aumenta la expresión de receptores de serotonina en los cerebros de ratas, un efecto que en los humanos podría mejorar el estado de ánimo y los síntomas afectivos.

En el estudio MORE se evaluó el riesgo de presentar disminución de la función cognitiva. El análisis fue realizado durante los tres años de tratamiento y se encontró que en el test cognitivo, dos de los seis test que se realizaron; el de memoria verbal y el test de atención, en ambos el raloxifeno disminuyó el riesgo de presentar disminución en la función cognitiva.<sup>5</sup>

1. Nilsen et al. Menopause 1998; 5:211-16
2. Wu et al. Brain Res 1999; 847:98-104
3. Cyr et al. Neuropsychopharmacol 2000; 23: 69-78.
4. Morris MC et al., Am J Epidemiol 1999; 149:789-93
5. Yaffe K et al. N Eng J Med 2001, in press

### Dr. Danker

El estudio de Jon Nilsen y Frederick Naftolin I es el primero en informar acerca del efecto neurotrófico del raloxifeno. El principal hallazgo de éste estudio en células cultivadas (PC12), fue el hecho de que Raloxifeno induce la misma respuesta que el estradiol y no fue antagonista en presencia de éste. Debe destacarse que, si éstos resultados logran darse también in vivo, podrían tener importancia en la Enfermedad de Alzheimer. Aún se desconoce si éste efecto se produce mediante receptores alfa o beta.

El trabajo de Kristine Yaffe<sup>2</sup>, revela que el tratamiento con Raloxifeno, durante tres años, no alteró los datos sobre la función cognitiva en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Se sabe que el raloxifeno estimula el crecimiento neurítico de células cultivadas<sup>1</sup>, incrementa la actividad de la acetilcolinotransferasa, en el hipocampo de ratas ooforectomizadas<sup>3</sup> y aumenta la expresión de receptor de serotonina en el cerebro de ratas seccionadas.

1. Nilsen J. Menopause 1998; 5:211-22
2. Yaffe K. N Eng J Med 2001;344:207-13
3. Wu X. Brain Res 1999; 847:98-104
4. Cyr. Neuropsychopharmacol 2000; 22: 69-72

### 4. Perfil de la paciente para raloxifeno

## **Dr. Haller**

El raloxifeno estaría indicado en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, y en prevención de la osteoporosis.

En pacientes mayores de 55 años con osteopenia severa el raloxifeno ocupa un lugar importante en el arsenal terapéutico de la osteoporosis.

Podríamos decir que en todo paciente con osteopenia y/o osteoporosis en donde un antirresortivo esté indicado, el raloxifeno se puede utilizar con toda confianza, siempre y cuando no existan contraindicaciones absolutas para su uso.

## **Dr. Danker**

Mujer posmenopáusica, con riesgo de osteoporosis, con o sin riesgo de fracturas, sin signos ni síntomas vasomotores,

con riesgo normal o leve de enfermedad cardiovascular, con riesgo alto para cáncer de mama y/o endometrio.

## **5. Contraindicaciones del raloxifeno**

### **Dr. Dankers**

\* Embarazadas, ya que aún no se ha establecido su teratogenicidad

\*Lactantes

\*Mujeres que aún menstrúan

\* Perimenopáusicas (pues aún desarrollan folículos de mala calidad)

\* Mujeres con síntomas vasomotores

\*Antecedentes o presencia actual de tromboflebitis o tromboembolismo venoso

\* Hipersensibilidad al raloxifeno

## REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA INDICACIONES A LOS AUTORES

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

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

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

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

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

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

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

El autor debe guardar copia de todo el material enviado.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. Las tablas y cuadros se denominarán tablas, y deben llevar numeración arábica de acuerdo con el orden de aparición. El título correspondiente debe estar en la parte superior de la hoja y las notas en la parte inferior. Los símbolos para unidades deben aparecer en el encabezamiento de las columnas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

14. Notas técnicas son aquellas comunicaciones que describen de manera completa y detallada una técnica original o la modificación de un procedimiento, que tengan aplicación definitiva en alguna disciplina médica, sin incluir experiencias clínicas.

Se debe presentar las referencias bibliográficas del caso, así como las correspondientes a los aspectos técnicos descritos, tales como equipos, reactivos, instrumentos y otros. Su extensión no debe ser mayor de 10 páginas a doble espacio y se aceptan hasta cinco ilustraciones.

15. Los apuntes de la literatura biomédica son de la competencia de uno

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

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

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

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

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

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

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