



ISSN 0122-3429

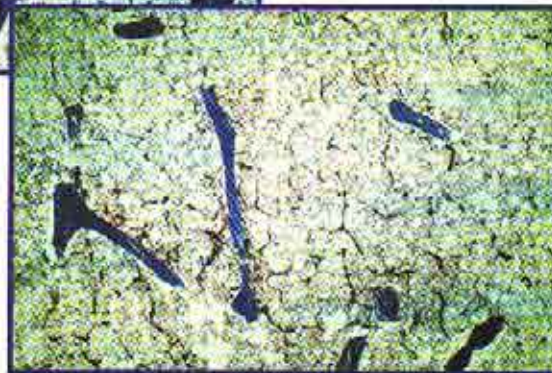
VOLUMEN 8 No. 1

ENERO-MARZO 2002

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA



*Hueso normal*



*Osteoporosis*

- TRH Y CARDIOPROTECCIÓN EN LAS MUJERES MENOPÁUSICAS
- OSTEOPENIA Y OSTEOPOROSIS
- FISIOPATOLOGÍA DEL RECAMBIO ÓSEO
- ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y ESTRÓGENOS
- OBESIDAD Y REPRODUCCIÓN
- LOS EXPERTOS RESPONDEN
- MENOPAUSIA AL DÍA

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Resolución Mingobierno No. 107 de 1995

**AÑO**

2002 **VOLUMEN** Volumen 8 NO. 1

**ARCHIVO**

Portada

1-Inicio

2-Tabla de contenido

3-Editorial

4-Cardioproteccion

5-Prevalencia osteopenia

6-Recambio oseo

7-Alzheimer

8-Obesidad

9-Menopausia al dia

10-Expertos

11-Indicaciones a los autores

**TITULO**

Portada

Inicio

Tabla de contenido

Editorial - El derecho a la información  
Científica y Verídica

Terapia de reemplazo hormonal y  
cardioprotección en las mujeres  
menopáusicas: estudios clínicos y  
epidemiológicos

Prevalencia de osteopenia y  
osteoporosis en la población  
postmenopáusicas

Fisiopatología del recambio oseo

Enfermedad de Alzheimer y estrógenos

Obesidad y Reproducción

Menopausia al día

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 8 - No. 1 Año - 2002

## EDITOR - JEFE

Gustavo Gómez T.

## EDITORES ADJUNTOS

Germán Barón Castañeda

Miguel Bueno M.

## COMITÉ CIENTÍFICO NACIONAL

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

## COMITÉ CIENTÍFICO INTERNACIONAL

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

## COMITÉ WEB

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

## **ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA**

Carrera 13 No. 48 - 26 Oficina: 103

Teléfonos 57-1-2457093 - 2853173 - Telefax 57-1-2459646 - Bogotá, D. C.

E-mail: [asomenopausia@hotmail.com](mailto:asomenopausia@hotmail.com)

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

E-mail del director: [fsanchez@medellin.cetcol.net.co](mailto:fsanchez@medellin.cetcol.net.co)

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, MD - Secretario

Alfredo Ruiz Rivadeneira, MD - Tesorero

Gloria Stella Penagos V, MD - Vocal

Carlos E. Gómez F, MD - Vocal

Javier Muñoz P, MD - Fiscal

## **JUNTAS DIRECTIVAS CAPÍTULOS REGIONALES**

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

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

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

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

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

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

### **ZONA SUR 2 CAPÍTULO DE NARIÑO**

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

### **CAPÍTULO EJE CAFETERO**

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

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

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

### **ZONA ORIENTE 2 CAPÍTULO DE SANTANDER**

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

### **ZONA OCCIDENTE CAPÍTULO DE ANTIOQUIA Y CHOCÓ**

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

### **CAPÍTULO BOGOTÁ**

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

# CONTENIDO

---

## **EDITORIAL**

Fabio Sánchez E. 11

---

## **ARTÍCULOS ORIGINALES**

**Terapia de reemplazo hormonal y cardioprotección en las mujeres menopáusicas: estudios clínicos y epidemiológicos**

Giuseppe Rosano, Giuseppe Mercurio, Daniella Onotari, Cristina Vitale, Massimo Fini. 15

---

## **TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN**

**Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en la población postmenopáusicas**

Germán Barón C. 25

---

## **CONTRIBUCIONES ORIGINALES**

**Fisiopatología del recambio oseo**

Carlos A. Cañas D. 33

**Enfermedad de Alzheimer y estrógenos**

Miguel Bueno, Libardo Bravo, Alvaro Cuadros, William Cárdenas, Carmenza E. de Romero, Clara Torres, Arlex Echeverry, Martha Cifuentes, Gustavo Gómez 47

**Obesidad y Reproducción**

Enrique Herrera C, Támara Cantillo, Ingrid Polo, Tatiana Cerón 61

---

## **MENOPAUSIA AL DÍA**

**TRE/TRH asociada con disminución de mortalidad post infarto del miocardio**

Shlipak M, Angela BG, GO AS, Frederick PD, Canto JG, Grady D 71

**Los estrógenos solos no son efectivos para la prevención secundaria de accidente cerebro vascular**

Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suiss S, Horwitz RI 73

**Un estilo de vida saludable puede prevenir la mayoría de los casos de diabetes tipo 2**

Hu FB, Manso JE, Stampfer MJ 74

**La Menopausia y no la edad está relacionada con la disfunción sexual durante la etapa de transición**

Dennerstein I, dudley e, burger h. 75

**Un estudio sugiere que los esteroides inhalados pueden asociarse a pérdida ósea**

Israel E, Banerjee TR, Fitmaurice GM, Kotlov T, Leboff MS 76

**La pérdida ósea es más grande en la postmenopausia temprana sin embargo, la edad de menopausia no es un factor en la pérdida total de hueso**

Ahlhorg HG, Johnell O, Nilsson BE, Jeppsson S, Rannevik G, Karlsson MK 77

**Menor densidad mamográfica en mujeres que suspenden transitoriamente la TRH**

Colacursi N, Fornaro F, Francisco P, Mele D, Palermo M, Delvecchio W. 78

**El síndrome de ojo seco es más frecuente en mujeres que usan TRE/TRH**

Schaumburg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR 79

**Citología vaginal normal en casos de cáncer endometrial**

WU H H-J, Schuetz MJ, Cramer H. 80

**La TRH oral no disminuye la frecuencia de infecciones del tracto urinario, ITU, en mujeres postmenopáusicas**

Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM 81

**La terapia de reemplazo con estrógenos demora la progresión de aterosclerosis**

Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA 82

**Mejor calidad de hueso con terapia con hormona paratiroidea**

Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou H. 83

**La terapia de fluoruro de sodio provee una significativa disminución en el riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis**

Rubin CD, Pak CYC, Adams-Huet B, Genant HK, Li J, Rao DS 84

**La tibolona aumenta la densidad mineral ósea DMO, en la columna y en la cadera**

Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. 85

**Anticoncepción con acetato de medroxiprogesterona de depósito, AMP depot, causa pérdida ósea después de un año**

Bereson AB, Radecki CM, Grady JJ, Rickert BI, Thomas A 86

**La menopausia no es un factor de riesgo significativo para incontinencia urinaria**

Sherburn M, Guthrie JR, Dudley E, O'Connell HE, Dennerstein L. 88

---

## **LOS EXPERTOS RESPONDEN**

Ítalo Campodónioco \_ Chile,

Gabriel Tovar \_ Colombia 89

---

### El derecho a la información Científica y Verídica

*Al llegar al octavo año de existencia, la Asociación Colombiana de Menopausia cumple con el objetivo principal de difundir a la comunidad el conocimiento del proceso del envejecimiento, principalmente en lo relativo a la menopausia y el climaterio, enfatizando que en esta etapa de la vida es importante el cuidar y proteger tanto a la mujer como al hombre mayor, con el fin de que lleguen a la vejez en las mejores condiciones de salud.*

*El problema del envejecimiento de la población se hace cada vez mas grave para los países en vía de desarrollo, en donde Colombia no es la excepción. Actualmente para una población calculada de 42.692.641 en el año 2001, se estima que 5,915.000 personas son mayores de 50 años, cifra que corresponde al 13,85% del total de la población, de los cuales 3,183.000 son mujeres y 2'732.000 hombres. Se espera que para el año 2015 cerca del 20% de la población colombiana tendrá mas de 50 años.*

*Debido a la mayor expectativa de vida en Colombia y a la necesidad que tenemos de mantener una buena calidad de vida, ha sido necesario promover la cultura de la promoción de la salud y prevención de la enfermedad en donde la Asociación ha sido líder. Es así como tanto médicos como el personal de la salud se han ido comprometiendo en la educación en salud, detección precoz de las enfermedades crónicas y en la detección y modificación de los factores de riesgo.*

*Ha sido una lucha ardua, pero al mismo tiempo llena de satisfacciones, puesto que, los términos de climaterio y menopausia han dejado de ser un tabú y se habla de estos temas en reuniones, centros educativos y en los medios de comunicación. La concepción de protección de la enfermedad y promoción de la salud se han hecho populares. Además se han ido preparando profesionales en la orientación y manejo de esta etapa de la vida de la mujer como de sus complicaciones asociadas. Es nuestro reto, organizar programas dirigidos a la educación de una población de personas que tienen cada vez mayor edad y que comprenda tanto a hombres como a mujeres.*

*Para cumplir con el objetivo propuesto se han organizado, bajo la dirección de la Asociación, congresos, consensos, conferencias, foros, investigaciones, creación de clínicas de climaterio y menopausia y la publicación periódica de nuestra revista; actividades dirigidas a médicos, profesionales de la salud, pacientes y público en general.*

*Hay que anotar que el conocimiento a la población en general se ha difundido gracias a la labor de los medios de comunicación. Es de conocimiento público cómo la información por radio, televisión, periódicos, revistas y también por la internet, ha permitido a todas las personas interesadas, acceder al conocimiento masivo de los programas de salud.*

*Sin embargo es decepcionante escuchar, ver o leer a médicos y periodistas con alta credibilidad, quienes desde sus programas que tienen alta difusión nacional o local, emiten opiniones que denotan una pobre preparación sobre el tema de salud, informan a la comunidad desde su opinión personal, con actitudes emocionales y empíricas, no comprobados científicamente o posiblemente movidos por intereses creados, vendiendo toda clase de medicamentos, muchos de ellos sin solidez ni soporte científico, apoyados en mensajes subliminales que inducen a las personas a la automedicación a costa de grandes riesgos y con la actitud pasiva y aún permisiva de las autoridades encargadas por la ley de supervisar la práctica médica.*

*Por lo anterior, tiene cada vez mayor importancia la necesidad de que los medios de comunicación vinculen profesionales idóneos de la salud y de la comunicación social, especializados en estos temas, capacitados en la educación de la comunidad y que informen con conocimiento, responsabilidad y ética los temas de salud, con el fin de evitar la mala información, o desinformación, que en ocasiones está carente de ética y que al final causan mucho daño.*



*Es necesario también, que exista el control y supervisión periódica de estos programas, originado desde los propios directores de los medios, como también desde las representaciones médicas, la Academia Nacional de Medicina, la Federación Médica Colombiana, las asociaciones científicas y los Ministerios de Salud y Educación de nuestro país los cuales deben intervenir, respetando la libertad de prensa, pero exigiendo que se le dé a la comunidad una información verídica, idónea y responsable, como un derecho que tenemos los colombianos.*

**Fabio Sánchez E.**  
*Presidente. Asociación Colombiana de Menopausia*

## CONTRIBUCIONES ORIGINALES

# Terapia de Reemplazo Hormonal y cardioprotección en las mujeres menopáusicas: estudios clínicos y epidemiológicos

---

Giuseppe MC. Rosano MD, PhD; Giuseppe MercurO, MD; Daniella Onorati, MD; Cristina Vitale, MD; Massimo Fini MD

### Resumen

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en mujeres postmenopáusicas en la mayoría de los países desarrollados. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que el hipoestrogenismo postmenopáusico es un factor muy importante para el desarrollo de la ECV. De la misma manera, el reemplazo estrogénico postmenopáusico ha demostrado que los estrógenos pueden revertir el riesgo de desarrollar ECVI. Los mecanismos de acción protectora de los estrógenos están relacionados con sus efectos sobre el control del flujo vascular arterial, el metabolismo de los lípidos, la coagulación y el metabolismo de la glucosa, lo cual representa soporte fisiológico suficiente para su influencia sobre la fisiopatología cardiovascular. Se plantean diversos aspectos acerca del posible papel de los estrógenos en la prevención primaria y secundaria de la ECV2 y se analizan estudios epidemiológicos publicados sobre el tema (HERS, WHI, WISE, RUTH).

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular, hipoestrogenismo postmenopáusico, terapia de reemplazo estrogénico, estudios epidemiológicos.

### Abstract

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of morbidity and mortality in postmenopausal women in most developed countries. Several epidemiological studies have shown postmenopausal hypoestrogenism is an important factor for the development of CVD. The mechanisms of estrogen cardioprotection are related to their effects on vascular blood flow, lipid metabolism, coagulation and glucose metabolism, all of which represent physiological support for the influence on cardiovascular physiopathology. Different aspects about primary and secondary CVD prevention are discussed and several epidemiological studies on the subject (HERS, WHI, WISE, RUTH), are analyzed.

Key words: Cardiovascular, disease, postmenopausal estrogen deficiency, estrogen replacement therapy, epidemiological studies.

### Prevención primaria

Los datos disponibles sobre el efecto de la TRH en prevención primaria de ECV son principalmente observacionales. Sin embargo, a pesar de las limitaciones relacionadas con esta clase de estudios, debe notarse que los resultados muestran de forma consistente reducción en los eventos cardiovasculares en usuarias de hormonas, sugiriendo que la TRH puede ser efectiva como cardioprotectora.

### Estudios observacionales

Metaanálisis de 13 estudios casos controles y 17 estudios prospectivos confirman la relación entre el uso de estrógenos y el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, ECC, en las mujeres postmenopáusicas y encontraron que las mujeres que siempre habían usado estrógenos, tenían una reducción de 34% en el riesgo de eventos cardiovasculares, comparadas con aquellas que nunca habían usado hormonas<sup>3-5</sup>.

Estudios cruzados y casos controles hechos en mujeres que van a angiografía por angina, encontraron que las mujeres que reciben TRH tiene significativamente menos enfermedad coronaria comparada con las no usuarias<sup>6-8</sup>.

Casi todos los estudios prospectivos han mostrado que la terapia de reemplazo estrogénico, TRE, está asociada con una reducción en eventos cardiovasculares. El estudio Framingham fue el único estudio el cual mostró un riesgo significativamente más alto para morbilidad cardiovascular total en las usuarias de estrógenos<sup>9</sup>. Sin embargo, un segundo informe del mismo Framingham informa una reducción del riesgo de eventos fatales cardiovasculares solo en mujeres usuarias de estrógenos de 60 o menos años.

El estudio de las Enfermeras de Boston, el más grande estudio prospectivo de cohorte mostró un 33% de reducción de todas las causas de mortalidad en usuarias corrientes de hormonas, después de ajustarse los datos a una amplia variedad de factores de riesgo incluyendo el ejercicio y el uso de aspirina<sup>10</sup>. En este estudio la mortalidad por enfermedad cardíaca se redujo en 53% en las usuarias corrientes de TRH.

La mayoría de los primeros estudios epidemiológicos fueron hechos con terapia de reemplazo estrogénico sin oposición de progestágenos.

El número de estudios para evaluar el efecto de terapia con estrógenos-progestinas es limitado. Falkeborn y col<sup>11</sup>, encontraron en una cohorte sueca, que el uso de reemplazo hormonal reduce el riesgo de infarto del miocardio entre usuarias en un 50% comparado con la población general, y muestra que el riesgo se reducía al 26% cuando se comparaba con mujeres usuarias de estrógenos solos, sugiriendo que la adición de una progestina puede aumentar el efecto cardioprotector de la TRE. Hallazgos similares fueron observados en mujeres usando estrógenos con progestinas en mujeres del estudio de las enfermeras de Boston<sup>12</sup>. Indudablemente durante los 16 años de seguimiento aumentó la reducción del riesgo en mujeres tomando estrógenos-progestinas al 61% comparadas con un 40% de reducción en mujeres quienes reciben TRE.

Estos datos han sido confirmados posteriormente por los análisis de 20 años de seguimiento en el estudio de cohorte de las enfermeras (Nurse's Health Study).

Es razonable afirmar, de acuerdo a nuestro punto de vista, que las mujeres que usan TRH tienen un promedio de reducción de riesgo para ECV del 35-50%. Esos estudios epidemiológicos, sin embargo, tienen sesgos metodológicos que pueden afectar los resultados. Se ha sugerido que las usuarias de hormonas difieren de las no usuarias en que tienen una mayor aceptación, mayor educación y un mejor comportamiento en el cuidado de la salud, que las no usuarias. Otro sesgo inherente al uso de estrógenos es la detección

temprana de factores de riesgo en las usuarias de hormonas o que tienen controles clínicos más frecuentes. Aunque el efecto benéfico de la TRH permanece altamente significativo después del ajuste por edad, el tipo de menopausia y los factores de riesgo mayores para ECV, los sesgos potenciales no pueden ser eliminados completamente de los estudios observacionales. Es importante puntualizar sin embargo que los resultados de estudios observacionales en los EE UU no pueden ser extrapolados a otras poblaciones con diferente estilo de vida y diferente incidencia de ECV.

### **Estudios aleatorios**

El único estudio de prevención primaria, aleatorio controlado con placebo, hecho para evaluar el efecto de la TRH sobre eventos cardiovasculares y terminado completamente fue el hecho por Nachtigall y col<sup>17</sup>, en 84 pares de mujeres postmenopáusicas seleccionadas y randomizadas seguidas por más de 10 años.

De las 168 pacientes incluidas, 7 en el grupo placebo y 3 en el grupo de tratamiento murieron durante el seguimiento. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el índice de trombo-embolismo venoso ni infarto del miocardio. Sin embargo, la muestra muy pequeña y la selección de las mujeres incluidas en el estudio, todas con enfermedades crónicas de vieja data y hospitalizadas durante el periodo del estudio, no permite ninguna conclusión.

Por lo tanto la evidencia de efectos benéficos de los estrógenos para prevención primaria en las mujeres postmenopáusicas está basado en estudios observacionales. Los resultados del trabajo WHI (Women's Health Initiative), actualmente en curso, nos darán los primeros datos aleatorios sobre el efecto cardioprotector de la TRH en las mujeres postmenopáusicas (no se esperan antes del 2005). Independientemente de sus hallazgos, los resultados del WHI nos representarán base de evidencia.

### **Prevención secundaria**

El efecto de la TRH para prevención secundaria de enfermedad cardiovascular en las mujeres, ha sido sugerido por análisis de cohorte en estudios observacionales por un estudio aleatorizado controlado con placebo.

### **Estudios observacionales**

El análisis de un subgrupo de mujeres con infarto del miocardio previo o evidencia de ECV incluida en el estudio prospectivo Leisure World<sup>14</sup>, mostró que las usuarias de estrógenos tenían una mortalidad mejor que las no usuarias. En este estudio el estrógeno reduce la muerte cardiovascular por 80% en esas mujeres con ECV preexistente.

Sullivan y col<sup>24</sup> informan el seguimiento por 10 años de 2268 mujeres que se presentaban a angiografía y encontraron que el uso de estrógenos reducía la mortalidad por todas las causas. Interesantemente, las mujeres con estenosis coronaria severa, (> 70%) usando TRE tenían una mejor supervivencia a los 5 años de seguimiento (97% vs. 81%) que las no-usuarias, similar a las mujeres sin estenosis coronaria. La diferencia fue aún mayor a los 10 años de seguimiento (90% vs. 60%) en usuarias y no usuarias de estrógenos, respectivamente.

## **Estudios aleatorizados**

### **HERS**

El único estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo sobre el efecto de la TRH en la prevención secundaria de ECV, es el estudio HERS<sup>25</sup>. El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de 0.625 mg/día de ECE y 2.5 mg de AMP sobre la ECC fatal y no fatal en 2763 mujeres postmenopáusicas tardías con ECV documentada, con un seguimiento de 4.1 años. En el seguimiento, no se observó diferencia significativa en las tasas totales de eventos cardiovasculares entre las pacientes aleatorizadas a placebo o a TRH. La incidencia de trombo-embolismo venoso fue significativamente mayor en el grupo de TRH mientras no se observó diferencia en la litiasis biliar. En un análisis post hoc, se observó un aumento significativo en eventos cardiovasculares durante el primer año, lo mismo que una tendencia, también significativa, hacia la disminución de eventos coronarios en el tiempo, observada a los 4 y 5 años en el grupo activo. Los autores concluyen que la iniciación de TRH no se recomendaba en mujeres con ECV pero podría seguir usándola en las que ya la habían iniciado.

A pesar de que ha sido mirado como un punto de referencia, el estudio HERS tiene severas limitaciones, lo cual afecta su valor científico. Lo más importante está relacionado con la falta de poder estadístico. La hipótesis para el cálculo del número de pacientes que debían ser incluidos, se probó que fue errado puesto que con la tasa de eventos observados en el grupo placebo, el estudio debería haber ingresado al menos 5600 pacientes. Otro tema importante está relacionado con la duración del estudio puesto que el promedio de seguimiento fue reducido sin una explicación muy clara, a 4.1 en lugar de los 4.75 años calculados. El 18% de incremento en el número de pacientes incluidos puede no solamente ser suficiente para compensar el bajo promedio de duración de la terapia cuyo impacto parece ser crucial en el efecto ateroprotector de los estrógenos. Aunque la recolección de pacientes y el período de alto riesgo se sobrepasó, los argumentos para la decisión de discontinuar prematuramente el estudio son poco claros y no muy convincentes.

Un problema importante en el estudio es la relativa alta edad de la población incluida (67.5 años). Las mujeres a esta

edad son raramente consideradas para iniciar TRH. La mayor preocupación con el estudio es que aunque fue conducido en una población relativamente grande de pacientes, no tiene suficiente poder estadístico para detectar diferencias significantes entre las pacientes asignadas al grupo TRH y al grupo placebo.

Indudablemente el tamaño de la muestra del estudio, fue calculado sobre la base de una tasa de eventos del 5% en el grupo placebo, mientras la tasa observada en este grupo fue del 3.3% lo cual hace el estimado estadístico insuficiente. Con tal tasa de eventos el tamaño de la muestra, debería ser al menos el doble de la del estudio. Otro problema importante es la relativamente corta duración del estudio. La duración "per protocolo" estimada del estudio debería haber sido 4.75 años mientras el estudio fue interrumpido, sin una clara explicación, a los 4.1 años, cuando hubo una clara tendencia en la reducción en los eventos cardíacos en el grupo tratado con hormonas. Si el estudio se hubiera dejado continuar hasta el tiempo planeado podría haber mostrado una reducción significativa de eventos coronarios en el grupo de pacientes tratado con hormonas. Los resultados del estudio son compatibles con la hipótesis del estudio de un 20% de reducción anual en la tasa de eventos con la asociación estrógenos progestinas. El aumento de eventos cardiovasculares reportado durante el primer año en el grupo tratado con hormonas no tiene relevancia puesto que el estudio no tiene el tamaño para detectar ese efecto. Además este aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares durante el primer año parece ser atribuible más a una muy baja tasa de eventos en el grupo placebo que a un incremento de la incidencia en el grupo de hormonas.

Otro aspecto importante que hace los resultados de este estudio difíciles de interpretar es la alta frecuencia de uso de estatinas en el grupo placebo. Indudablemente la distribución de pacientes en el grupo placebo fue más frecuentemente pacientes hipercolesterolémicas tratadas con estatina (22%). El uso de estatinas reduce significativamente la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con ECV en una misma población de pacientes. En las mujeres incluidas en el estudio 4S se reduce en más del 35% la mortalidad cardiovascular. Por otra parte las pacientes asignadas al grupo placebo eran tratadas con drogas que reducían la mortalidad general, afectando por lo tanto los resultados del estudio. Debido a esos problemas metodológicos, el estudio HERS podría ser visto no como un estudio negativo sino como un estudio no concluyente.

A pesar de todas esas limitaciones, el HERS es el único ensayo aleatorizado para prevención secundaria en mujeres postmenopáusicas. Ningún estudio ha sido lo suficientemente convincente, en particular cuando el conocimiento derivado de estudios clínicos previos y estudios mecanísticos nos proporciona consistentemente resultados altamente controversiales. Más aún, los resultados del HERS, no pueden extra-

polarse a mujeres menopáusicas para prevención primaria o para otro régimen de TRH. La mejor contribución del HERS es probablemente el número de nuevos interrogantes que genera.

## Implicaciones clínicas

El estudio HERS está compuesto de mujeres muy mayores con significativa enfermedad arterial coronaria, mientras otros estudios observacionales se han enfocado en prevención primaria en mujeres más jóvenes y sanas. Sin embargo hay algunos estudios observacionales que han examinado el impacto de la terapia hormonal en mujeres con enfermedad pre-existente y han reportado un efecto benéfico. En el estudio Leisure World, usuarias de estrógenos con antecedentes de infartos, accidentes cerebrovasculares o hipertensión han tenido el 50% de reducción del riesgo de muerte por un nuevo accidente cerebrovascular o un infarto. En el estudio Lipids Research Clinics, la mortalidad cardiovascular en mujeres con episodios previos de ECV se redujo en un 85%. Y más imprevisivo aún, en mujeres con enfermedad coronaria severa (documentada por arteriografía), las usuarias de estrógenos tenían un 97% de tasa de supervivencia a 5 años comparada con una tasa significativamente diferente de 81% en las no usuarias. En las mujeres con enfermedad leve o moderada, no hubo diferencia a los 5 años, pero a los 10 años, las usuarias de estrógenos tenían un 96% de tasa de supervivencia comparada con 85% en las no usuarias. En un estudio único, puesto que consistía en mujeres de 65 años o mayores, el mismo efecto benéfico en la disminución de la arteriosclerosis carotídea pudo ser documentada en usuarias de estrógenos solos, comparada con mujeres usuarias de estrógenos y progestinas.

El estudio HERS también está en desacuerdo con los informes en los que el tratamiento con estrógenos podría producir regresión en la arteriosclerosis. Estudios de imágenes han documentado una reducción en grosor de la íntima en mujeres postmenopáusicas en quienes usan estrógenos comparadas con no usuarias, y su efecto benéfico no se ve comprometido con la adición de agentes progestacionales al régimen de tratamiento. Así pues, la terapia hormonal postmenopáusica ha sido relacionada con reducción de la aterosclerosis, y este efecto es comparable con las drogas hipolipemiantes.

Hay una cantidad de evidencia que indica que la terapia hormonal postmenopáusica (con y sin progestinas) afectan factores de coagulación en un patrón que favorece la fibrinólisis, con un efecto que podría proteger contra la trombosis. Se ha visto reducción del fibrinógeno, el factor VII, y el activador del inhibidor-I de plasminógeno en mujeres premenopáusicas, comparadas con mujeres postmenopáusicas, y los estrógenos orales solos o combinados con progestinas, previenen el aumento usual en esos factores de coagulación asociados con la menopausia. Esto podría ser consistente con

el aumento de la actividad fibrinolítica, otro posible efecto cardioprotector, mecanismo mediado probablemente, al menos parcialmente, por el óxido nítrico y la prostaciclina. La agregación plaquetaria también se reduce por el tratamiento con estrógenos en la postmenopausia y esta respuesta es ligeramente atenuada por el AMP.

Los trabajos sobre prevención secundaria han llevado a la recomendación de que en mujeres mayores con enfermedad cardíaca coronaria significativa debería evitarse iniciar TRH postmenopáusica. Hasta el reporte del estudio WHI, hubo razón para creer que los resultados de los estudios de prevención secundaria no implicaba que en la prevención primaria, la terapia hormonal administrada a mujeres postmenopáusicas más jóvenes sin evidencia de ECC, podría no ser efectiva, como se predijo en muchos ensayos caso-controles y de cohorte. Además, esos informes son contradictorios con un gran número de estudios biológicos, algunos de los cuales fueron revisados en párrafos anteriores, y que documentan la acción favorable de los estrógenos en el sistema cardiovascular.

Otros estudios recientes han sido consistentemente uniformes con el impacto benéfico de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular, aún en mujeres con enfermedad arteriosclerótica existente.

Un estudio italiano doble ciego mostró que el tratamiento con estrógenos mejoraba la resistencia arterial braquial e incrementaba el flujo sanguíneo del antebrazo en mujeres con riesgo de ECC. Un estudio a corto plazo (3 meses) en el hospital Mount Sinai en New York, reveló que los estrógenos reducían la formación de trombos en mujeres ancianas con evidencia de ECV. Un estudio de lípidos en suero concluyó que la terapia combinada estrógenos progestinas junto con estatinas producía un mayor efecto favorable que la respuesta de cada uno individualmente. En un estudio histopatológico post mortem y en un estudio de tomografía de arterias coronarias, el contenido de calcio arterial y del área de la placa arteriosclerótica fue menor en usuarias de hormonas comparadas con las no usuarias.

En mujeres postmenopáusicas con enfermedad arterial coronaria en el estudio WISE (Women's Ischemia Síndrome Evaluation) se encontró que tenían niveles de estrógenos menores comparadas con mujeres sin evidencia de enfermedad. Esos estudios se agregan a una larga lista de evidencia biológica de que los estrógenos y estrógenos combinados con progestinas tienen efectos que podrían proveer protección con la ECV. Por qué tales efectos favorables no son aparentes en el estudio ERA permanece en el misterio. Este es un estudio a 3 años, demasiado corto para mostrar efectos benéficos sobre eventos clínicos, especialmente con un número relativamente pequeño. ¿Es la angiografía como método diagnóstico muy limitado e incapaz de detectar efectos importantes que no se expresan en cambios anatómicos? ¿Podrá el estudio WHI dar

datos mas favorables a medida que pase el tiempo?.

¿Es posible que los resultados de esos estudios no sean reales? Esos estudios cubren un periodo de tiempo cuando la eficacia de las estatinas fue establecida. El tratamiento con estatinas reduce el riesgo de eventos coronarios en 30% aproximadamente. (Mayor en individuos a alto riesgo) en hombres y mujeres, ejerciendo prevención primaria y secundaria. El aumento del uso de estatinas, especialmente en mujeres mayores quienes no usan hormonas hace difícil tener un verdadero grupo placebo en los estudios de ECC. Vamos a necesitar una cuidadosa evaluación del impacto del uso de estatinas en las mujeres de esos estudios. Específicamente en el temprano aumento de eventos en el HERS y en el WHI debido a la disminución de eventos inducido por las estatinas en los grupos placebo.

## Conclusión

La reducción del 50% en promedio del riesgo de ECV con la TRH, basada en datos observacionales no randomizados, observados para prevención primaria en mujeres postmenopáusicas y la ausencia de beneficios para prevención secundaria en un estudio randomizado son obviamente insuficientes para permitir sacar conclusiones. Evidencias acumulativas con otros estudios aleatorizados controlados con placebo son cruciales para extender esos hallazgos. Si este argumento es relevante científicamente, los resultados del estudio en desarrollo de raloxifeno, RUTH (Raloxifene Use for The Heart), con un modulador selectivo de estrógenos, podría no ser suficiente para terminar este debate.

En conclusión, mientras en prevención primaria hay una clara tendencia hacia un efecto cardioprotector de la TRH, los datos aún no muestran la relación riesgo beneficio de la TRH en prevención secundaria en mujeres postmenopáusicas. En esta última varios compuestos como las estatinas y el ramipril han mostrado su eficacia en la reducción del riesgo de ECV en las mujeres. Por lo tanto la pregunta si la TRH es cardioprotectora va a ser cada vez mas difícil de contestar al menos en término de la confiabilidad de los estudios. En este aspecto, la necesidad de estudios de TRH aleatorizados a gran escala en Europa son más urgentes que nunca.

## Referencias

1. American Heart Association. 2000 Heart and Stroke statistical update, Dallas, Texas, AHA 1999.
2. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; (30) 316: 1105-10.
3. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and

coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.

4. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38: 199-210.
5. Grodstein F, Stampfer M. Estrogen for women at varying risk of coronary disease. *Maturitas* 1998; 30: 19-26.
6. Gruchow HW, Anderson AJ, Barboriak JJ, Sobocinski KA. Postmenopausal use of estrogen and occlusion of coronary arteries. *Am Heart J* 1988; 115: 954-63.
7. McFarland KF, Boniface ME, Hornung CA, Earnhardt W, Humphries JO. Risk factors and noncontraceptive estrogen use in women with and without coronary disease. *Am Heart J* 1989; 117: 1209-14.
8. Sullivan JM, Vander Zwaag R, Lemp GF, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW, Ramanathan KB, Mirvis DM. Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 358-63.
9. P Wilson, RJ Garrison, W P Castelli. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham study. *N Engl J Med* 1985; 313: 1038-43.
10. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ, Hennekens CH, Speizer FE. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769-75.
11. Falkeborn M, Persson I, Adami HO, Bergstrom R, Eaker E, Lithell H, Mohsen R, Naessen T. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 821-8.
12. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-61.
13. Barrett-Connor E. Postmenopausal estrogen and prevention bias. *Ann Intern Med* 1991; 115: 455-6
14. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151: 75-8.
15. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, Tyroler HA, Rifkind BM. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of

- estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987; 75: 1102-9.
16. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999; 281: 2091-7.
17. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 74-9.
18. The writing group for the PEPI trial. Effects of Estrogen or Estrogen/Progestin regimens on Heart Disease risk factors in postmenopausal Women. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
19. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801-11.
20. Mijatovic V, Kenemans P, Jakobs C, van Baal WM, Peters-Muller ER, van der Mooren MJ. A randomized controlled study of the effects of 17beta-estradiol-dydrogesterone on plasma homocysteine in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 432-6.
21. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3071-8.
22. Rosano GM, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collins P. Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 1993; 342: 133-6.
23. Huang A, Sun D, Koller A, Kaley G. 17beta-estradiol restores endothelial nitric oxide release to shear stress in arterioles of male hypertensive rats. *Circulation* 2000; 101: 94-100.
24. Sullivan JM, Vander Zwaag R, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW, Ramanathan KB, Mirvis DM. Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2557-62.
25. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
26. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 713-6.
27. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, Sakkinen PA, Tracy RP. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999; 100: 717-22.
28. Walsh BW, Paul S, Wild RA, Dean RA, Tracy RP, Cox DA, Anderson PW. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 214-8.
29. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Oger E, Plu-Bureau G. Hormone replacement therapy and circulating ICAM-1 in postmenopausal women a randomised controlled trial. *Thromb Haemost* 1999; 81: 673-5.
30. Williams JK, Honore EK, Washburn SA, Clarkson TB. Effects of hormone replacement therapy on reactivity of atherosclerotic coronary arteries in cyno molgus monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1757-61.
31. Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 217-21.
32. Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A, Haley EA, Creager SJ, Seely EW, Ganz P, Creager MA. Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Circulation* 1998; 98: 1158-63.

# Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en la población post-menopáusicas

---

Germán Barón Castañeda, M.D.\*

## Resumen

A medida que aumenta la expectativa de vida para la mujer, algunas enfermedades consideradas crónicas o degenerativas cobran importancia, entre ellas la osteoporosis. Desde hace varias décadas se ha demostrado el efecto deletéreo que la deficiencia de estrógenos tiene sobre la masa ósea. Este trabajo, una descripción analítica, se ha planteado como objetivo evaluar la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en mujeres que llegan a la menopausia. Incluye datos de 206 densitometrías realizadas por la técnica de absorciometría de doble fotón (DEXA) de columna lumbar y fémur. Se encuentra un compromiso importante del hueso trabecular con prevalencia de osteopenia de 50% y de osteoporosis de 22%. El compromiso en el hueso cortical es menos marcado, encontrándose osteopenia en 44% de los casos y osteoporosis en 10%. Se concluye que la prevención de la osteoporosis debe empezar desde etapas tempranas de la vida. Se postula que posiblemente se requiera de suplencia estrogénica desde antes del momento de la menopausia.

Palabras claves: osteoporosis, osteopenia, densitometría ósea.

## Abstract

As life expectancy increases for women, certain diseases considered chronic or degenerative gain importance, such as osteoporosis. Since decades ago the deleterious effect of estrogen deficiency over bone has been known. This study, an analytical description, has as an objective evaluating the prevalence of osteopenia and osteoporosis in women that have reached menopause. It includes 206 bone densitometries done by dual photon absorciometry (DEXA) of lumbar spine and femur. The results show an important involvement of trabecular bone with a prevalence of osteopenia of 50% and of osteoporosis of 22%. Cortical bone is less involved, finding osteopenia in 44% of cases and osteoporosis in 10%. It is concluded that osteoporosis prevention should start in childhood. A question is raised in regards to estrogen replacement before menopause is overt.

Key words: osteoporosis, osteopenia, bone densitometry.

## Introducción

Sin duda alguna, los profundos cambios que ha sufrido la estructura de la población en los últimos cincuenta años, han transformado de manera dramática el enfoque de la medicina. La posibilidad que cada día tiene una mujer de vivir mayor número de años ha hecho que aumenten las enfermedades consideradas crónicas o degenerativas y entre ellas cobra vital importancia la osteoporosis. Colombia, a pesar de ser un país en vías de desarrollo, no escapa a este cambio. Actualmente la expectativa de vida para la mujer colombiana se aproxima a 75 años y se calcula que cerca de 3 millones de mujeres se

encuentran en la post-menopausia 1-5.

La relación entre osteoporosis y envejecimiento ya era reconocida desde la época de los griegos, pero cerca de 1940 Albright describe la aparición de fracturas en mujeres sometidas a ooforectomía de manera temprana. Desde ese momento ya se hace patente el estrecho vínculo que existe entre deficiencia de estrógenos y osteoporosis. Estos hallazgos son corroborados en la década de los setenta gracias a los trabajos conducidos por Christianssen en Europa y Lindsay en Estados Unidos; ambos muestran que después de la menopausia se incrementa de manera importante la pérdida ósea, llegando a promediar entre 2 y 5% por año, especialmente



durante los primeros cinco años del cese permanente de la menstruación<sup>6-8</sup>.

Es importante partir de la base que la osteoporosis es un problema cuantitativo que afecta el contenido mineral del hueso y, cualitativo, ya que altera la microarquitectura del mismo. En último término se traduce en aumento en el riesgo de fractura. Los sitios comprometidos con mayor frecuencia son la columna, la cadera y el antebrazo.

La osteoporosis del hueso trabecular afecta más a la mujer que al hombre, en una proporción de 4:1. La diferencia no es tan marcada en el hueso cortical. Se ha calculado que en el transcurso de la vida una mujer puede llegar a perder hasta 50% de su hueso trabecular y 35% del cortical.

La osteoporosis debe ser considerada como un problema de salud pública, ya que puede afectar a un sector importante de la población. Se estima que el número de fracturas de cadera puede ascender de 1.66 millones a 6.26 millones en el año 2050. Si no se hace una prevención adecuada, cerca del 32% de mujeres mayores de 80 años tendrían fractura de cadera. Aunque siempre se ha creído que en Colombia no hay registros estadísticos adecuados, en 1998 cerca de 15% de los egresos hospitalarios en mujeres mayores de 45 años fueron secundarios a fracturas (datos no publicados del Ministerio de Salud).

Con base en los anteriores datos se ha planteado como objetivo encontrar cuál es la prevalencia tanto de osteopenia como de osteoporosis en las mujeres que llegan a la menopausia.

## Materiales y Métodos

El presente estudio es del tipo descriptivo analítico. Para

él se han utilizados las bases de datos de la Unidad de Endocrinología

Ginecológica de un hospital universitario de tercer nivel y de la consulta privada.

Se han incluido todas las mujeres post-menopáusicas recientes, con menos de un año de evolución del diagnóstico de menopausia con el fin de conocer cual es el estado de su masa ósea. Se han excluido las mujeres que lleven más de un año en menopausia o cuando no se dispone de datos de la densitometría ósea.

Para el diagnóstico de osteopenia y osteoporosis se han utilizado los estándares de la O.M.S. La densitometría ha sido realizada por el método de absorciometría de doble fotón (DEXA) y se dispone de mediciones en columna lumbar y fémur. Se acepta como normal una diferencia en desviaciones estándar de hasta  $\pm 1.0$ , comparada con un adulto joven. El diagnóstico de osteopenia se ha hecho cuando esta diferencia oscila entre  $\pm 1.0$  y  $\pm 2.5$  desviaciones estándar, mientras que se asume que hay osteoporosis cuando la diferencia es menor a  $\pm 2.5$  desviaciones estándar.

Por el tipo de estudio se ha hecho una estadística descriptiva, basada en frecuencias y porcentajes.

## Resultados

Después de tener en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, se dispone de los datos de 206 densitometrías óseas para el análisis. En todos los casos se dispone de DEXA tanto de columna lumbar como de fémur.

El tipo de población corresponde al estrato medio de la

Tabla 1. DEXA de columna lumbar

| Score T      | n   | %    |
|--------------|-----|------|
| Normal       | 57  | 27.7 |
| Osteopenia   | 103 | 50.0 |
| Osteoporosis | 46  | 22.3 |
| Total        | 206 | 100  |

Tabla 2. DEXA de fémur

| Score T      | n   | %    |
|--------------|-----|------|
| Normal       | 93  | 45.1 |
| Osteopenia   | 92  | 44.7 |
| Osteoporosis | 21  | 10.2 |
| Total        | 206 | 100  |

ciudad de Bogotá, siendo la mayoría de mujeres de raza mestiza. En este grupo no hay mujeres pertenecientes a las razas negra o blanca. En su gran mayoría son mujeres sedentarias dedicadas a trabajos de oficina o a las labores del hogar. La edad de la menopausia es similar a la reportada en otros estudios bogotanos, en promedio de  $47.1 \pm 5.3$  años.

De las 206 densitometrías realizadas en la columna lumbar, se encuentra que 57 son normales, en 103 hay osteopenia y en las restantes 46 se corroboró el diagnóstico de osteoporosis. Respecto a los datos encontrados en el DEXA de fémur, 93 son normales, 92 exhiben osteopenia y en 21 casos hay osteoporosis. El resumen de estos hallazgos está esquematizado en las tablas 1 y 2.

Al analizar qué sucede con la incidencia de osteopenia y osteoporosis de acuerdo a los rangos de edad en que ha iniciado la menopausia, se observa, especialmente en la columna que existe una clara tendencia al aumento del diagnóstico de osteoporosis a medida que avanza la edad. Esta diferencia no es tan marcada en el fémur, en el cual predomina la prevalencia de osteopenia. Estos hallazgos se encuentran resumidos en las figuras 1 y 2.

## Discusión

Sin duda alguna la osteoporosis debe ser entendida como un problema de salud pública. No sólo desde la época del trabajo de Albright se demostró el efecto deletéreo que la deficiencia de estrógenos tiene sobre el hueso, sino que se dispone en la actualidad de diversos reportes que muestran que la suplencia de estrógenos en la post-menopausia no sólo disminuye la pérdida ósea sino que disminuye la incidencia de fracturas<sup>9-12</sup>.

Si se tiene en cuenta que el número de egresos hospitalarios en mujeres mayores de 45 años, secundarios a fracturas, se aproxima al 15%, cualquier medida que se haga para disminuir su incidencia será de gran beneficio.

En el presente estudio se muestra una prevalencia elevada tanto de osteopenia como de osteoporosis en la mujer que llega a la menopausia. Es así como la mitad de las mujeres llegan con osteopenia en la columna, mientras que cerca de la cuarta parte aparece ya con osteoporosis. En el fémur no es tan marcado el problema, pero sí de gran importancia ya que 10% de las mujeres exhibe osteoporosis, lo cual condiciona un aumento en el riesgo de fractura. Este tipo de pérdida ósea parece relacionarse con la deficiencia de estrógenos, ya que compromete más el hueso trabecular que el cortical. Por otro lado es importante tener en cuenta que a mayor edad de aparición de la menopausia, mayor es la prevalencia del problema.

Inicialmente se explicó el efecto de los estrógenos en el hueso únicamente como el resultado de mayor absorción intestinal y menor excreción renal de calcio. A comienzos de los años noventa se describe la presencia de receptores para estrógenos en el hueso, lo que cambia el anterior concepto. Hoy se cree que su efecto va más allá, interactuando con receptores e induciendo una serie de citoquinas que intervienen en la diferenciación de osteoblastos y osteoclastos. La interleuquina 6 (IL-6) y la 11 (IL-11) están implicadas en la diferenciación de osteoclastos a partir de su precursor en la médula, la unidad formadora de colonias de granulocitos y macrófagos (CFU-GM). Los osteoblastos provienen de la unidad formadora de colonias de fibroblastos (CFU-F) gracias a la acción de factores como interleuquina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa y 1,25 dihidroxivitamina D3. Al unirse a su receptor específico, el estrógeno es capaz de frenar la producción de IL-6 y aumentar la IL-1, favoreciendo el balance hacia la formación ósea<sup>13-15</sup>.

Figura 1. DEXA de columna de acuerdo a rangos de edad

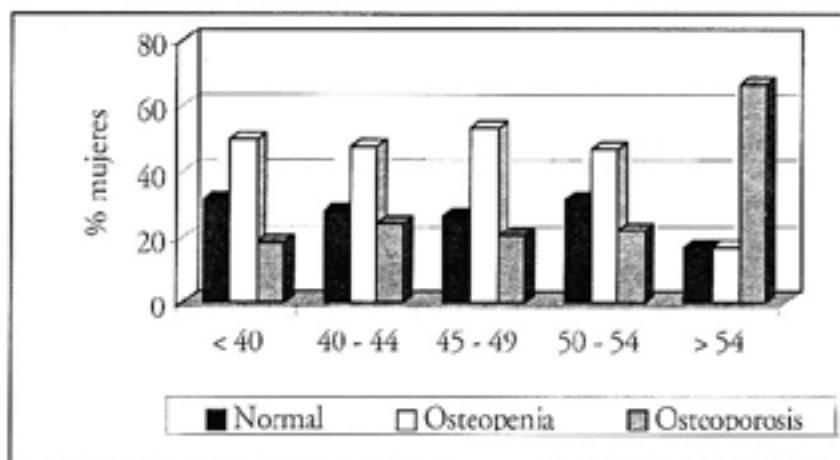
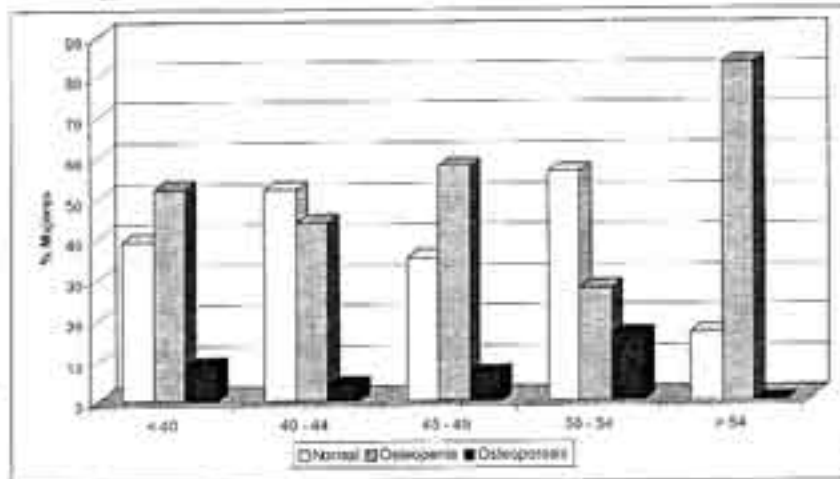


Figura 2. DEXA de fémur de acuerdo a rangos de edad



Parece que el aumento de la IL-6 no sólo se relaciona con la deficiencia de estrógenos. Posiblemente su nivel se incrementa de manera progresiva con la edad y depende de la masa corporal. Una de las principales acciones de los estrógenos sería frenar este aumento. Además pueden tener acciones sobre otra serie de sustancias paracrinas, incluyendo los factores de crecimiento similares a la insulina I6-17.

No hay duda que la diferenciación de los osteoclastos está bajo el control de los estrógenos. Este hecho se ha podido demostrar en el laboratorio ya que observa un incremento significativo en la secreción de IL-6 en cultivos celulares provenientes de animales previamente sometidos a ooforectomía; la secreción de esta sustancia retorna a niveles normales al adicionar 17b-estradiol. Aún más, al administrar ICI, compuesto conocido por ser antagonista de la acción de los estrógenos, nuevamente aumenta la secreción de IL-6 18.

Los datos obtenidos en el presente estudio plantean diversos interrogantes. El primero y más importante, es que sin duda alguna la prevención de la osteoporosis no puede comenzar en la menopausia. Se debe luchar desde la niñez para lograr una dieta balanceada, rica en aportes de calcio. A esto se debe sumar el estímulo constante al deporte, teniendo en cuenta que existe relación entre masa muscular y ósea.

Por otro lado, es posible que la suplencia estrogénica deba iniciarse antes de que la menstruación desaparezca. Seguramente desde que aparecen síntomas la producción endógena de estrógenos no es suficiente para mantener la masa ósea.

## Referencias

1. DANE. Estadísticas de población, 2000.
2. Chiappe ML. Demografía actual: Proyecciones sobre la menopausia y el climaterio en Colombia. Rev Col Menop

1995; 1: 51-6.

3. Asociación Colombiana de Menopausia. Declaración de consenso sobre menopausia y climaterio. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo durante el climaterio. Rev Col Menop 1995; 1: 8-15.
4. República de Colombia - Ministerio de Salud - Dirección de Recursos Humanos. Terapia de suplencia hormonal durante la menopausia. Editorial Maldonado, Bogotá, 1995.
5. Urdinola J, Barón G. Terapia hormonal de sustitución en la menopausia : Opinión de Consenso de la reunión de expertos - febrero 2000. Rev Col Menop 2000; 6: 128-42.
6. Lindsay R. The menopause and osteoporosis. Clin Obstet Gynecol, 1987; 30: 847.
7. Lindsay R, Hart DM, Forrest C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women. Lancet 1980; 2: 1151-4.
8. Christiansen C, Riis BJ. Five years with continuous combined oestrogen/progestogen therapy. Br J Obstet Gynecol 1990; 97: 1087.
9. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: Results from the Postmenopausal Estrogen / Progestin Intervention Trial. JAMA 1996; 276: 1389- 96.
10. Marcus et al, Eds. Osteoporosis, San Diego, CA: Academic Press 1996; Cap. 63.
11. Michaëlsson K, Baron JA, Farahmand BY, Johnell O, Magnusson C, et al. Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study. Brit Med J 1998; 316: 1858-63.

12. Eiken PA. The effect of hormone replacement therapy on bone mineral content and on fractures. *Ugeskr Laeger* 1997; 159: 570-6.
13. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. *New Engl J Med* 1995; 332: 305-11.
14. Dey M, Lyttle CR, Pickar JH. Recent insights into the varying activity of estrogens. *Maturitas* 2000; 34: S25-S33.
15. Abrahamsen B, Shalhoub V, Larson EK, Eriksen EF, Beck-Nielsen H, et al. Cytokine RNA levels in transiliac bone biopsies from healthy early postmenopausal women. *Bone* 2000; 26: 137-45.
16. Straub RH, Hense HW, Andus T, Scholmerich J, Riegger GA, et al. Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1340-4.
17. Vestergaard P, Hermann AP, Orakov H, Mosekilde L. Effect of sex hormone replacement on the insulin-like growth factor system and bone mineral: a cross-sectional and longitudinal study in 595 perimenopausal women participating in the Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2286-90.
18. Shevde MK, Bendixen AC, Dienger KM, Pike W. Estrogens suppress RANK ligand-induced osteoclast differentiation via stromal cell independent mechanism involving c-Jun repression. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 7829-34.

### Fisiopatología del recambio óseo

---

Carlos Alberto Cañas Dávila\*

#### Resumen

El hueso es un tejido vivo, muy activo. Cumple tres funciones principales: de soporte para el sistema musculoesquelético; de protección para órganos vitales (cerebro, corazón, pulmones) y como reserva metabólica en la hematopoyesis y en la homeostasis del calcio. Existen dos compartimientos y dos tipos de hueso: Axial, constituido principalmente por la columna y las vértebras, en donde el hueso es de tipo trabecular; y Apendicular, correspondiente a los huesos largos y con hueso de tipo cortical. El hueso es un tejido conectivo mineralizado, compuesto por una parte no celular o material osteoide, la cual tiene dos fases (proteica y mineral) y otra parte celular (osteoblastos y osteoclastos). El tejido óseo está en proceso permanente de recambio, sin modificar su integridad anatómica y estructural. El recambio no se realiza simultáneamente en toda la superficie ósea sino únicamente en áreas predeterminadas, llamadas Unidades de Remodelamiento Óseo. El proceso de recambio óseo tiene varias etapas: activación, resorción, reversión, y formación. El concepto actual de "calidad ósea" se basa en conocimientos sobre la regulación mecánica de la eficiencia estructural ósea y las distintas maneras como se perturba su acción: hereditarias, mecánicas y endocrino-metabólicas. Se analizan los factores condicionantes para el aumento del recambio óseo durante la menopausia y las intervenciones para la prevención primaria de la enfermedad.

Palabras clave: Estructura ósea, recambio óseo, osteoblasto, osteoclasto, unidad de remodelamiento óseo, calidad ósea, osteoporosis postmenopáusica.

#### Abstract

Bone is a very active living tissue. Its principal functions are: support for the musculoskeletal system, protection for vital organs (brain, heart, lung) and metabolic reserve for hematopoiesis and calcium homeostasis. Bone is divided in two compartments and two types of tissue: Axial, mostly related to the spine and vertebrae, where bone is mostly trabecular, and Appendicular, related to the long bones of the extremities, mostly with cortical bone. Bone is a mineralized connective tissue with a noncellular portion which has two phases (proteiform and mineral) and a cellular phase (osteoblasts and osteoclasts). Bone tissue is in permanent remodeling process, with no modification of its anatomical or structural integrity. Bone remodeling does not simultaneously take place along the entire surface but specifically at predetermined areas called Bone Remodeling Units. The process has several phases: activation, resorption, reversion and formation. The current concept of "bone quality" is based on the knowledge about the mechanical regulation of bone structural efficiency and different ways of how its action is disturbed: hereditary, mechanical or endocrin-metabolic. Conditioning factors for increased bone remodeling after menopause and primary prevention interventions are presented.

Key words: Bone structure, bone remodeling, osteoblast, osteoclast, Bone Remodeling Unit, bone quality, postmenopausal osteoporosis.

## I. Introducción

El hueso tiene tres funciones principales: mecánica o de sostén, la cual permite la inserción muscular y, por ende la locomoción; de protección de órganos vitales como el cerebro, corazón o pulmones, al igual que la médula ósea, y de tipo metabólica la cual permite la homeostasis de diferentes iones principalmente calcio y fósforo I (Fig. 1).

El hueso es un tejido muy activo, el cual permanentemente está eliminando tejido viejo (actividad resorptiva o de remodelado) y formando tejido nuevo (actividad formativa o de modelado). El conjunto de estas actividades se conoce como recambio óseo y debe realizarse en una forma balanceada, de tal manera que a pesar de esta gran actividad metabólica, el hueso permanece con su integridad anatómica y estructural I.

El desacople del recambio óseo determina patologías óseas relacionadas con la función de soporte o de sostén. Si el balance es negativo determina una osteopatía fragilizante, como es la osteoporosis.

La función de soporte del hueso es efectiva en el sentido de mantener una buena calidad ósea. Esta es la consecuencia de diversos procesos que se inician con la percepción por parte de un sistema sensor de estímulos mecánicos (grave-

### • MECÁNICA

- Inserción muscular
- Locomoción

### • PROTECCIÓN

- Órganos vitales
- Médula ósea

### • METABÓLICA

- Homeostasis del calcio y fósforo

La secuencia de cada cadena contiene glicina-X-Y en trómeros repetidos, donde X y Y son otros aminoácidos (los más comunes son la prolina y la hidroxiprolina). Las hélices son unidas por piridinolina y por deoxipiridinolina, las cuales son liberadas en el proceso de resorción. Las fibras de colágeno son la matriz para el depósito del mineral<sup>2</sup>.

Las otras proteínas no colágenas son la osteocalcina, de importancia en la formación de hueso nuevo, siendo su formación dependiente de las Vitaminas K y D, constituida por tres residuos gammacarboxiglutámicos las cuales le confieren afinidad por el calcio y capacidad reguladora durante la mine-

dad, actividad física), el cual en últimas, genera señales a las células que participan en el recambio óseo, con el fin de modificar en diferentes sentidos la síntesis del material óseo y su distribución espacial (arquitectura del hueso).

Para entender el funcionamiento normal del recambio óseo en lo que se refiere a la función de sostén y las enfermedades que se derivan de las alteraciones de estos mecanismos, es importante conocer la composición del hueso normal, las células involucradas en el recambio óseo, las fases de este recambio, el concepto de calidad ósea, las funciones del mecanostato, las situaciones que determinan su mal funcionamiento y el posible enfoque fisiopatológico.

## 2. Composición del hueso normal

El hueso es un tejido conectivo mineralizado, compuesto por una parte no celular (material osteoide), la cual a su vez presenta dos fases (proteica y mineral), y otra celular (Fig. 2).

### 2.1. Componentes no celulares

2.1.1. La fase proteica está compuesta principalmente por colágeno (70% del peso seco) y el 95% de las proteínas. El colágeno es predominantemente tipo I, el cual consiste en tres cadenas de polipéptidos dos  $\alpha 1$  y una  $\alpha 2$ , que conforman estructura en hélix.

### MATRIZ EXTRACELULAR

#### Fase orgánica

Colágeno 1  
Prot. no Colágenas

#### Fase mineral

Hidroxiapatita

### CÉLULAS

Osteoblasto<sup>11</sup>  
Osteocito  
Osteoclasto

ralización, es sintetizada por el osteoblasto, siendo sus niveles séricos un indicador de la actividad de estas células (actividad osteoblástica); y por el osteocito, al ser sometido a fuerzas mecánicas que estimulan la remodelación ósea.

La osteonectina, actúa como un complejo con la fosfatasa ácida que une colágeno, calcio e hidroxiapatita.

Las sialoglicoproteínas afectan la tasa de formación y el tamaño final de las fibras de colágeno. También participan factores de crecimiento, cuya acción se ejerce a nivel local<sup>2</sup>.

2.1.2. La fase mineral consiste en hidroxiapatita:  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

## 2.2. Componentes celulares del hueso

### 2.2.1. Osteoblastos

Los osteoblastos son las células osteoformadoras al generar depósito activo de material osteoide. Se disponen en forma de capa epitelioide en la superficie ósea. Estas células tienen estructura poligonal y aplanada con múltiples prolongaciones en forma de huso. El núcleo se ubica en el lugar más alejado de la superficie ósea. El citoplasma es basófilo y contiene abundantes cuerpos de Golgi, vacuolas citoplasmáticas con precursores de matriz ósea y abundante retículo endoplásmico rugoso, lo cual la capacita para su gran actividad de síntesis proteica<sup>3</sup>.

Los osteoblastos sintetizan la mayoría de las proteínas encontradas en el hueso: colágeno tipo I, osteocalcina, osteonectina, osteopontina, proteoglicanos y proteínas morfogénicas del hueso. Además sintetiza fosfatasa alcalina y receptores de superficie para vitaminas, hormonas y citoquinas<sup>3</sup>. La osteopontina y la osteonectina se encargan de la adhesión celular.

Los osteoblastos tienen progenitores mesenquimatosos los cuales se diferencian en “unidades formadoras de colonias de fibroblastos” (CFU-F). La diferenciación se lleva a cabo en un microambiente especial donde participan diversas hormonas, factores de crecimiento y citoquinas. Por ejemplo, el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), estimula la quimiotaxis de precursores de osteoblasto y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), activa el osteoblasto para formación de hueso<sup>4</sup>.

Las CFU-F tienen características histopatológicas de “formadoras de hueso”, es decir son “fosfatasa alcalina positivas”, productoras de colágeno I e incluso formadoras de nódulos calcificados en medios adecuados<sup>4</sup>. Bajo el efecto de diferentes estímulos mediados por la interleuquina-6 (IL-6), la IL-11, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y la oncostatina M, se va diferenciando hasta llegar al osteoblasto maduro<sup>5</sup>.

El osteoblasto interviene en la mineralización, al generar materiales y el ambiente propicio para la precipitación de sales de fosfato de calcio. Este fenómeno se lleva a cabo por varios mecanismos<sup>1,3</sup>:

1. Formación de vesículas de secreción rodeadas por membranas, en cuyo interior existe un microambiente propicio para la precipitación de las sales descritas;

2. generación de estructuras “huecas”, los cuales quedan después del ensamblaje longitudinal de las cadenas de coláge-

no tipo I, las cuales son sitios para el proceso de nucleación (fase inicial del depósito de las sales),

3. presencia de actividad de fosfatasa alcalina, la cual hidroliza e inactiva el pirofosfato, un potente inhibidor de la mineralización, además de ayudar a proveer el fosfato inorgánico en la reacción de mineralización,

4. presencia de algunas proteínas morfogénicas óseas (BPM), las cuales ejercen su acción en osteoblastos a través de receptores que median efectos de hipertrofia e hiperplasia<sup>6</sup>. Algunas de estas proteínas tienen secuencias de aminoácidos de la superfamilia del TGF- $\beta$ . La función de la BMP-1 está relacionada con las interacciones proteína-proteína y de la unión del calcio con la matriz osteoide<sup>6</sup>.

En la medida que el hueso se mineraliza el osteoblasto deja de tener actividad de síntesis de material osteoide y se convierte en osteocito el cual va quedando incluido en el hueso rígido y empieza a tener funciones de receptor de fuerzas externas principalmente determinadas por la actividad muscular.

Los osteoblastos juegan también un papel fundamental en la resorción ósea, dado que ésta se inicia gracias a la recepción de un mensaje a través de estímulos como el estrés mecánico o de moléculas como la hormona paratiroidea (PTH), la vitamina D, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), las cuales estimulan dichas células para sintetizar la IL-1 $\beta$  y la IL-6, además de prostaglandinas, capaces de activar los osteoclastos.

Los osteoblastos expresan también moléculas de adhesión: ICAM-1, V-CAM-1, LFA-3, miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Las células T tienen capacidad de adherirse a los osteoblastos, ya que poseen los ligandos de dichas moléculas de adhesión: LFA-1, VLA-4 y el CD2, respectivamente<sup>7</sup>. La función de esta adhesión es la generación de señales de activación las cuales facilitan la producción de citoquinas, como la IL-1 y el TNF- $\alpha$ , en el contexto de procesos inflamatorios. Estas citoquinas a su vez pueden activar los osteoclastos, siendo esta una de las vías para la generación de osteopenia yuxtaarticular en procesos inflamatorios articulares como el que se presenta en artritis reumatoidea<sup>8</sup>. Algunos investigadores sugieren la presencia de citoquinas provenientes del sistema inmune, como factor coadyuvante en desarrollo de la osteoporosis postmenopáusia<sup>7</sup>.

### 2.2.2. Osteoclastos

Los osteoclastos son células que llevan a cabo la resorción de hueso viejo, a través de una activa digestión proteolítica. Son células grandes multinucleadas, parecidas a los macrófagos, cuyos precursores son macrófagos mononucleares (monocitos), los cuales son liberados a la sangre y captados en sitios de resorción ósea, fusionándose con otros y formando el osteoclasto. Esta célula en plena actividad forma túneles profundos en la superficie del hueso compacto, generando cavidades

que son invadidas posteriormente por otras células endoteliales. Estos túneles se extienden a razón de 50 mm. por día<sup>9</sup>.

La acción del osteoclasto sobre el hueso se ejerce al crear un ambiente ácido y al excretar enzimas proteolíticas, además de tener actividad de fagocito sobre los detritos de la matriz ósea degradada. La acidificación de la zona en contacto con el hueso se debe a la acción de hidrogeniones, en forma similar como actúan los túbulos renales y las células parietales del estómago, donde intervienen bombas de protones y la acción de la anhidrasa carbónica<sup>1</sup>.

En el espacio extracelular se forman lisosomas secundarios donde se liberan enzimas proteolíticas como la colagenasa.

Luego de cumplir sus funciones el osteoclasto entra en apoptosis, por acción de diversas hormonas y citoquinas.

Los osteoblastos tienen progenitores mesenquimatosos los cuales son llamados "unidades de formación de colonias de granulocitos y macrófagos" (CFU-GM). La diferenciación se lleva a cabo en un microambiente especial donde participan diversas hormonas, factores de crecimiento y citoquinas.

Las CFU-GM evolucionan a monocito, macrófago y posteriormente a osteoclasto por la participación de IL-1, IL-3, IL-11, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, M-CSF y el factor inhibitorio leucémico (LIF)<sup>10</sup>. Existe sinergismo entre la IL-3 y la IL-6 para la formación de precursores de osteoclastos y el incremento de la síntesis de GM-CSF. La presencia simultánea de un aumento de la IL-6 y la IL-1 lleva a una activación osteoclástica ex vivo, en cocultivo con osteoblastos<sup>10</sup>. Es evidente la interacción permanente osteoblasto-osteoclasto.

Además, la PTH induce la liberación de factores solubles estimulantes de la diferenciación osteoclástica como son el MSF, el GMSF y la IL-11, aumentando el número de precursores osteoclásticos<sup>1</sup>. Sin embargo, la PTH puede inducir la formación de hueso cuando se administra en forma intermitente a través de la liberación de factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1) y el TGF- $\beta$ <sup>1</sup>.

Como ya se había comentado la IL-6 es producida en respuesta a la PTH, vitamina D, la IL-1, y el TNF- $\alpha$ . El osteoblasto participa en la activación y reclutamiento de los osteoclastos, además de las células precursoras y estromales.

Los osteoclastos están desprovistos de receptores para Fc y complemento a diferencia de otros fagocitos mononucleares que si los poseen. Tienen receptores para calcitonina y estrógenos, pero no para PTH o Vitamina D<sup>3</sup><sup>1</sup>. La calcitonina es un potente inhibidor de su acción aunque su efecto es transitorio quizá por mecanismo de regulación baja que se ejerce sobre el mRNA. La calcitonina produce contracción de la membrana celular, disolución de osteoclasto maduro en células mononuclear, además de inhibir la diferenciación de precursores<sup>1</sup>.

En los precursores de osteoclasto y en los osteoclastos también se expresa el receptor activador del factor nuclear kB (RANK), el cual, si es estimulado por su ligando, induce la diferenciación y activación de estas células<sup>8</sup>. Estas reacciones son de importancia para entender la relación entre enfermedad inflamatoria y aumento de la resorción ósea.

### 3. El recambio óseo y sus fases (Fig. 3)

Como se ha comentado, normalmente el hueso está en un recambio continuo, sin modificar su integridad anatómica y estructural. El recambio óseo se efectúa con el fin de remodelar el hueso para reparar microdaños y adaptar la microarquitectura según los cambios de fuerzas biomecánicas.

Se calcula que en un adulto el 25% de hueso trabecular y 3% del cortical es reemplazado cada año. Esta diferencia se debe a que el hueso trabecular tiene una alta relación superficie / volumen, así el 75% de la superficie del hueso está en contacto con médula ósea y esto facilita la acción osteoclástica<sup>5</sup>.

La primera fase del recambio óseo o de activación es un fenómeno que se lleva a cabo en las llamadas unidades básicas multicelulares (UBC). Previamente hay un reclutamiento en las UBC de precursores osteoclásticos de las líneas de los fagocitos mononucleares. Posteriormente empieza la diferenciación al unirse varias de estas células generándose una nueva grande y multinucleada, la cual por diversos estímulos continúa con un proceso de activación y de generación de un borde en cepillo en la membrana celular adyacente a la matriz ósea<sup>7</sup>.

#### En la diferenciación de precursores participan:

- PTH
- Vitamina D3
- RANKL/ODF
- Prostaglandina E2
- IL-11
- TNF- $\alpha$
- IL-1

#### En la activación participan:

- RANKL/ODF
- IL-11
- IL-15
- IL-17
- IL-1
- TNF- $\alpha$
- MGSF
- LIF
- IL-6



También puede haber un estímulo negativo o de inhibición de la osteoclastogénesis, la cual puede ser dada por la IL-4, la IL-13, interferón-gamma (INF-g), y la IL-185,10.

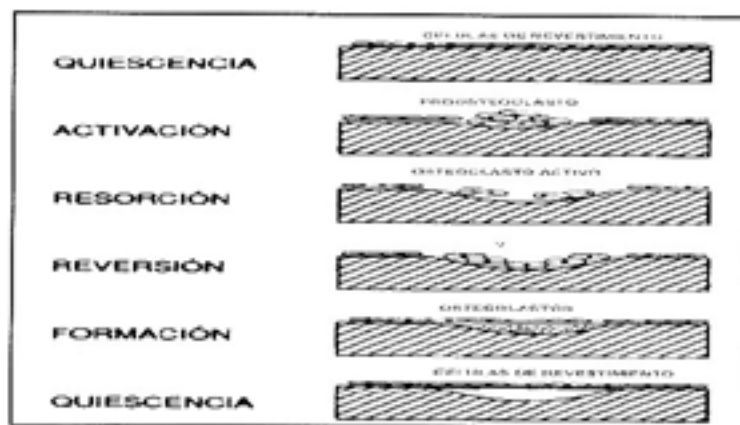
Después del reclutamiento, la diferenciación y la activación del osteoclasto, empieza la segunda fase o de resorción. En el hueso cortical se genera un defecto en forma de túnel y en el hueso trabecular en forma de laguna (laguna de Howship). Existe luego una fase de aparente inactividad o fase de reversión, la cual termina al iniciarse la activación osteoblástica, denominada fase de formación. Los osteoblastos que se encuentran en la superficie ósea se transforman en células de revestimiento y los que están dentro de la matriz en osteocitos. Para que este proceso de remodelado mantenga la masa ósea pico se requiere de un proceso de sincronización y coordinación entre el osteoblasto y el osteoclasto, denominado “fenómeno de acoplamiento” o de “balance óseo”<sup>11</sup>. En condición de normalidad su valor es cero hasta la tercera o

cuarta década de la vida, y partir de allí hay un ligero balance negativo en cada unidad (3%), que explica la pérdida fisiológica de masa ósea. El volumen de hueso renovado en la unidad de tiempo es el “recambio”, y este se encuentra determinado por la intensidad de activación de los osteoclastos y osteoblastos de cada unidad de remodelación ósea. Este recambio es el principal factor determinante para el capital óseo de la masa pico.

El recambio óseo se realiza principalmente en:

- Área subperiostica
- Área endohaversiana
- Área subcortical
- Envoltura trabecular

Figura 3. Fases del remodelado óseo



#### 4. Calidad ósea

Con los conocimientos actuales que se tienen sobre la microarquitectura del hueso y su importancia en la resistencia a la deformación, el concepto de masa ósea es un evento secundario, dado que se le empieza a dar más importancia a la forma como el hueso a través de diversos estímulos ha condicionado su estructura para ser más eficiente. La modificación del trabeculado óseo aumenta la capacidad de resistir mejor a las fuerzas mecánicas que se le imponen. Esto en contraposición a generar un aumento de la masa o del peso del hueso. Ha sido éste un mecanismo muy eficiente adoptado por la evolución de los animales<sup>12</sup>.

Los estudios de Ferrati sobre el mecanostato óseo han llevado a comprender mejor la regulación mecánica de la eficiencia estructural ósea, las distintas formas como se perturba su acción y las derivaciones clínico terapéuticas de esta

forma de interpretar la biología ósea a partir del concepto de calidad ósea.

En resumen, podemos decir que la causa principal de la fractura de cualquier estructura sólida es su deformación. La resistencia a esta deformación en el caso del hueso se denomina rigidez ósea. Esta rigidez depende de la calidad del material (rigidez intrínseca) y su distribución espacial o diseño macroarquitectónico. Tratándose de hueso debemos referirnos a las matrices orgánica y mineral, al igual que se distribución o tramado.

#### 5. Mecanostato óseo

El diseño arquitectónico que va adoptando el hueso a través del tiempo depende de las cargas que se le imponen. El sensor de estas cargas parece ser el osteocito con sus prolongaciones e interconexiones intercelulares ubicadas dentro

de la matriz ósea. La intensidad de los estímulos es interpretada por los osteoblastos y osteoclastos, que a través de su función coordinada de recambio óseo constante permite generar más o menos rigidez al final del proceso. Se presenta readecuación estructural, cambiando la orientación de las trabéculas, el grosor de las mismas, o la reubicación del material óseo, por ejemplo localizándolo más hacia la periferia si se requiere una mayor resistencia<sup>12</sup>. Todo este mecanismo de recepción y respuesta se conoce como mecanostato óseo.

Los osteocitos son las células más abundantes del hueso, y como se dijo, están embebidas en la matriz ósea mineralizada y están interconectadas entre sí y con los osteoblastos mediante prolongaciones celulares, ubicadas dentro de canaliculos que a su vez son ricos en un líquido llamado fluido periosteocítico, cuya composición es similar al plasma. Todo este complejo se llama “complejo lacunado canalicular”. El mecanismo por el cual el osteocito sensa la presencia de torsión ósea, parece ser por cambios piezoeléctricos, que modifican la actividad eléctrica de la célula y sus prolongaciones, quizás en paralelo con fenómeno similar en el fluido periosteocítico<sup>13</sup>. Existen teorías que plantean el fluido solo es el que cumple el papel receptor, generándose impulsos eléctricos por salto de electrones en la periferia<sup>14</sup>. También se postulan los movimientos de la albúmina a través de espacios interfibrilares. Finalmente se generan cambios de potenciales en la membrana osteoblástica con el consecuente flujo iónico, especialmente mediante canales de calcio<sup>13</sup>.

Ante efectos de tensión mecánica, las estructuras del citoesqueleto del osteoblasto también presentan modificaciones que ayudan a su adhesión a la matriz extracelular. Se presenta un incremento en la síntesis de: fibronectina (importante en la adherencia a la matriz extracelular), que va aumentando en relación con el tiempo, actina, vinculina (como componente intracelular del andamiaje molecular que lo une con otras células, asociándose a las cadherinas que tienen componentes transmembrana) y una disminución en la osteopontina, sin afectar las Beta-1 integrinas ni las vincectinas (filamentos intermedios)<sup>15</sup>.

Otras células que pueden tener importancia en estas funciones son las células de revestimiento, las cuales pueden sintetizar prostaglandinas, óxido nítrico, y otras sustancias para permitir el equilibrio del medio ambiente óseo. Interactúan con moléculas de adhesión, se comunican entre sí y con los osteocitos<sup>16</sup>.

También participan en la integración del mecanostato óseo, diversos neuropéptidos, cuyos mecanismos de acción son motivo de investigación. Se sabe por ejemplo que el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y el péptido vasoactivo intestinal (VIP), inhiben la resorción ósea<sup>17</sup>.

Entendiendo estos mecanismos puede entenderse que la osteopenia y el aumento de la fragilidad ósea no necesaria-

mente están asociados.

El ejercicio físico moderado e intenso incrementa la masa y la calidad óseas, pero su rendimiento disminuye con la edad por el deterioro de las células sensoras o efectoras del mecanostato. Los casos extremos de inmovilidad o de ingravidez hace que se pierda hasta la mitad de la masa ósea en pocas semanas<sup>12</sup>.

## **6. Alteraciones del mecanostato óseo**

### **6.1. Perturbaciones hereditarias, mecánicas y endocrinometabólicas del mecanostato**

Existen defectos hereditarios del mecanostato: osteogenesis imperfecta, displasias óseas, osteoesclerosis

En cuanto a las perturbaciones mecánicas, debe tenerse en cuenta la inmovilidad y el estado de falta de gravedad. Desde el punto endocrinometabólico, el mecanostato es obligado a trabajar para corregir anomalías del calcio, la PTH y la vitamina D, las cuales son reacciones de tipo anabólico igual que los efectos catabólicos derivados de la ooforectomía o de restricciones en el aporte de calcio, fósforo, proteínas, etc., antianabólicos de los glucocorticoides, y anticatabólicos de los estrógenos, calcitonina o medicamentos como los bifosfonatos.

### **6.2. Clasificación de los cambios óseos a la luz de la calidad y la densidad óseas.**

Estos conceptos nos llevan a un posible enfoque densitométrico de los individuos en términos de su calidad ósea y postular una posible clasificación de los pacientes así:

- DMO normal-calidad ósea normal: Sujeto normal
- DMO reducida-calidad ósea normal: Osteopenia simple
- DMO normal-calidad ósea reducida: Osteopatía fragilizante no osteopénica.
- DMO reducida-calidad ósea reducida: Osteopatía fragilizante osteopénica

Estos conceptos hacen cuestionar la definición de osteoporosis como “reducción de la masa ósea y alteración microestructural que conlleva a riesgo de fractura aumentado”, quedaría encuadrado sólo en la cuarta forma de clasificación<sup>12</sup>.

## **7. Factores determinantes para el desarrollo de la osteoporosis postmenopáusica**

Durante el desarrollo de la osteoporosis postmenopáusicas hay un aumento del remodelado óseo, es decir, un incremento tanto de la actividad resortiva como de formación y además un imbalance, ya sea aumentándose la resorción o disminuyéndose la formación.

En la osteoporosis postmenopáusicas existe un fenómeno similar a la osteoporosis secundaria a la ooforectomía.

Las evidencias de estos fenómenos se han reproducido en modelos animales. Por ejemplo la ooforectomía en ratas se asocia con un incremento en los marcadores de resorción y formación, con exceso de los primeros. Este resultado de tipo catabólico se debe a un aumento de los niveles séricos y locales de IL-6, los cuales alteran el hueso en forma independiente al mecanostato, el cual es ignorado en su acción de mantenimiento de función de sostén del hueso<sup>10</sup>.

Las evidencias de la participación de la IL-6 en el desarrollo de la osteoporosis postmenopáusicas se dan en la conclusión de diferentes trabajos de investigación<sup>18</sup>:

1. La ooforectomía aumenta la pérdida de masa ósea,
2. esta pérdida ósea se previene con la administración de estrógenos o anticuerpos bloqueadores de IL-6,
3. la producción de IL-6 en cultivos de médula ósea es inhibida por estrógenos (Efecto inhibitorio a nivel de transcripción del gen-222 bp del promotor),
4. la IL-6 aumenta los marcadores de resorción ósea in vivo,
5. la IL-6 aumenta con la aplicación de la PTH, asociándose a un incremento en la resorción ósea, y
6. los niveles de IL-6 aumentan en médula ósea después de la menopausia.

El incremento de la IL-6 en la menopausia humana o en ratas ooforectomizadas explica el aumento de la actividad osteoclástica, pero no el de la osteoblástica (también se comentó cómo en la osteoporosis hay aumento tanto de la actividad formadora como resortiva de hueso). En dichos modelos animales se aprecia un aumento de las CFU-F y CFU-GM cuya causa no es clara. Se implican el LIF y la oncostatina M. Estas citoquinas biológicamente tienen funciones similares, y junto a la IL-6, la IL-11 y la cardiotropina-1 comparten receptores (Gp130) y señales intracelulares parecidas<sup>19</sup>.

Se conoce además que la deprivación estrogénica induce apoptosis de los osteocitos.

Tanto en la osteoporosis postmenopáusicas como en la relacionada con el envejecimiento existen otros factores que perturban la acción del mecanostato óseo:

- Factores genéticos (étnicos, familiares), implicándose mutaciones en los genes de la Vitamina D, PTH, colágeno tipo I y posiblemente del receptor de los estrógenos.

- Factores nutricionales: falta de aporte adecuado del calcio;

- Alteraciones del metabolismo de la vitamina D cuyas acciones principales son aumentar la absorción del calcio y la síntesis de osteocalcina, proteína morfogénica del hueso.

Esta hormona disminuye con la edad, situación que puede deberse a una disminución en la exposición solar y/o a un descenso de la alfa-hidroxilación de la 25 hidroxivitamina D. También la respuesta intestinal a esta hormona se encuentra disminuida en ancianos<sup>20</sup>.

- La desnutrición proteica en ancianos predispone a caídas y por ende a las fracturas, expresión clínica de la osteoporosis. La desnutrición proteica, además, está asociada con la disminución de la masa muscular. Se ha hecho una correlación positiva entre la masa muscular y la densidad mineral ósea<sup>21</sup>.

- El sedentarismo es un determinante importante de osteoporosis, dado que el mecanostato sensa una pobre actividad muscular, por lo tanto sus señales a las células de remodelado son de carácter inhibitorio generándose una estructura ósea más frágil, dadas las necesidades limitadas que el huésped ha impuesto. La disminución de la masa muscular está en proporción directa a la disminución de la calidad ósea<sup>21</sup>.

- El uso de corticoides, el tabaquismo, el consumo excesivo de café y alcohol, al igual que el consumo de diversos medicamentos como anticonvulsivantes u hormona tiroidea, tienen efectos perturbadores sobre el mecanostato por mecanismos diversos<sup>22-24</sup>.

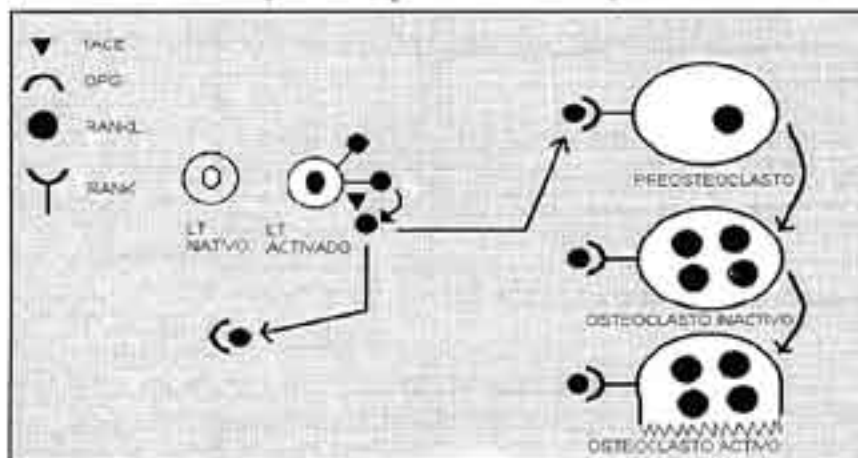
- Las enfermedades crónicas debilitantes, por diversos factores catabólicos sobre masa muscular e inmovilidad.

## **8. Cambios determinantes en la osteoporosis asociada a enfermedad inflamatoria articular (eslabón entre el sistema inmune y el hueso)**

Los mecanismos que relacionan ciertas enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoidea y el aumento de la resorción ósea, son motivos de activa investigación en el momento. Puede decirse que es el eslabón entre el sistema inmune y el hueso, en la generación de osteopenia y osteoporosis.

La activación de los linfocitos T conlleva a la expresión en su membrana celular del RANKL (molécula de la familia del TNF- $\alpha$ ), la cual tiene dos regiones, una unida a la membrana con un segmento transmembrana y un tallo citoplasmático, y otra secretada que puede desprenderse por acción de la en-

**Figura 4.** Mecanismo de relación de sistema inmune y remodelado óseo.  
(Ver descripción en el texto)



zima convertidora del TNF- $\alpha$  (TACE). Así, puede decirse que existen dos formas de la RANKL: una celular y otra soluble. Esta última una vez en el espacio extracelular puede ir a unirse a su receptor (RANK) en la membrana de los precursores de osteoclastos y de osteoclastos, para su diferenciación y estimulación. Un mecanismo de control del RANKL, es su unión al receptor soluble llamado osteoprotegerina (OPG) para su posterior eliminación. Este conocimiento tendrá implicaciones muy importantes en el entendimiento de la osteoporosis asociada a artritis reumatoidea y su posible terapéutica<sup>8</sup> (Fig. 4).

Como antes se mencionó, otro factor implicado en el aumento de la actividad osteoclástica en la artritis reumatoidea se presenta a través del incremento de la síntesis de IL-1 $\beta$  e IL-6 a partir del osteoblasto, como consecuencia de señales intracelulares derivadas de su adhesión con los linfocitos T y la participación de varias moléculas de adhesión y sus ligandos.

## Referencias

- Hahn B H. Osteopenic bone disease. En Koopman WJ, editor. Arthritis and allied conditions. A textbook of Rheumatology 13th Edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997; 2203-2231.
- Rubin CT, Sledge CB. Biology, physiology and morphology of bone. En Sledge CB, Ruddy S, Harris ED Jr, Kelley WN, eds. Arthritis surgery. Philadelphia: WB Saunders; 1994; 71-93.
- Garavito XA, Pinzón F, Ardila E. El osteoblasto. Boletín ACOMM. Enero 2000; 9-12.
- Benayahu D, Fried A, Zipori D, Wientroub S. Subpopulations of marrow stromal cell share a variety of osteoblastic markers. Calcif Tissue Int 1991; 49: 202-207.
- Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines and bone remodeling. N Engl J Med 1995; 332: 305-310.
- Mohan S, Baylink DJ. Bone growth factors. Clin Orthop Relat Res 1991; 236: 433-446.
- Tanaka Y, Morimoto. Osteoblast are regulated by the cellular adhesion through ICAM-1 and VCAM-1. J Bone Min Res 1995;10: 1462-1468.
- Hofbauer LC, Heufelder AE. The role of osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor $\kappa$ B ligand in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2001; 44: 253-259.
- Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. Differentiated cells and the maintenance of tissues. En Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD, eds Molecular biology of the cell Third Edition. NY: Garland Publishing; 1994; 1139-1193.
- Cañas CA, Iglesias A. Fisiopatología de la osteoporosis. En Ardila E, Mautalen CA. eds. Osteoporosis en Iberoamérica. Santafé de Bogotá: Vesalius; 2000; 23-34.
- Notelovitz M. La fisiología del hueso En Osteoporosis: prevención, diagnóstico y manejo. Tercera Edición. Santafé de Bogotá: D'Vinni Editorial Ltda.; 1999; 17-40.
- Ferreti JL. Biomecánica ósea. En Ardila E, Mautalen CA. eds. Osteoporosis en Iberoamérica. Santafé de Bogotá: Vesalius; 2000; 47-64.

13. Rueda PN, Zamudio A. El osteocito, mecanotransducción y calidad ósea. Boletín ACOMM Junio 2000; 6-8.
14. Weinbaum S. 1997 Whitaker distinguished lecture: models to solve mysteries in biomechanics at the cellular level; a new view of fiber matrix layers. *Ann Biol Eng* 1998; 26: 627-643.
15. Meazzini MC, Toma CD, Schaffer JL, Gray ML, Gerstenfeld LC. Osteoblast cytoskeletal modulation in response to mechanical strain in vitro. *J Orth Res* 1998; 16: 170-180.
16. Kawata A, Mikuni-Takagaki Y. Mechanotransduction in stretched osteocytes \_ temporal expression of immediate early and other genes. *Bioch Biophys Res Comm* 1998; 246: 404-408.
17. Kontinen YT, Imai S, Suda A. Neuropeptides and the puzzle of bone remodeling. *Acta Orthop Scand* 1996; 67: 632-639.
18. Mundy GR. Editorial. An OAF by any other name. *Endocrinology* 1996; 137: 1149-1150.
19. Jay PR, Centrella M, Lorenzo J, Bruce AG, Horowitz MC. Oncostatin-M. A new bone active cytokine that activates osteoblasts and inhibits bone resorption. *Endocrinology* 1996; 137: 1151-1158.
20. Bouxsein ML, Marcus R. Overview of exercise and bone mass. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 787-802.
21. Kanis JA, Melton LS III, Christiansen C, Johnston C, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Min Research* 1994; 9: 1137-1147.
22. Iglesias-Gamarra A., Vázquez L, La Madrid J. Eds. Enfermedades metabólicas del hueso. Vol. II Bogotá: INS 1992; 375-445.
23. Harris S, Dawson-Hughes. Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 573-578.
24. Cauley JA, Gutai SP, Kuller LH, et al. Black-white differences in serum sex hormones and bone mineral density. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 141-148.

## CONTRIBUCIONES ORIGINALES

### Enfermedad de Alzheimer y estrógenos

---

Miguel Bueno, Libardo Bravo, Alvaro Cuadros, William Cárdenas, Carmenza E. de Romero, Clara Torres, Arlex Echeverry, Martha Cifuentes, Gustavo Gómez\*\*

#### Resumen

La enfermedad de Alzheimer (E.A.) es la forma más común de demencia. Demencia es un nombre genérico para síndromes degenerativos progresivos del cerebro, los cuales afectan la memoria, la ideación, el comportamiento y las emociones. Los síntomas pueden incluir: pérdida de la memoria, dificultad para encontrar las palabras adecuadas o comprender las que otras personas están diciendo, dificultad para realizar funciones previamente rutinarias y cambios de personalidad y del estado de ánimo. La demencia no es parte normal del envejecimiento. No tiene límites sociales, económicos, étnicos ni geográficos. Cada persona puede experimentar la demencia de una manera particular, pero eventualmente pueden no tener control de sí mismos y necesitan ayuda para todos sus actos de la vida diaria. Existen diversas enfermedades las cuales pueden causar síntomas de demencia como resultado de los cambios que ellos tienen en su cerebro y la pérdida final de las neuronas. Aún no se conoce por qué algunas personas desarrollan demencia, pero existen múltiples factores de riesgo para el desarrollo de EA. Ellos incluyen: edad, genes, educación, alcohol y trauma craneo encefálico. El diagnóstico de EA, por ahora, se hace sólo con base en los hallazgos de autopsia. Recientemente se han logrado establecer criterios de diagnóstico mediante técnicas especiales con resonancia magnética nuclear. No existe cura farmacológica para la EA. Actualmente se estudian nuevas drogas para la mejoría de algunos síntomas de la enfermedad. Todas presentan efectos adversos los cuales limitan su uso. Se plantea la conveniencia del uso de los estrógenos y posiblemente de los andrógenos para la mejoría de los síntomas de EA.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, demencia, factores de riesgo, estrógenos, andrógenos.

#### Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is the most common form of dementia, Dementia is a generic name for progressive degenerative brain syndromes which affect memory, thinking, behaviour and emotions. Symptoms may include: loss of memory, difficulty in finding the right words or understanding what people are saying, difficulty in performing previously routine tasks and personality and mood changes. Dementia is not a normal part of ageing. It knows no social, economic, ethnic or geographical boundaries. Although each person will experience dementia in their own way, eventually those affected are unable to care for themselves and need help with all aspects of daily life. There are a number of diseases which cause the symptoms of AD as a result of the changes they have on their brain and the ultimate loss of nerve cells. It is not currently understood why people develop AD but there are many factors which have been suggested to have an effect on the risk of developing AD. Some of these include: age, genes, education, alcohol and head injury. There is no simple test to diagnose AD and the diagnose can only be confirmed with certainty by examining the brain at post mortem. More recently diagnostic criteria have been established by special techniques of nuclear magnetic resonance. To date, there is no pharmacological cure for AD. Currently, new drugs are being developed for the improvement of symptoms of the disease. They all present adverse effects which limit their use. The use of estrogens and possibly androgens for the treatment of AD is being proposed.

Key words: Alzheimer's disease, dementia, risk factors, estrogens, androgens.

## Introducción

### Definiciones

Enfermedad de Alzheimer (E.A.) denominada así en memoria de Alois Alzheimer, neurólogo alemán, quien en 1906 describió los síntomas y los cambios en el tejido cerebral de una mujer fallecida a causa de una enfermedad mental rara. El cerebro de la paciente presentaba placas y ovillos de fibras nerviosas. En el cerebro de los enfermos con E.A. se encuentran también pérdida de células nerviosas en las áreas del cerebro responsables del proceso de la memoria y de otras funciones mentales y niveles bajos de sustancias químicas encargadas de llevar y traer complejos mensajes entre billones de células nerviosas importantes para el pensamiento y la memoria. Tomada en conjunto, la E.A. es una patología degenerativa del cerebro, la cual afecta la memoria, el área cognitiva y la conducta e interfiere con las actividades habituales diarias.

La E.A. es la forma más frecuente de demencia. Se describen, también, la demencia vascular y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (20%), a la Enfermedad de los Cuerpos de Lewy, de Huntington, de Creutzfeldt-Jacob y de Pick. Otras enfermedades tales como los tumores cerebrales, el trauma craneano, trastornos metabólicos, disfunción tiroidea, malnutrición, el abuso de drogas, medicamentos y alcohol, también pueden causar confusión, deterioro mental y demencia. Igualmente, la Hidrocefalia con Presión Normal, la depresión y el delirio, pueden asociarse o al menos simular estados de demencia.

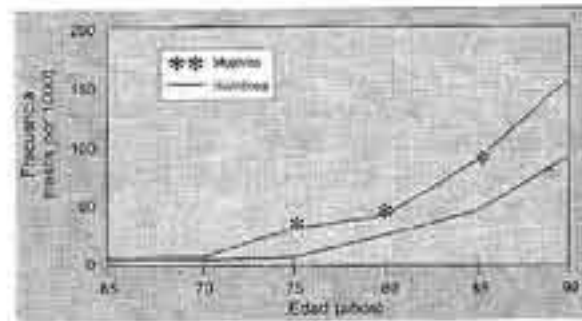
### Aspectos Epidemiológicos

La E.A. se considera como la epidemia del Siglo XXI, debido al notorio aumento en la prevalencia e incidencia. Esto, debido al aumento de la expectativa de vida de la población en general y de las mujeres en particular. La incidencia hasta los 65 años es de 1:1000, mientras que en los mayores de 65 es de 1:20. El envejecimiento normal no parece ser la causa directa de la enfermedad ya que la mayoría de las personas de 80 y más años no la desarrollan.

En los Estados Unidos de Norteamérica, más de 4.000.000 de personas de edad avanzada sufren de E.A. Se espera que esta cifra se triplique en los próximos veinte años a medida que más mujeres y hombres vivan hasta los 80 y 90 años. |

La E.A. es más frecuente en mujeres que en varones (3:1) y la frecuencia es casi el doble por cada cinco años de avance de la edad. (Gráfica 1).

Gráfica 1. Frecuencia de Enfermedad de Alzheimer por sexo y por edad.



### Factores Predisponentes (supuestos)

1. Edad avanzada
2. Historia familiar de E.A. u otro tipo de demencia (RR > 2)
3. Mutaciones en sitios genéticos específicos, sobre cromosomas (Presenilina 1 gen en el cromosoma 14, presenilina 2 gen en el cromosoma 1 y el gen de la proteína precursora amiloide en el cromosoma 21, causan formas poco comunes de E. A., las cuales se presentan antes de los 60 años).
4. Historia personal o familiar de Síndrome de Down (Trisomía 21)
5. Bajo nivel educacional
6. Género femenino (3:1)
7. Zurdería
8. Trauma Cráneo-encefálico, incluyendo la Demencia Pujilística, en especial si se es mayor de 50 años, portador del Gen E4 alelo de apolipoproteína E y si ha habido pérdida del conocimiento.
9. Depresión previa
10. Exposición a solventes
11. Exposición a aluminio (presente en el agua del grifo, los antitranspirantes, los antiácidos y el té)  
En este caso se encuentran ovillos neurofibrilares similares, aunque no iguales, a los de E.A.
12. Enfermedad tiroidea
13. Campos electromagnéticos (ocupaciones especiales, amalgamas dentales)
14. Estrés psicológico temprano.

## **Factores de Protección (supuestos)**

1. Drogas anti-inflamatorias.<sup>3</sup> La E.A. es rara en pacientes con artritis reumatoidea, consumidores habituales de ANES, los cuales actúan inhibiendo la colinesterasa, precursora de las prostaglandinas y destructora de la acetilcolina.

2. Antioxidantes, los cuales actúan como captadores de radicales libres (Vitaminas E y C, entre otras).

3. Hábito de fumar. La nicotina parece retardar la acción de la colinesterasa, haciendo más duradera la acción de la acetilcolina. Estudios en Europa muestran que el efecto protector, el cual retarda la aparición de la enfermedad por varios años, es válido para fumadores moderados. En los grandes fumadores, el riesgo de padecer la enfermedad es dos veces mayor.

4. Alcohol. Estudios recientes indican que el consumo de 40 gm/día (mujeres) y 80 gm/día (hombres), disminuye la probabilidad de sufrir disfunción cognitiva<sup>4</sup>

5. Niveles de colesterol. Se ha establecido que los niveles sanguíneos de colesterol modulan la formación de depósitos de péptido beta-amiloide (Abeta), principal constituyente de la placa beta-amiloide. Las estatinas, a su vez, cruzan la barrera hematoencefálica y disminuyen los niveles de colesterol por debajo de un nivel crítico e inhiben el paso amiloidogénico productor de Abeta, quizás por disminución de APP de microdominios de membrana de colesterol y de esfingolípidos. Además, los niveles bajos de colesterol celular reducen la habilidad de Abeta para actuar como base para la formación de nuevas neurofibrillas.<sup>5</sup> Se considera, igualmente, que la acumulación y agregación de Abeta dentro del tejido cerebral es causa probable de EA. En este proceso participan de manera importante algunas enzimas responsables de la homeostasis del colesterol. Se ha encontrado que modificando los niveles de colesterol se puede influir el metabolismo de Abeta y que el uso de agentes hipolipidémicos, específicamente los inhibidores de la reductasa HMG-CoA, se puede reducir la incidencia de EA. Es posible que el colesterol influya sobre el metabolismo de Abeta de diversas maneras, por ejemplo, mediante alteración de la producción de Abeta y por cambios en el depósito y eliminación del compuesto.<sup>6-7</sup>

6. Terapia de Reemplazo Estrogénico (TRE). Sin duda, el tema más debatido. Durante la última década, diversos estudios en animales y en humanos han demostrado un efecto benéfico de los estrógenos sobre la función cognitiva y sobre la memoria. Tal acción se ejerce sobre estructuras como el cerebro basal anterior, el hipocampo, el putamen caudado, el tallo cerebral medio y otros más, relacionados con la memoria y el proceso cognitivo.

## **Aspectos Genéticos**

En los pacientes con E.A. se han encontrado anomalías

en genes de los cromosomas 1, 14, 19 y 21. La enfermedad temprana se relaciona con los cromosomas 14 y 21 y la tardía con el cromosoma 19.

El síndrome de Down, relacionado con el cromosoma 21, puede coincidir con la E.A. si los pacientes alcanzan la edad suficiente para desarrollarla. Pueden no presentarse todos los síntomas. El mismo cromosoma 21 ha sido identificado como precursor de la proteína beta-amiloide de las placas neuronales halladas en la E.A. El gen ligado al cromosoma 19 es el responsable de la producción de apoE4, con riesgo aumentado para E.A. (Duplica el riesgo del 1 a 2 por 1000 en mayores de 50 años, pero no todos los portadores la desarrollan).

## **Aspectos Bioquímicos**

Diversas sustancias actúan directamente o como mediadoras en el proceso de la función cerebral y tienen por ello importancia en el estudio de la E.A.

1. Acetilcolina: es el Hidróxido de Acetiletanoltrimetilamio, éster del ácido acético de la colina, aislado de la ergotamina. Su papel como neurotransmisor al nivel de las sinapsis nerviosas es muy importante. Se encuentra disminuida en la E.A.

2. Colinesterasa: pertenece a una familia de enzimas presentes en líquidos y tejidos corporales. Capaz de catalizar la hidrólisis de la Acetilcolina.

3. Proteína Tau. Aislada en 1975 por Weingarten y colaboradores: se caracteriza por inducir la formación de microtúbulos. Diez años después se descubrió que Tau es el componente proteico predominante en los Filamentos Helicoidales Pareados (PH Fs) y en los ovillos Neurofibrilares (NFTs), lesiones patológicas características de la E.A. Posteriormente, se descubrió que Tau está más fosforilada en la E.A. que en cerebros de ancianos sanos.<sup>8-21</sup>

4. Proteína beta-amiloide: sustancia fundamental para la formación de las placas neuríticas encontradas en la E.A. Su forma 42-aminoácido es críticamente importante en la patogénesis de la E.A. Se ha postulado que la proteína soluble beta-amiloide 1-42 es rápidamente digerida en cerebros normales, pero no en la E.A.

5. Presenilinas I y II: proteínas de los cromosomas 14 y 1, respectivamente. Sus anormalidades han sido implicadas en mutaciones autosómicas dominantes capaces de desarrollar E.A.

## **Aspectos Histopatológicos**

1. Placas neuronales. Es el hallazgo fundamental para comprender la patogénesis de E.A.<sup>9</sup> Están constituidas por depósitos de proteína beta-amiloide. Se desconoce aún el mecanismo para su formación. Existe, igualmente, gran contro-



versia acerca de la forma como su presencia lleva a la pérdida de las sinapsis y a la muerte celular consiguiente. Se postula que pueda ser mediante la acumulación intracelular de calcio.

2. Ovillos neurofibrilares (tangles). Se encuentran en cerebros de pacientes con E.A. en estrecha asociación con la muerte celular, especialmente en zonas de influencia colinérgica, como el cerebro basal anterior y el hipocampo. Allí se localizan dentro de las neuronas de grupos celulares, los cuales eventualmente aparecen despoblados. Su número se correlaciona con la evolución de la enfermedad. Sus componentes principales son los filamentos hélico-apareados, constituidos casi totalmente por proteína Tau, cuya función normal es ligarse a los microtúbulos y así estabilizar la estructura de la célula nerviosa. La ultraestructura muestra los filamentos rectos enrollados en parejas. Ambos tipos de filamentos se encuentran en las neuronas con ovillos. 10-22

El proceso evolutivo o secuencial se ha descrito así:

1. Acumulación de proteína Tau hiperfosforilada (Enzima responsable?)

2. Aparición de ambos tipos de filamentos y

3. Muerte de la neurona

Los ovillos neurofibrilares vistos al microscopio electrónico son similares en EA y en ancianos cuerdos.

### **Características Clínicas**

El inicio y curso clínico de la E.A. son, por lo general, imprecisos. Se pueden distinguir tres etapas:

1. Temprana: El síntoma principal es alteración de la memoria y de la concentración, lo cual conlleva implicaciones de tipo personal, social y laboral, especialmente por incompetencia. Es una etapa de gran estrés para el enfermo ya que él está plenamente consciente de la situación. Las funciones motoras están conservadas.

2. Intermedia: A medida que los síntomas se agravan, aparece dificultad para interpretar estímulos externos (tacto, vista, gusto, oído), insomnio, pérdida de la noción de tiempo/espacio, incoordinación motora, cambios de humor, agresividad, afasia, apraxia y anoxia. Necesidad de abandonar el trabajo y dejar de conducir. Aún puede conservar cierto grado de independencia.

3. Tardía o avanzada: La demencia se acentúa, todas las funciones mentales se alteran, las funciones cognitivas desaparecen. Hay dependencia total de otras personas. Aparece labilidad a infecciones y la muerte se presenta por complicaciones como la neumonía.

### **Diagnóstico**

Se desconoce la causa de la E.A. No existe, por ahora, ayuda alguna de laboratorio que permita diagnosticar con exactitud la E.A.

El diagnóstico puede ser:

1. Posible: hay deterioro en dos o más funciones cognitivas (memoria, dicción, ideación), en asociación con otra enfermedad no causante de la demencia pero la cual dificulta el diagnóstico de E.A.

2. Probable: Similar al anterior, pero en ausencia de una segunda enfermedad coexistente.

3. Seguro o definitivo: Confirmación de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares. Sólo es posible mediante biopsia de cerebro o en tejidos de autopsia.

### **Ayudas Diagnósticas**

1. Pruebas habituales de laboratorio, para descubrir una posible enfermedad subyacente (Diabetes, Hipertensión)

2. Evaluación neuro-psicológica para buscar fallas de la memoria, del habla y de la atención y de la planificación de actividades cotidianas. Incluyen mini-examen del estado mental (orientación en tiempo y espacio, seguimiento de instrucciones sencillas).

3. Métodos de exploración del cerebro en vivo:

- Resonancia Magnética Nuclear (RMN): imágenes detalladas y comparables del cerebro sano y enfermo, actualmente y en proyección cronológica.

- Tomografía Axial Computarizada (TAC): permite determinar el espesor de algunas estructuras del cerebro con riesgo de disminución, a veces rápida en la E.A.

- Tomografía de Emisión de Protones (PET): mide el aprovechamiento de la glucosa en zonas específicas del cerebro, el cual está disminuido en casos de E.A.

- Estudios más recientes II han permitido la aplicación específica de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) mediante la técnica de "Voxel Compression Mapping", la cual permite el seguimiento en vivo de la progresión de la EA y mejor aún, descubrir el inicio de la enfermedad desde los primeros síntomas, de especial importancia en pacientes de alto riesgo para ella. Permite, además, el seguimiento de esquemas de terapia medicamentosa.

### **Tratamiento**

No existe tratamiento curativo para la E.A. Existen algunas drogas para la mejoría, en algunos pacientes, de diversos síntomas de la enfermedad. El enfoque principal, en la actualidad, está orientado hacia la restauración de la función colinérgica a nivel de la sinapsis, tratando de corregir el déficit existente. Tacrina (Cognex) es uno de tales fármacos. Fue el primero en recibir aprobación por la FDA. Mejora algunos síntomas, pero sus efectos colaterales, especialmente elevación de las enzimas hepáticas y el hecho de requerir cuatro tomas/día, limitan su uso. Otros dos compuestos para mejorar los síntomas colinérgicos son Donepezil (Arisept) y Rivostigmina (Exxelon). Mejoran o estabilizan la función cognitiva. Al igual que Tacrine, tienen efectos gastrointestinales (náusea y vómito) pero su administración es más cómoda (una a dos veces/día).

Como antes se mencionó y en ausencia de contraindicaciones importantes, debe considerarse el empleo de los estrógenos para la mejoría y posible retardo de la aparición de la E.A.

Soporte para la familia. Se considera parte muy importante del tratamiento. Los familiares del paciente con E.A. deben conocer:

- Aspectos de la E.A. y de los enfoques efectivos para su cuidado

- Cómo localizar y recurrir oportunamente a los servicios a largo plazo (P. ej. cuidado diario por un adulto y/o acompañantes en la casa).

- Cómo recibir consejería individual y familiar

- Cómo participar en grupos de soporte

- Conocer la ubicación y funcionamiento de los capítulos de la Asociación de Alzheimer en su comunidad y en otros lugares para buscar ayuda si fuere necesario.

### **Pronóstico**

El desenlace final de la E.A. es muy oscuro. Su curso, por lo general, no es agudo sino que progresa lentamente. La incapacidad física y mental absoluta es muy frecuente. El deceso ocurre alrededor de 15 años a partir del inicio de los síntomas, generalmente como complicación de una infección o por falla de diversos órganos o sistemas.

### **Esteroides Ováricos y el cerebro**

Las hormonas gonadales tienen muchos efectos sobre el sistema nervioso central. Además de su acción sobre la regulación de gonadotropinas y PRL, los estrógenos y los andrógenos tienen acción sobre la verbalidad, la realización de

tareas espacial en la memoria verbal, y habilidades motoras finas. En animales tiene la habilidad de influenciar la coordinación de movimientos y afecta los síntomas disquinéticos de la enfermedad de Parkinson en humanos.

La influencia hormonal en los procesos de la memoria parece involucrarlos en acciones en diferentes partes del cerebro como el hipocampo, y la región basal del cerebro, mientras los efectos sobre actividad motora involucran regiones como el putamen caudado, el núcleo acumbens y la sustancia nigra lo mismo que núcleos dopaminérgicos del cerebro medio.

Muchas de las acciones de los estrógenos difieren cualitativa y cuantitativamente entre los sexos sugiriendo que hombres y mujeres están sujetos a diferenciación sexual durante el desarrollo prenatal y postnatal temprano. Diferencias en la función cerebral entre sexos también se manifiestan en la diferencia entre géneros de la incidencia de psicopatologías tales como depresión (más común en mujeres) y abuso de sustancias y comportamiento antisocial (más común en los hombres).

Se encuentran receptores intracelulares de estrógenos y progesterona en la amígdala, hipocampo, cíngulos, locus ceruleus, núcleos del rafe mediano y la materia gris central. En el hipotálamo y la amígdala tienen la mayor densidad de receptores.

Estrógenos y sinaptogénesis. Estudios morfológicos han mostrado que los estrógenos inducen espinas dendríticas y nuevas sinapsis en el hipotálamo ventromedial y aumenta la densidad de espinas dendríticas en las neuronas piramidales del hipocampo en la rata hembra<sup>12</sup>.

Diferencias en el hipocampo entre sexos durante el desarrollo. La formación del hipocampo ha mostrado diferencias en su estructura y función entre los dos sexos. Los estrógenos no inducen en un número adecuado en los machos de espinas sinápticas como en las hembras. Sin embargo el bloqueo de la aromatización de testosterona a estradiol en los neonatos machos, aumenta el número de sinapsis inducidas por los estrógenos cuando llega a adulto. Esto sugiere que la respuesta estrogénica a la regulación de la formación de sinapsis se defeminiza en machos por la acción neonatal de la testosterona.

El tratamiento neonatal con testosterona en ratas hembras mejora la habilidad de aprendizaje tridimensional. Son sólo aspectos puntuales de la acción hormonal en funciones cognitivas que se pueden aplicar a la acción de la desaparición hormonal.

Potencia terapéutico de los estrógenos. Los esteroides ováricos tiene una variedad de acciones no reproductivas en el cerebro humano y un buen número de comunicaciones

científicas los han relacionado con funciones cognitivas. También, hay datos que sugieren pueden tener un papel protector contra la expresión de la demencia.

A través del aumento de la actividad serotoninérgica así como algunos procesos relacionados con norepinefrina, la TRE disminuiría la vulnerabilidad a la depresión y serviría como tratamiento coadyuvante en depresiones que no responden a la terapia antidepressiva convencional.

### ***Papel potencial de los estrógenos en la Enfermedad de Alzheimer***

Basados en las acciones de los estrógenos sobre el cerebro, se puede teóricamente preguntar cuál sería el potencial y como los estrógenos podrían ser efectivos para prevenir y tratar la E.A.

Aunque el mecanismo exacto de la pérdida selectiva de neuronas y la acumulación de ovillos neurofibrilares y placas amiloides, característicos de la E.A., no se conoce, se han identificado en estudios epidemiológicos, muchos factores los cuales modifican la expresión de la E.A. (Tabla 1). Basados en los factores de riesgo identificados, se postula que el desorden es una consecuencia de un imbalance entre el daño y la reparación neuronal. La injuria neuronal puede ser una consecuencia de la edad, el trauma cefálico, generación de radicales libres, isquemia secundaria a eventos cardiovasculares como el infarto y a cirugías mayores. El proceso de reparación se ve afectado por factores genéticos como el aumento de precursores de la proteína amiloide, el género femenino y la expresión del alelo de apolipoproteína E4 (Apo E4). El proceso de reparación también puede estar comprometido por insuficiencia vascular cerebral. Lo anterior sugiere que los estrógenos tendrían varios sitios donde podrían actuar para mejorar la función neuronal y facilitando la reparación de las neuronas.<sup>13</sup>

Efecto sobre el flujo vascular. Es potencialmente un mecanismo importante en el mejoramiento de la función cognitiva en las mujeres con E.A. Hay evidencia de que los estrógenos no solamente pueden prevenir el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, ECV, sino que mejoran el flujo vascular. La acción de los estrógenos en la modificación de las lipoproteínas y la disminución de la placa ateromatosa y por ende la insuficiencia vascular. Su acción también se ve reflejada en la inhibición de la endotelina y el aumento del óxido nítrico.

El papel de la ECV en la patogénesis de la demencia está siendo revalorada debido a las nuevas tecnologías para medir el flujo vascular cerebral a través de las neuroimágenes. Estudios pertinentes sugieren que más del 50% de los pacientes con demencia, tienen alguna evidencia de enfermedad vascular y que de esos paciente con enfermedad vascular significativa, la mitad tienen evidencia de E.A.

Incremento de la reparación neuronal. Además de la acción de los estrógenos con relación a sus efectos en el flujo sanguíneo, hay abundante evidencia la cual soporta su efecto directo sobre la función y el crecimiento neuronal. Al agregarle estrógenos in vitro a cultivo de neuronas se estimula el crecimiento de las dendritas de la célula nerviosa y se aumenta la viabilidad de las mismas. Esa acción se ha reproducido in vivo en experimentos animales. Después de la ooforectomía hay una involución de la región CA-1 del hipocampo, región relacionada con el aprendizaje y la memoria. La arquitectura neuronal y la densidad sináptica se restablece cuando se hace el reemplazo estrogénico. Efectos similares se han visto en las diferentes fases del estro de las ratas. Esos cambios en el hipocampo están mediados a través de receptores de las hormonas esteroideas ováricas. En ratas adultas hay una disfunción de tareas de memoria y aprendizaje 28 semanas después de la ooforectomía. Esta disfunción se relaciona con una disminución de la actividad neural colinérgica (actividad de la colino acetiltransferasa) en la corteza frontal y el hipocampo y se previene con el reemplazo estrogénico.

En el cerebro animal envejecido y en el humano, se ha visto que la atrofia neuronal se expresa en las regiones del SNC ricas en presencia colinérgica como los núcleos de la base del cerebro, el hipocampo y la amígdala, las cuales son más sensibles a la pérdida neuronal relacionada con E.A. En el animal, esa atrofia se relaciona con la pérdida de la memoria espacial. La infusión del factor de crecimiento nervioso (NGF) atenúa la atrofia de las neuronas colinérgicas y los déficits de memoria espacial. Los estrógenos por su parte estimulan la expresión de NGF, lo cual proveería otro mecanismo de facilitación del reparo neuronal por los estrógenos<sup>14</sup>.

Atenuación del daño neuronal. El mecanismo potencial por el cual los estrógenos pueden atenuar el daño neuronal se relaciona con su efecto sobre el metabolismo de la proteína precursora de amiloide APP. El depósito de b amiloide en el parénquima cerebral es una característica distintiva de la neuropatología de la E.A., pero también ocurre en grado menor en el envejecimiento. En un sistema de cultivo celular con receptores estrogénicos, el 17 b estradiol en concentraciones fisiológicas, aumenta el metabolismo secretor del fragmento soluble de la APP sin incrementar los niveles intracelulares. Por lo tanto los estrógenos podrían modificar benéficamente el proceso de la APP reduciendo su acumulación de fragmentos neurotóxicos de b amiloide.

Estimulación del transporte y metabolismo de la glucosa. Se ha observado que el peso del cerebro disminuye entre la quinta y sexta década de edad en mujeres y sólo hasta la sexta o séptima década en el hombre. Mujeres postmenopáusicas sanas experimentan una mayor atrofia y pérdida de volumen del hipocampo y del lóbulo parietal, que el hombre. También, después de ajustar los datos para los cambios en el volumen cerebral las mujeres también demostraron una disminución del metabolismo de la glucosa, relacionado con la edad en la región del hipocampo. En la ausencia de estrógenos, la gluco-

penia es tóxica para las células cerebrales. El hipocampo por su parte, es muy sensible a la glucopenia y el transporte de la glucosa depende de los estrógenos. Se podría especular por lo tanto que la disminución en el metabolismo de la glucosa observado por PET en el hipocampo puede contribuir a la pérdida acelerada de neuronas en esta región en mujeres, con relación a los hombres. Si este es el caso, sería otro mecanismo para contribuir al concepto de que el reemplazo hormonal estrogénico puede contribuir al mejoramiento de la función cerebral, especialmente en el área relacionada con la función cognitiva.

## Estudios clínicos

Dada la mayor prevalencia de E.A. en mujeres que en hombres, se puede establecer una relación con el declive de los niveles estrogénicos en la mujer a medida que avanza en edad. Los hombres mayores mantienen niveles elevados de estrógenos mediante la conversión desde testosterona. Existen tres asociaciones entre niveles bajos de estrógenos y deterioro cerebral: 1) la asociación de Enfermedad Cardíaca Coronaria (ECC), fractura de cadera y bajo peso corporal en mujeres con EA; 2) La correlación entre niveles bajos de estrógenos endógenos y mujeres postmenopáusicas de peso corporal bajo y 3) Riesgo menor de ECC y de fracturas de cadera en usuarias de TRE.

Estudios clínicos epidemiológicos recientes han fortalecido la hipótesis de esa acción benéfica. Pero aún en tales estudios epidemiológicos los resultados favorables se sitúan en el rango de "moderados" y no puede excluirse la posibilidad de que sesgos de observación sean los responsables de los resultados obtenidos. Se necesitan aún estudios aleatorizados, más precisos y de intervención primaria para ratificar tales hallazgos. Actualmente se adelantan estudios tales como el de Iniciativas de Salud de la Mujer (Women's Health Initiative-WHI), auspiciado por el

- Estudio de Cohorte de Manhattan. Tang y colaboradores<sup>17</sup> encontraron 167 casos de E.A. entre 1124 mujeres de edad avanzada quienes no sufrían de demencia, en un período de cinco años, en una comunidad basada en la cohorte de Manhattan. Las usuarias de estrógenos tuvieron una disminución del riesgo de E.A. en 60% (RM=0.40, IC95%, 0.22-0.85, y la edad al primer síntoma fue significativamente más tardía entre las usuarias de estrógeno quienes desarrollaron E.A. que entre las nunca-usuarias.

- Estudio longitudinal de Baltimore sobre el envejecimiento. Kawas y cols<sup>18</sup> hallaron 34 casos de E.A. entre 472 mujeres de edad avanzada, quienes participaron en el estudio y fueron seguidas hasta por 16 años. El RR de E.A. entre quienes alguna vez recibieron TRE oral o transdérmica, comparado con el de las nunca-usuarias, se redujo a la mitad (RM=0.46).

Debe anotarse que estos cuatro estudios longitudinales,

son observacionales y que el efecto benéfico de los estrógenos para la prevención de la E.A. aún tendrá que establecerse mediante estudios aleatorizados y controlados. Sólo así podrán resolverse los sesgos atribuibles a factores diversos, tales como, por ejemplo las diferencias entre pacientes usuarias y no-usuarias habituales de TRE.

Los estudios actuales permiten concluir que la eficacia de los estrógenos sobre la E.A. tiene las siguientes características: (Paganini-Hill-19, Birge, 14)

Son eficaces en algunas pacientes.

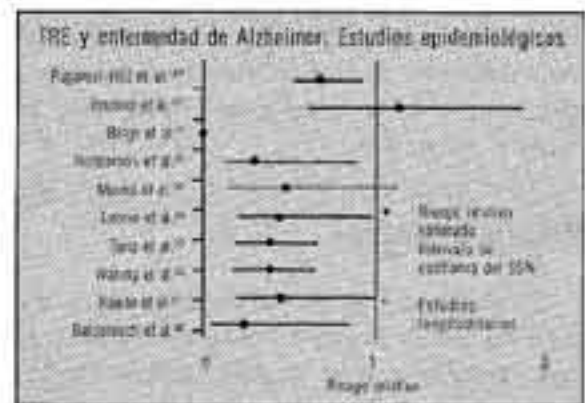
Son muy eficaces en mujeres con demencia leve o moderada.

Mejoran las funciones cognoscitivas de memoria, orientación en tiempo y espacio y capacidad de cálculo.

Mejoran la interacción social y el desempeño de las actividades diarias.

Instituto Nacional de Salud (NIH) de los EE.UU.

**Figura 2. TRE y enfermedad de Alzheimer. Estudios Epidemiológicos**



La evidencia epidemiológica muestra reducción significativa el riesgo de E.A. en mujeres postmenopáusicas quienes reciben TRE. De los 10 estudios presentados en la figura todos menos uno estimaron que el RR de EA era cuando menos un 35% menor que en no usuarias.

Cuatro de esos estudios merecen mencionarse:

- Estudio Mundial de Cohorte. Incluyó 8877 mujeres quienes informaron acerca de la TRE recibida al inscribirse en la cohorte en 1980. En 1995 se encontró que 248 de las 3760 mujeres participantes tenían E.A. como causa de muerte. La TRE redujo el riesgo de E.A. en un 35% (Razón de momios (RM)= 0.65, IC 95% 0.49-0.88).

•Estudio de Seattle. Brenner y cols 16 compararon los registros de farmacia en 107 casos de E.A. y 120 controles de igual edad. No encontraron asociación entre riesgo de E.A. y el no-uso de estrógenos (RM=1.1, IC95% 0.6-1.8), el riesgo disminuyó en un 30% (RM=0.7 IC93% 0.4-1.5) entre las usuarias de estrógenos.

• Estudio de Cohorte de Manhattan. Tang y colaboradores 17 encontraron 167 casos de E.A. entre 1124 mujeres de edad avanzada quienes no sufrían de demencia, en un período de cinco años, en una comunidad basada en la cohorte de Manhattan. Las usuarias de estrógenos tuvieron una disminución del riesgo de E.A. en 60% (RM=0.40, IC95%, 0.22-0.85, y la edad al primer síntoma fue significativamente más tardía entre las usuarias de estrógeno quienes desarrollaron E.A. que entre las nunca-usuarias.

•Estudio longitudinal de Baltimore sobre el envejecimiento. Kawas y cols 18 hallaron 34 casos de E.A. entre 472 mujeres de edad avanzada, quienes participaron en el estudio y fueron seguidas hasta por 16 años. El RR de E.A. entre quienes alguna vez recibieron TRE oral o transdérmica, comparado con el de las nunca-usuarias, se redujo a la mitad (RM=0.46).

Debe anotarse que estos cuatro estudios longitudinales, son observacionales y que el efecto benéfico de los estrógenos para la prevención de la E.A. aún tendrá que establecerse mediante estudios aleatorizados y controlados. Sólo así podrán resolverse los sesgos atribuibles a factores diversos, tales como, por ejemplo las diferencias entre pacientes usuarias y no-usuarias habituales de TRE.

Los estudios actuales permiten concluir que la eficacia de los estrógenos sobre la E.A. tiene las siguientes características: (Paganini-Hill-19, Birge, 14)

Son eficaces en algunas pacientes.

Son muy eficaces en mujeres con demencia leve o moderada.

Mejoran las funciones cognitivas de memoria, orientación en tiempo y espacio y capacidad de cálculo.

Mejoran la interacción social y el desempeño de las actividades diarias.

El efecto benéfico es directamente proporcional a las dosis del compuesto y a la duración del tiempo de uso.

El efecto se anula a la interrupción del tratamiento.

De todas maneras, merece consideración especial la gran importancia médico social generada por los estudios que muestran el efecto benéfico de los estrógenos sobre el cerebro, dada la magnitud del problema y la posible disminución

del riesgo en 1/3 a 1/2 en las mujeres bajo TRE. Mientras los estudios en progreso confirman los resultados benéficos logrados, los médicos y sus pacientes deben decidir si iniciar o no, o continuar la TRE, con base en los conocimientos actuales. Igualmente, al establecer la relación riesgo/beneficio de la TRE, se debe considerar la posibilidad de que los estrógenos pueden retardar o prevenir el inicio de la E.A. frente a los posibles efectos adversos de la terapia.

## Testosterona y Alzheimer

La observación clínica de que los hombres entre 60 y 70 años presentan E.A. con menos frecuencia, frente a la mujeres de esas mismas edades, condujo al hallazgo de que a los 84 años ambos grupos están afectados por igual. Puesto que los hombres secretan típicamente más de tres andrógenos (testosterona, metiltestosterona y epitestosterona) que las mujeres, se ha sugerido una posible neuroprotección en los varones para desarrollar E.A.

Actualmente existe poca información sobre los efectos de los andrógenos en el cerebro. Se ha encontrado, por ejemplo, que los andrógenos previenen la fosforilación de tau, uno de los hallazgos más típicos de la E.A., mientras que los estrógenos no lo logran. Se ha encontrado, también, que la testosterona disminuye la secreción de beta-amiloide en neuronas N2a de rata. Los autores de este estudio proponen que la testosterona es aromatizada a estrógenos y actúa a través de

receptores estrogénicos. Y concluyen que los efectos de los andrógenos en el cerebro son mediados por estrógenos.

En otro estudio, Morri Gelfand, presidente electo de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS), encontró, mediante un proceso enzimático y el uso de neuronas humanas, que la acción neuroprotectora de los andrógenos es mediada a través del receptor androgénico.

De interés clínico ha sido también el hallazgo de que las concentraciones de testosterona libre son menores en hombres con E.A. 20 Existe gran expectativa por los estudios con peso evidencial importante, para analizar a fondo este interesante aspecto del manejo de la E.A.

## Referencias Bibliográficas

1. Jorm, AF, Korten AE, Henderson AF. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand*. 1987; 76: 465-79.
2. Henderson VH. The epidemiology of estrogen replacement therapy and Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 48(Suppl 7): S27-S35.

3. Vane JR, Botting RM. Antiinflammatory drugs and their mechanism of action *Inflamm Res* 1998 Oct; 47 Suppl 2: 578-87.
4. Zuccala G, Onder G, Pedonec M et al. Dose-related impact of alcohol consumption on cognitive function in advanced age: results of a multicenter survey. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25(12): 1743-8.
5. Simons M, Keller P, Dichgans J et al. Cholesterol and Alzheimer's Disease: is there a link?. *Neurology* 2001; 57(6):1089-93.
6. Golde TE, Eckman TB. Cholesterol modulation as an emerging strategy for the treatment of Alzheimer's Disease. *Drug Discov Today* 2001 Oct 15; 6(20): 1049-55.
7. Kipivello M, Helkala E, Laakso MP et al. Midlife vascular risk factor and Alzheimer's disease in later life: longitudinal population based study. *BMJ* 2001; 322: 1447-51.
8. Olesen OF. Tau, amyloid and Alzheimer's Disease *Ugeskr Laeger* 1994 Feb 21; 156 (8): 1116-17.
9. Su JH, Cummings BJ, Cotman CW. Plaque biogenesis in brain aging and Alzheimer's Disease II Progressive transformation and developmental sequence of dystrophic neurites. *Acta Neuropathol (BERL)* 1998 Nov; 96(5): 463-71.
10. Ishii K et al. Cerebral glucose metabolism in patients with frontotemporal dementia. *J. Nucl Med* 1998 Nov; 39(11): 1875-8.
11. Fox N, Crum WR. Imaging of onset and progression of Alzheimer's Disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *Lancet* 2001 Jul 21; 358(927): 201-5.
12. Halbreich U. Role of estrogen in postmenopausal depression. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 7): S16-S20.
13. Sherwin BB. Estrogen effects on cognition in menopausal women. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 7): S21-S26.
14. Birge SJ. The role of estrogen in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 7): S36-S41.
15. Paganini-Hill A. La Enfermedad de Alzheimer, mujeres y la terapia de reemplazo de estrógenos. *Current concepts in gynecology* 1999 Sept; 1(3): 14-20.
16. Brenner DE, Kukull WA, Stergachis A y cols. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer's Disease: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 262-7.
17. Tang M-X, Jacobs D, Stem Y et al. Effect of estrogen during menopause on risk and age of onset of Alzheimer's Disease *Lancet* 1996; 348: 429-432.
18. Kawas C, Resnick S, Morrison A y cols. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's Disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997; 48: 1517-1521.
19. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's Disease in women. *Arch Int Med* 1996; 156: 2213-2217.
20. Hogervost E, Williams J. Serum total testosterone is lower in men with Alzheimer's Disease. *Neuroendocrinol Lett* 2001 Jun; 22(3): 163-8.
21. Kosik KS. The molecular and cellular biology of Tau *Brain Pathol* 1993 Jan; 3(1): 39-43 review.
22. Gomez-Ramos P, Moran MA. Ultrastructural aspects of neurofibrillary tangle formation in aging and Alz. Disease *Micrcs Res Tech* 1998 Oct 1; 43(1): 49-58.

# CONTRIBUCIONES ORIGINALES

## Obesidad y reproducción

Enrique Herrera C.+, TÁmara Cantillo\*\*\*, Ingrid Polo\*\*, Tatiana Cerón\*

### Resumen

En Norteamérica, la prevalencia de la obesidad está aumentando, y más de la mitad de todos los adultos son obesos o tienen sobrepeso. La frecuencia de obesidad en mujeres con anovulación se ha reportado en cerca del 35 a 60%, y se ha evidenciado que las mujeres obesas tienen mayor dificultad para concebir y responden con más dificultad a los tratamientos para infertilidad. La etiopatogenia de la obesidad es multifactorial, y se ha evidenciado que un IMC > de 27 está asociado con mayor riesgo de desarrollar problemas de salud al igual que la presencia de obesidad visceroporal. La obesidad está asociada con alteraciones en la reproducción que interfieren con la ovulación normal, así como con hiperinsulinismo, intolerancia a la glucosa, Diabetes Mellitus e hiperandrogenismo. Recientes estudios han relacionado el papel de la leptina en la génesis de la obesidad y su posible función en la reproducción. Esta hormona producida por los adipocitos contribuye a la regulación del balance de energía y reduce el porcentaje de grasa corporal, interviene a nivel del SNC donde actúa inhibiendo la producción de neuropéptido Y y por este mecanismo se cree interviene en la función reproductiva. aunque son necesarios más estudios, para aclarar la función de la leptina en la reproducción.

Palabras clave: Índice de masa corporal, Obesidad Androide, Ovario, Hiperandrogenismo, Leptina.

### SUMMARY

The prevalence of obesity in America is increasing, and more than half of all adults are overweight or obese. The frequency of obesity in women with anovulation is approximately 35 a 60%. It has been reported that obese women have more difficulty getting pregnant, and do not respond well to infertility treatments. The etiology of obesity is multifactorial, it has been reported that BMI > 27 is associated with higher risk of developing health problems, as well as the presence of visceroporal obesity. Obesity is associated with reproductive changes that have an effect over normal ovulation, and hiperinsulinism, alterations in glucose metabolism, diabetes and hyperandrogenism. New evidence has shown that leptin is associated with obesity genesis and its role in reproduction. This hormone is produced in the adipose tissue and plays a role in the regulation of energy balance and reduces the percentage of corporal fat. Leptin has been implicated in the production of neuropeptide y and at the SNC, of neuropeptide, and it is believed that it may alter reproductive functions. Further studies are needed to specifically clarify the correlation between leptin and reproduction.

Key words: Body mass index, Android obesity, Ovary, Hyperandrogenism, Leptin.

## Introducción

En Estados Unidos de Norteamérica hay un alto porcentaje de adultos categorizados como obesos o con sobrepeso. La obesidad representa uno de los problemas médicos crónicos más comunes y está asociado con un alto riesgo de problemas en la salud afectando más de nueve sistemas de órganos y con mayor probabilidad de presentar enfermedades silenciosas como hipertensión, diabetes y dislipidemias. La frecuencia de obesidad en mujeres con anovulación se ha reportado en cerca del 35 a 60%, ya que está asociada con alteraciones que interfieren con una ovulación normal y se ha observado mejoría con la pérdida de peso. Un gran número de mujeres con Síndrome de Ovario Androgénico, SOA, son obesas o están con sobrepeso. Esta asociación ha despertado gran interés en estudios recientes, particularmente desde el descubrimiento de que mujeres con SOA son frecuentemente hiperinsulinémicas y que el grado de hiperandrogenismo puede ser paulatino y significativamente correlacionado con la hiperinsulinemia.

Presentaremos a continuación las implicaciones que tiene la obesidad en la función reproductiva humana, así como los problemas metabólicos asociados.

## Definición

Obesidad se define como el aumento de los depósitos de grasa o del tejido adiposo en niveles que son un riesgo para la salud; sobrepeso, es el aumento del peso corporal por encima del peso ideal. El peso ideal es considerado como el peso del adulto a la edad de 20 a 30 años, y se han establecido las siguientes formulas para calcularlo:

Peso ideal (PI) Mujeres:  $100 + (4 \times (\text{Talla pulgadas} - 60))$   
Hombres:  $120 + (4 \times (\text{Talla pulgadas} - 60))$  1 pulgada = 2.5 cm.

El Índice de Masa corporal (IMC) o Índice de Quetelet, se ha dado para diferenciar en la composición del cuerpo el nivel de adipocitos relacionado con el peso y la talla. Se ha asociado una medida normal entre 20 y 25 Kg / m<sup>2</sup>, encontrándose en este parámetro menor riesgo de muerte temprana.

## IMC = Peso /Talla 2

De acuerdo a este índice, la obesidad está clasificada como:

Sobrepeso = IMC 25 \_ 29.9  
Obesidad GI = IMC 30 \_ 34.9  
Obesidad GII = IMC 35 - 39.9  
Obesidad GIII = IMC <sup>3</sup> 40

En general, las personas con IMC > de 27 tienen un incremento en el riesgo de desarrollar problemas de salud.

Otro índice utilizado para medir obesidad es la relación cintura cadera la cual diferencia la obesidad androide de la ginecoide. La grasa intraabdominal se asocia con la gran parte de alteraciones aterogénicas, alteraciones de la homeostasis insulina - glucosa y las alteraciones lipoproteicas. La obesidad visceroportal o intraabdominal profunda aumenta en dos veces el riesgo de enfermedad coronaria. Tabla I.

Tabla I

Riesgo de publicaciones metabólicas asociadas con la obesidad en función de la circunferencia de cintura, para ambos sexo

| AUMENTADO MUY AUMENTADO |       |        |
|-------------------------|-------|--------|
| HOMBRES                 | 94 CM | 102 CM |
| MUJERES                 | 80 CM | 88 CM  |

La medición de la cintura tiene una correlación directa con la grasa visceral (Nivel de evidencia C). La relación cintura cadera debe ser menor de 0.8 en mujeres y menor de 1.0 en hombres. Por encima de este nivel indica obesidad de tipo androide.

## Epidemiología

La prevalencia de obesidad está aumentando a un ritmo rápido. La OMS la calificó como el principal problema de salud pública no reconocido y que tiene consecuencias en la salud física y psicológica. En la literatura norteamericana, el 50% de los adultos son obesos, 25% de las mujeres son obesas y 25% tienen sobrepeso. La información disponible en América Latina desde la década del 80 al 90 utilizando el IMC igual o superior a 25, revela que la prevalencia de sobrepeso en Colombia podría llegar a ser mayor del 40% para varones y mujeres.

### Factores de Riesgo:

La etiopatogenia de la obesidad es multifactorial. Es una enfermedad en la cual intervienen factores genéticos, culturales, ambientales, nutricionales, en muchos casos asociados con alteraciones endocrinas como la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo.

Hay estudios que demuestran que el 25% de la obesidad puede ser atribuido al factor genético, el 30% a factores culturales y el 45% a factores ambientales no transmisibles. En el acúmulo de grasa visceral, hay una mayor influencia genética



que en el de grasa subcutánea. Las bases genéticas de la obesidad apenas se están definiendo y uno de los genes implicados es el que codifica la leptina (hormona que produce saciedad) y su receptor.

**Factores Sicosociales:**

Se observan en los grupos socioeconómicos de menores ingresos y nivel educacional, tanto en países industrializados como también en Latinoamérica, en donde el porcentaje de obesidad es mayor en los sectores menos favorecidos. Por otra parte las perturbaciones emocionales, siquiátricas pueden jugar un papel en el desarrollo de la obesidad.

**Factores ambientales:**

Las causas relacionadas con la obesidad son la inactividad física, alimentación hipercalórica y rica en grasas y el estrés crónico. Cambios en el régimen habitual de alimentación, la cual es reemplazada por otros alimentos elaborados y con alto contenido de grasa.

También se incluyen algunas drogas como las fenotiazinas, antidepresivos, antiepilépticos, esteroides y antihipertensivos como el terazocin.

**Fisiología del tejido adiposo**

El tejido adiposo tiene tres funciones principales:

- Como depósito de energía
- Como amortiguador del trauma
- Juega un papel en la regulación del calor corporal.

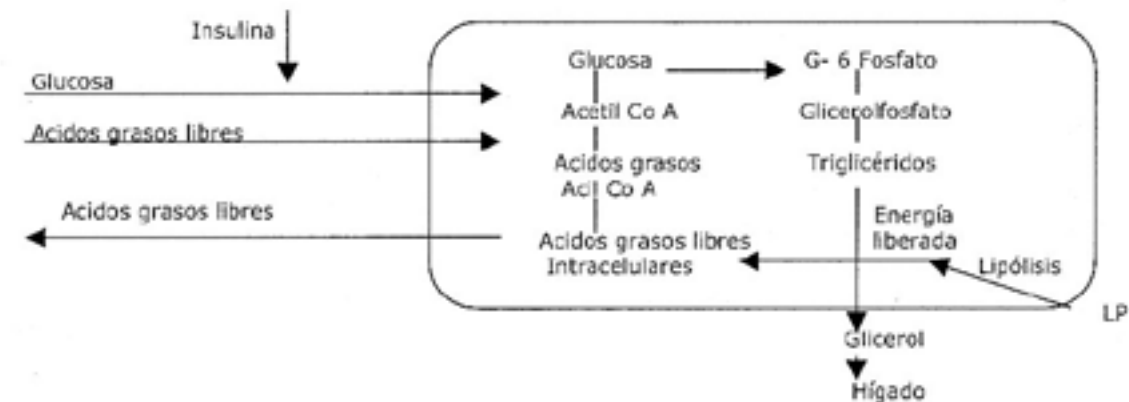
Luego de la ingesta de grasas, éstas son degradadas por

enzimas lipasas pancreáticas y gástricas y la absorción de ácidos grasos libres y triglicéridos de cadena larga toma lugar en el intestino delgado. Los quilomicrones son transferidos a través de los linfáticos hacia la circulación venosa y removidos por células del parénquima hepático donde nuevas lipoproteínas son liberadas a la circulación. Cuando las lipoproteínas son expuestas en el tejido adiposo, la lipólisis toma lugar a través de la lipoproteín-lipasa. Los ácidos grasos que son liberados entran a la célula grasa donde son reesterificados con glicerofosfato a triglicéridos. La glucosa sirve como principal fuente de glicerofosfato. Después de la esterificación, la lipólisis resulta de la liberación de ácidos grasos y glicerol. La energía es liberada como calor. El glicerol es retornado al hígado para resintetizar glicógeno.

La liberación de ácidos grasos por medio de la lipólisis es estimulado por el ejercicio físico, ayuno, exposición al frío, tensión nerviosa y ansiedad. La lipasa del tejido adiposo es sensible a estimulación por epinefrina, norepinefrina, ACTH, TSH, GH T4, T3, cortisol, Glucagón y Lactógeno Placentario. Es inhibida por la insulina. Cuando la insulina y la glucosa son abundantes, el transporte de glucosa a las células grasas es alto, y la producción de glicerofosfato se incrementa para esterificar ácidos grasos. Fig 1.

En el tejido adiposo también se lleva a cabo la síntesis de estrógenos a partir de andrógenos suprarrenales por acción local de receptores de estrógenos y mediante la actividad de aromatasas. La testosterona juega un papel importante en el control de la lipólisis en células grasas por medio de actividad alfa 2 adrenérgica, la cual al estimularla, produce un efecto antilipolítico. Los andrógenos ejercen un efecto inhibitorio sobre la secreción de la leptina por los adipocitos, lo cual determina la concentración de esta hormona. Menor en hombres que en mujeres. Se ha observado que dependiendo del fenotipo de obesidad, así mismo se establece un ambiente hormonal, es decir que en mujeres con obesidad superior (como en pacientes con SOA), hay alta producción de andrógenos, mientras en mujeres con obesidad inferior hay aumento en la cantidad de estrona secundaria a la aromatización de la androstenediona.

Figura 1. Fisiología del tejido adiposo



El tejido adiposo constituye un compartimento endocrino metabólico el cual está influenciado y contribuye a la expresión biológica de estrógenos, andrógenos, DHEA, glucocorticoides, insulina, GH, factores de crecimiento similares a la insulina y también a la producción de la hormona leptina.

## Morbilidad asociada con la obesidad

La obesidad ha sido reconocida por contribuir a una variedad de consecuencias adversas en salud. Está asociada con resistencia a la insulina, diabetes mellitus, DMII, hipertensión arterial, HTA, dislipidemias y enfermedad cardiovascular.

**Hiperinsulinismo:** Se ha evaluado el hecho de que la grasa visceral liberada de los depósitos del omento y mesenterio entran al sistema venoso porta antes de mezclarse con la circulación sistémica, teniendo mayor impacto en la función hepática. Esto contribuye a una disminución en la extracción de la insulina con disminución de la unión al hepatocito y por ende disminución del número de receptores de insulina contribuyendo a la hiperinsulinemia. En estudios realizados en mujeres obesas, quienes presentan resistencia a la insulina, se ha encontrado un aumento en la producción del factor de necrosis tumoral alfa, FNT a el cual disminuye la capacidad de transporte de la glucosa por disminución de la autofosforilación del receptor de insulina, alterando su señal.

**Diabetes:** La diabetes Mellitus tipo II está asociada con la obesidad. Una de las hipótesis es que el tejido adiposo y el músculo esquelético se comunican. El aumento de lipólisis a nivel del tejido adiposo, tanto del tejido adiposo subcutáneo como del visceral, aumenta los niveles de ácidos grasos libres circulantes, los cuales a su vez, en el músculo esquelético, van a aumentar la oxidación de lípidos y a disminuir la captación y oxidación de glucosa y la síntesis de glucógeno. Sin embargo actualmente con ayudas diagnósticas como la resonancia magnética, es posible determinar la grasa muscular. Por este

método se ha observado que personas con resistencia a la insulina poseen mucha más grasa intrínseca en el músculo. También se ha observado que la grasa visceral altera el metabolismo hepático, produciendo alteración en la función de la Insulina.

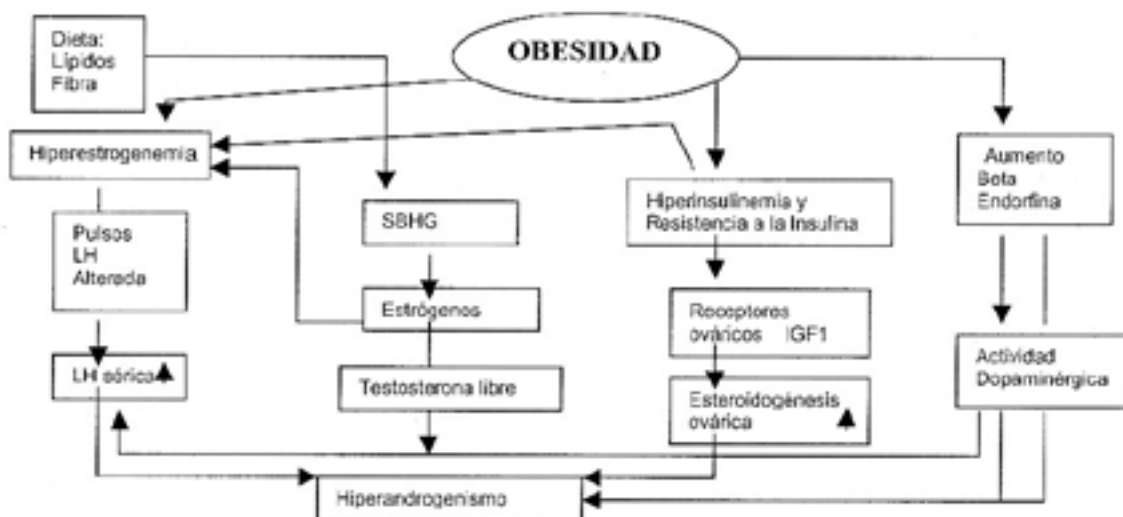
**Hipertensión:** Hay una relación significativa entre ácidos grasos libres y presión sanguínea en individuos con obesidad superior. Se ha observado un incremento en la sensibilidad vascular al estímulo alfa adrenérgico, así como la inhibición de la producción de óxido nítrico la cual puede aumentar la tensión arterial no sólo por vasoconstricción sino también por inhibir el reflejo de vasorelajación. También se ha demostrado que una mayor retención renal de sodio secundaria a hiperinsulinemia, mayor actividad del sistema nervioso simpático y exceso de  $\alpha$ -FNT, pueden estar relacionados con estados de insulinoresistencia.

**Dislipidemias:** La obesidad está asociada con un aumento en los triglicéridos, disminución de HDL y aumento de LDL. Esta dislipidemia contribuye a un mayor riesgo cardiovascular. La hipertrigliceridemia en ayunas es causada por aumento en la secreción hepática de VLDL producida por aumento en la liberación de ácidos grasos libres. La disminución de HDL y el aumento de partículas densas de LDL son consecuencia indirecta del aumento de LDL rico en triglicéridos por acción de la actividad de la lipasa hepática.

## Alteraciones en la reproducción

La frecuencia de obesidad en mujeres con anovulación se ha reportado en cerca del 30 a 60%. Las mujeres obesas tienen más dificultades para concebir y responden con mayor dificultad a los tratamientos de fertilidad, particularmente a los inductores de ovulación. La obesidad está asociada con 3 alteraciones que interfieren con una ovulación normal y que se mejora con la pérdida de peso.

Figura 2. Relación de la obesidad con la reproducción



- 1. Incremento de la aromatización periférica de andrógenos a estrógenos.

- 2. Disminución de los niveles de globulina unida a hormona sexual produciendo aumento en los niveles de estradiol y testosterona.

- 3. Incremento de los niveles de insulina, los cuales pueden estimular el estroma ovárico para la producción de andrógenos.

El sobrepeso en mujeres anovulatorias tiene una distribución de grasa corporal conocida como obesidad androide. Esta obesidad es el resultado de la grasa depositada en la pared abdominal y de localización mesentérica visceral. Esta grasa es más sensible a catecolaminas y menos sensible a la insulina, es más activa metabólicamente y está asociada con hiperinsulinismo, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus y aumento en la tasa de producción de andrógenos resultando en disminución de los niveles de globulina unida a hormonas sexuales, SBHG, y aumento en los niveles de testosterona libre y estradiol. Fig. 2.

La relación cintura cadera  $> 0.85$  indica distribución grasa de tipo androide, el impacto adverso de exceso de peso. En las adolescentes puede explicarse por el hecho de que los depósitos de grasa en ellos es de localización central (androide). La hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo se correlacionan por la unión de la insulina a los receptores de factores de crecimiento similares a insulina, IGF, los cuales tienen una estructura similar a la del receptor de insulina. Cuando los receptores de insulina están bloqueados o son deficientes en número, se espera que la insulina se una a estos receptores de factores de crecimiento similares a insulina del tipo I, IGF-1. En vista de que los factores de crecimiento similares a insulina tipo I aumentan la respuesta de las células tecaes del ovario a la LH, la activación de los receptores IGF-1 por la insulina produce aumento en la producción de andrógenos en las células tecaes. Este ambiente androgénico en el ovario induce la atresia folicular y estro persistente, llevando a un estado de anovulación crónica. Adicionalmente, el metabolismo periférico de los esteroides sexuales en el tejido graso de la paciente obesa aumenta los niveles de estrona y estradiol libres los cuales suprimen los niveles de FSH, contribuyendo a la cronicidad del estado anovulatorio.

La obesidad está asociada con anormalidades hormonales que comprenden infertilidad y SOA. Este es la causa más común de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, las cuales están asociadas con hiperandrogenismo, anovulación y micro poliquistosis ovárica. Hay que destacar que la obesidad no es la única condición que incrementa al riesgo para ovario poliquístico y que no todas las mujeres con ovario poliquístico son obesas. Las mujeres obesas con SOA experimentan con más frecuencia irregularidades menstruales y trastornos de fertilidad. Esta observación ha permitido a algunos investigadores sugerir que aunque la obesidad no causa síndrome de

ovario androgénico, si puede permitir su expresión fenotípica en mujeres predispuestas para esta condición, con iniciación de resistencia a la insulina y por consiguiente, hiperinsulinemia. Esta última induce una excesiva producción de andrógenos, los cuales condicionan desórdenes del ciclo menstrual, anovulación y disminución de tasas de fertilidad.

Estudios comparativos entre mujeres obesas y mujeres con peso normal demostraron que las primeras experimentaron más comúnmente irregularidades menstruales. Kiddy y col, encontraron que pacientes obesas con ovario poliquístico tenían un 88% de desórdenes menstruales comparado con 72% de problemas menstruales en mujeres no obesas con el mismo síndrome. Lake y col demostraron que la obesidad durante la pubertad y cerca de los 20 años incrementa el riesgo de problemas menstruales en una cohorte de 5799 mujeres. Mujeres que fueron obesas entre los 7 y 23 años reportaron irregularidades menstruales (entre 59 y 75%) más frecuentes que mujeres quienes no tenían obesidad o sobrepeso.

## Leptina

La palabra leptina se deriva del griego "Leptos" que significa delgado; la leptina es un polipéptido de 167 Aminoácidos, secretado en el tejido adiposo, el cual circula en la sangre unido a una familia de proteínas y actúa sobre neuronas del SNC para regular la gestión de alimentos y el balance de energía. Es transcrita por el gen *ob* identificado en ratones en 1994. En el humano este gen se conoce como gen *Lep*. Recientes estudios han asociado el papel de la leptina en la génesis de la obesidad y su posible función en la reproducción. Una isoforma de leptina se ha identificado en el ovario. La leptina ejerce acciones específicas sobre la esteroidogénesis en estudios *in vitro*. Diversos estudios han demostrado que la leptina contribuye a la regulación del balance de energía y reduce el porcentaje de grasa corporal. En humanos sin embargo, la resistencia a la leptina está involucrada en el desarrollo de la obesidad y está estrechamente relacionada con el metabolismo de la insulina y la glucosa. Estudios *in vitro* han demostrado que la leptina parece atenuar la fosforilación del receptor I de insulina y antagonizar algunas acciones de la insulina y por ende inducir la obesidad. Se ha documentado una correlación positiva tanto en el grado de resistencia a la insulina y leptina como entre la tasa de secreción de insulina y los niveles plasmáticos de leptina.

La leptina tiene una secreción pulsátil y ritmo nocturno el cual ha sido bien establecido en adultos y el cual se cree ocurre también en niños. Luego del nadir que ocurre al medio día, las concentraciones séricas de leptina alcanzan un pico entre la media noche y las 2 AM. Los factores que controlan el ritmo nocturno incluyen el sueño y elevaciones inducidas por el sueño en la insulina, la glucosa y la GH. Este ritmo nocturno tiene como función controlar la temperatura corporal y mantener la sensibilidad de la leptina en los órganos blanco.

Varias observaciones soportan el papel de la leptina en la fisiología reproductiva.

- La administración de leptina acelera el comienzo de la pubertad
- Los niveles de leptina aumentan en la pubertad.
- Se encuentran bajos niveles de leptina en atletas y en pacientes con anorexia y pubertad retardada.
- Los estudios realizados en ratones con mutaciones en el gen ob/ob han demostrado que tienen desarrollo sexual normal, pero permanecen prepúberes y nunca ovulan, sin embargo, su fertilidad es restaurada con la administración de leptina.

La leptina regula la cantidad de grasa corporal y la ingesta de alimentos por medio del monitoreo de reservas de energía a través de la interacción con receptores de leptina a nivel del hipotálamo (centros de saciedad). En niñas, los niveles son altos y disminuyen en los diferentes estados de Tanner en la pubertad. Es decir que hay un incremento en la sensibilidad a la leptina. Visto de otra forma, la disminución de la leptina puede permitir una mayor ingesta de alimentos para ayudar al crecimiento por medio de disminución de la señal de la saciedad. Individuos obesos tienen mayores niveles de leptina por tener un mayor número de células grasas que la producen. Mayores niveles de leptina en mujeres producen una mayor resistencia a la leptina con una mayor tendencia a la obesidad, esto se produce por una alteración en el transporte de leptina hacia el cerebro sin poder actuar a nivel central. Defectos en el gen de la leptina, localizado en el brazo largo del cromosoma 7, región 31, banda 3 (7q31,3), producen una deficiencia en la concentración de leptina y contribuyen a producir obesidad.

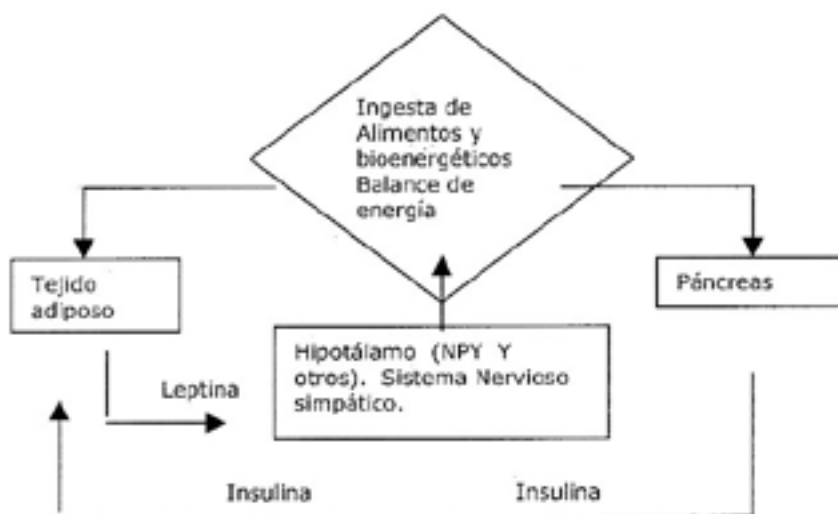
Existen en el hipotálamo péptidos como el neuropéptido Y (NPY), el cual es un potente estimulador para la ingesta de alimentos, disminución de la producción de calor y aumento en la secreción de cortisol y de insulina. La leptina juega un papel importante en el hipotálamo, disminuyendo la expresión y secreción del NPY (Fig 2), disminuyendo el apetito e incrementando la producción de calor y actividad. La estimulación crónica de insulina incrementa los niveles de leptina como un feedback fisiológico para el balance de peso y energía. La leptina y la insulina disminuyen durante el ayuno permitiendo un aumento en la expresión del neuropéptido Y. Al haber resistencia a la leptina, no va a actuar en su condición fisiológica produciendo alteración en el balance de ingesta y gasto de energía y por ende induciendo la obesidad. A nivel del núcleo paraventricular puede inhibir la liberación de Hormona Liberadora de Corticotropina, CRH. En los casos de resistencia a la leptina como en la obesidad o en inadecuada producción de leptina se produce un estado de hipercortisolismo por un aumento de CRH y un aumento de la activación adrenérgica. La resistencia a la leptina puede alterar la relación existente entre NPY, CRH y vías adrenérgicas en la regulación de la ingesta de alimentos, la adiposidad y la reproducción. Fig. 3.

En varios estudios se han observado niveles de leptina elevados en pacientes con SOA relacionado con el Índice de masa corporal, IMC. Actualmente se están realizando más estudios para aclarar la función específica de la leptina en la reproducción y su interrelación con la obesidad.

## Obesidad y Menopausia

La menopausia está relacionada con cambios en la composición corporal: disminución en el contenido óseo mineral, disminución en la síntesis de colágeno y pérdida de masa magra corporal, además de un incremento en la masa grasa

Figura 3. Leptina



abdominal. La deficiencia de estrógenos al parecer juega un papel importante en los cambios de la composición corporal relacionados con la menopausia, pero el estilo de vida (dieta, ejercicio, hábito de fumar, consumo de alcohol) están también involucrados. El tiempo de la pérdida de la masa magra requiere atención. Una disminución en la masa de grasa libre puede ser debida a una disminución en el gasto de energía, favoreciendo la ganancia de peso, si las calorías ingeridas no son reducidas.

## Bibliografía

1. Yen Jaffe-Barbieri. Endocrinología Reproductiva. 4 ed. Saunders. 26: 566-72,544-45.
2. Rosmond Roland et al. Hypertension in obesity and the Leptin Receptor gene locus J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 3126-31.
3. Ahmed M.L et al. Elevated Leptin levels are associated with excess gains in fat mass in girls. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1188-93.
4. Graham Kathleen et al. Yellow mice, red hair and childhood obesity. The melanocortinergetic pathway in energy homeostasis. Journal of pediatrics. 2001; 139: 177-81.
5. Sheehan Michael, et al. Metabolic complications of obesity. Medical Clinic North Amer 2000; 84: 363-85.
6. Taylor Ann et al. Impact of binge eating on metabolism and Leptin Dynamics in normal young women. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 428-34.
7. Sperof Leon. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6a ed. 1999.
8. Hill James et al. Genetic and enviromental contributions to obesity. Medical Clinic North Amer 2000; 84: 333-46.
9. Kitawaky Jo. Expression of Leptin Receptor in Human endometrium and fluctuation during menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1946-50.
10. Hunter D. J. Et al. Intraabdominal obesity and cardiovascular women. Int J. Obesity 1996; 20: 274-287.
11. Pasquali R. Cassimiri et al. The impact of obesity on hyperandrogenism and policistic ovary syndrome in premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1993; 39: 340-3.

## MENOPAUSIA AL DÍA

### TRE/TRH asociada con disminución de mortalidad post infarto del miocardio

*Hormone therapy and in-hospital survival after myocardial infarction in postmenopausal women. Circulation 2001 (Nov); 104:2300-2304*

SHLIPAK M, ANGEJA BG, GO AS, FREDERICK PD, CANTO JG, GRADY D

*The time has come to stop letting the HERS tale wag the dogma (editorial). Circulation 2001; 104; 2256-2257*

Mendelsohn ME, Karas RH

La terapia de reemplazo estrogénica TRE y la terapia de reemplazo hormonal (estrógenos más progestágenos), TRH, en la postmenopausia, parece estar asociada con reducción de la mortalidad después de un infarto de miocardio, de acuerdo a los resultados de este estudio grande, retrospectivo de cohorte, usando datos del Registro Nacional del Infarto del Miocardio-3. Las características presentadas, tratamientos y la evolución clínica se evaluaron en 114,724 mujeres de 55 y más años, con un infarto miocárdico, IM, confirmado. Al momento de la hospitalización 6.4% reportaron el uso corriente de TRE/TRH. Después del ajuste por variables de confusión, el uso de TRE/TRH se asoció con un 35% de mejoría en la tasa de supervivencia (RR 0.65; IC 0.59-0.72). La reducción significativa de mortalidad fue observada para todos los estratos de edad. El autor anota que debido a la naturaleza observacional del estudio, los hallazgos positivos podrían ser el resultado de la selección o sesgos de adherencia como también al efecto de la terapia hormonal.

Comentario: El estudio de Shlipak confirma los datos de la literatura en la que los estrógenos parecen generar directamente efecto benéfico sobre el miocardio. El editorial sobre el artículo nos recuerda que hay dos lados en la historia de la TRE/TRH y la enfermedad cardiovascular. ECV, y puede bien ser el lado benéfico del uso de la TRE/TRH. Gran parte del editorial se dedica a la confusión y a la mala interpretación de las recomendaciones de la American Heart Association (AHA) en contra del uso de la TRE/TRH en algunas mujeres con ECV (basados en el estudio HERS). Es interesante que un participante en el panel de la AHA esté ahora diciendo que las recomendaciones de la AHA pueden haber sido muy negativas y como resultado lleven a una "generalización injustificada" de que una mujer con enfermedad cardíaca quien toma TRE/TRH está en un mayor riesgo de ECV. Obviamente se necesita más vigilancia a las recomendaciones y soporte de literatura.

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

Comentario. La enfermedad cardiovascular ECV, y en particular la enfermedad cardíaca coronaria ECC, son las causas líderes de la morbilidad y mortalidad en las mujeres. En este estudio, el más grande de su clase, la TRE/TRH parece conferir una significativa protección sobre la muerte cardíaca, lo cual apoya los pequeños estudios observacionales anteriores y contradice los resultados de estudios aleatorizados como el HERS. En el editorial anexo, Mendelsohn y Karas aportan una discusión sobre el papel cardioprotector de los estrógenos en las mujeres postmenopáusicas. Estos dos artículos encierran dos puntos: 1. La falta de mecanismos de extrapolar en la clínica, el conocimiento de la acción protectora cardiovascular de los estrógenos, disminuye nuestra habilidad para asignar "el tratamiento estrogénico adecuado" al paciente "necesitado" y 2. La sobredimensión de un solo estudio (Ej. HERS) puede distraernos de la "verdad".

Un gran volumen de datos muestra inequívocamente el efecto cardioprotector de los estrógenos en las mujeres. En años recientes un número de estudios ha sugerido que los estrógenos pueden afectar favorablemente el pronóstico de la isquemia cardíaca y salvar tejido miocárdico de las consecuencias de agresión de reperfusión. Los resultados de estudios prospectivos controlados como el WHI y estudios europeos similares, indudablemente van a clarificar el significado de los estrógenos para la prevención primaria y secundaria de ECV en las mujeres postmenopáusicas, aunque hay preocupación en relación a las dosis de TRE/TRH y problemas en el diseño metodológico de esos estudios. Subsecuentemente la "verdad" con relación al efecto cardioprotector de los estrógenos se revelará sólo cuando se hayan hecho un número suficiente de estudios bien diseñados y bien controlados y los resultados se hayan correlacionado con estudios mecanísticos moleculares.

George I. Gorodeski, MD, PhD  
Associated Professor of Reproductive  
Biology, and Physiology and Biophysics Case  
Western Reserve University School of Medicine  
University Hospitals of Cleveland  
Department of Obstetrics and Gynecology

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Los estrógenos solos no son efectivos para la prevención secundaria de accidente cerebrovascular

*A clinical trial of estrogens-replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med 2001(Oct 25); 345:1243-1249* VISCOLI CM, BRASS LM, KERNAN WN, SARREL PM, SUISS S, HORWITZ RI.

VISCOLI CM, BRASS LM, KERNAN WN, SARREL PM, SUISS S, HORWITZ RI.

La terapia de reemplazo estrogénica con estradiol no reduce la mortalidad o la recurrencia de accidente cerebrovascular, ACV, en mujeres postmenopáusicas con enfermedad cerebrovascular, ECV, de acuerdo a este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. En este ensayo conocido como el estudio WEST (Women's Estrogen for Stroke Trial), 664 mujeres postmenopáusicas (edad promedio, 71 años) se asignaron a recibir 17  $\beta$  estradiol (1 mg/día) o placebo, dentro de los 3 meses posteriores a un ACV isquémico o un episodio isquémico transitorio. No se agregó terapia progestacional para evitar cualquier posible efecto antiestrogénico. Aproximadamente 55% de las mujeres tenían útero intacto, y ellas fueron monitorizadas para hiperplasia endometrial o cáncer. Después de un seguimiento promedio de 2.8 años, no hubo diferencias generales entre el número de ACV o muertes en el grupo de TRE comparado con las que recibieron placebo (RR 1.1; IC 95%, 0.8-1.4). Las que recibieron TRE tuvieron una tasa más alta de mortalidad general, ACV no fatales y ACV fatales, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. También sus ACVs no fatales fueron asociados ligeramente

con peores diferencias neurológicas y funcionales.

Comentario. Los hallazgos de este estudio proveen soporte adicional a las recomendaciones recientes de la American Heart Association, sobre que la TRE no debería ser usada para prevención cardiovascular secundaria. Es de anotar que este estudio usa estradiol en lugar de estrógenos conjugados como intervención de TRE, puesto que éste último es la fórmula estrogénica usada en la mayoría de los estudios cardiovasculares, con resultados similares. El mensaje emergente es que las mujeres más viejas con enfermedad cardiovascular y cerebro vascular no se benefician con la TRE en cuanto a prevenir eventos posteriores, aunque el impacto de la TRE en la prevención primaria, todavía no está claro.

Marian C Limacher, MD  
Professor of Medicine  
University of Florida  
Division of Cardiovascular Medicine  
Gainesville, FL

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Un estilo de vida saludable puede prevenir la mayoría de los casos de diabetes tipo 2

*Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. N Eng J Med 2001(Sept 13); 345:790-797.*

HU FB, MANSO JE, STAMPFER MJ et al.

Las mujeres pueden prevenir la mayoría de los casos de diabetes mellitus (DM) tipo 2, adoptando un estilo de vida más saludable de acuerdo al estudio de las enfermeras (de Boston), un estudio de cohorte prospectivo de enfermeras que comenzó en 1976. Para este análisis cerca de 85.000 mujeres libres del diagnóstico de DM de base, fueron incluidas. Durante 16 años de seguimiento, aproximadamente, se presentaron 3.300 casos de DM. El sobrepeso u obesidad fue el factor individual predictor de DM más importante, aunque la falta de ejercicio, una dieta pobre, fumar y la abstinencia del uso de alcohol, fueron asociados con un aumento significativo del riesgo de diabetes aún después de ajustarse para el índice de masa corporal. En las mujeres con DM, 91% se podían atribuir a comportamientos en el estilo de vida. La cohorte de mujeres con el más bajo riesgo para DM (3.4% de la población del estudio) tenía un riesgo relativo de DM de 0.09 (95% IC, 0.05 \_ 0.17). Se identificaron cinco factores dietarios y de estilo de vida como contribuyentes a su bajo riesgo de DM: teniendo un índice de masa corporal menor de 25, comiendo una dieta rica en cereales, fibra y grasas polinsaturadas, involucrándose en actividad física moderada a vigorosa por lo

menos durante 30 minutos diarios, absteniéndose de fumar y consumiendo cantidades moderadas de alcohol.

Comentario. Este estudio provee buenas noticias acerca de los beneficios de un modo de vida saludable. Sus hallazgos relacionando el estilo de vida con la diabetes refuerzan los hallazgos del Programa de Prevención de Diabetes, un estudio clínico aleatorizado que fue terminado prematuramente porque el 58% de reducción de nuevos casos de diabetes en una población de alto riesgo que perdió el 7% de peso corporal y que hacía ejercicio 150 minutos por semana. Cuánto tiempo se puede demorar la aparición de la diabetes, no se sabe, pero indudablemente estas son buenas nuevas para cualquiera con una familia con historia familiar y factores de riesgo para diabetes tipo 2.

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



## MENOPAUSIA AL DÍA

### La menopausia y no la edad está relacionada con la disfunción sexual durante la etapa de transición

*Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? Fertil Steril 2001(set); 76:456-460*

DENNERSTEIN L, DUDLEY E, BURGER H.

La menopausia está asociada con efectos adversos significantes sobre la función sexual de las mujeres, de acuerdo con los resultados del Melbourne Womens midlife Health Project. En este estudio poblacional y observacional de Australia, 438 mujeres entre 45 y 55 años fueron evaluadas para efectos de la menopausia natural sobre la función sexual; todas las participantes fueron mujeres premenopáusicas al inicio del estudio. Se seleccionó un grupo control de mujeres pre y postmenopáusicas apareadas por edad. El estudio comenzó en 1991. Después de 8 años 88% de las mujeres aún permanecían en el estudio. Se evaluaron dos períodos: premenopausia a perimenopausia y perimenopausia tardía a postmenopausia. En general, se observó un efecto negativo sobre las 6 variables evaluadas: respuesta sexual, frecuencia de actividades sexuales, libido, dispareunia vaginal, sentimientos por el compañero, y habilidad del compañero para el acto sexual. La respuesta sexual fue la única variable que declinó significativamente en el grupo control.

Comentario. Este es un estudio longitudinal bien diseñado con una escala de funcionamiento sexual válida y un análisis estadístico significativo. El estudio incluye dos importantes grupos controles \_ mujeres premenopáusicas quienes han permanecido premenopáusicas por 7 años y mujeres

postmenopáusicas, quienes fueron postmenopáusicas de base. Los autores interpretan los resultados indicando que el dominio de respuesta sexual disminuye como consecuencia del envejecimiento y la transición a menopausia, mientras que los otros dominios del funcionamiento sexual no cambian con la edad. El estatus menopáusico tenía un impacto variable sobre esos dominios. Mientras este estudio nos proporciona algunos datos estadísticos válidos y confiables sobre el funcionamiento sexual a través del climaterio, aun no existen los mejores cuestionarios /escalas sobre sexualidad para medir adecuadamente la esencia del funcionamiento sexual tanto experimental como fisiológicamente. A pesar de este punto, este estudio tiene el valor por su intento de diferenciar el efecto de la edad del estatus menopáusico en el funcionamiento sexual.

Sheryl Kingsberg, PhD  
Clinical Psychologist  
Department of OB/Gyn  
University Hospitals of Cleveland  
Assistant Professor of Reproductive  
Biology and Psychiatry  
Case Western Reserve University School  
of Medicine - Cleveland OH

## **MENOPAUSIA AL DÍA**

### **Un estudio sugiere que los esteroides inhalados pueden asociarse a pérdida ósea**

*Effect of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. N Eng J Med 2001(Set 27); 345:941\_947*

ISRAEL E, BANERJEE TR, FITZMAURICE GM, KOTLOV T, LEBOFF MS.

Los glucocorticoides inhalados llevan a una pérdida de hueso relacionado con la dosis, en la cadera de las mujeres menopáusicas, de acuerdo con este estudio de cohorte y prospectivo. Se incluyeron un total de 109 mujeres entre 18 y 45 años con asma establecida; las mujeres no tenían otra condición conocida que fuera causa de pérdida ósea.- Se midió la densidad ósea DO, por medio de absorción dual de protones de base, 6 meses, 1, 2, 3 años después. La terapia de glucocorticoides inhalados (acetónido de triamcinolona, 100 m/dosis) se asoció con una significativa disminución de la masa ósea en la cadera total y en el trocánter, dosis relacionada (basada en el número de dosis por año de tratamiento). No se encontró efecto dosis-relacionada sobre el cuello femoral o la columna. Se midieron marcadores metabólicos óseos, séricos y urinarios; los valores no fueron asociados con la dosis de esteroides inhalados.

Comentario: Este no es un estudio muy convincente. Los datos fueron marginales y la única diferencia significativa fue para la cadera total y el trocánter, pero no para la columna y el cuello femoral. Además este no fue un verdadero estudio prospectivo, pues la mayoría de las mujeres estaban usando esteroides inhalados al comienzo del estudio. Se necesita un estudio mejor diseñado antes que los esteroides inhalados se puedan añadir a la lista de agentes que causan pérdida ósea.

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

## **MENOPAUSIA AL DÍA**

### **La pérdida ósea es más grande en la postmenopausia temprana sin embargo la edad de menopausia no es un factor en la pérdida total de hueso**

*Bone loss in relation to menopause: a prospective study during 16 years. Bone 2001(March); 28:327 \_331*

AHLHORG HG, JOHNNELL O, NILSSON BE, JEPSSON S, RANNEVIK G, KARLSSON MK

La mayor tasa de pérdida de densidad mineral ósea, DMO, ocurre durante los primeros 5 años de postmenopausia con una disminución continuada, aunque menor, en los siguientes 6 años, de acuerdo con este estudio observacional y prospectivo hecho en Suecia. Un total de 156 mujeres fueron seguidas entre las edades de 48 y 64 años. Todas las mujeres fueron premenopáusicas al entrar al estudio. Menopausia fue definida de acuerdo con los criterios de la OMS (12 meses de amenorrea y FSH elevada)- La pérdida de DMO durante los primeros 5 años después de la menopausia se presenta a una tasa promedio de 2.4% por año. Durante los siguientes 6 años, la tasa disminución de DMO se promedia en 0.4% por año. Las mujeres en el último cuartil de la menopausia tardía (definidas como mayores de 53.7 años) tenían una pérdida ósea significativamente mayor durante los primeros 5 años después de la menopausia, comparados con mujeres en el cuartil temprano de la menopausia (definida como menores de 50.3 años). Sin embargo, a la edad de 64 años, no hubo correlación entre la edad de menopausia y DMO. No se observó pérdida de DMO durante la premenopausia

Comentario: Esta investigación es importante porque confirma nuestra posición desde tiempo atrás acerca de las tasas de pérdida ósea después de la menopausia, la cual nosotros sostuvimos a través de estudios de cohorte, cruzados. Este estudio longitudinal es inusual, puesto que el seguimiento de las mujeres fue de 6 años. Típicamente, estudios de este tipo son costosos y difíciles de realizar. Puesto que el grupo de estudio reportado aquí es en una población sueca biológicamente homogénea, los resultados puede ser que no reflejen la población norteamericana, y de otros países, que es mas diversa. Sin embargo, este estudio merece duplicarse en una cohorte norteamericana.

James A Simon, MD  
Clinical Professor of  
Obstetric and Gynecology  
George Washington University  
school of Medicine  
Washington, DC

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Menor densidad mamográfica en mujeres que suspenden transitoriamente la TRH

*Effects of a short-term suspension of hormone replacement therapy on mammographic density. Fertil Steril 2001(set); 76:451 \_455*

COLACURSI N, FORNARO F, FRANCISCO P, MELE D, PALERMO M, DEL VECCHIO W.

La suspensión por corto tiempo de la terapia de reemplazo hormonal, TRH (estrógeno mas progesterona) por 3 semanas, puede regresar el incremento de la densidad mamaria asociada con el uso de TRH, de acuerdo con este estudio prospectivo aleatorizado y controlado hecho en Italia. Un total de 97 mujeres postmenopáusicas fueron ingresadas. Las mujeres con útero (n = 39) recibieron estradiol transdérmico continuo mas una progestina secuencial (TRH); las mujeres sin útero (n = 37) recibieron estrógenos continuos (TRE). Un grupo de mujeres con y sin útero (n = 21) que no recibieron medicación, sirvieron como control. La medicación del estudio fue el 17 b- estradiol en parches (0.05 mg/día) solo o combinado con acetato de nomegestrol (5 mg/día). La mamografía se realizó al entrar al estudio y 12 meses después. En cada grupo de tratamiento la mitad de las mujeres suspendieron la terapia por 21-22 días en promedio antes de realizarse la mamografía. Al final del estudio, se encontró una diferencia estadística significativa en el aumento de la densidad mamaria en el grupo de TRH entre las mujeres que continuaban la terapia (7 de 19 tenían aumento de densidad mamaria) y aquellas que suspendían la terapia (1 de 20) tenía aumento de la densidad mamaria. No hubo diferencia significativa entre los grupos que recibieron TRE. El grupo control no tuvo casos de aumento de densidad mamaria.

Comentario: Estudios previos han mostrado aumento en la densidad mamaria en mujeres que toman TRH, con la preocupación que el uso de TRH puede reducir la sensibilidad y especificidad de el tamizaje por mamografía. Datos previos también han mostrado que los cambios mamagráficos relacionados con la administración exógena de hormonas, disminuían o se resolvían después de 2 semanas de la suspensión de las hormonas. Este estudio encuentra aumento en la densidad mamaria en las mujeres que no suspenden la TRH por, al menos, 3 semanas antes de la mamografía. También, la adición de acetato de nomegestrol lleva a un mayor aumento de la densidad mamaria que el estradiol solo. Los autores sugieren la suspensión de la TRH por un breve período de tiempo, para aumentar la sensibilidad de la mamografía.

JoAnn V Pinkerton, MD  
Associated Professor of Obstetrics and Gynecology  
Director Midlife Health Center  
University of Virginia Health System  
Charlottesville, VA

## **MENOPAUSIA AL DÍA**

### **El síndrome de ojo seco es mas frecuente en mujeres que usan TRE/TRH**

*Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. JAMA 2001(Nov 7);286:2114-2119.*

SCHAUMBERG DA, BURING JE, SULLIVAN DA, DANA MR.

El uso de terapia de reemplazo estrogénico TRE o estrógenos mas un progestágeno (terapia de reemplazo hormonal, TRH) está asociado con un riesgo significativamente aumentado del síndrome de ojo seco en mujeres postmenopáusicas, de acuerdo con los datos del estudio WHI. Para esta cohorte se identificaron 25.665 mujeres el síndrome de ojo seco quienes dieron información acerca de TRE/TRH por 4 años. Los datos sobre síndrome de ojo seco, diagnosticado clínicamente o con síntomas severos, mostraron que las mujeres que usaban TRE tenían la prevalencia más alta (9.1%) seguidas por las mujeres que usaban TRH (6.7%). Las no usuarias de TRE/TRH tenían un prevalencia de 5.9%. Comparadas con la no usuarias, el riesgo relativo multivariado ajustado fue estadísticamente significativo para TRE (1.69; IC 95% 1.49-1.91) y TRH (1.29; IC 95%, 1.13-1.48): El incremento de duración de TRH por cada 3 años, fue asociado con un aumento significativo del riesgo de 15%.

Comentario. Este estudio es el primero que muestra una

evidencia bien documentada de la relación entre el uso de TRE/TRH y el síndrome de ojo seco. Este estudio documenta no solamente que los estrógenos solos (TRE) aumentan el riesgo más que los estrógenos mas progestágenos (TRH), sino que el riesgo se aumenta 15% cada 3 años. Es interesante notar que dosis mas bajas como las dosis estándar de TRE/TRH dan los mismos resultados, aunque esto no fue anotado claramente en la discusión. Algo preocupante es que el tipo de estrógenos/progestágenos y las dosis no fueron bien documentados. Como la progesterona parece tener algún papel protector, hubiera sido muy útil conocer que tipo de droga y el régimen usado. En general, el estudio fue bien hecho y ayuda de manera significativa a nuestro entendimiento del problema.

Kathryn K. Havens, MD  
Associate Professor of Family Medicine  
University of Wisconsin Medical School  
Milwaukee, WI

# MENOPAUSIA AL DÍA

## Citología vaginal normal en casos de cáncer endometrial

*Significance of benign endometrial cells in Pap smears from postmenopausal women. J Reprod Med 2001(Sept);46:795-798.*

WU H H-J, SCHUETZ MJ, CRAMER H.

El diagnóstico de células endometriales benignas en una citología de Papanicolau en mujeres postmenopáusicas que no reciben terapia de reemplazo hormonal, está asociada con un significativo número de casos de hiperplasia endometrial, hiperplasia atípica y carcinoma, de acuerdo con los resultados de este estudio. El estudio incluye 227 mujeres con diagnóstico de células endometriales benignas encontradas en un Papanicolau de un frotis tomado del cervix uterino. Las participantes fueron identificadas en una base de datos de citología durante un período de 5 años. De esas, 61 casos tenían seguimiento histológico dentro de los siguientes 12 meses de la evaluación de la citología original. Una revisión de sus citologías y la patología quirúrgica revelaba que 25 (41%) de las mujeres tenían de manera significativa, patología endometrial incluyendo hiperplasia endometrial sin atipia (n = 11), hiperplasia endometrial atípica (n = 5), adenocarcinoma bien diferenciado (n = 8) y carcinoma seroso de alto grado (n = 1). Dos de las nueve mujeres con carcinoma eran asintomáticas. El diagnóstico benigno se encontró en 30 (49%) de las mujeres. Se identificaron pólipos endometriales en tres (5%) de las mujeres. Otras tres (5%) tenían especímenes histológicos que no tenían tejido endometrial.

Comentario. Este trabajo es un análisis retrospectivo de la significancia de células endometriales benignas en las citologías vaginales de mujeres postmenopáusicas. Los hallazgos confirman los de otros estudios retrospectivos, y genera también preguntas hechas anteriormente: ¿Cuál es el verdadero

valor predictivo de las células endometriales benignas en una citología vaginal, para cáncer endometrial? ¿Se debe seguir con citologías vaginales después de la menopausia? ¿Qué acciones se deberían tomar en una mujer postmenopáusica con el hallazgo de células endometriales benignas en una citología vaginal?. Estos temas permanecen para ser resueltos en estudios prospectivos, pues los datos actuales pueden tener falencias. Menos de un tercio de las mujeres con una citología vaginal positiva puede ser programada para seguimiento, generando la pregunta si pudo haber cualquier patología uterina en otras participantes. De las 25 mujeres con patología endometrial, 23 tenían sangrado, un grupo seleccionado a priori y no representativo de la población general de mujeres postmenopáusicas asintomáticas. Con relación a que acción se necesita tomar en las mujeres asintomáticas con un hallazgo de células endometriales benignas en una citología vaginal, la mayoría de los clínicos deben reevaluar al paciente para posibles factores de riesgo para patología endometrial combinado con un seguimiento meticuloso, similar a las acciones descritas en este artículo.

George I. Gorodeski, MD, PhD  
Associate Professor of Reproductive Biology,  
and Physiology and Biophysics  
Case Western Reserve University School  
of Medicine  
University Hospitals of Cleveland  
Department of Obstetrics and Gynecology  
Cleveland, OH

## MENOPAUSIA AL DÍA

### La TRH oral no disminuye la frecuencia de infecciones del tracto urinario, ITU, en mujeres postmenopáusicas

*For the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group. Urinary tract infections in postmenopausal women: effect of hormone therapy and risk factors. Obstet Gynecol 2001(Dec);98:1045-1052.*

BROWN JS, VITTINGHOFF E, KANAYA AM, et al.

La terapia de reemplazo hormonal TRH, no reduce la frecuencia de infecciones del tracto urinario, ITU, en mujeres postmenopáusicas, de acuerdo a este análisis de los datos tomados del estudio HERS. Los datos también mostraron que los mayores riesgos para infección en mujeres postmenopáusicas incluye la diabetes mellitus, síntomas vaginales como sequedad y prurito, e incontinencia de urgencia. Los investigadores evaluaron la información en 2.763 mujeres postmenopáusicas entre 44 y 79 años con enfermedad cardíaca coronaria, ECC, establecida. Las participantes fueron aleatorizadas y asignadas a TRH, que este caso fueron estrógenos equinos conjugados, ECE, mas acetato de medroxiprogesterona, AMP, y a placebo durante 4.1 años. Su historia y factores de riesgo para ITU se determinó basalmente y en visitas anuales posteriores. La frecuencia de ITU fue mayor en el grupo que recibían TRH comparado con el grupo placebo, aunque la diferencia no fue significativa (RR 1.16; IC 95%, 0.99-1.37). Los factores de riesgo que alcanzan significancia estadística incluyeron diabetes mellitus insulino dependiente (RR 1.81; IC 95%, 1.40-2.34), prurito vaginal (RR 1.63; IC 95%, 1.07-2.50), sequedad vaginal (RR 1.30; IC 95%, 1.04-1.67) e incontinencia de urgencia (1.51; IC 95%, 1.30-1.75).

Comentario. Este estudio respalda los hallazgos de informes previos de estudios más pequeños, en los que la TRH oral no previene las ITU en mujeres postmenopáusicas, aunque la TRE vaginal había mostrado prevenir la ITU recurrente en esta población. Es posible que la TRH no provee suficiente cantidad de estrógenos a la mucosa vaginal para prevenir la colonización de uropatógenos. Es interesante anotar que los factores de riesgo para ITU estadísticamente significativos son los síntomas vaginales como el prurito y la sequedad vaginal, los cuales sugieren atrofia vaginal. El estudio fue limitado a pacientes que informaban de su infección urinaria por sí mismas y a las cuales se les había diagnosticado ITU en cualquier época del año anterior. El estudio también se vio afectado por la necesidad de recolectar eventos remotos. Adicionalmente la población estudiada fueron mujeres con enfermedad cardíaca, lo cual difiere de una población normal.

Nancy R. Berman, MSN, APRN, BC  
Women's Health Nurse Practitioner  
Millennium Medical Group  
Southfield, MI

## MENOPAUSIA AL DÍA

### La terapia de reemplazo con estrógenos demora la progresión de aterosclerosis

*For the Estrogen in Prevention of Atherosclerosis Trial (EPAT) Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2001(Dec 4);135:939-953.*

HODIS HN, MACK WJ, LOBO RA, et al.

Mujeres sanas que toman terapia de reemplazo estrogénica, TRE, con 17 beta estradiol tienen una progresión menor de la aterosclerosis subclínica comparada con mujeres que toman placebo, de acuerdo a los resultados de este estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo. Un total de 22 mujeres postmenopáusicas sin enfermedad cardiovascular, ECV, previa, recibieron TRE (1 mg de 17 beta estradiol) o placebo. Las participantes tenían niveles de lipoproteínas de baja densidad, LDL-c de 130 mg/dl (3.37 mmol/L) o mayor. A todas las mujeres se les recomendó dieta. Un agente antilipemiente se prescribió si los niveles de LDL-c excedían de 160 mg/dl (4.1 mmol/L); 57% del grupo de estradiol y 66% del grupo placebo recibían esa medicación. Durante los dos años del estudio, la tasa promedio de progresión de la aterosclerosis subclínica (medida por ultrasonido de modo B de la arteria carotídea común) fue significativamente menor en la que recibían TRE comparadas con las que recibían placebo (p 0.046). Las tasas promedio de progresión no fueron significativamente diferentes entre los grupos asignados a estradiol o placebo que tomaban medicación hipolipemiente. La terapia estrogénica no tuvo efecto adicional sobre la progresión de aterosclerosis en mujeres que recibían terapia hipolipemiente.

Comentario. El resultado positivo de este estudio clínico en mujeres sanas que toman 17 beta estradiol sin oposición de progestágeno sobre la acción en el grosor de la capa íntima-media de la arteria carótida, está en oposición directa con otros estudios recientes en mujeres con ECV o factores de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria. La diferencia en la salud cardiovascular de base, la edad, los años de menopausia, el tipo de estrógenos y la presencia o ausencia de progestágeno, todo puede contribuir a los resultados en los varios estudios. De manera importante este estudio (EPAT) no encontró beneficios adicionales de los estrógenos combinados y la terapia hipolipemiente sobre la progresión de la aterosclerosis subclínica. Los hallazgos positivos de EPAT aportan una pieza importante de la evolución del crucigrama de la relación entre estrógenos y la ECV en mujeres, y aumenta la importancia de continuar los estudios WHI y WISDOM para determinar el efecto de los estrógenos en eventos como el infarto del miocardio y el accidente cerebrovascular en mujeres sanas.

Cynthia A. Stuenkel, MD  
Clinical Professor of Medicine  
Endocrinology and Metabolism  
University of California, San Diego  
San Diego, CA



## **MENOPAUSIA AL DÍA**

### **Mejor calidad de hueso con terapia con hormona paratiroidea**

***Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover with osteoporosis. J Bone Miner Res 2001 (Nov); 16: 1846 \_1853***

DEMPSTER DW, COSMAN F, KURLAND ES, ZHOU H, et al.

Inyecciones subcutáneas diarias de hormona paratiroidea (PTH-1-34) mejoran la calidad de la arquitectura ósea en mujeres postmenopáusicas, de acuerdo a este estudio. Ochenta mujeres (promedio de edad, 54 años) fueron tratadas con 4000 U/día de PTH 1-34 por 36 meses. Todas las mujeres habían estado tomando terapia de reemplazo hormonal TRH, y siguieron haciéndolo durante el estudio. Se tomaron biopsias de hueso de base y al final del estudio, las cuales fueron sometidas a análisis de rutina con estudios histomorfométricos y microtomografía computarizada CT. El espesor cortical mostró un significativo aumento por las dos técnicas y la micro-CT con un aumento en la conectividad trabecular tridimensional en la mayoría de las mujeres. De acuerdo con los autores del estudio, estos hallazgos indican que el tratamiento con PTH 1-34 diariamente, ejerce un efecto anabólico sobre el hueso cortical en mujeres con osteoporosis y pueden mejorar la microarquitectura del hueso.

Comentario. La geometría del hueso no se detecta en estudios usuales de densidad ósea por lo que se necesitan estudios especiales como técnicas de micro CT o histomorfometría de biopsias de especímenes óseos. Este estudio confirma en humanos lo que se ha encontrado en varios estudios en animales con el tratamiento con PTH; hay un considerable y consistente efecto anabólico en el esqueleto axial y periférico. Así pues, la PTH es única en esa habilidad de incrementar la conectividad cortical y trabecular del hueso. Estudios en animales han mostrado esos cambios geométricos en el hueso y trasladado esto en un mejor tipo de hueso mientras estudios clínicos en pacientes osteoporóticos confirman la reducción en el riesgo de fractura.

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

## MENOPAUSIA AL DÍA

### La terapia de fluoruro de sodio provee una significativa disminución en el riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis

*Sustained-release sodium fluoride in the treatment of the elderly with established osteoporosis. Arch Intern Med 2001(Oct 22);161:2325-2333.*

Rubin CD, Pak CYC, Adams-Huet B, Genant HK, Li J, Rao DS.

La liberación sostenida de fluoruro de sodio disminuye significativamente el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, aunque no hay diferencias significantes en la densidad mineral ósea DMO, de acuerdo con este estudio doble ciego controlado con placebo.

Los investigadores asignaron de manera aleatorizada 85 mujeres postmenopáusicas, ambulatorias de 65 años o más a un grupo con fluoruro de sodio de liberación sostenida (25 mg dos veces al día) y otro grupo con placebo, por 42 meses. Ambos grupos recibieron calcio con calciferol (600 UI/día). Aproximadamente el 20% de las mujeres en ambos grupos también tomaban estrógenos. Al final del estudio, la tasa de fracturas vertebrales fue significativamente menor en el grupo de tratamiento activo comparado con las que recibían placebo (riesgo relativo, 0.32; IC 95% 0.14-0.73). La DMO de la columna lumbar aumenta en un 5.4% sobre la línea de base, lo cual fue significativo comparada con la línea de base pero no con las usuarias de placebo, quienes tuvieron una ganancia de DMO de 3.2%. La DMO del cuello femoral y la cadera total permaneció estable en el grupo de tratamiento activo; pero también no fue diferente al placebo. No se encontraron

diferencias significativas en los efectos secundarios entre los grupos.

Comentario. En este estudio, fluoruros de liberación baja (mas calcio/vitamina D) reduce de manera significativa las fracturas vertebrales nuevas comparadas con placebo; sin embargo, no hubo un cambio significativo en la densidad mineral ósea en la columna entre los grupos. Estudios previos han mostrado un aumento de alrededor del 20% en la densidad de la columna en usuarios de fluoruro, y no es claro por qué este estudio no muestra un resultado similar. Los efectos secundarios fueron mínimos en este estudio. El fluoruro se conoce desde hace mucho tiempo y los datos de este estudio continúan afirmando la eficacia de este medicamento; sin embargo, un estudio grande y definitivo queda aún por realizar.

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

## MENOPAUSIA AL DÍA

### La tibolona aumenta la densidad mineral ósea DMO, en la columna y la cadera

*Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. J Clin Endocrinol Metab 2001(Oct);86:4717-4726.*

Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M.

Tibolona a dosis de 1.25 y 2.5 mg/día mejora estadísticamente la densidad mineral ósea DMO, en la columna y la cadera en mujeres en menopausia temprana comparado con placebo de acuerdo con los resultados de estos dos estudios clínicos controlados. Un total de 770 mujeres sanas con menopausia de 1 a 4 años fueron tratadas de forma aleatorizada en grupos de 0.3, 0.625, 1.25, ó 2.5 mg de tibolona o placebo diariamente por 2 años. La DMO de la columna lumbar y el fémur proximal derecho se evaluó usando DEXA a los 6, 12, 18 y 24 meses. En la columna, los grupos en todas las dosis tuvieron cambios significativos en la DMO comparados con placebo en todos los puntos medidos; sin embargo sólo los tres grupos de mayor dosis de tibolona tuvieron aumento de la DMO sobre la línea de base. En la cadera, todos los grupos de tibolona tuvieron diferencias significativas comparadas con placebo en todos los puntos medidos excepto el grupo de 0.3 mg a los 6 meses. De nuevo los 3 grupos de más altas dosis tuvieron un aumento significativo en la DMO sobre la línea de base mientras el grupo de 0.3 mantenía la DMO. La tibolona fue bien tolerada con una incidencia global de efectos secundarios similares a los del grupo placebo.

Tibolona a dosis de 1.25 y 2.5 mg/día mejora estadísticamente la densidad mineral ósea DMO, en la columna y la cadera en mujeres en menopausia temprana comparado con placebo de acuerdo con los resultados de estos dos estudios clínicos controlados. Un total de 770 mujeres sanas con menopausia de 1 a 4 años fueron tratadas de forma aleatorizada en grupos de 0.3, 0.625, 1.25, ó 2.5 mg de tibolona o placebo diariamente por 2 años. La DMO de la columna lumbar y el fémur proximal derecho se evaluó usando DEXA a los 6, 12, 18 y 24 meses. En la columna, los grupos en todas las dosis tuvieron cambios significativos en la DMO comparados con

placebo en todos los puntos medidos; sin embargo sólo los tres grupos de mayor dosis de tibolona tuvieron aumento de la DMO sobre la línea de base. En la cadera, todos los grupos de tibolona tuvieron diferencias significativas comparadas con placebo en todos los puntos medidos excepto el grupo de 0.3 mg a los 6 meses. De nuevo los 3 grupos de más altas dosis tuvieron un aumento significativo en la DMO sobre la línea de base mientras el grupo de 0.3 mantenía la DMO. La tibolona fue bien tolerada con una incidencia global de efectos secundarios similares a los del grupo placebo.

Comentario. La tibolona es un esteroide sintético con acción tejido específico estrogénico, progestacional y androgénica. Estudios previos usando una dosis de 2.5 mg de tibolona han encontrado que previene la pérdida de hueso en la postmenopausia y mantiene la integridad esquelética. En este análisis de dos trabajos idénticos, bien diseñados, la dosis mas baja de tibolona que consistentemente previene la pérdida ósea en la columna y la cadera fue 1.25 mg/día. Estudios posteriores son necesarios para determinar la eficacia de este compuesto en otras poblaciones como no blancos, ancianos, mujeres enfermas y mujeres con osteoporosis establecida. La tibolona es una terapia alternativa para la prevención de pérdida ósea en la postmenopausia aunque las dosis apropiadas para la prevención de fracturas no ha sido establecida.

Risa Kagan, MD  
Co-Medical Director  
Foundation for Osteoporosis Research and Education  
Oakland, CA  
Associate Clinical Professor  
Department of Obstetrics and Gynecology  
and Reproductive Sciences  
University of California at San Francisco

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Anticoncepción con acetato de medroxiprogesterona de depósito, AMP depot, causa pérdida ósea después de un año

*A prospective, controlled study of the effects of hormonal contraception on bone mineral density. Obstet Gynecol 2001(Oct);98:576-582.*

Berenson AB, Radecki CM, Grady JJ, Rickert BI, Thomas A.

Después de un año, la anticoncepción con AMP depot se asoció con una significativa pérdida de densidad mineral ósea, DMO, en comparación con anticonceptivos orales o anticoncepción no hormonal de acuerdo con este estudio randomizado, controlado con placebo de 155 mujeres. Las mujeres entre 18 y 33 años de edad recibieron AMP (n = 33) o anticonceptivos orales que contenían noretindrona (n = 28) o desogestrel (n = 35). Mujeres que no usaban anticoncepción hormonal sirvieron como controles (n = 59). La densidad mineral ósea de la columna lumbar fue medida por DEXA al inicio y después de 12 meses de uso anticonceptivo. Al final del estudio, las usuarias de AMP depot experimentaron una pérdida significativa de densidad mineral ósea DMO comparada con los controles (disminución de 2.74% vs 0.37% respectivamente) y las usuarias de anticonceptivos orales, AO, ganaron 2.33% para AO con noretindrona y 0.33% para AO con desogestrel. Entre las usuarias de AO, la ganancia de DMO fue significativa comparada con los controles para las usuarias de AO con noretindrona, no así para las usuarias de AO con desogestrel.

Comentario. Debido a que la mayoría de los datos relacionados con el uso de AO y DMO derivan de estudios cortados-cruzados, estos derivados de un estudio prospectivo son bienvenidos. Mirando el impacto que el uso de AO tiene sobre la DMO, este estudio informa que tal impacto es neutro o positivo. Los investigadores encontraron que los AO con noretisterona fueron mas positivos para la DMO que los AO con dosis similares de estrógenos y una progestina menos androgénica como el desogestrel. Esta observación es consistente con estudios que han encontrado que el acetato de noeretindrona es más positivo para la DMO que la TRH usando otros agentes progestacionales menos androgénicos, tales como la AMP.

Los clínicos que formulan AO con esta acción no contraceptiva en mente, pueden prescribir específicamente noretindrona o fórmulas basadas en noretindrona. De la misma manera, el impacto más positivo sobre la DMO se puede anticipar cuando son usados por mujeres hipoestrogénicas,

incluyendo mujeres perimenopáusicas.

En resumen, este estudio confirma que el uso corriente de AMP reduce la DMO. Sin embargo, este impacto en usuarias actuales de corto tiempo no debe ser confundido con el impacto en usuarias anteriores de largo tiempo. Dos estudios de corte transversal han mostrado que el uso previo de AMP depot no tiene un impacto medible sobre la DMO (Pettiti y col. *Obstet Gynecol* 2000; 95736-744; Orr-Walker y col. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 615-18). Sorpresivamente Berenson y colegas no cita ninguno de esos trabajos. Los clínicos deben saber que no se han encontrado cambios de la DMO a corto plazo que se puedan extrapolar como efecto clínico a largo plazo. Se está completando un estudio a gran escala, multicéntrico, prospectivo evaluando la DMO en mujeres durante y más importante, después del uso de AMP seguros nos dará observaciones más definitivas.

La preocupación sobre la DMO no debería prevenir al clínico sobre el uso de la AMP en pacientes que por otra parte, son buenas candidatas a usar este efectivo método de anticoncepción. Los clínicos que se preocupan por la DMO de mujeres usuarias de AMP a largo tiempo y a alto riesgo de osteoporosis (p ej. mujeres delgadas, perimenopáusicas, fumadoras) pueden agregar diariamente dosis de 0.625 ó 1.25 mg de estrógenos conjugados o su equivalente. Una vez se establezca la cesación permanente de la ovulación (cuando lamujer llega a los 50 años), las mujeres pueden escoger hacer la transición a TRH.

Andrew M. Kaunitz, MD  
Professor and Assistant Chair  
Department of Obstetrics and Gynecology  
University of Florida Health  
Science Center  
Director of Menopause and Bone  
Densitometry Services  
Medicus Diagnostic Center  
Jacksonville, FL

## **MENOPAUSIA AL DÍA**

### **La menopausia no es un factor de riesgo significativo para incontinencia**

*Is incontinence associated with menopause? Obstet Gynecol 2001(Oct);98:628-633.*

Sherburn M, Guthrie JR, Dudley, E, O'Connell HE, Dennerstein L.

Factores mecánicos tienen mayor influencia en la incontinencia urinaria que los cambios hormonales asociados con la menopausia, de acuerdo a este estudio de Australia. El estudio fue conducido en dos partes: un sondeo seccional cruzado de 1.897 mujeres y un seguimiento longitudinal de 373 de esas mujeres por 7 años. Las mujeres en la cohorte seccional cruzada estaban entre 45 y 55 años de edad y estaban en varios estados de la transición a la menopausia. Las mujeres en la cohorte longitudinal estaban entre los 53 y 64 años de edad y eran premenopáusicas de base. Un análisis multivariable encontró que la incontinencia estaba asociada a las siguientes variables: alto índice de masa corporal, cirugía ginecológica, infecciones del tracto urinario, multiparidad (tres o más hijos) y diarrea o constipación. La postmenopausia no estuvo asociada significativamente con incontinencia; sin embargo, las mujeres que fueron histerectomizadas durante la fase siguiente tenían una mayor incidencia. El tipo de incontinencia (Ej. estrés, urgencia) no se diferenció en este estudio.

Comentario. La incontinencia urinaria es altamente prevalente entre las mujeres mayores y es una causa importante de discapacidad y aislamiento social. En este estudio los autores encontraron que factores mecánicos, y no la menopausia por sí misma, se asociaron con el desarrollo de incontinencia urinaria. El estudio se debilita por la falta de diferenciación entre la incontinencia de estrés y de urgencia. Sin embargo, la distinción entre la menopausia y el envejecimiento de factores potencialmente modificables en la etiología de la incontinencia urinaria, puede llevarnos a evitar una actitud de inevitabilidad en mejorar la prevención y el tratamiento de esta condición patológica.

Katherine M. Newton, PhD  
Acting Associate Director for Research  
Center for Health Studies  
Group Health Cooperative  
Seattle, WA

### LÍPIDOS

---

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

#### Participante

##### 1. Italo Campodonico.

Profesor Titular y Jefe Departamento de Obstetricia y Ginecología (Campus Oriente). Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Hospital del Salvador.

Presidente de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM)

Casilla 19088. Correo 19. Santiago-Chile. Tel. (56-2) 2283036 Telefax 2422798.

E-mail: italocampo@entelchile.net

##### 2. Gabriel Tovar

Médico Ginecólogo. Universidad del Rosario.

Médico Endocrinólogo. Universidad del Rosario.

Profesor de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Universidad del Rosario. Universidad San Martín.

Médico de la Universidad de Endocrinología Ginecología.

Hospital de San José y Clínica San Pedro Claver.

E-mail: asomenopausia@hotmail.com

#### Preguntas:

1. ¿Cuáles son los parámetros de los lípidos y su riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)?
2. ¿Cuál es el peso de cada uno de los lípidos del perfil lipídico, incluyendo Lp(a) en el riesgo de ECV?
3. ¿En qué proporción participan los lípidos como causa de eventos cardiovasculares?
4. ¿La potente acción antilipídémica de la tibolona es buena o mala con relación a protección cardiovascular?

#### Respuestas

1. ¿Cuáles son los parámetros de los lípidos y su riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)?

#### Dr. Campodonico

Indicadores bioquímicos séricos de riesgo de ECV.-

## LIPOPROTEÍNAS :

|                              |                      |
|------------------------------|----------------------|
| *Colesterol total (CT) alto  | mayor que: 200 mg/dl |
| *Colesterol HDL (hdl-c) bajo | menor que: 40 mg/dl  |
| *Colesterol LDL (ldl-c) alto | mayor que: 100 mg/dl |
| *Triglicéridos (TG) altos    | mayor que: 150 mg/dl |
| *Lipoproteína (a) Lp(a) alta | mayor que: 25 mg/dl  |

## OTROS FACTORES:

|                                    |                        |
|------------------------------------|------------------------|
| *Fibrinógeno alto                  | mayor que: 300 mg/dl   |
| *Factores trombogénicos aumentados | (Factor V, VII y VIII) |
| *Homocisteína elevada              | mayor que: 15 umol/ml  |
| *Proteína C reactiva ( PCR) alta   | mayor que: 6mg/dl      |

1. International Lipid Information Bureau. Manual ILIB sobre lípidos para la Práctica clínica. Ed Waberly Hispánica. Argentina. 1998: 26-7

### Dr. Tovar

Según la ILIB (Internacional Lipid Information Bureau) de Latinoamérica, se recomienda solicitar un perfil lipídico inicial después de los 20 años y posteriores controles periódicos, teniendo en cuenta que tienen mayor riesgo los hombres y las mujeres postmenopáusicas.

Es deseable que el colesterol total sea menor de 200 mg/dl; se considera riesgo potencial cuando los valores están entre 200 \_ 239 mg/dl y alto riesgo cuando son de 240 mg/dl o mayores. El colesterol LDL debe ser 130 mg/dl, con riesgo potencial entre 130 y 159 mg/dl y alto riesgo cuando los valores son de 160 mg/dl o mayores; en los pacientes con diabetes o enfermedad coronaria, el colesterol LDL debe ser inferior a 100 mg/dl

El colesterol HDL difiere en hombres y en mujeres. En

hombres es preferible que sea mayor a 40 mg/dl, con un riesgo potencial entre 25 \_ 35 mg/dl y alto riesgo cuando es menor a 25 mg/dl; en las mujeres es deseable que sea mayor a 45 mg/dl, con riesgo potencial entre 40 y 45 mg/dl y alto riesgo cuando es menor a 40 mg/dl. Los triglicéridos deben ser menores a 200 mg/dl, con riesgo potencial si son mayores a 200 y alto riesgo si además, el colesterol HDL es menor a 40 mg/dl o la relación CT/HDL es mayor a 5, es decir, si hay alteración en otras lipoproteínas.

1. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 24862497

2. Panel de expertos en detección, evaluación y tratamiento de dislipidemias del International Lipid Information Bureau (ILIB) Latinoamérica. Cardiovascular Risk Factors 1994;3;S1:1027

## 2. ¿Cuál es el peso de cada uno de los lípidos del perfil lipídico, incluyendo LP (a), en el riesgo cardiovascular?

### Dr. Campodonico

Las alteraciones de las lipoproteínas predicen en forma diferente el riesgo de ECV en las mujeres en comparación con los hombres.

El estudio Framingham demostró en forma concluyente que el CT es un factor de riesgo independiente de ECV y su reducción en un 25% puede disminuir el riesgo en un 50%. El

CT pierde su valor predictivo de riesgo en mujeres mayores de 50 años, excepto en aquellas con valores superiores a 265 mg/dl.

Los valores elevados de lipoproteínas de baja densidad ( LDL-C) tienen un valor predictivo de riesgo, que no se modifica con la edad.

Niveles bajos de HDL-C también son un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria y tienen un mayor

valor predictivo que la elevación del LDL-C.

La relación CT y HDL-C ( CT/ HDL-C) constituye el mejor índice predictivo de riesgo coronario, con aumento progresivo sobre un valor de 4.5.

Estudios epidemiológicos han permitido calcular que el riesgo coronario disminuye en un 2 a 3% cuando el CT disminuye en 1mg o cuando el HDL-C aumenta en igual magnitud.

Los TG parecen tener importancia como factor de riesgo de ECV sólo en mujeres premenopáusicas o cuando sus concentraciones plasmáticas son mayores que 265 mg/dl.

La hipertrigliceridemia suele acompañarse de otros factores de riesgo de ECV tales como: HDL-C en niveles bajos, intolerancia a la glucosa y partículas de LDL más densos y pequeños, de mayor capacidad aterogénica, por lo cual ha resultado más difícil establecer con mayor exactitud su valor predictivo como factor independiente de riesgo. Cabe destacar que el estudio Framingham señala que la combinación de TG elevados con niveles de HDL bajos fue responsable del doble de enfermedad cardiovascular, con relación a cualquier combinación de uno de ellos con otros factores de riesgo.

Niveles elevados de Lp(a) aparecen como factores emergentes de riesgo de ECV, con fuerte asociación, tanto en mujeres premenopáusicas (RR 5.1), como en postmenopáusicas menores de 65 años (RR 2.4.).

En mujeres con ECV prematura (menores de 60 años) y quienes presentan un perfil lipídico habitual dentro de límites normales, debiera determinarse adicionalmente Lp(a) y Apolipoproteína B y A-1, homocisteína y PCR.

I. U.S. Department Of Health And Human Services. Public Health Service. National Institutes of Health. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II) del National Cholesterol Education Program NIH Publication N°. 93-3096. 1993

2. Gartside PS; Wang P; Glueck CJ. Prospective assessment of coronary heart disease risk factors: the NHANES I epidemiologic follow-up study (NHEFS) 16-year follow-up. J Am

Coll Nutr 1998; 17: 263-9

3. Pearson TA. Population benefits of cholesterol reduction: epidemiology, economics, and ethics. American journal of cardiology 2000; 85 (12A): 20E-3E

### Dr. Tovar

El perfil lipídico en las mujeres varía con la edad y difiere substancialmente del de los varones. El colesterol es similar a los 20 años de edad, se incrementa posteriormente en los varones y en las mujeres este incremento ocurre después de la menopausia, igualando a los varones. El colesterol HDL es mayor en las mujeres durante toda la vida y permanece constante hasta la menopausia, disminuyendo posteriormente. Los triglicéridos se incrementan en ambos sexos, pero en una proporción menor en las mujeres. Sin embargo, después de la menopausia, a los 70 años, se igualan.

En el estudio de Framingham, las mujeres con un nivel de colesterol total superior a 265 mg/dl aumentan dos veces el riesgo de enfermedad coronaria, comparadas con las mujeres con un nivel de 205 mg/dl o menor; si el colesterol total se incrementa el 1%, se incrementa un 2% a 3% la enfermedad coronaria y una disminución de 1 mg de colesterol LDL, disminuye 2% la incidencia de enfermedad coronaria. El colesterol HDL se relaciona inversamente con enfermedad coronaria; con un incremento en 10 mg/dl hay una disminución entre el 40-50% en el riesgo de enfermedad coronaria. Los triglicéridos no se consideran factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria, sin embargo las lipoproteínas ricas en triglicéridos son aterogénicas, y el aumento de triglicéridos altera el metabolismo de LDL y HDL. El incremento en la lipoproteína (a) se asocia a aterogénesis y es un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria, no se relaciona con los lípidos tradicionales y es estructuralmente similar al plasminógeno; se encuentra elevada en el 17% de los pacientes con enfermedad coronaria y casi en el 20% de los familiares.

1. Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary hearth disease in women: perspective from the Framingham study. Am Heart J. 1987; 114:41319

2. Kuhn FE, Rackley CE. Coronary artery disease in women. Arch Intern Med. 1993;153:262636

### 3. ¿En qué proporción participan los lípidos como causa de eventos cardiovasculares?

#### Dr. Campodonico

Las dislipidemias constituyen probablemente el factor más importante de riesgo de ECV y se considera que representan algo más del 30% de dicho riesgo.

Otros factores como: edad, presión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, dieta, vida sedentaria, obesidad, especialmente la de tipo androide, aumento del fibrinógeno y de los factores de coagulación y antecedentes familiares, son también muy importantes, pues, en conjunto, representan alrededor del 70% del riesgo de ECV.



1. Blümel JE, Prieto JC, Leal T, Cruz MN, Gallardo L. Impacto de los Factores de Riesgo Coronario en Mujeres de Edad Media. *Rev Med Chil.* 2001 Sep; 129(9): 995-1002

2. Kuulasmaa K; Tunstall-Pedoe H; Dobson A; Fortmann S; Sans S; Tolonen H; Evans A; Ferrario M; Tuomilehto J. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations {see comments. *Lancet* 2000; 355 (9205): 675-87

## Dr. Tovar

### 4. ¿La potente acción antilipidémica de la tibolona (T) es buena o mala con relación a protección cardiovascular?

#### Dr. Campodonico

Los efectos de la tibolona sobre las concentraciones séricas de lípidos y lipoproteínas están bien documentados, pero su significado aun no está definitivamente aclarado. Se ha descrito disminución significativa de TG y de Lp(a), lo cual sería favorable; mientras que, en general, no se observan modificaciones de CT, VLDL-C y LDL-C. Su efecto metabólico más controvertido es la disminución de los niveles de HDL, lo cual puede alcanzar hasta un 20%, lo que sería perjudicial. Sin embargo, cabe señalar que el mejor conocimiento de las HDL en general, sugiere que es distinto tener un HDL bajo por reducción de su síntesis, en cuyo caso sería perjudicial; que tenerlo bajo como consecuencia de un catabolismo acelerado, circunstancia que no implicaría un efecto deletéreo. La disminución de las HDL sin aumento del CT, acompañada de una disminución significativa de TG y de la Lp(a) permiten considerar que los cambios globales en las lipoproteínas inducidos por la tibolona serían favorables o a lo menos neutros.

Algunos estudios epidemiológicos indican que niveles plasmáticos elevados de TG constituyen un factor de riesgo más importante de ECV, que niveles de HDL reducidos en mujeres mayores de 50 años, por lo que tibolona podría tener ventajas sobre los estrógenos que tienden a aumentar las concentraciones de TG. Además, la tibolona es el esteroide más efectivo en disminuir Lp(a).

El efecto positivo sobre el riesgo aterogénico parece confirmarse en estudios experimentales en animales en los cuales se ha mostrado que la tibolona disminuye la formación de placas ateroscleróticas. Es interesante el hecho de que la baja de los niveles de HDL-C no afecta la capacidad global del suero para retirar LDL-C de los tejidos, lo cual podría explicar la permanencia del efecto antiaterogénico, a pesar del descenso de esta lipoproteína.

La alteración de los lípidos, que producen los estrógenos, sólo es responsable del 30% del efecto cardioprotector; en particular, 25% de la protección es debida a los cambios favorables en el colesterol HDL.

1. Fitzpatrick LA. Editorial: Coronary artery disease in women An equal opportunity killer. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:719-20

2. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1995;38:199-210

3. Skafar DF et al. Female sex hormones and cardiovascular disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3913-918

La tibolona exhibe efectos neutros o favorables sobre otros parámetros de riesgo cardiovascular. No induce efectos negativos sobre el metabolismo de carbohidratos ni a nivel de la composición corporal, previniendo el aumento de la grasa total.

Sus efectos sobre la hemostasia aparecen como favorables, ya que a diferencia de los estrógenos tiene escaso efecto sobre la actividad procoagulante y además disminuye los niveles de fibrinógeno y factor VII. Con tibolona la actividad fibrinolítica está notablemente aumentada, con incremento de los niveles de plasminógeno y antitrombina III y disminución de los niveles de PAI-I.

Entre sus efectos favorables a nivel del aparato circulatorio cabe señalar una reducción significativa de la resistencia vascular con aumento del flujo sanguíneo a nivel capilar y arterial; no induce cambios en la presión arterial, aumenta el gasto cardíaco, disminuye la isquemia del miocardio y tiene un efecto favorable sobre el electrocardiograma de esfuerzo.

Estudios observacionales señalan que no hay evidencia de aumento del riesgo de ECV con el uso prolongado de tibolona. Sin embargo, se requiere de estudios prospectivos, aleatorizados, con suficiente número de sujetos quienes entreguen información más completa sobre los efectos globales de la tibolona y que permitan responder la interrogante planteada si es buena o mala en relación a protección CV.

1. Zandberg P; Peters JL; Demacker PN; Smit MJ; de Reeder EG; Meuleman DG. Tibolone prevents atherosclerotic lesion formation in cholesterol-fed, ovariectomized rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18 (12): 1844-54

2. Mendoza N; Suarez AM; Alamo F; Bartual E; Vergara F; Herruzo A. Lipid effects, effectiveness and acceptability of tibolone versus transdermic 17 beta-estradiol for hormonal replacement therapy in women with surgical menopause. *Maturitas* 2000; 37(1): 37-43

## Dr. Tovar

La tibolona tiene una acción compleja sobre el sistema cardiovascular; respecto a los lípidos, disminuye en forma importante el colesterol total, el colesterol LDL, los triglicéridos, la Lp (a) y el colesterol HDL.

En la coagulación, en la mayoría de los estudios, la tibolona disminuye el fibrinógeno, la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno y el activador del plasminógeno tisular e incrementa la antitrombina III y el plasminógeno, produciendo una actividad fibrinolítica.

La tibolona no incrementa la presión arterial, incrementa el flujo sanguíneo periférico y la velocidad del flujo capilar un-

gueal; los estudios a nivel cardíaco son limitados, pero parece aumentar el período libre de angina en pacientes con enfermedad coronaria, aunque no se ha demostrado un efecto vasodilatador similar al de los estrógenos equinos conjugados.

1. Moore RA Tibolona: a review of clinical studies, Br J Obstet Gynaecol 1999; S19:106:121
2. Lloyd GWL et al. Acute effects of hormone replacement with tibolone on myocardial ischaemia in women with angina. Int J Clin Pract 1998;52 (3):1557
3. Bjarnason NH et al. Tibolona: influence on markers of cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:1752-1756

## REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

### Indicaciones a los autores

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

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

Al someter un trabajo para publicación, el autor debe siempre informar al editor sobre las remisiones e informes previos que puedan considerarse publicaciones previas. Para facilitar el trabajo del editor debe remitirse copia de todo el material

mencionado anexo al original. En algunos casos, y sólo por acuerdo con el editor, podrá aceptarse la difusión pública previa de los datos contenidos en el artículo, por ejemplo, para alertar sobre riesgos de salud pública.

La publicación posterior o reproducción total o parcial de un artículo aparecido en Revista Colombiana de Menopausia,

por parte del mismo autor o de otras personas interesadas, requerirá de la autorización del editor.

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

Si se utiliza reproducción de computador, ésta debe llenar los requisitos de puntuación y ortografía de las composiciones

usuales y, preferiblemente, enviar el diskette, indicando el programa o procesador utilizado.

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

El autor debe guardar copia de todo el material enviado.

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

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

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

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

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

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

a) En caso de revistas: apellidos e iniciales del nombre del autor y sus colaboradores (si son más de seis pueden escribirse, después de los

seis primeros, "et al."); título completo del artículo; nombre de la revista abreviado según estilo del Index medicus; año de publicación: volumen: paginación; volumen; páginas inicial y final.

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

Jones HR, Siekert RG, Geraci JE. Neurologic manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1969; 71: 21-28.b) En caso de libros: apellidos e iniciales de todos los autores; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.

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

Fenichel O. Teoría psicoanalítica de las neurosis. 3a. ed. Buenos Aires; Editorial Paidós; 1966: 56.c) En caso de capítulos de libros: apellidos e iniciales de los autores del capítulo; título del capítulo; autores o editores del libro; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final. Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: Drayer BP, Poser CM. Enfermedad e inclusión citomegálica del SNC. En: Toro G, Vergara I, Saravia J, Poser CM, eds. Infecciones del sistema nervioso central. Bogotá: Fondo Educativo Interamericano S.A.; 172-175.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

14. Notas técnicas son aquellas comunicaciones que describen de manera completa y detallada una técnica original o la modificación de un procedimiento, que tengan aplicación definitiva en

alguna disciplina médica, sin incluir experiencias clínicas.

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

15. Los apuntes de la literatura biomédica son de la competencia de uno o varios colaboradores permanentes de Revista

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

16. Presentación de casos son los trabajos destinados a describir uno o más casos que el autor considere de interés especial; debe constar de resumen, descripción detallada del caso y discusión. Su extensión no

debe ser mayor de ocho páginas a doble espacio y se acepta un máximo de cinco ilustraciones. No se admitirá revisión de la literatura.

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

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

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

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

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