

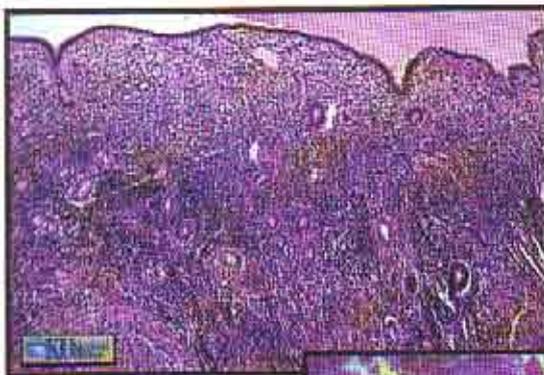


ISSN 0122-3429

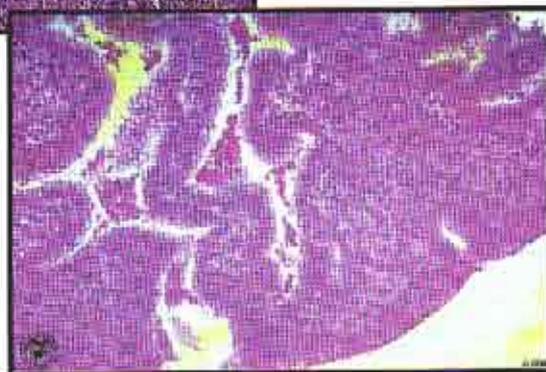
VOLUMEN 8 No. 2

ABRIL-JUNIO 2002

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA



*Endometrio reproductivo
fase: proliferativa*



*Endometrio atrófico
fase: menopáusica*

- MECANISMO MOLECULAR DE LA TIBOLONA
- NUTRICIÓN Y MENOPAUSIA
- VITAMINA D Y DMO
- MENOPAUSIA AL DÍA
- LOS EXPERTOS RESPONDEN

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Resolución Mingobierno No. 107 de 1995

AÑO

2002 **VOLUMEN** Volumen 8 NO. 2

ARCHIVO

Portada

1-Inicio

2-Tabla de contenido

3-Editorial

4-Tibolona

5-Nutricion

6-Vitamina D

7-Menopausia al dia

8-Expertos

9-Indicaciones a los autores

TITULO

Portada

Inicio

Tabla de contenido

Editorial - Ante Los Nuevos Retos

Mecanismo molecular de la acción de la Tibolona sobre los tejidos, determina el efecto clínico en el reemplazo hormonal en la menopausia
Nutrición y menopausia

Determinación de los niveles de vitamina D y su relación en la Densidad Mineral Ósea (DMO) en mujeres peri_ menopáusicas
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. 2 Año - 2002

Quinto número - Tercer milenio

EDITOR - JEFE

Gustavo Gómez T.

EDITORES ADJUNTOS

Germán Barón Castañeda

Miguel Bueno M.

COMITÉ CIENTÍFICO NACIONAL

| | | | | | |
|------------------------------|----------------|--------------|------------------------|---------------------|--------|
| Sergio A. Alvernia González | Ginecoobstetra | Bucaramanga | William Onatra Herrera | Ginecoendocrino | Bogotá |
| Rolf Alwers | Internista | Bogotá | Héctor Jaime Posso | Epidemiólogo | Bogotá |
| Domingo Caraballo Gracia | Fisiólogo | Medellín | 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 | Endocrinólogo | Chile | John Stevenson | Ginecólogo | UK |
| Santiago Palacios G | Endocrinólogo | España | Giuseppe Rosano | Internista-Endocrinólogo | Italia |
| Anturo Zárate Treviño | Internista-Endocrinólogo | México | J. Christopher Gallegur | Endocrinólogo | USA |

COMITÉ WEB

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

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Carrera 13 No. 48 - 26 Oficina: 103

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

E-mail: asomenopausia@hotmail.com

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

E-mail del editor: gusgomez@mafalda.univalle.edu.co

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

JUNTA DIRECTIVA
ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA
(2001-2003)

Fabio Sánchez E., MD - Presidente

Alvaro Monterrosa C., MD - Vicepresidente

Germán Barón, MD - Secretario

Alfredo Ruiz Rivadeneira, MD - Tesorero

Gloria Stella Penagos V, MD - Vocal

Carlos E. Gómez F, MD - Vocal

Javier Muñoz P, MD - Fiscal

JUNTAS DIRECTIVAS DE CAPÍTULOS

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

EDITORIALISTA INVITADO

David Vásquez Awad, MD.

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

Mecanismo molecular de la acción de la Tibolona sobre los tejidos, determina el efecto clínico en el reemplazo hormonal en la menopausia

Arturo Zárate

Nutrición y menopausia

Gustavo Gómez Tabares, Sandra Alfaro y colaboradores

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Determinación de los niveles de vitamina D y su relación en la Densidad Mineral Ósea (DMO) en mujeres peri_menopáusicas.

Chávez RY, Garzón N, Wittinghan E., Estrada R., Onatra W., Posso H

MENOPAUSIA AL DÍA

Efectos de la TRH sobre la Calidad de Vida (CDV) en mujeres mayores con enfermedad cardíaca relacionada con la presencia de fogajes: datos del estudio HERS

Hlatly MA, Boothroyd D, Vittinghof E, Sharp P, Whooley MA, Rexrod KM, Manson JE

La alta ingesta de vitamina A puede aumentar el riesgo de fracturas de cadera en mujeres postmenopáusicas

Feskanich D, Singh V, Willett WC, Colditz GA

La Densidad Mineral Ósea se aumenta en usuarias tempranas o tardías de Terapia de Reemplazo Estrogénico

Cauley JA, Zmuda JM, Ensrud KE, Bauer DC, Ettinger B

DMO baja no diagnosticada es prevalente entre mujeres postmenopáusicas

Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al

Las estatinas son más efectivas en la reducción del perfil lipídico en las mujeres menopáusicas con hipercolesterolemia

Lemay A, Dodin S, Turco L, Dechene F, Forest J-C

La ingesta de alcohol está relacionada con un aumento modesto en cáncer de mama en mujeres pre y postmenopáusicas

Singleton KW, Gapstur SM.

El uso de TRH por largo tiempo está asociado con riesgo de cáncer lobular de mama

Chen C-L, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E

La reducción de fracturas por el raloxifeno no está directamente asociada a los cambios de densidad ósea

Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD

El raloxifeno reduce efectivamente el riesgo de cáncer de mama en la mujer postmenopáusica con niveles altos de estradiol

Cummings SR, Duong T, Kenyon E, Cauley JA, Whitehead M, Krueger KA

La TRE no afecta la función respiratoria en mujeres postmenopáusicas asmáticas

Hepburn MJ, Dooley DP, Morris MJ

Consenso canadiense de estándares de cuidados en el manejo de menopausia y osteoporosis

Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

Los efectos del raloxifeno sobre el perfil lipídico parecen más positivos que la TRH

Nickelsen T, Creatas G, Rechberger T

Dosis única anual de bisfosfonatos de IV generación es segura y efectiva para DMO baja

Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al

Eficacia del raloxifeno en la disminución de eventos cardiovasculares

Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A

Aumentar el uso de mamografía es recomendado por la fuerza de servicios preventivos de Estados Unidos

US Preventive Services Task Force

Las isoflavonas muestran eficacia en el tratamiento de los síntomas menopáusicos, reduciendo los riesgos cardiovasculares

Han Kk, Soares JM, Haidar MA, De Lima GR, Baracat EC

Las fracturas premenopáusicas aumentan el riesgo de fracturas postmenopáusicas

WU F, Mason B, Horne A, et al

LOS EXPERTOS RESPONDEN

Néstor Siseles _ Argentina

Bernardo Moreno _ Colombia

Enrique Blümmel _ Chile

CONGRESOS

Ante Los Nuevos Retos

Hace poco más de una década, y por iniciativa de distinguidos colegas interesados y versados en el tema, se organizó en Bogotá el “Primer Simposio Nacional de Menopausia”, el cual tuvo una amplia acogida. Fue así como, además de la masiva asistencia, se generó una inesperada afluencia de profesionales de diferentes ramas del saber, quienes con dinamismo y generosidad dejaron plantada la semilla de la inquietud científica, la cual culminó algunos años más tarde en la creación de la actual “Asociación Colombiana de Menopausia”. Obviamente, no fue éste un acto de generación espontánea, ni tampoco tarea fácil. Hubo que disponer de mucho tiempo de cada uno de los gestores de tan loable iniciativa, trabajo arduo y tenaz en grupos de trabajo intenso y desinteresado, labor de cabildeo ante diferentes entes afines a esta labor, como son, sociedades científicas relacionadas, universidades y entes académicos, casas farmacéuticas, etc. Pero el esfuerzo bien valió la pena y esa semilla, a tan buena hora sembrada por un grupo de pioneros, hoy en día muestra todo su verdor en fraterna y altruista comunión. Paso a paso, con prudencia pero con firmeza, se estableció la sociedad científica como tal. Se expidieron y aprobaron estatutos, actualmente en reacomodación, para que concuerden en su esencia con los de la Federación Latinoamericana de Asociaciones de Climaterio y Menopausia _FLAS-CYM_, entidad continental a la cual nuestra Asociación pertenece; se crearon y estimularon Capítulos, como quiera que hoy existen en Antioquia, Valle, Costa Atlántica, Santander, Norte de Santander y Nariño, además del Capítulo de Bogotá, sede también de la Asociación Nacional; se gestionó y obtuvo la licencia respectiva por parte del Ministerio de Gobierno; se organizaron los Congresos Nacionales de Menopausia, los cuales se han venido realizando con éxito creciente, en Cali, Medellín, Cartagena y, en el próximo año, se realizará en Bogotá el V Congreso Nacional, el cual no lo dudemos, será de una trascendencia enorme. Una de las pruebas más visibles de nuestra madurez como sociedad la constituyó la creación de la “Revista Colombiana de Menopausia”, publicación trimestral que se ha convertido en uno de los mejores foros de discusión y difusión científica que actualmente existen en Colombia; su diagramación, la calidad de la impresión, la robustez de sus artículos, la variedad de los temas tratados y la selección de los resúmenes de los estudios científicos más interesantes y novedosos a nivel mundial, hacen de la “Revista Colombiana de Menopausia” motivo de verdadero orgullo para todos los afiliados, y foro abierto que expande la luz del conocimiento y la difusión de las ideas. Más a tono con las tendencias actuales, la Sociedad tiene su página web, donde a través de esta tecnología pueden conectarse los interesados y obtener la información pertinente.

Muchos son los artífices del desarrollo de nuestra Asociación. Contentémonos con anotar que ha sido una tarea amplia, generosa y desinteresada, aporte mancomunado y plural y, lo más importante, que debemos estar preparados para afrontar los nuevos retos que se avecinan.

Resumamos los desafíos en una sola frase: preservar la unidad, la solidaridad y la independencia.

Unidad porque todos los capítulos y todos los miembros nos debemos comportar como los dedos de una mano: seremos fuertes en la medida en que esos dedos al cerrarse formen un puño. No para golpear sino para generar la fuerza y la firmeza que nos ha de caracterizar ante los nuevos retos.

Esto no implica que no exista el pluralismo, la discusión abierta y libérrima, el foro amplio y liberal, la total difusión de las más disímiles tendencias. No, de manera alguna. Unidos estaremos en las divergencias, unidos en las discusiones y unidos en las diferencias, pero toda esa lluvia de ideas sólo nos deberá servir para que nuestra Asociación avance con la seguridad que sólo brinda la previa confrontación de las opiniones y la certeza de haber hecho la mejor y más acertada elección.

Solidaridad, en la concepción filosófica que generaron los grandes enciclopedistas franceses del siglo XVIII. El “uno para todos y todos para uno” que con tanto ahínco promulgaron Athos, Aramis, D’artagnan y Portos, los inolvidables Tres Mosqueteros, que la paradójica pluma de Alejandro Dumas, convirtió en cuatro. Cada miembro de nuestra Asociación debe sentir como propio el pesar del asociado vecino, como propia la dicha del compañero victorioso, como propia la incertidumbre que se ha venido posando sobre los actos médicos y nuestra estabilidad económica y social. Aquí hago un paréntesis para que entre todos estimulemos y aunemos esfuerzos en aras de la iniciativa y la inquietud que actualmente mueve a nuestro Presidente, Dr. Fabio Sánchez, en el sentido de trabajar, al lado del criterio científico, con un criterio que busque el mejoramiento del acto médico ante las nuevas vicisitudes que conlleva la legislación y la reglamentación de nuestras actividades profesionales. Sin mezquindades, sin politiquería barata y demagógica, sin egoísmos ni rencillas, con un alto espíritu. Casi me atrevería a proponer una gran “bolsa de empleo” y de inquietudes laborales donde quepan nuestras dudas, nuestras reflexiones y nuestras ideas. Algunas otras sociedades científicas nos han dado ejemplo a este respecto. Ellas nos han demostrado que la unidad, la solidaridad y la coherencia conceptual rinden frutos. Por ello son fuertes ante los demás, especialmente a la hora de defender los intereses de sus asociados. No hablo de perder el rumbo de sociedad científica que somos. Hablo simplemente de engrandecerlo en la medida en que atemos el progreso y la complementación científica a la lucha por el progreso y bienestar de nosotros como asociados.

Y por último, la independencia. Esta es vital y, lo más importante, es un requisito sine qua non para seguir existiendo. Lo voy a poner en términos sencillos y demoledores: Para seguir siendo la Asociación Colombiana de Menopausia debemos seguir siendo la Asociación Colombiana de Menopausia. Aquí en nuestro seno confluyen diferentes ramas del conocimiento científico: ginecólogos, internistas, endocrinólogos, reumatólogos, sexólogos, urólogos, ortopedistas, cirujanos plásticos, psicólogos, nutricionistas, enfermeras, rehabilitadores. Y más aún, debemos ampliar nuestro espectro: aquí deben ser bienvenidos antropólogos, sociólogos, trabajadoras sociales, y, en fin, todas las ramas del saber que tengan algo que aportar, que compartir y que aprender acerca del conocimiento de la mujer madura. El climaterio y la menopausia merecen ser una rama aparte del estudio de las ciencias médicas y sociales. Así se ha entendido y así tiene que ser. Si nuestro objetivo es promover la salud y el bienestar de la mujer mayor, nuestra política primordial debe ser la de conservar la independencia, que en últimas nos permitirá ser libres, es decir, existir. Esto, por supuesto, no implica convertirnos en “islas”. Al contrario, debemos ser abiertos con sociedades, que de alguna manera, tocan con nuestro objetivo. Al decir esto, hablo por ejemplo, de la Sociedades de Urología, Metabolismo Mineral, Ginecología y Obstetricia, Sexología, Medicina Interna, y otras más. Igualmente, debemos preservar la independencia ante las casas farmacéuticas. Es innegable el interés que éstas tienen en la parte comercial que implica el seguimiento y manejo de la mujer madura. En la medida en que establezcamos serios y estrictos controles a los avales y acompañamientos que la Asociación hace a diferentes eventos y actividades, promovidos, estimulados o sugeridos por la industria farmacéutica, preservaremos uno de nuestros más preciados valores: la credibilidad, es decir, la confianza que nuestro nombre genera y debe generar en la población blanco de nuestros quehaceres: nuestras pacientes. Esto, por supuesto, no quiere decir que no debamos trabajar con ellas. Al contrario, debemos ser amplios en la aceptación del hecho que implica el trabajar en conjunto, preservando nuestra independencia y nuestra capacidad de análisis crítico y objetivo de las evidencias que día a día llegan a nuestro conocimiento.

Entonces, podemos estar satisfechos por lo logrado hasta ahora. Ha sido un largo y venturoso camino que se ha recorrido en poco tiempo. Son muchos los logros, algunos enumerados en esta nota, pero son más los retos, los desafíos y las tareas por ejecutar. Podemos estar confiados en que nuestra Asociación está en buenas manos. Podemos mirar a nuestro alrededor con seguridad porque nuestra revista está siendo eficientemente dirigida. Podemos tener la certeza de que nuestro próximo congreso nacional será generoso en calidad científica y coherencia administrativa. Debemos, entonces, trabajar aún más. Como escribió Tomás Alva Edison: “El éxito se construye con un 5% de inspiración y un 95% de transpiración”. Los capítulos deben reunirse con más frecuencia, organizar más eventos, buscar compañía en la Asociación Nacional y en otros capítulos. Y no olvidar los tres valores que debemos preservar a toda costa: la Unidad, la Solidaridad y la Independencia.

Somos la esperanza de millones de mujeres que, en nuestro país, luchan porque su madurez no se convierta en una época de pesadumbre y tristeza. Somos el referente de miles de colegas y trabajadores que nos ven como el faro que, con luz certera, conduce el navío a través de mares y océanos aún inexplorados. Somos la Asociación Colombiana de Menopausia. Seámoslo.

David Vásquez Awad, M.D.
Asociación Colombiana de Menopausia
Capítulo de Bogotá
Vicepresidente

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

Mecanismo molecular de la acción de la Tibolona sobre los tejidos, determina el efecto clínico en el reemplazo hormonal en la menopausia

Arturo Zárate*

Resumen

La tibolona es un esteroide sintético desprovisto por sí mismo de actividad biológica, pero que tiene la característica sobresaliente que, en los tejidos, se descompone en varios metabolitos provistos de efecto estrogénico, androgénico y progestacional. Los metabolitos son 3 α hidroxitibolona, 3 β -hidroxitibolona, y el D-isomero que a su vez se deriva de la tibolona y del compuesto 3 β -OH tibolona. Las formas 3 α -OH y 3 β -OH se acoplan exclusivamente a las moléculas que se conocen como receptores de estrógenos (RE), mientras que la forma D 4 tiene una gran afinidad tanto por los receptores de progesterona como por los de andrógenos 1-2. Los diversos tejidos del organismo, por su estructura y propiedades particulares, determinan cualitativa y cuantitativamente el metabolismo de la tibolona y de esta manera modulan su acción biológica, es decir, generan una actividad tisular-específica. Por esta razón la tibolona ejerce una acción estrogénica predominante en la mucosa vaginal, el hueso, la piel, la pared vascular, el metabolismo de lipoproteínas y el sistema nervioso central; en cambio la acción androgénica se expresa predominantemente sobre el hígado, glándulas sebáceas y en las áreas del cerebro que regulan la actividad sexual 3-6. Sobre el endometrio ejerce una acción progestacional y sobre el tejido mamario inhibe las enzimas encargadas de la sulfatación y de la actividad de 17 β hidroxisteroide dehidrogenasa lo cual resulta en un bloqueo de la conversión de sulfato de estrona, que es un estrógeno de escasa actividad biológica, a 17 β estradiol que es un potente estrógeno. Esta versatilidad farmacológica de la tibolona se ha aprovechado en la terapéutica del reemplazo hormonal en la menopausia; así, para entender en detalle el efecto biológico de la tibolona y su diferencia con los compuestos que modulan selectivamente a los receptores de estrógenos y que se conocen genéricamente con las siglas del inglés "SERMs", es útil revisar el mecanismo de acción de los estrógenos a nivel molecular.

Palabras clave: Tibolona, menopausia, TRH.

ABSTRACT

Tibolone is a synthetical steroid unprovided by itself with biological activity but having the outstanding characteristic of being converted at tissue level into several metabolites provided with estrogenic, androgenic and progestational effect. Such metabolites are: 3-alpha-hydroxibolone, 3-beta-hydroxibolone and the delta-isomer (directly derived from tibolone and 3-beta-OH-tibolone). The 3-alpha-OH and 3-beta-OH compounds exclusively couple themselves to estrogen receptors (ER) while form delta-4 has great affinity for both progesterone and androgen receptors. Tibolone metabolism is both quali and quantitatively determined by the structure and peculiar characteristics of body tissues in such a way to modulate its biological effect producing a tissue-specific-effect. For that reason, tibolone exerts a predominantly estrogenic action on vaginal mucosa, bone, skin, vascular wall, lipid metabolism and central nervous system. On the contrary, androgenic effect is mainly shown on the liver, the sebaceous glands and on the brain areas regulating sexual activity. On the endometrium tibolone exerts progestational activity and on the mammary gland it inhibits the enzymes responsible of sulfatation and of the 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase, which results in blockage of the conversion of estrone sulfate (an estrogen of low biological activity) into 17-beta estradiol, a potent estrogen. Such a pharmacological versatility of tibolone has been availed in the hormonal replacement therapy

during menopause. In order to fully understand the biological effect of tibolone and its differences with compounds selectively modulating the ER (SERMs), it is very useful to review the mechanism of action of estrogens at molecular level.

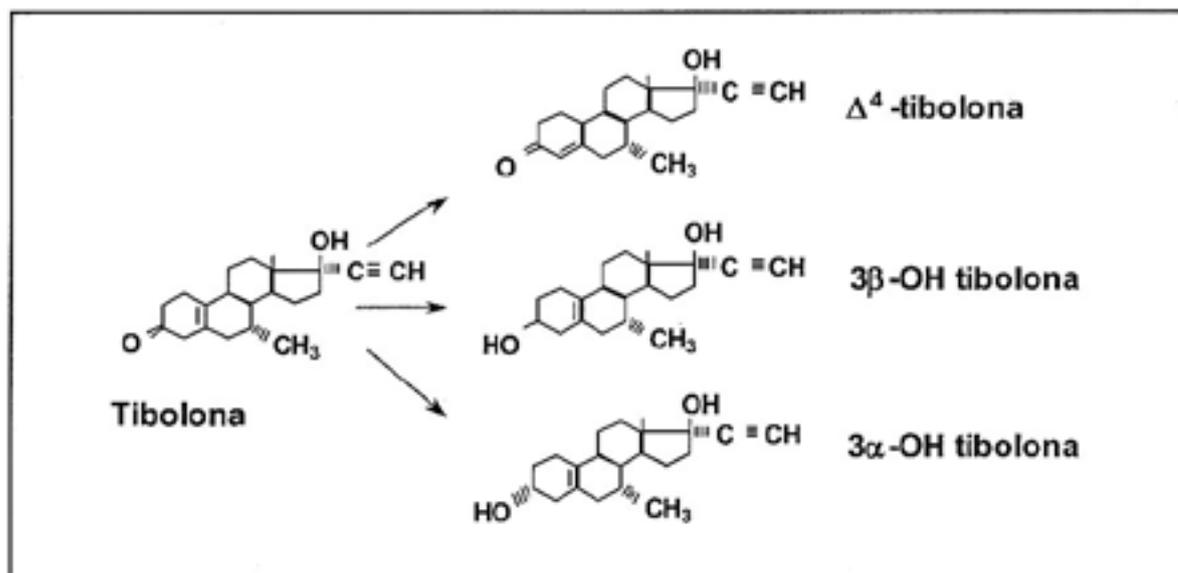
Key words: Tibolone, menopause, TRH.

Modo de acción de los estrógenos a nivel molecular

El proceso transcripcional se inicia con la penetración del estrógeno al citoplasma en donde se une al RE que se encuentra inactivado por la presencia de moléculas proteicas que se denominan “chaperones”. Este complejo “estrógeno-receptor” (ER) se traslada al núcleo y en la forma de un dímero se acopla a un segmento específico del gen (“elemento específico del DNA”) y entonces se desencadena la transcripción, pero este proceso se encuentra modulado por el hecho de que el complejo ER también se une de manera colateral a factores nucleares de “coactivación” y de “corepresión”, los cuales finalmente regulan la actividad biológica en el segmento específico del gen⁷⁻⁸. Es decir, el efecto genómico del estrógeno está determinado por la estructura de la hormona, el tipo de receptor, el balance entre los coactivadores y corepresores, y las características del mismo promotor del gen. Los RE son moléculas versátiles y muy promiscuas porque son capaces de aceptar cualquier compuesto que tenga una estructura con cierto parecido al estrógeno, aunque no sea un esteroide, y cuando llegan al núcleo debido a su conformación espacial tienen la capacidad de activar o inhibir el proceso de transcripción en el gen.

Hasta ahora se han identificado dos tipos de RE, conocidos como alfa y beta, mostrando una homología estructural parcial que confiere algunas características biológicas individuales, y se localizan en variadas proporciones de acuerdo con cada tejido del organismo. Los RE α predominan en el endometrio y la glándula mamaria; en cambio en el cerebro, la vagina, y el hueso existe una mayor proporción de RE β ⁷⁻⁸. Los estudios experimentales de biología molecular en los que se eliminan con toda precisión ciertos genes, han sugerido la existencia de un tercer receptor o RE γ . Por un mecanismo diferente los SERMs se acoplan al RE y de esta manera pueden transmitir un mensaje biológico opuesto: análogo o antagónico a los estrógenos con relación a la modalidad de enlace con el RE; de esta manera el raloxifeno tiene un efecto análogo tanto sobre el hueso como sobre el metabolismo de lipoproteínas, pero el efecto es antagónico sobre el endometrio, la mucosa vaginal, la mama y el cerebro⁹⁻¹⁰. En contraste, el efecto biológico de la tibolona se determina directamente por la característica y capacidad química de cada tejido así como el contenido de receptores tanto para estrógenos como para andrógenos y progesterona. Es decir los SERMs regulan la actividad de los ER, en cambio la acción de la tibolona se modula específicamente en los tejidos.

Figura 1. Conversión metabólica de Tibolona



Terapia hormonal de reemplazo

La mayor experiencia de la terapia de reemplazo es con el uso de estrógenos, naturales o sintéticos, pero debido a la ocurrencia de efectos indeseables y el riesgo tanto de cáncer mamario como accidentes tromboembólicos, se han estudiado diferentes vías de administración y la utilización de compuestos de naturaleza química diferente. Un avance en la terapéutica son los SERMs y la tibolona. Esta última se usa en dosis única de 2.5 mg por vía oral y aparece en la circulación a los 30 minutos, alcanzando la máxima concentración a las 4 horas con una vida media de 40 horas y es depurada en el hígado y se elimina por la orina y las heces. En las dos últimas décadas se ha acumulado una gran cantidad de información acerca del uso de la tibolona como reemplazo en la menopausia y por ello se analizan los resultados de efectividad y seguridad, enfocando sobre los trastornos climatéricos y prevención de complicaciones a largo plazo. Existen tres publicaciones científicas que analizan la base de datos que hasta ahora se ha generado de un gran número de publicaciones; ellas son: Modelska K, Cummings S. Tibolone for Postmenopausal Women: Systemic Review of Randomized Trials⁶; Moore RA. Livial: a Review of clinical studies⁵; Albertazzi P, Di Micco R, Zanardi²², a las cuales se agrega la experiencia del autor.

Efecto sobre el síndrome climatérico

En todas las publicaciones científicas se comprueba que la tibolona es tan efectiva como el uso tradicional de los estrógenos para aliviar los bochornos y sudación; el efecto se alcanza rápidamente y los síntomas desaparecen cerca de los 3 meses de tratamiento, aunque en algunas mujeres puede tomar más tiempo¹¹. Un efecto inmediato es la mejoría en la lubricación y elasticidad de la vagina lo cual permite relaciones sexuales satisfactorias y gratificantes; así mismo mejora la libido y se incrementa la excitación con las caricias genitales. Algunos informes señalan que el sueño es de mejor calidad, desaparece la cefalea y anergia. Se ha encontrado que la tibolona corrige manifestaciones psicoemocionales como son depresión ligera, desánimo, tristeza, ansiedad, intranquilidad y sensación de infravaloración personal; a este respecto se ha encontrado que la mejoría clínica se acompaña de elevación en los niveles circulantes de serotonina, dopamina y β endorfinas, en la misma forma que se ha demostrado con otro tipo de terapia de reemplazo¹²⁻¹³. Sobre esta área se encuentra un interés especial y existen estudios en progreso para determinar la efectividad del reemplazo hormonal.

Actividad sexual

Múltiples estudios han demostrado que la tibolona mejora la libido, excitación, placer y gratificación sexual, pero no se refiere un aumento en la frecuencia coital. Múltiples factores intervienen en la actividad sexual y por ello es prudente la

interpretación de los resultados que se han obtenido hasta ahora con el uso de tibolona. No se ha podido determinar si los cambios favorables en la actividad sexual se relacionan con los cambios positivos sobre la vagina; como no se ha encontrado un incremento en la testosterona circulante se sugiere que el aumento de andrógenos sólo ocurre dentro de la célula sin que se refleje en la circulación. Otra explicación es el descenso en la producción hepática de la proteína transportadora de andrógenos, lo cual aumenta la disposición tisular de testosterona. No hay duda que se requiere un mayor número de estudios randomizados y controlados para establecer de manera definitiva el efecto de la tibolona sobre la actividad sexual.

Endometrio

Dentro del tejido endometrial, la tibolona se convierte preferentemente al isómero 4D y así ejerce su actividad progestacional que impide la proliferación del endometrio; por lo que no parece haber un riesgo de hiperplasia y cáncer. Esta propiedad tiene la ventaja que se acompaña de una menor frecuencia de sangrado uterino que cuando se usa la terapia convencional con estrógenos; así existe una mayor aceptación porque la mayor parte de las mujeres no desean continuar menstruando después de cierta edad. La frecuencia de episodios de sangrado son más frecuentes en mujeres que apenas inician el climaterio lo cual se ha podido evitar con la administración de tibolona en días alternos¹⁴. Se debe recordar que una de las razones de abandono de la terapia de reemplazo en la menopausia es la reanudación de los sangrados menstruales. Continúan los estudios epidemiológicos para asegurar la seguridad de la tibolona con relación a la hiperplasia y el cáncer endometrial.

Glándula mamaria

Varios estudios han mostrado que gracias a los metabolitos hidroxilados que se derivan de la presencia de la tibolona en la mama se inhibe la formación de estradiol a partir de la estrona sulfatada y colateralmente se consigue una acción local antiproliferativa por lo cual se evita o reduce el riesgo de cáncer mamario; además, experimentos con cultivo de células mamarias cancerosas han confirmado que la tibolona posee una acción antiproliferativa y en el proceso de apoptosis celular. En la clínica mediante la mamografía rutinaria se ha encontrado una reducción en la densidad del tejido mamario y disminución en la nodularidad. La tibolona no tiene el inconveniente de producir congestión incómoda de las glándulas mamarias en la forma que se ha informado con el uso de estrógenos; este efecto indeseable es otra de las causas frecuentes que determinan abandono de la terapia de reemplazo¹⁵⁻¹⁶. Aunque no se ha encontrado un mayor riesgo de cáncer mamario, las observaciones no han alcanzado ni el tiempo ni el número de mujeres que se requieren para las investigaciones epidemiológicas.

Figura 2. Conversión endometrial específica por 3 β -hydroxysteroides dehidrogenasa/isomerasa

Osteoporosis

La tibolona actúa sobre el recambio metabólico óseo en la menopáusica, lo cual se demuestra por los hallazgos en los estudios de densitometría de los huesos en varias partes del cuerpo así como las modificaciones positivas que se revelan en los análisis específicos con medidores bioquímicos en sangre y orina¹⁷⁻¹⁸. Sin embargo, no existen estudios que demuestren que la efectividad de la tibolona para evitar el riesgo de fractura, sólo su acción favorable sobre la osificación.

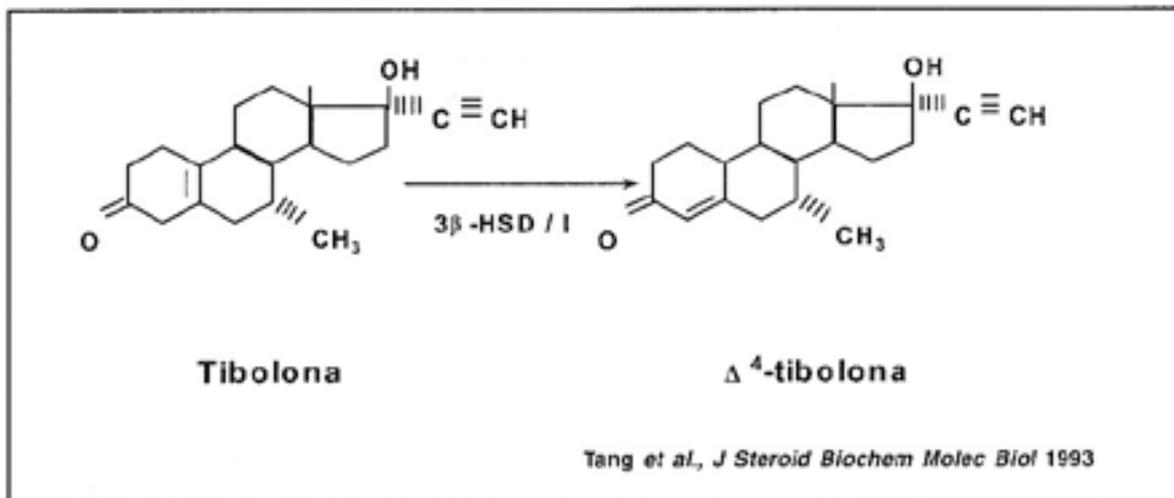
Riesgo cardiovascular y efectos metabólicos sobre lipoproteínas

Se debe partir del principio que la terapia hormonal de reemplazo no ha demostrado de manera conclusiva que pre-

viene accidentes cardiovasculares, en particular en mujeres que sufrieron recientemente un episodio¹⁹⁻²⁰. La tibolona solo ha mostrado que reduce la concentración de colesterol total y de alta densidad así como de los triglicéridos circulantes, sin modificar la concentración de colesterol de alta densidad. Recientemente se demostró una acción favorable sobre los niveles de plasminógeno, antitrombina y tromboplastina, lo cual en parte traduce un efecto sobre el metabolismo de las prostaglandinas; asimismo se encontró que mejoraba el tono vasoconstrictor y reducía la agregación plaquetaria²¹. De tal manera que no se afecta la presión arterial ni los mecanismos de coagulación. No se sabe en este momento la magnitud de la acción protectora de la tibolona sobre el aparato cardiovascular. Los accidentes tromboembólicos venosos no se encuentran con mayor frecuencia, lo cual contrasta con lo que se informó con el uso de SERMs y estrógenos sintéticos.

Algunos estudios han demostrado que la tibolona no afecta los niveles circulantes de glucosa y de insulina; tampoco se modifica la concentración de leptina circulante; no parece que aumente el peso corporal, aunque esto último ha sido motivo de controversia²²⁻²³

Figura 2. Conversión endometrial específica por 3 β -hydroxysteroides dehidrogenasa/isomerasa



Efectos indeseables

En suma, de acuerdo con la literatura, las principales causas de abandono del tratamiento con tibolona son la reaparición de sangrados menstruales, aumento en el peso corporal, y menos frecuente, acné y piel seborreica. En algunas personas tardan en desaparecer los bochornos y sudación nocturna, pero estos efectos indeseables guardan cierta relación con factores étnicos y geográficos. Como en toda terapia de reemplazo, no se ha podido eliminar el temor a que pudiera existir un riesgo mayor de cáncer de mama.

Conclusión

Como resultado de la revisión de la literatura científica y la experiencia personal de cerca de quince años, se puede concluir que el uso de tibolona parece ser una buena opción en el reemplazo hormonal en la menopausia por aliviar eficazmente los síntomas climatéricos y por su aparente efecto protector sobre endometrio y mama; asimismo es favorable la actividad estrogénica sobre otros tejidos como son los genitales, hueso, piel, aparato cardiovascular y sistema nervioso central. No obstante se requiere un mayor número de estudios epidemiológicos para asegurar la efectividad, seguridad y aceptación de esta modalidad terapéutica.

Figura 3. El efecto de la TRH en la densidad mamográfica (MxDx)

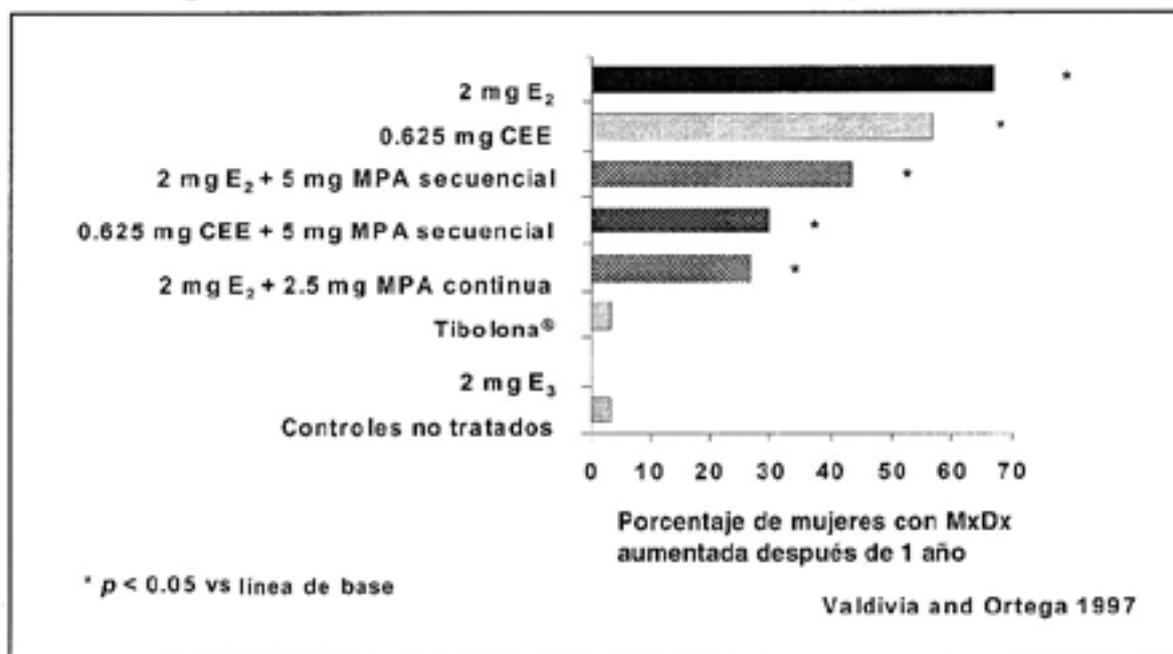


Figura 4.

Afinidades de unión específicas: receptores nucleares en células MCF-7

| | Receptor estrogénico | Receptor progesterona | Receptor androgénico |
|-------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Tibolona | + | + | + |
| 3α-/3β-OH tibolona | + | - | - |
| Δ ⁴ -tibolona isómero | - | + | + |

Markiewicz *et al.*, *J Steroid Biochem* 1990

Referencias

- Kloosterboer H. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001; 76: 231.
- Markiewicz L, Gurside E. Estrogenic and progestagenic activities coexisting in steroidal drugs: quantitative evaluation by in vitro bioassay with human cells. *J Steroid Biochem Mol Bio.* 1994; 48: 89.
- Gruber DM, Huber JC. Tissue specificity: the clinical importance of steroid metabolites in hormone replacement therapy. *Maturitas.* 2001; 37: 151.
- Bedenek-Jaszmann LJ. Long-term placebo-controlled efficacy and safety study of ORG OD 14 in climacteric women. *Maturitas Suppl.* 1987; 1: 25.
- Moore RA (1999) Livial: a review of clinical studies. *Brit J Obstet Gynaecol* 100: 1.
- Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systemic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2002; 87: 16.
- Gruber CJ, Tschuggel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *N Eng J Med.* 2002; 346: 340e.
- Smith DF, Toft DO. Steroid receptors and their associated proteins. *Mol Endocrinol.* 1993; 7: 4.

9. Smith CL, Connely OM, O'Malley BW. Modulation of the ligand-independent activation in the human estrogen receptor by hormone and antihormone. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90: 6120.
10. Zárate A, Tene C. La expresión biológica de las hormonas es versátil: un ejemplo de aplicación terapéutica. *Ciencia*. 199; 50: 49.
11. Nathorst-Boos J, Hammar M. Effect on sexual life: a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas*. 1997; 26: 15.
12. Palacios S, Méndez C, Jurado AR, Castaño R, Vargas JC (1995) Changes in sex behaviour after menopause. Effects of tibolone. *Maturitas* 22: 155.
13. Zárate A, Hernández M, Ochoa R, Santos A. Experiencia clínica con tibolona en la terapia de reemplazo hormonal en la posmenopausia. *Ginec Obstet Mex*. 1996; 64: 47.
14. Berning B, Van Kuijk JW, Fauser BC. Absent correlation correlation between vaginal bleeding and estradiol levels or endometrial morphology during tibolone use in early postmenopausal women. *Maturitas*. 2000; 35: 81.
15. Pasqualini J, Chetrite C, Feinsten MC, Delalonde L, Talbi M, Maloche C. Concentrations of estrone, estradiol, and estrone sulfate and evaluation of sulfatase and aromatase activities in pre- and postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 1460.
16. Colacurci N, Mele P, Costa V, Fortunato N, De Seat I. Effects of tibolone on the breast. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998; 80: 235.
17. Gambaciani M, Ciaponi M. Postmenopausal osteoporosis management. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2000; 12: 189.
18. Kicovic PH, Cortés-Prieto M, Milojevic S, Franchikk F. Placebo-controlled cross-over study of effects of Org OD 14 in menopausal wome. *Reproduction*. 1982; 6: 81.
19. Bjarnasson N, Bjarnason KH, Bennink HJ, Christiansen C. Tibolone influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 1752.
20. Barret-Connor E. Hormones and the health of women: past, present, and futures. *Menopause*. 2002; 9: 23.
21. Winkler U, Altkemper B, Helmond FA, Coelingh-Bennik HJ. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double-blind, randomized study. *Fertil Steril*. 2000; 74:10.
22. Albertazzi P, DiMicco R, Zanardi E. Tibolone: a review. *Maturitas*. 1998; 30: 295.
23. Basurto L, Galván R, Ochoa R, Fonseca E, Zárate A. La leptina circulante no se modifica en mujeres postmenopáusicas que reciben terapia de reemplazo con tibolona. *Ginec Obstet Mex*. 2000; 68: 416.

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

Nutrición y menopausia

Autores Principales: Gustavo Gómez Tabares, MD*; Sandra Patricia Alfaro **

Colaboradores: Libardo Bravo, MD; Álvaro Cuadros, MD, MSc; William Cárdenas, MD; Carmenza R. de Escobar, MD; Clara Torres, MD; Arlex Echeverri, MD; Martha Cecilia Calero, Nutr.; Miguel Bueno M., MD.

Profesor Titular y Distinguido, Universidad del Valle, Editor Jefe Revista Colombiana de Menopausia, Unidad Medicina Reproductiva Centro Médico Imbanaco _ Cali, Colombia. Correspondencia: gus-gomez@mafalda.univalle.edu.co

RESUMEN

Los requerimientos nutricionales en el climaterio y la menopausia, tienen características especiales, debido al aumento de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, osteoporosis, demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer y cáncer. Una dieta apropiada, el reordenamiento lipídico y el ejercicio son herramientas importantes para disminuir y para prevenir el aumento de la morbimortalidad relacionada con la obesidad y la hipertensión arterial y prevenir la mortalidad por eventos cardiovasculares.

La ingesta de alimentos ricos en calcio y el conocimiento de cómo evitar la pérdida de calcio por el tracto gastrointestinal, deben si no reemplazar, por los menos disminuir el uso de suplementos de calcio.

Hay evidencias que relacionan la aparición y expresión de la enfermedad de Alzheimer con la malnutrición durante la niñez, el estado socioeconómico bajo y los cambios en los lípidos.

Este artículo está orientado a informar sobre los requerimientos energéticos contenidos en los grupos de alimentos básicos, y en los nutrientes, incluyendo vitaminas, en la dieta de la mujer menopáusica. Se discute la importancia de una dieta dirigida a prevenir los factores de riesgo que aparecen o se aumentan durante la menopausia y el envejecimiento como el riesgo de enfermedad cardiovascular, osteoporosis y enfermedad de Alzheimer y cáncer. Se hacen recomendaciones dirigidas a enfrentar con una nutrición adecuada lo que se quiere hacer con suplementos farmacológicos.

Palabras clave: Nutrición, menopausia, contenido calórico, nutrientes.

ABSTRACT

Nutritional requirements during climateric and menopause have special characteristics due to increased risk-factors for cardiovascular disease, osteoporosis, dementia (including Alzheimer's Disease) and cancer. An appropriated diet, a normal lipid profile and physical exercise are important tools to decrease morbidity and mortality related to obesity, hypertension and cardiovascular events. The regular intake of calcium-rich foods and knowing how to prevent calcium loses through gastrointestinal trac must decrease the need for calcium supplements. There is evidence relating Alzheimer's Disease to malnutrition during childhood, low socioeconomic status and altered lipid profile. This article intends to bring forward information on the energetic values of basic food groups and nutrients, including vitamins, in the diet during menopause. The importance of a balanced diet for the prevention of risk factors such as the ones mentioned above is stressed and recommendations for the replacement of pharmacy supplements by natural elements in the diet are made.

Key words: Nutrition, menopause, caloric content, nutrients.

La dieta en la mujer adulta, especialmente en la etapa perimenopáusica, tiene gran importancia, por los cambios metabólicos que suceden de forma fisiológica y los que aparecen debido a los procesos normales de envejecimiento y al cese de la producción de estrógenos. Se asocian cambios importantes en la composición corporal, disminuyendo la masa magra y aumentando la masa grasa y el tejido adiposo abdominal. Al disminuir la masa magra se reducen las necesidades energéticas, lo que traduce en la mayoría de mujeres en un aumento de peso de 3 a 4 Kg o más.

La dieta en la menopausia, cuando no existen complicaciones metabólicas asociadas, se limita a una alimentación equilibrada en función de la edad, la talla, la composición corporal, el clima, entre otros, y sobre todo de la actividad física teniendo en cuenta los parámetros siguientes:

Aporte Energético

Los requerimientos calóricos de las mujeres por encima de los 50 años están determinados de acuerdo al índice metabólico en reposo a la actividad física voluntaria y al efecto térmico de los alimentos. La contribución de la actividad física es variable desde un 10% en personas en cama hasta un 50% en atletas. En promedio las calorías requeridas para

este grupo poblacional se estiman entre 30 y 35 calorías por kilogramo de peso ideal o se pueden calcular en un rango de 1800 a 1900 calorías dependiendo la actividad de la mujer. Teniendo en cuenta lo estimado por el comité FAO/OMS a partir de los 40 años las necesidades de energía disminuyen aproximadamente de un 5 por 100 cada década, si esta circunstancia no se tiene en cuenta, se presenta un riesgo alto de desarrollar obesidad. Ver Tabla 1.

Carbohidratos

Los carbohidratos o glúcidos deben mantenerse en una proporción de 55 a 60 por 100 de aporte energético total. Procurando no pasar del 10% del aporte de los glúcidos en carbohidratos simples o azúcares.

LIPIDOS

La cantidad de lípidos de la dieta será de un 25 a un 30 por 100 de la energía total. Es muy importante tener en cuenta el origen de los lípidos alimentarios restringiendo los de origen animal y/o saturados debido a su poder aterogénico y dando preferencia a las grasas de tipo vegetal mono y poliinsaturadas de cadena larga en una relación 1:2 de saturados: poli y monoinsaturados.

Tabla 1
Contenido calórico de grupo de alimentos y nutrientes que deben ser usados durante la menopausia

| Alimento | Medida | Calorías | Calcio mg | Ácido Fólico mcg | Vitamina B1 mg | Vitamina B12 mcg | Niacina mg | Vitamina B6 mg | Vitamina C mg | Fibra g | Vitamina E mg | Vitamina D mg | Vitamina A ER |
|--------------------------|--------|----------|--------------|------------------------|----------------------|------------------------|---------------|----------------------|---------------------|------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Leches | 240 cc | 135 | 253 | 12 | 0.11 | 0.86 | 0.24 | 0.1 | 2.4 | 0 | 0.72 | 0.0048 | 146.4 |
| Quesos | 30 g | 100 | 182 | 13 | 0.01 | 0.11 | 0.1 | 0.02 | 0 | 0 | 0.216 | 0.0006 | 100 |
| Carnes | 100 g | 150 | 23 | 7 | 0.16 | 0.38 | 4.8 | 0.45 | 1 | 0 | 0.20 | 0.025 | 135 |
| Leguminosas | 100 g | 131 | 128 | 137 | 0.16 | 0 | 0.7 | 0.13 | 1 | 3.7 | 7.35 | - | 1.5 |
| Cereales | 80 g | 90 | 20 | 25 | 0.07 | 0.02 | 0.7 | 0.29 | 2 | 5.2 | 8.25 | 0.0011 | 46 |
| Tubérculos y Plátanos | 80 g | 83 | 12.7 | 14 | 0.06 | 0.04 | 1.0 | 0.22 | 15 | 2.01 | - | - | 548 |
| Grasas y aceites | 5 cc | 45 | 1.36 | 0.1 | 0.01 | 0.01 | 0.07 | - | 1 | - | 2.5 | 0.00032 | - |
| Dulces y postres | 50 g | 150 | 50.9 | 4.5 | 0.07 | 0.1 | 0.49 | 0.25 | 3 | 2.66 | - | 0.005 | - |
| Frutas | 100 g | 50 | 19 | 14 | 0.05 | 0.05 | 0.9 | 0.3 | 43 | 1.1 | 0.72 | - | - |
| Vegetales | 100 g | 45 | 34 | 55 | 0.07 | 0.09 | 0.7 | 0.16 | 34 | 0.9 | 0.27 | - | 2227 |
| Nueces y semillas | 50 g | 300 | 72 | 116 | 0.393 | 0.545 | 8.5 | 0.17 | 0.25 | 5 | - | - | 12 |

Proteínas

El aporte proteico debe ajustarse a las recomendaciones marcadas por la FAO/OMS, entre 12 a 15 por 100 de la energía total de las cuales el 60% debe ser de alto valor biológico.

Agua

En este momento, como en todas las etapas de la vida debe ser una prioridad estar bien hidratados, de 8 a 10 vasos diarios.

Ingesta de nutrientes

La mujer menopáusica está en alto riesgo de desarrollar obesidad, enfermedad cardiovascular, dislipidemias, hipertensión, enfermedad de Alzheimer, gota y cáncer.

Además de los requerimientos calóricos la mujer postmenopáusica debe adecuar en su alimentación otros nutrientes entre los cuales se encuentran vitaminas del complejo B, antioxidantes, vitamina E, las vitaminas C y D, fibra y calcio entre otros.

La incorporación de los nutrientes en una dosis y frecuencia adecuada se refuerza por las propiedades derivadas de estudios serios de investigación en los cuales se les atribuye efectos protectores de eventos cardiovasculares, acción antioxidante, actividad contra el cáncer, la osteoporosis y la enfermedad de Alzheimer

Acido fólico. La importancia del suplemento con ácido fólico en el embarazo para prevenir los defectos del tubo neural está bien definido.

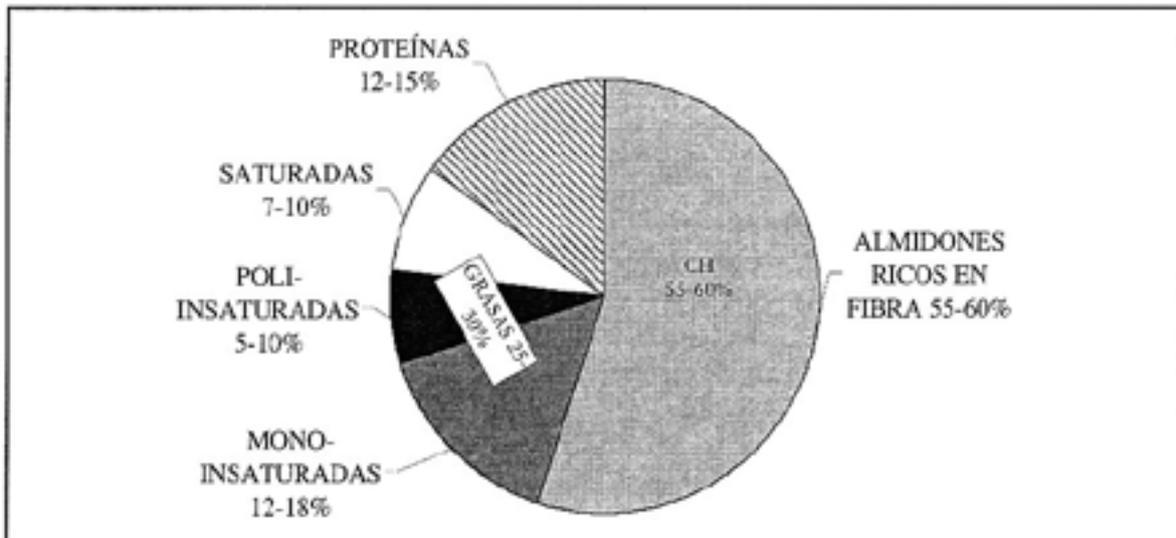
También se conoce el beneficio potencial con respecto a la prevención de la enfermedad cardiaca. La acción parece ser a través del aumento del metabolismo de la homocisteína, la cual a su vez ha sido reconocida como un factor de riesgo para enfermedad arterial coronaria⁵. El estudio de las enfermeras de Boston mostró que después de la corrección para factores de riesgo cardiovascular, las mujeres en el percentil 90 de ingesta de folato y vitamina B₆ tenían un RR 0.55 para ataques cardíacos fatales y no fatales⁶.

También ha sido asociada con la reducción de riesgo de cáncer de colon (RR 0.25) a través de la posible disminución de riesgo de errores en la síntesis de DNA ⁷. (Ver tabla de alimentos ricos en folatos).

Vitaminas B₆ y B₁₂. Son necesarias como cofactores en el metabolismo de la homocisteína. Los adultos tienen el potencial desarrollo de gastritis atrófica con deficiencia de B₁₂ y riesgo de anemia perniciosa.

Vitamina D. Necesaria para la absorción de calcio y mantener la integridad esquelética durante la vida. Es difícil obtener suficiente vitamina D de la dieta. Antes de los 65 años se sintetiza suficiente a través de la exposición al sol. Se ha encontrado hasta un 57% en pacientes hospitalizados, 46% de ellos estaban bajo suplemento de multivitaminas⁸. En mujeres y hombres mayores de 65 años que reciben 700-800 UI de vitamina D mas calcio diario, se han encontrado menos fracturas de cadera y otras no vertebrales⁹.

Figura 1
Requerimiento de macronutrientes en mujeres mayores de 50 años



Vitamina C. Es un antioxidante con múltiples funciones en el organismo. Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que la ingesta de frutas y vegetales ricos en vitamina C disminuyen el riesgo de enfermedad coronaria y cáncer 10.

Un estudio reciente encontró un efecto protector de la vitamina C con respecto a la formación de cataratas 11.

Vitamina E. También actúa como antioxidante en la sangre y los tejidos. Datos del estudio de las enfermeras de Boston muestran que el uso de vitamina E por más de dos años da un RR de 0.59 de eventos coronarios mayores comparados con el no uso, después de ajustar los datos para edad, riesgo coronario y uso de otros antioxidantes 12. Un estudio grande, doble ciego, controlado (estudio Cambridge Heart Antioxidant Study) diseñado para estudiar si dosis altas de vitamina E (400-800 UI) podrían reducir el riesgo de subsiguientes infartos de miocardio y muerte cardiovascular en hombres y mujeres con ECV establecida, mostró una reducción significativa de infarto no fatal del miocardio, usado a altas dosis 13.

Aunque los datos son escasos, se ha relacionado la vitamina E con la suspensión de los fogajes. La dificultad es que tiene que ser usado a grandes dosis con las posibles consecuencias de antagonismo con otras vitaminas liposolubles y el sinergismo con su acción anticoagulante.

Vitamina A y carotenos. Los carotenos son sustancias que le dan el color a alimentos de las plantas. Son antioxidantes y se convierten parcialmente en vitamina A. Se relacionaron tempranamente con la disminución de la enfermedad cardiovascular. Estudios posteriores se han asociado con aumento del riesgo de cáncer. En el estudio de las enfermeras de Boston se relacionaron con una disminución del cáncer de seno cuando se consumían en dosis bajas 14. Su consumo en exceso se ha relacionado con un aumento de fracturas de cadera en un estudio sueco 15.

Peso y riesgo cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en las mujeres. En la menopausia y en el envejecimiento se aumentan los riesgos para desarrollar obesidad, dislipidemias, enfermedad cardiovascular, ECV. También la osteoporosis y enfermedad cognitiva y demencia incluida la enfermedad de Alzheimer, están incrementadas ya sea por el drástico descenso de la producción de estrógenos o por fenómenos relacionados con el proceso normal de envejecimiento (apoptosis celular).

La obesidad está relacionada en forma contundente con la ECV y la dislipidemia, coleditiasis, accidentes cerebrovasculares, hipertensión arterial, apnea del sueño y disfunción pulmonar, problemas articulares, artritis gotosa algunos tipos

de cáncer (mama, ovario, endometrio, próstata), dificultades sociales y psicológicas, también puede estarlo con la resistencia a la insulina y concomitantemente con el hiperandrogenismo.

| DIAGNÓSTICO DEL ESTADO NUTRICIONAL | |
|------------------------------------|---|
| a) Índice de masa corporal: | IMC= peso en kg/talla en m ² |
| b) Porcentaje de peso: | peso actual / peso ideal x 100 |
| c) Porcentaje de grasa corporal | |

Figura 2
Dieta y protección contra enfermedad cardiovascular*. Requerimientos diarios

| | |
|--------------|------------------------------------|
| Vitamina A | 1000 µg |
| Vitamina B6 | 1.6 mg |
| Vitamina B12 | 2.4 mcg |
| Vitamina C | 60 mg |
| Vitamina E | 10 mg |
| Vitamina D | 5 µg |
| Ácido fólico | 200 µg |
| Calcio | 1000 mg con TRH 1500 mg sin TRH |
| Selenio | 55 µg |
| Fibra | 20-30 g |

* Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences National Research Council.

El diagnóstico del estado nutricional y por tanto de la obesidad puede hacerse por diferentes métodos. El más fino y preciso es el porcentaje de grasa corporal. Un marcador poblacional está determinado por el índice de masa corporal (IMC), al igual en porcentaje de aumento de peso sobre el peso ideal. En el caso del hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina, la relación cintura / cadera mayor de 0,86 es un índice marcador importante.

La reducción de peso, el reordenamiento lipídico con dieta, ejercicio y terapia de estrógenos con un estudio previo e individual, son pilares para la disminución del riesgo cardiovascular y de muchas patologías asociadas a la obesidad.

La inclusión de grasas insaturadas (aceites de oliva y canola, nueces y grasas omega 3) y la suspensión de grasas sa-

turadas con mayor énfasis en las hidrogenadas, son medidas nutricionales que deben tenerse en cuenta.

El consumo de una dieta variada que incluya frutas, vegetales, pescado, con bajo contenido de ácidos grasos saturados, y rico en ácidos grasos insaturados con un moderado consumo de azúcar y sal, alta en fibra y suficiente en agua, se considera una dieta saludable.

Numerosos estudios, la mayoría de ellos ya un poco viejos (20-30 años) han establecido de forma clara que el aumento de grasas poliinsaturadas en la dieta, aún con aumento del total de grasas en la dieta, está relacionado con una disminución del riesgo cardiovascular. Más recientemente el Lyon Heart Study valora cuidadosamente lo que se ha llamado la dieta mediterránea, llamada así porque refleja el tipo de dieta que se consume en el sur del mediterráneo, especialmente en Grecia, donde se conoce un bajo riesgo de enfermedad cardíaca, y que consiste en frutas, vegetales y granos, algunos quesos, cantidades restringidas de carne, mantequilla y crema. Enriquecida con ácidos grasos omega-3, que se encuentra en el salmón, arenque y aceites de pescado. En este estudio se incluyeron pacientes con enfermedad coronaria. Los resultados de la intervención dieta pura en la enfermedad coronaria mostraron una protección marcada de eventos coronarios, muertes coronaria e infartos no fatales, con una reducción del 70% o mayor, en el grupo experimental 16.

Al relacionar la obesidad con la hipertensión arterial, HTA, aunque hay factores genéticos y ambientales contribuyentes, la disminución de peso, la reducción de la sal y de nuevo, el reordenamiento de los lípidos y el ejercicio son medidas coadyuvantes que disminuyen la necesidad o al menos, la dosis, de terapia farmacológica 20.

Dieta e hipertensión

En un estudio reciente controlado, de patrones de dieta y presión sanguínea (Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), se diseñó una dieta rica en frutas y vegetales y a otro grupo se le agregaron productos lácteos de contenido bajo en grasa. Al final los datos de reducción de, tanto la presión diastólica como la sistólica en ambos grupos, fueron altamente significantes 17-18. Los resultados de este estudio son compatibles con otros estudios en los cuales los componentes de la dieta, posiblemente relacionados con el contenido mineral, entre ellos, el potasio de las frutas y vegetales y no la disminución del colesterol, son los elementos involucrados en la regulación de la presión arterial.

El calcio en la dieta

La ingesta de calcio a través de la vida es un factor decisivo para la cantidad de la masa ósea final. La reserva de masa

ósea hasta los 35 años puede determinar la presencia o no de osteopenia y osteoporosis en la edad mayor. En la época perimenopáusica la masa ósea final se hace más importante. Después de los 65 años la incorporación de la vitamina D es casi imperativa, debido a la disfunción de absorción de calcio por el intestino. Los requerimientos de calcio en la mujer posmenopáusica son 1000 mg/día si toma concomitantemente TRH o 1500 mg/día si no lo hace. Además de la ingesta adecuada, se deben tomar medidas para que el calcio no se pierda en mayor proporción, como evitar el exceso de café, demasiadas proteínas en la dieta, evitar los fitatos en las harinas de cereales, buscar el sol y hacer ejercicio.

El componente de calcio en los alimentos, se encuentra principalmente en los lácteos y sus derivados, especialmente el yogur y en las verduras de hojas verdes cocidas como la espinaca, acelga, y brócoli principalmente. Para evitar el sobrepeso por el contenido de grasa en los lácteos y sus derivados, éstos se pueden consumir descremados sin que pierdan su contenido de calcio.

Figura 3
Fuentes de grasa en la dieta

| Insaturadas | Saturadas |
|------------------|--|
| Aceite de Canola | * Mantequilla |
| Aceite de Oliva | * Cremas y helados fabricados con grasas saturadas |
| Nueces | * Aceites hidrogenados |
| Grasa de pescado | * Carnes grasas, tocineta |
| | * Carnes frías altas en grasa |
| | * Piel grasosa de animales |
| | * Aceite de palma de coco |
| | * Mayonesa fabricada con grasas saturadas e hidrogenadas |
| | * Alimentos fritos |

Aunque es muy difícil obtener los requerimientos de calcio en la dieta, una dieta adecuada puede reducir la necesidad de suplementos de calcio.

De todas maneras la forma ideal y lógica de disminuir el riesgo de osteoporosis en la menopausia, desde el punto de vista nutricional, es una dieta adecuada, rica en calcio desde

la vida intrauterina a través de la madre, en el recién nacido, la infancia, la niñez y la adolescencia, combinada con una vida activa y asoleada

Enfermedad de Alzheimer

En la enfermedad de Alzheimer, la epidemia del siglo XXI, la nutrición también tiene participación importante de una manera indirecta disminuyendo el riesgo de ECV y por lo tanto isquemia cerebral.

Aunque es muy difícil obtener los requerimientos de calcio en la dieta, una dieta adecuada puede reducir la necesidad de suplementos de calcio. De todas maneras la forma ideal y lógica de disminuir el riesgo de osteoporosis en la menopausia, desde el punto de vista nutricional, es una dieta adecuada, rica en calcio desde la vida intrauterina a través de la madre, en el recién nacido, la infancia, la niñez y la adolescencia, combinada con una vida activa y asoleada

Figura 4
Estrategias para retardar
el envejecimiento cerebral y reducir
la expresión de la enfermedad
de Alzheimer

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| Prevención de la ECV a través de: | |
| Consumo de Antioxidante, | |
| Peso adecuado | |
| Evitar o reducir la homocisteína | |
| Vitamina E | 800 IU/día |
| Vitamina D | 2000 IU/día |
| ¿Subir el nivel socio-económico? | |

Hay informes contradictorios sobre la acción de la disminución de colesterol que algunos lo colocan como agravante (epidemiólogos) o benéficos (estudios clínicos recientes) 19-20.

Finalmente, la acción protectora de los nutrientes, sobre todo los componentes activos de los fitoestrógenos principalmente la soya, ha sido propuesta para cánceres de colon y próstata mama y útero.

En bioensayos tumorales, la genisteína y la proteína de soya conteniendo isoflavonas, inhiben el crecimiento de células cancerosas o metástasis de melanoma, próstata y vejiga 3-4.

Referencias

1. Barrera P. Nutrición y menopausia: enfoque. Rev Col Menop 1998; 4: 7-15.
2. Onatra W. Lipoproteínas, obesidad y riesgo cardiovascular. Rev Col Menop 1997; 3: 17-19.
3. Greenwood S. Vitamins and multivitamins: what the benefits? Menopause Management 1999; 8: 16.
4. Lee-Jane W. Phytoestrogens and healthy aging in knowledge. A workshop report. Menopause 2001; 8: 157-170.
5. Stein JH, McBride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease. Arch Int Med 1998; 158: 1301-6.
6. Rimm EB, Willet WC, Hu FB et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. JAMA 1998; 279: 359-64.
7. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA et al. Multivitamin use, folate and colon cancer in women in the Nurse's Health Study. Ann Intern Med 1998; 129: 517-24.
8. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. N Engl J Med 1998; 338: 777-83.
9. Chapuy MC, Ariot ME, Duboeuf et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women N Engl J Med 1992; 327: 1637-42.
10. Simon JA, Hudes ES, Browner WS. Serum ascorbic acid and cardiovascular disease prevalence in US adult. Epidemiology 1998; 9: 316-21.
11. Jauques PF, Taylor A, Hankinson SE., et al. Long-term vitamin A supplement use and prevalence of early age-related lens opacities. Am J Clin Nutr 1997; 66: 911-16.
12. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. N Engl J Med 1993; 328: 144-9.
13. Stephens NG, Parson A, Achorfield PM, et al. Randomized controlled trial of Vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). Lancet 1996; 347: 781-6.
14. Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective study of the intake of vitamins C, E and A and the risk of breast cancer. N Engl J Med 1993; 329: 234-40.
15. Melbus H, Michaelsson K, Kindmark A, et al. Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral

Tabla 2
 Tabla de contenido de calcio en los alimentos.
 Requerimiento 1000 mg con TRH; / 1500 mg/día sin TRH

| ALIMENTO | 100G | MEDIDA | PORCIÓN PESO | PORCIÓN CONTEN (mg) |
|--|------|--------------|--------------|---------------------|
| LECHE Y DERIVADOS | | | | |
| Leche entera líquida | 115 | 1 vaso | 210cc | 276 |
| Leche baja en grasas | 146 | 1 vaso | 240cc | 352 |
| Leche en polvo entera | 940 | 3 cucharadas | 30g | 282 |
| Leche en polvo descr | 1200 | 3 cucharadas | 30g | 360 |
| Leche condensada | 270 | 1 vaso | 240cc | 648 |
| Leche achocolatada | 112 | 1 vaso | 240cc | 288 |
| Kumis | 106 | 1 vaso | 240cc | 258 |
| Yogur | 111 | 1 vaso | 240cc | 266 |
| Yogur descremado | 183 | 1 vaso | 240cc | 439 |
| Yogur con fruta | 152 | 1 vaso | 240cc | 364 |
| QUESOS | | | | |
| Queso americano | 616 | 1 onza | 30g | 185 |
| Queso mozzarella | 517 | 1 onza | 30g | 155 |
| Queso parmesano | 1376 | 1 onza | 30g | 413 |
| Queso campesino | 690 | 1 onza | 30g | 227 |
| Queso duro | 800 | 1 onza | 30g | 264 |
| COMIDA DE MAR | | | | |
| Almejas cocidas | 92 | 1/5 libra | 100g | 92 |
| Camarón crudo | 52 | 1/5 libra | 100g | 52 |
| Pulpo | 53 | 1/5 libra | 100g | 53 |
| Trucha arco iris | 86 | 1/5 libra | 100g | 86 |
| Sardinas | 382 | 1/5 libra | 100g | 382 |
| LEGUMINOSAS Y MEZCLAS VEGETALES | | | | |
| Frijol blanco | 73 | 1 taza | 100g | 73 |
| Soya cocida | 102 | 1 taza | 100g | 102 |
| Harina de soya | 206 | 1/2 pocillo | 50g | 103 |
| Tofú | 105 | 1 onza | 30g | 33 |
| Bienestarina | 512 | 1 onza | 30g | 153 |
| Colombiarina | 130 | 1 onza | 30g | 39 |
| NUECES Y SEMILLAS | | | | |
| Almendras | 234 | 5 cucharadas | 50g | 117 |
| Nueces del Brasil | 176 | 5 cucharadas | 50g | 88 |
| Ajonjolí | 984 | 5 cucharadas | 50g | 494 |
| VERDURAS | | | | |
| Espinaca cocida | 136 | 1 taza | 100g | 136 |
| Brócoli cocido | 114 | 1 taza | 100g | 114 |

| ALIMENTO | 100G | MEDIDA | PORCIÓN PESO | PORCIÓN CONTEN (mg) |
|-------------------------|------|---------------|--------------|---------------------|
| CEREALES | | | | |
| All bran | 81 | 1/2 pocillo | 30g | 24,3 |
| Pan de queso | 214 | 1 tajada | 22g | 47 |
| DULCES Y POSTRES | | | | |
| Chocolatina | 228 | 1 barra | 30g | 68,4 |
| Helado | 149 | 1/2 pocillo | 90g | 134 |
| Manjar blanco | 190 | 1 cucharadita | 30g | 57 |

Tabla 3
Contenido de ácido fólico en los alimentos (μ). Requerimiento 400 μ /día

| ALIMENTO | 100G | MEDIDA | PORCIÓN PESO | PORCIÓN CONTEN |
|--------------------------|-----------|-------------|--------------|----------------|
| CARNES | | | | |
| Hígado de vaca cocido | 220 | 1/5 libra | 100g | 220 |
| Riñón cocido | 98 | 1/5 libra | 100g | 98 |
| Hígado de pollo cocido | 770 | 1/5 libra | 100g | 154 |
| Yema de huevo | 152 | 1 unidad | 17g | 25,8 |
| Visceras de pollo | 1/5 libra | 100g | 376 | |
| LEGUMINOSAS | | | | |
| Arveja cocida | 65 | 1 pocillo | 100g | 65 |
| Fríjol blanco cocido | 137 | 1 pocillo | 100g | 137 |
| Fríjol cabeza negra | 208 | 1 pocillo | 100g | 208 |
| Fríjol | 130 | 1 pocillo | 100g | 130 |
| Garbanzo | 172 | 1 pocillo | 100g | 172 |
| Lenteja | 181 | 1 pocillo | 100g | 181 |
| Harina de soya | 410 | 1 onza | 30g | 123 |
| VERDURAS | | | | |
| Alcachofa | 74 | 1 unidad | 100g | 74 |
| Brócoli cocido | 68 | 1 pocillo | 100g | 68 |
| Coliflor cocida | 51 | 1 pocillo | 100g | 51 |
| Espinaca cocida | 146 | 1 pocillo | 100g | 146 |
| Espárragos cocidos | 98 | 4 unidades | 50g | 49 |
| CEREALES Y NUECES | | | | |
| All bran | 353 | 1/2 pocillo | 30g | 106 |
| Corn Flakes | 353 | 1/2 pocillo | 30g | 106 |
| Choco crispis | 353 | 1/2 pocillo | 30g | 106 |
| Maní | 145 | 1/2 pocillo | 50g | 73 |
| Soya tostada | 226 | 1/2 pocillo | 50g | 113 |

Tabla 4
 Contenido de vitamina C en los alimentos. Requerimiento 60 mg/día

| ALIMENTO | 100G | MEDIDA | PORCIÓN PESO | PORCIÓN CONTEN (mg) |
|-----------------|------|------------|--------------|---------------------|
| VERDURAS | | | | |
| Brócoli | 63 | 1 pocillo | 100g | 63 |
| Coliflor | 55 | 1 pocillo | 100g | 55 |
| Pimentón | 190 | 1 pocillo | 100g | 190 |
| Repollo | 47 | 1 pocillo | 100g | 47 |
| FRUTAS | | | | |
| Guayaba blanca | 240 | 2 unidades | 100g | 240 |
| Curuba | 70 | 2 unidades | 100g | 70 |
| Fresa | 60 | 1 pocillo | 100g | 60 |
| Guayaba rosada | 184 | 2 unidades | 100g | 184 |
| Naranja | 53 | 1 unidad | 100g | 53 |
| Papaya | 62 | 1 porción | 100g | 62 |
| Marañón | 200 | 3 unidades | 100g | 200 |

density and increase of hip fractures. *Ann Intern Med* 1998; 129: 770-8.

16. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-9.

17. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.

18. Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, et al. Effects of blood lipids of a blood pressure-lowering diet: The Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) trial. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 80-9.

19. 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.

20. Kipivelto 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.

Tabla 5
 Contenido de RIBOFLAVINA en los alimentos. Requerimiento 2.4 μ /día

| ALIMENTO | 100G | MEDIDA | PORCIÓN PESO | PORCIÓN CONTEN (μg) |
|--------------------------|------|--------------|--------------|---------------------|
| LECHE Y DERIVADOS | | | | |
| Leche líquida | 0.16 | 1 vaso | 240cc | 0.38 |
| Queso americano | 0.35 | 1 onza | 30g | 0.10 |
| Queso duro | 0.50 | 1 onza | 30g | 0.15 |
| Queso semiblando | 0.40 | 1 onza | 30g | 0.12 |
| Yogur | 0.20 | 1 vaso | 240cc | 0.48 |
| CARNES | | | | |
| Carnes cocidas | 0.26 | 1/5 libra | 100g | 0.26 |
| Pajarilla cocida | 0.30 | 1/5 libra | 100g | 0.30 |
| Corazón cocido | 1.54 | 1/5 libra | 100g | 1.54 |
| Hígado cocido | 4.14 | 1/5 libra | 100g | 4.14 |
| Riñón | 4.06 | 1/5 libra | 100g | 4.06 |
| Carne de cerdo | 0.36 | 1/5 libra | 100g | 0.36 |
| Almeja | 0.43 | 1/5 libra | 100g | 0.43 |
| Huevo de codorniz | 0.79 | 5 unidades | 46g | 0.36 |
| LEGUMINOSAS | | | | |
| Arveja madura | 0.29 | 1 pocillo | 100g | 0.29 |
| Soya cocida | 0.29 | 1/2 pocillo | 50g | 0.15 |
| Bienestarina | 0.50 | 1 onza | 30g | 0.15 |
| Colombiarina | 1.20 | 1 onza | 30g | 0.36 |
| NUECES Y SEMILLAS | | | | |
| Almendras | 0.99 | 5 cucharadas | 50g | 0.49 |
| Pistachos | 0.25 | 5 cucharadas | 50g | 0.12 |
| VERDURAS | | | | |
| Brócoli cocido | 0.21 | 1 pocillo | 100g | 0.21 |
| Espinaca cocida | 0.24 | 1 pocillo | 100g | 0.24 |
| Champiñones | 0.30 | 6 unidades | 100g | 0.30 |
| FRUTAS | | | | |
| Anón | 0.17 | 1 unidad | 100g | 0.17 |
| Maracuyá | 0.17 | 1 unidad med | 100g | 0.17 |
| CEREALES | | | | |
| All bran | 1.50 | 1/2 pocillo | 30g | 0.45 |
| Corn flakes | 1.50 | 1/2 pocillo | 30g | 0.45 |
| Chococrispie | 1.50 | 1/2 pocillo | 30g | 0.45 |
| Pan de dulce | 0.34 | 1 unidad | 30g | 0.10 |
| Pan de queso | 0.30 | 1 unidad | 30g | 0.09 |
| TUBÉRCULOS | | | | |
| Puré de papa | 0.11 | 1/2 pocillo | 100g | 0.11 |
| DULCES Y POSTRES | | | | |
| Chocolatina | 0.34 | 1 unidad | 50g | 0.17 |
| Ciruelas pasas | 0.16 | 5 unidades | 42g | 0.06 |
| Helados | 0.25 | 1/2 pocillo | 100g | 0.25 |

Tabla 6
 Contenido de NIACINA en los alimentos (mg). Requerimiento 19 mg/día

| ALIMENTO | 100G | MEDIDA | PORCIÓN PESO | PORCIÓN CONTEN (mg) |
|--------------------------|------|--------------|--------------|---------------------|
| CARNES | | | | |
| Carne cocida | 4.2 | 1/5 libra | 100g | 4.2 |
| Carne molida cocida | 5.5 | 1/5 libra | 100g | 5.5 |
| Pajarilla | 5.6 | 1/5 libra | 100g | 5.6 |
| Corazón cocido | 4.1 | 1/5 libra | 100g | 4.1 |
| Hígado cocido | 14.4 | 1/5 libra | 100g | 14.4 |
| Riñón cocido | 6.0 | 1/5 libra | 100g | 6.0 |
| Carne de cerdo | 6.9 | 1/5 libra | 100g | 6.9 |
| Pechuga pollo | 12.7 | 1 unidad | 100g | 12.7 |
| Salmón | 7.9 | 1/5 libra | 100g | 7.9 |
| LEGUMINOSAS | | | | |
| Lentejas cocidas | 1.1 | 1 pocillo | 100g | 1.1 |
| Bienestarina | 9.7 | 1 onza | 30g | 2.91 |
| Colombiarina | 14.2 | 1 onza | 30g | 4.2 |
| NUECES Y SEMILLAS | | | | |
| Almendras | 3.5 | 5 cucharadas | 50g | 1.75 |
| Maní con sal | 13.5 | 5 cucharadas | 50g | 6.75 |
| Semillas de girasol | 7.0 | 5 cucharadas | 50g | 3.5 |
| VERDURAS | | | | |
| Champiñones cocidos | 4.5 | 6 unidades | 100g | 4.5 |
| Maíz tierno cocido | 1.6 | 1 pocillo | 100g | 1.6 |
| FRUTAS | | | | |
| Borojó | 2.3 | 2 cucharadas | 20g | 0.46 |
| Curuba | 2.5 | 2 unidades | 100g | 2.5 |
| Guayaba rosada | 1.2 | 2 unidades | 100g | 1.2 |
| Granadilla | 2.1 | 1 unidad | 100g | 2.1 |
| Lulo | 1.5 | 1 unidad | 100g | 1.5 |
| Tamarindo | 2.5 | 2 cucharadas | 20g | 0.5 |
| Tomate de árbol | 1.1 | 1 unidad | 100g | 1.1 |
| Uchuvas | 2.8 | 15 unidades | 50g | 1.4 |
| CEREALES | | | | |
| Arroz integral | 1.4 | 1 pocillo | 100g | 1.4 |
| All bran | 17.6 | 1/2 pocillo | 30g | 5.28 |
| Corn flakes | 17.6 | 1/2 pocillo | 30g | 5.28 |
| Chococrispic | 17.6 | 1/2 pocillo | 30g | 5.28 |
| Granola | 1.8 | 1/2 pocillo | 30g | 0.58 |
| Pan de dulce | 1.9 | 1 unidad | 30g | 0.57 |
| Pan integral | 1.9 | 1 unidad | 30g | 0.57 |
| Salvado de trigo | 31.7 | 1 onza | 30g | 9.7 |

| ALIMENTO | 100G | MEDIDA | PORCIÓN PESO | PORCIÓN CONTEN (mg) |
|--------------------|------|---------------|--------------|---------------------|
| TUBÉRCULOS | | | | |
| Arracacha amarilla | 4.8 | 1 unidad med | 100g | 4-8 |
| Papa cocida | 1.16 | 1 unidad | 100g | 1.16 |
| Papa criolla | 2.5 | 3 unidades | 100g | 2.5 |
| Puré de papa | 6.0 | 1/2 pocillo | 100g | 6.0 |
| BEBIDAS | | | | |
| Café | 28.2 | 1 cucharadita | 5g | 1.41 |
| Té instantáneo | 12.6 | 1 cucharadita | 5g | 0.63 |

Tabla 7
Contenido de VITAMINA B6 (mg) en los alimentos. Requerimiento 1.5 mg/día

| ALIMENTO | 100G | MEDIDA | PORCIÓN PESO | PORCIÓN CONTEN (mg) |
|--------------------------|------|--------------|--------------|---------------------|
| LECHE Y DERIVADOS | | | | |
| Leche en polvo íntegra | 0.30 | 1 onza | 30g | 0.09 |
| Suero de leche en polvo | 0.58 | 1 onza | 30g | 0.17 |
| CARNES | | | | |
| Carne de res cocida | 0.38 | 1/5 libra | 100g | 0.38 |
| Carne molida cocida | 0.26 | 1/5 libra | 100g | 0.26 |
| Corazón cocido | 0.21 | 1/5 libra | 100g | 0.21 |
| Hígado | 1.43 | 1/5 libra | 100g | 1.43 |
| Riñón cocido | 0.52 | 1/5 libra | 100g | 0.52 |
| Carne de cerdo | 0.45 | 1/5 libra | 100g | 0.45 |
| Merluza cocida | 0.35 | 1/5 libra | 100g | 0.35 |
| Salmón | 0.82 | 1/5 libra | 100g | 0.82 |
| LEGUMINOSAS | | | | |
| Arveja cocida | 0.22 | 1 pocillo | 100g | 0.22 |
| Lentejas cocidas | 0.18 | 1 pocillo | 100g | 0.18 |
| Soya cocida | 0.23 | 1 pocillo | 100g | 0.23 |
| Harina de soya | 0.52 | 1 pocillo | 50g | 0.26 |
| NUECES Y SEMILLAS | | | | |
| Maní con sal | 0.26 | 5 cucharadas | 50g | 0.13 |
| Nueces del Brasil | 0.25 | 5 cucharadas | 50g | 0.12 |
| VERDURAS | | | | |
| Brócoli cocido | 0.20 | 1 pocillo | 100g | 0.20 |
| Coliflor | 0.20 | 1 pocillo | 100g | 0.20 |
| Espinaca cocida | 0.24 | 1 pocillo | 100g | 0.12 |
| Zanahoria cruda | 0.15 | 1 unidad med | 100g | 0.15 |
| FRUTAS | | | | |
| Aguacate | 0.28 | 1 porción | 50g | 0.14 |
| Anón | 0.20 | 1 unidad med | 100g | 0.20 |
| Banano | 0.58 | 1 unidad peq | 100g | 0.58 |

Tabla 8
 Contenido de TIAMINA en los alimentos(mg). Requerimiento 1.5 mg/día

| ALIMENTO | 100G | MEDIDA | PORCIÓN PESO | PORCIÓN CONTEN (mg) |
|------------------------------|------|--------------|--------------|---------------------|
| LECHE Y DERIVADOS | | | | |
| Leche en polvo | 0,26 | 3 cucharadas | 30g | 0,07 |
| Leche en polvo descremada | 0.30 | 3 cucharadas | 30g | 0.09 |
| CARNES | | | | |
| Carne Molida cocida de res | 0. | 1/5 libra | 100g | 0.31 |
| Pajarilla cocida | 0.30 | 1/5 libra | 100g | 0.30 |
| Hígado cocido | 0.21 | 1/5 libra | 100g | 0.21 |
| Carne de cerdo cocida | 0.69 | 1/5 libra | 100g | 0.69 |
| Salmón | 0.23 | 1/5 libra | 100g | 0.23 |
| Trucha | 0.35 | 1/5 libra | 100g | 0.35 |
| Jamón | 0.89 | 1 tajada | 30g | 0.26 |
| Salchicha res y cerdo | 0.36 | 1 unidad | 45g | 0.16 |
| Yema de huevo | 0.25 | 1 unidad | 7g | 0.04 |
| Huevo codorniz | 0.79 | 5 unidades | 46g | 0.36 |
| LEGUMINOSAS | | | | |
| Arveja tierna | 0.26 | 1 pocillo | 100g | 0.26 |
| Frijol verde | 0.39 | 1 pocillo | 100g | 0.39 |
| Frijol | 0.16 | 1 pocillo | 100g | 0.16 |
| Lenteja cocida | 0.17 | 1 pocillo | 100g | 0.17 |
| Bienestarina | 1.99 | 1 onza | 30g | 0.59 |
| Colombiarina | 1.02 | 1 onza | 30g | 0.30 |
| NUECES Y SEMILLAS | | | | |
| Maní | 0.44 | 5 cucharadas | 50g | 0.22 |
| Nueces del Brasil | 1.00 | 5 cucharadas | 50g | 0.50 |
| VERDURAS | | | | |
| Maíz tierno cocido | 0.22 | 1 pocillo | 100g | 0.22 |
| FRUTAS | | | | |
| Mandarina | 0.11 | 1 unidad med | 100g | 0.11 |
| CEREALES | | | | |
| Cuchuco de trigo | 0.98 | 2 cucharadas | 10g | 0.09 |
| All bran | 1.30 | 1/2 pocillo | 30g | 0.39 |
| Corn flakes | 1.30 | 1/2 pocillo | 30g | 0.39 |
| Choco crispies | 1.30 | 1/2 pocillo | 30g | 0.39 |
| TUBÉRCULOS Y PLÁTANOS | | | | |
| Papa cocida | 0.11 | 1 unidad | 100g | 0.11 |
| Puré de papa | 0.67 | 1/2 pocillo | 100g | 0.67 |
| DULCES Y POSTRES | | | | |
| Chocolatina con maní | 0.25 | 1 unidad | 50g | 0.12 |
| BEBIDAS | | | | |
| Pony malta | 0.38 | 1 botella | 350 cc | 1.33 |

Tabla 9
 Contenido de ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 en los alimentos (g)

| ALIMENTO | ECOSAPENTAENOICO (g) | DOCOHEXENOICO (g) |
|-----------------------|----------------------|-------------------|
| Almejas | 0.1 | 0.1 |
| Anchoas | 0.5 | 0.9 |
| Atún | 0.2 | 0.7 |
| Atún en lata | 0.2 | 0.7 |
| Calamares y similares | 0.1 | 0.3 |
| Cangrejo | 0.2 | 0.1 |
| Congrio | 0.1 | 0.1 |
| Langosta | 0.1 | TR |
| Langostinos | 0.1 | 0.1 |
| Lenguado | TR | 0.1 |
| Mejillones | 0.1 | 0.1 |
| Merluza | 0.1 | 0.1 |
| Mero | TR | 0.2 |
| Ostras | 0.3 | 0.2 |
| Pulpo | 0.1 | 0.3 |
| Salmón | 0.5 | 0.6 |
| Salmoneta | 0.3 | 0.1 |
| Trucha | 0.2 | 0.6 |

Tabla 10
 Contenido de VITAMINA E en los alimentos mg/100.
 Requerimiento 15-20 mg
 (20 mg = 30 UI)

| ALIMENTO | 100G | MEDIDA | PORCIÓN PESO | PORCIÓN CONTEN (mg) |
|------------------------|-------|-------------|--------------|---------------------|
| Aceite germen de trigo | 15 ml | 1 cucharada | 5cc | 34.6 |
| Aceite de maíz | 15 ml | 1 cucharada | 5cc | 14 |
| Aceite de Soya | 15 ml | 1 cucharada | 5cc | 14 |
| Aceite de girasol | 15ml | 1 cucharada | 5cc | 9 |
| Aceite de oliva | 15 ml | 1 cucharada | 5cc | 2 |
| Aguacate ** | | 1 porción | 4 | |
| Mantequilla | 15 ml | 1 cucharada | 5cc | 1.6 |
| Aceite de canola | 160 | 1cucharada | 5cc | 8 |
| Aceite de maíz | 240 | 1 cucharada | 5 cc | 12 |
| Col rizada | 7 | 1 pocillo | 100g | 7 |
| Germen de trigo | 13.3 | 1 onza | 30g | 4 |
| Espinaca cocida | 4 | 1 pocillo | 100g | 4 |
| Soya en grano | 12 | 1/2 pocillo | 42g | 5 |

Tabla 11
 Contenido de VITAMINA A en algunos alimentos (Unidades/100 g)

| ALIMENTO | 100G | MEDIDA | PORCIÓN PESO | PORCIÓN CONTEN (U/100 g) |
|--|--------|--------------|-----------------|-----------------------------|
| LECHE Y DERIVADOS | | | | |
| Leche descremada | 205 | 1 pocillo | 240g | 492 |
| Leche entera en polvo | 1200 | 3 cucharadas | 30g | 363 |
| Queso duro | 1600 | 1 onza | 30g | 420 |
| CARNES | | | | |
| Hígado cocido | 36.105 | 1/5 libra | 100g | 36105 |
| Riñón cocido | 1.241 | 1/5 libra | 100g | 1241 |
| Pollo cocido | 348 | 1/5 libra | 100g | 348 |
| Hígado de pollo | 16.375 | 1 unidad | 20g | 3275* |
| Corvina | 3.787 | 1/5 libra | 100g | 3787 |
| Huevo frito | 622 | 1 unidad | 50g | 311 |
| LEGUMINOSAS | | | | |
| Arvejas cocidas | 597 | 1 pocillo | 100g | 597 |
| Bienestarina | 2000 | 1 onza | 30g | 600 |
| Colombiarina | 5600 | 1 onza | 30g | 1680 |
| VERDURAS | | | | |
| Acelga cocida | 3139 | 1 pocillo | 50g | 1561 |
| Ahuyama cocida | 4.005 | 1 porción | 100 | 4005 |
| Brócoli cocido | 1.409 | 1 pocillo | 100g | 1409 |
| Col cocida | 7.400 | 1 pocillo | 50g | 3700 |
| Espinaca cocida | 8.190 | 1 pocillo | 50g | 4095 |
| Lechuga romana | 2.600 | | | |
| Pimentón rojo y verde crudo | 5.700 | | | |
| Zanahoria cruda | 7.000 | | | |
| Chontaduro | 7.300 | | | |
| Pulpa de mango | 3.894 | | | |
| Pulpa de melón redondo | 3.224 | | | |
| Batata horneada con cáscara | 21.822 | | | |
| Batata cocida sin cáscara | 17.054 | | | |
| All bran, corn flakes, choco crispis, rice crispis y zucaritas | 4.409 | | | |

Tabla 12
 Contenido de FIBRA en algunos alimentos. Requerimiento 20-30 gr/día

| ALIMENTO | 100G | MEDIDA | PORCIÓN PESO | PORCIÓN CONTEN (g) |
|--------------------|------|--------------|--------------|--------------------|
| All bran | 43 | 1 onza | 30g | 12.9 |
| FRUTAS | | | | |
| Manzana | 2.8 | 1 unidad | 100g | 2.8 |
| Pera | 2.9 | 1 unidad | 100g | 2.9 |
| Mora | 4.1 | 20 unidades | 100g | 4.1 |
| Uchuvas | 2.8 | 15 unidades | 50g | 1.4 |
| Melocotón | 2.0 | 1 unidad med | 100g | 2.0 |
| Salvado de trigo | 7.5 | 1 onza | 30g | 2.2 |
| Frijoles | 2.8 | 1 **** | 100g | 2.8 |
| Lentejas | 2.8 | 1 **** | 100g | 2.8 |
| Harina de soya | 4.3 | 1 onza | 30g | 1.2 |
| Harina integral | 10.0 | 1 onza | 30g | 3.0 |
| Pan de centeno | 13.0 | 1 tajada | 22g | 2.8 |
| Pan integral | 9.0 | 1 tajada | 22g | 1.9 |
| Espinacas | 6.0 | 1/2 pocillo | 100g | 6.0 |
| Col de Bruselas | 3.0 | 1/2 pocillo | 65g | 1.9 |
| Zanahoria | 3.0 | 1 unidad | 100g | 3.0 |
| Zumo de tomate | 3.0 | 1/2 pocillo | 100g | 3.0 |
| Garbanzos | 6.0 | 1 pocillo | 100g | 6.0 |
| Soya | 5.0 | 1/2 pocillo | 90 | 4.5 |
| Frijol | 6.0 | 1 pocillo | 100g | 6.0 |
| Ciruelas secas | 16 | 5 cucharadas | 50g | 8.0 |
| Coco | 14 | 5 cucharadas | 50g | 7.0 |
| Frambuesa | 6 | 1 pocillo | 123g | 7.3 |
| Higos | 19 | 1 unidad | 100g | 19.0 |
| Mora | 9 | 1/2 pocillo | 70g | 6.3 |
| Plátano | 3 | 1 unidad | 100g | 3 |
| Uva | 7 | 1/2 pocillo | 50g | 3.5 |
| Almendras | 17 | 5 cucharadas | 50g | 8.5 |
| Avellanas | 15 | 5 cucharadas | 50g | 7.5 |
| Maní | 26 | 5 cucharadas | 50g | 13 |
| Semilla de girasol | 20 | 5 cucharadas | 50g | 10 |
| Nueces del Brasil | 15 | 5 cucharadas | 50g | 7.5 |

Tabla 13
 Contenido de vitamina D en algunos alimentos

| ALIMENTO | 100G | MEDIDA | PORCIÓN PESO | PORCIÓN CONTEN |
|----------------------------|-------------|---------------|---------------------|-----------------------|
| Corn flakes | 0,0028 | 1/2 pocillo | 30g | 0,00084 |
| Pan croisant | 0,002 | 1 unidad | 100g | 0,002 |
| Pasteles | 0,01 | 1 unidad | 50g | 0,005 |
| Bañuelos | 0,0022 | 1 unidad | 30g | 0,0003 |
| LÁCTEOS Y DERIVADOS | | | | |
| Queso cuajada | 0,0002 | 1 onza | 30g | 0,00006 |
| Queso parmesano | 0,002 | 5 cucharadas | 20g | 0,0004 |
| Leche de vaca | 0,0002 | 1 vaso | 200cc | 0,00036 |
| CARNES | | | | |
| Carne de cerdo | 0,0005 | 1/5 libra | 100G | 0,0005 |
| Hígado de pollo | 0,002 | 1 unidad | 20g | 0,0004 |
| Arenque | 0,15 | 1/5 libra | 100g | 0,15 |
| Atún | 0,04 | 4 cucharadas | 80g | 0,03 |
| Camarones | 0,01 | 1/2 pocillo | 100g | 0,01 |
| Ostras | 0,001 | 7 unidades | 100g | 0,001 |
| Salmón ahumado | 0,02 | 1/5 libra | 100g | 0,02 |
| Sardina en lata | 0,04 | 1 porción | 80g | 0,03 |
| Huevo entero | 0,002 | 1 unidad | 50g | 0,001 |
| Yema de huevo | 0,006 | 1 unidad | 17g | 0,001 |
| GRASAS | | | | |
| Mantequilla | 0,003 | 1 cucharadita | 6g | 0,00018 |
| Mayonesa | 0,01 | 1 cucharadita | 6g | 0,0006 |
| Crema de leche | 0,001 | 2 cucharadas | 20g | 0,0002 |

Tabla 14

El Instituto Colombiano de Bienestar Familiar por su parte ha publicado un documento en el cual se ha reproducido la siguiente tabla titulada:
Ingesta Diaria Recomendada para el pueblo colombiano

| Ingesta | Unidad | Niños | Adultos | Embarazo y Lactancia |
|-------------------|---------------|--------------|----------------|-----------------------------|
| Calorías | cal | 1520 | 2400 | 2840 |
| Proteínas | g | 38.0 | 62.0 | 80.0 |
| Ácido Fólico | mcg | 200.0 | 200.0 | 300.0 |
| Ácido Pantoténico | mg | 4.0 | 6.0 | 7.0 |
| Biotina | mcg | 90.0 | 150.0 | 185.0 |
| Niacina | mg | 10.0 | 14.0 | 18.8 |
| Vitamina A | UI | 2600 | 5300 | 6700 |
| Vitamina B1 | mg | 0.6 | 0.9 | 1.1 |
| Vitamina B2 | mg | 0.8 | 1.2 | 1.5 |
| Vitamina B6 | mg | 1.3 | 2.1 | 2.6 |
| Vitamina B12 | mcg | 2.0 | 3.0 | 5.0 |
| Vitamina C | mg | 30 | 40 | 50 |
| Vitamina D3 | UI | 400.0 | 200 | 400 |
| Vitamina E | UI | 6.0 | 10.0 | 10.0 |
| Vitamina K | mcg | 40 | 105 | 130 |
| Calcio | mg | 450 | 500 | 900 |
| Cobre | mg | 1.8 | 2.5 | 3.0 |
| Cromo | mcg | 120 | 200 | — |
| Flúor | mg | 1.5 | 4.0 | — |
| Fósforo | mg | 800 | 800 | 1200 |
| Hierro | mg | 8.0 | 16.0 | 25.0 |
| Magnesio | mg | 200 | 325 | 450 |
| Manganeso | mg | 1.5 | 5.0 | — |
| Molibdeno | mcg | 75.0 | 250.0 | — |
| Selenio | mcg | 20 | 70 | — |
| Yodo | mcg | 85 | 115 | 145.0 |
| Zinc | mcg | 10.0 | 15.0 | 25.0 |

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

Determinación de los niveles de vitamina D y su relación en la Densidad Mineral Ósea (DMO) en mujeres peri_menopáusicas.

Chávez RY*, Garzón N*, Wittingham E*, Estrada R**, Onatra W.***, Posso H.****

Resumen

Objetivos. Conocer en nuestro medio los niveles de vitamina D en mujeres durante el climaterio y su diferencia en los casos de osteopenia / osteoporosis confirmados por osteodensitometría.

Muestra. Se tomaron 27 pacientes que consultaron por síndrome climaterio a la Clínica de Climaterio del Instituto Materno Infantil (IMI) de Bogotá durante 1999: 3 osteoporóticas, 12 osteopénicas y 12 normales por osteodensitometría de acuerdo a los parámetros establecidos por la Asociación Internacional de Osteoporosis.

Metodología. Se utilizó la técnica de radioinmunoanálisis para la determinación cuantitativa de 1,25 (OH)₂D₂ en plasma humano, utilizando el kit Gamma b1, 25 dihydroxyvitamin de la casa IDS, por medio de inmunoextracción. Sensibilidad \pm 2 Desviaciones estándar de 10 replicas del calibrador cero (5 pmol/L). Valor de referencia 46-110 pmol/L.

Estos datos se compararon con la Densidad Mineral Ósea (DMO) medida por densitometría a nivel de columna lumbar (L4) y fémur, considerando como osteoporosis un T-score de \leq -2.5. Para el cálculo de la muestra se utilizó la prueba de T (22 grados de libertad), asumiendo igualdad de varianzas.

Resultados: El promedio para el grupo es 81.7 \pm 18.9 pmol/L. El 68% de la muestra se encuentra entre 62.7 y 100.6 pmol/L dentro del promedio de lo esperado. El promedio de las mujeres normales es de 100.4 \pm 13.56 pmol/L y las osteopénicas de 66.96 \pm 9.5 pmol/L estos valores representan una disminución del 33% cuando se comparan las mujeres normales frente a las osteopénicas. Existe una diferencia significativa $p < 0.001$ entre las de DMO normales y las osteopénicas.

Conclusión: La determinación de vitamina D en mujeres climatéricas que consultaron en el IMI se encuentra dentro de los rangos de normalidad para la curva estándar. Las mujeres osteopénicas se encuentran un 33% por debajo de los promedios normales, con diferencia significativa en la DMO entre las normales y las osteopénicas. Se recomienda evaluar estos datos en áreas donde se recibe menos luz y confirmar la necesidad de vitamina D en la postmenopausia.

Palabras claves: Vitamina D, perimenopausia, Densidad Mineral Ósea, osteodensitometría.

SUMMARY

Objetives. To Investigate vitamin D levels in our area in climateric women and to stablish the diference between osteopenia and osteoporosis diagnosticated by osteodensitometry, DEXA.

Sample. We included 27 climateric women at the Climateric Clinic of the Materno-Infantil Hospital in Bogota during the year of 1999. The diagnosis were osteoporosis in 3 patients, osteopenia in 12 and 12 were normal, using the parameters of the International Association of Osteoporosis

Methods. Quantitative radioimmunoanalysis was done for determination of 1,25 (OH)₂D₂ in human plasma, utilizing the kit Gamma BI, 25 dihydroxyvitamin D through immunoelectroextraction. Sensitivity was -2 standard deviations in 10 samples of zero calibrator (5 pmol/L). Reference value 41-110 pmol/L

These data were correlated with Bone Mineral Density (BMD) that was measured by DEXA at the lumbar spine (L4) and the hip. A T score -2.5 was considered as osteoporosis.

Results. The average value for the total group was 81.7 ± 18.9 pmol/L. 68% are in the average between 62.7 y 100.6 pmol/L. The median of normal women was between the range 100.4 ± 13.56 pmol/L and 66.96 ± 9.5 pmol/L in the osteopenic women. These data are a 33% lower in osteopenic versus normal women. There is a significant decrease of Bone Mineral Density ($p < 0.001$) in osteopenic women when compared with normal women.

Conclusion. The levels of vitamin D in the climateric women from the study are normal and are in the normal standard value. Osteopenic women have 33% decrease of the vitamin D levels from average of normal patients with a significant decrease of BMD in osteopenic women compared with normals. We recommend to evaluate these data in areas with less exposure to the sun light trying to confirm to supplement with vitamin D in the postmenopause.

Key words: Vitamin D, perimenopause, Bone mineral density, osteodensitometry.

Introducción

La vitamina D fue descubierta en 1929 demostrándose que en su producción intervenían los rayos solares en la piel y la identificación y preparación química fue útil en las siguientes décadas en la prevención del raquitismo en niños y en la osteoporosis del adulto. La existencia de la vitamina D y sus metabolitos fue solo demostrada hasta 1967¹, este desarrollo permitió aislar e identificar la vitamina D y sus metabolitos.

La vitamina D es sintetizada a partir de precursores en la piel y debe ser activada por medio de dos pasos en el hígado y el riñón. Los precursores de la vitamina D en la piel incluyen el 7-dehidrocolesterol que por acción de la luz ultravioleta general el colecalfiferol o previtamina D₃. El colecalfiferol es transportado por vía sanguínea ligado a la proteína fijadora de vitamina D (PBVita D) el cual es captado por el hígado donde por acción de la 25-hidroxilasa D₃ del retículo endoplásmico la convierte en el primer compuesto activo la 25(OH)D₃ (Calcidiol). Este compuesto es almacenado en el hígado, en el tejido adiposo o en el músculo esquelético². Posteriormente, la 25(OH)D₃ sufre una hidroxilación en la posición 1 mediante la acción de la 1-alfa-hidroxilasa mitocondrial que tiene mayor actividad en los túbulos renales proximales pero que puede encontrarse en cantidades mínimas en el cartílago, intestino y placenta. La hidroxilasa es un complejo enzimático formado por una flavoproteína (ferredoxina reductasa) y una proteína que contiene hierro y azufre (ferredoxina renal) y el citocromo P 450 que para llevar a cabo su acción requiere de la NADPH, magnesio y oxígeno molecular. Por acción de esta enzima se produce la 1-alfa-25(OH)₂D₃ (Calcitriol) el metabolito activo. El aumento del Calcitriol inhibe su propia síntesis activando la 24-hidroxilasa que forma la 24-25(OH)₂D₃ un metabolito inactivo. Figura 1.

Mecanismo de acción

Las acciones biológicas de la vitamina D se ejercen por intermedio de receptores nucleares específicos, cuya estructura química ha sido establecida. Es una proteína en forma de dedos de zinc con un peso molecular de 55.000

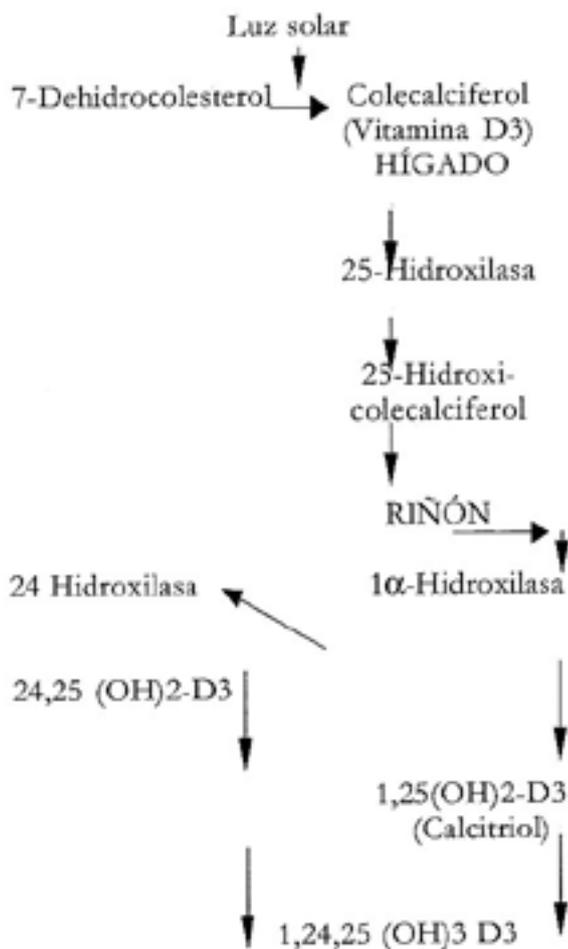
Daltons que se une a sitios específicos en el ADN conocidos como Elementos Respondedores a Hormonas (ERH). La unión específica conduce a un aumento en la transcripción genética de proteínas como la proteína transportadora de calcio, cuya función es conducir el calcio a través del enterocito para completar el proceso de absorción activa del elemento a nivel intestinal.

Otra de las funciones de la vitamina D fuera de la absorción de calcio a nivel intestinal es la de una función específica en la remodelación ósea. El osteoblasto sintetiza sustancias útiles para la matriz ósea como el colágeno tipo I y otros elementos no colágenos cuya síntesis es estimulada por la vitamina D. El efecto final de la vitamina D, es aumentar la síntesis de material osteoide que en presencia de niveles normales de calcio y fósforo se mineralizará y hará parte del hueso neoformado. Por otra parte, la vitamina D estimula la diferenciación y reclutamiento de los osteoclastos. En resumen, a nivel de hueso la vitamina D interviene tanto en la resorción como en la reabsorción manteniendo un equilibrio para el adecuado funcionamiento musculoesquelético.

La 1-25(OH)₂D₃ interviene en la regulación de la concentración de calcio (Ca⁺⁺) en el plasma, en funciones de la hormona paratiroidea (PTH), páncreas, hígado, hueso (movilización de calcio), piel, pulmón, riñón (reabsorción de calcio en el túbulo proximal) e intestino (reabsorción intestinal de

calcio). Cuando existe un déficit de vitamina D los niveles séricos de calcio disminuyen y se produce un aumento compensador de la PTH que incrementa la reabsorción de calcio. La hipofosfatemia induce también la activación de la vitamina D existiendo un equilibrio endocrino entre la hormona paratiroidea (PTH), el calcio (Ca^{++}), calcitonina (CT) y el fosfato inorgánico (Pi)².

Figura 1
Formación y metabolismo
de la vitamina D



La deficiencia de vitamina D (vita D), ya sea por síntesis disminuida, alteración de sus metabolitos, interacción de los mismos con la hormona paratiroidea (PTH) y la calcitonina (CT), variación en los órganos de respuesta modifican de alguna manera su absorción, la excreción renal de calcio con modificaciones en la masa ósea a medida que progresa la edad³.

Estudios en Europa, Japón, Estados Unidos, Australia han demostrado deficiencias de vitamina D en la población adulta. Su análisis permite afirmar que la 25(OH)D3 se encuentra

disminuida en edades avanzadas y con osteoporosis. Teniendo en cuenta las diferencias étnicas, la regulación génica de dicha hormona y sus metabolitos, diferencias en la pigmentación de la piel, exposición a rayos solares, aportes de calcio en la dieta y medio ambiente, es importante determinar la vitamina D en la población adulta con el fin de evaluar la necesidad o no de su aplicación farmacológica⁴. Fue interés de los autores conocer cómo se encontraba la concentración de vitamina D en mujeres perimenopáusicas normales, osteopénicas y osteoporóticas.

Material y métodos

Es un estudio abierto no aleatorizado prospectivo de casos y controles en mujeres posmenopáusicas: osteoporóticas - osteopénicas versus mujeres normales evaluando la Densidad Mineral Ósea (DMO) por osteodensitometría a nivel lumbar y fémur, considerando T score ≥ 2.5 como osteoporosis y $< 2.5 - < 1.5$ como osteopenia.

Criterios de inclusión:

Se tomaron 27 mujeres de la consulta de climaterio del Instituto Materno Infantil durante el primer semestre de 1999. Los criterios incluían: mayores de 50 años, amenorrea mayor de 1 a 2 años, no modificaciones en hábitos alimenticios, no ingesta de medicamentos (estrógenos, progesterona, andrógenos, calcitonina, bifosfonatos, calcio, análogos de la vitamina D, corticoides, anticonvulsivantes), exposición solar según su costumbre, no sobrepeso ni obesidad. Osteoporosis, osteopenia o normales confirmadas por osteodensitometría (mayor de < 2.5) desviaciones estándar, osteoporosis, o menor de < 2.5 , hasta < 1.5 osteopenia.

Los criterios de exclusión fueron: mujeres que no cumplan el rango de edad establecido, sobrepeso, índice de masa corporal (IMC) mayor de 25, ingesta de medicamentos incluido el calcio, exposición solar permanente más de 4 horas al día y sin osteodensitometría.

Se conformaron 3 grupos: Grupo I: DMO normal, Grupo II DMO: T score $< -1.5 / < -2.5$ osteopenia y el Grupo III: T score < -2.5 , osteoporosis.

Metodología

Se toman 25 uL de suero o plasma (con EDTA o heparina) por duplicado para realizar el ensayo de 1,25(OH)2 D3.

Se determina la dosificación cuantitativa de 1,25(OH)2 D3 por quimioluminiscencia de tercera generación (IMMULITE). Este ensayo involucra una extracción rápida de 1,25(OH)2 D3 a partir de suero o plasma con acetónitrilo y posteriormente se somete a radioinmunoanálisis (RIA)⁵. El

método de RIA se basa en un anticuerpo específico para la 1,25(OH)₂ D₃, para esto se incubó la muestra, el anticuerpo y el marcador, luego se entrega un segundo anticuerpo precipitado al complejo anterior⁶. Para el cálculo de % de curva estándar del RIA se utiliza la siguiente fórmula:

Usando papel semilogarítmico se coloca el % del estándar de 1,25(OH)₂ D₃ en el eje vertical y la concentración conocida del estándar en el eje horizontal, se unen los puntos con una línea, se interpolan los niveles de 1,25(OH)₂ D₃ de la muestra para obtener la concentración, de acuerdo al resul-

tado si el valor es más alto del standard se diluye la muestra corrigiendo por el factor de dilución⁷.

Valores normales:

1,25-(OH)₂ D₃
18 - -122 pmol/L (7 - 47 pg/mL)

Sensibilidad y especificidad del intraensayo es del 99.8 %.

Tabla 1
Valores de densitometría normal y vitamina D

| Casos | Edad | Columna | Z Score | Fémur | Z Score | Dx | 1,25(OH) ₂ D ₃ pmol/L |
|-------|------|---------|---------|-------|---------|--------|---|
| 1 | 58 | 1.152 | -0.40 | 0.864 | -0.82 | Normal | 75 |
| 6 | 42 | 1.095 | -0.87 | 1.039 | 0.20 | Normal | 96 |
| 8 | 49 | 1.138 | -0.81 | 1.048 | -0.25 | Normal | 122 |
| 9 | 54 | 1.094 | -0.86 | 1.042 | -0.19 | Normal | 117 |
| 12 | 48 | 1.419 | 1.18 | 0.816 | 1.36 | Normal | 103 |
| 13 | 55 | 0.975 | -1.48 | 0.982 | -0.33 | Normal | 89 |
| 14 | 49 | 1.093 | -0.87 | 0.746 | -1.15 | Normal | 112 |
| 15 | 44 | 1.414 | 1.78 | 1.223 | 2.01 | Normal | 84 |
| 16 | 43 | 0.724 | -0.27 | 0.966 | 1.39 | Normal | 117 |
| 19 | 48 | 1.087 | -0.94 | 1.143 | 2.17 | Normal | 100 |
| 24 | 49 | 1.096 | -0.75 | 1.136 | 1.87 | Normal | 92 |
| 26 | 52 | 1.184 | 2.08 | 1.395 | 1.57 | Normal | 88 |

Evaluación estadística. Para comparar los niveles de vitamina D entre los dos grupos I y II se usó la prueba T (22 grados de libertad), asumiendo la igualdad de varianzas.

Resultados

En el grupo I (normal): 26 casos, Grupo II (osteopénicas) 27 casos y Grupo III (osteoporosis) 3 casos. En el Grupo I los niveles de vitamina D oscilaron entre 75 y 117 pmol/L, sus valores están dentro de los límites normales. La DMO tanto a nivel lumbar como fémur se encuentran en niveles de T score alrededor de cómo se muestra en la tabla 1.

El grupo II, muestra valores de vitamina D en rango normal pero sus niveles están en el límite bajo. La DMO tanto en fémur como en columna el T score está por debajo de -2.5, como lo muestra la tabla 2.

El grupo III, con valores de vitamina D dentro de límites normales y la DMO con T score > de -2.5, por ser tan escaso en número de casos de este grupo no se tuvo en cuenta para el análisis estadístico, tabla 3.

Al hacer las pruebas de significancia se encuentra una media de 99.5 ds 14.8 para los casos normales para DMO y de 69.4 con una DS de 10.5 (Tabla 4). Al aplicar la prueba de muestras independientes la p<0.001, demostrándose una diferencia significativa entre las pacientes con DMO normales y las osteopénicas en relación con los niveles de 1,25(OH)₂ D₃. Figura 2.

Discusión

La vitamina D es fundamental en el metabolismo del calcio y en el proceso de remodelación ósea que se encuentra alterado en la osteoporosis. - La osteoporosis tipo I en su

Tabla 2
Valores de densitometría, osteopenia y vitamina D

| Casos | Edad | Columna | Z Score | Fémur | Z Score | Dx | 1,25(OH)2D3 pmol/L |
|-------|------|---------|---------|-------|---------|------------|--------------------|
| 2 | 57 | 1.063 | -1.51 | 0.771 | -0.93 | Osteopenia | 57 |
| 3 | 51 | 0.931 | -2.24 | 1.042 | -0.19 | Osteopenia | 70 |
| 5 | 52 | 0.963 | -1.98 | 0.744 | -2.00 | Osteopenia | 60 |
| 10 | 49 | 1.057 | -0.97 | 0.954 | -0.31 | Osteopenia | 79 |
| 11 | 54 | 0.915 | -2.37 | 0.948 | -1.41 | Osteopenia | 74 |
| 17 | 56 | 0.984 | -1.80 | 0.863 | -0.21 | Osteopenia | 75 |
| 20 | 54 | 0.972 | -1.90 | 0.761 | -2.17 | Osteopenia | 80 |
| 21 | 58 | 1.086 | -0.95 | 0.837 | -1.85 | Osteopenia | 48 |
| 22 | 52 | 0.953 | -2.06 | 0.888 | -1.16 | Osteopenia | 69 |
| 23 | 47 | 1.179 | -0.55 | 0.841 | -1.80 | Osteopenia | 64 |
| 25 | 56 | 0.932 | -2.23 | 0.857 | -1.52 | Osteopenia | 84 |
| 27 | 48 | 0.633 | -2.22 | 0.772 | -1.23 | Osteopenia | 73 |

Tabla 3
Valores de densitometría, osteoporosis y vitamina D

| Casos | Edad | Columna | Z Score | Fémur | Z Score | Dx | 1,25(OH)2D3 pmol/L |
|-------|------|---------|---------|-------|---------|--------------|--------------------|
| 4 | 52 | 0.855 | -2.87 | 0.728 | -2.71 | Osteoporosis | 65 |
| 7 | 58 | 0.893 | -2.56 | 0.728 | -2.62 | Osteoporosis | 57 |
| 18 | 60 | 0.893 | -2.56 | 0.721 | -2.62 | Osteoporosis | 73 |

etiología es debida a la deficiencia de estrógenos y el tipo 2 en pacientes de edad avanzada y determinada por un hiperparatiroidismo secundario el cual estimula la resorción ósea de hueso cortical y trabecular manifestándose clínicamente por un aumento de fracturas de cadera por encima de 70 años⁸⁻¹⁰. En el tipo 2 hay un incremento de los niveles de PTH relacionado con la insuficiencia de vitamina D y baja ingesta de calcio, alteración en la función renal con disminución de la actividad de la 1- α -hidroxilasa, disminución de la absorción de calcio por síndrome de mala absorción, resistencia paratiroidea a la inhibición de la PTH por la 1-25(OH)₂D₃, aumento de los marcadores óseos, todo lo cual es reversible en sus manifestaciones tempranas. En su evolución final se presentará un cuadro de osteomalacia¹¹⁻¹³. La determinación de 25(OH)₂D₃ permitirá un diagnóstico temprano indirecto de la función ósea.

En el presente trabajo, de las 27 mujeres perimenopáusicas se encontraron 12 osteopénicas, 3 osteoporóticas con una edad promedio de 53.7 años y se compara con 12 normales desde el punto de vista osteodensitométrico, edad

promedio 48.6 años. Los niveles séricos de 1,25(OH)₂D₃ se encuentran dentro de límites normales en ambos grupos con un promedio de 81.71 pmol/L. De las mujeres osteopénicas _osteoporóticas fue de 66.96 pmol/L. Frente a las normales con promedio de 100.45 pmol/L. Esta disminución corresponde a un 33%. En el grupo de las normales con niveles séricos por encima de lo normal con promedio de 114.2 mol/L, por ser una muestra pequeña (18.5%) se puede inferir que en nuestro medio tendríamos una población con buenos niveles de vitamina D, haciendo innecesario la administración de esta hormona, para este grupo de edad.

Estudios europeos demuestran esta observación de encontrar niveles de 1.25 (OH)₂D₃ dentro de límites normales en población madura y bajos en casos de osteopenia¹⁵⁻¹⁶. El presente estudio demuestra como a medida que la DMO disminuye, los niveles de vitamina D disminuyen pero dentro de rangos normales.

La administración de vitamina D sola o de calcio solo o de ambos durante el climaterio y la vejez ha sido contro-

Figura 2. Niveles de vitamina D en pacientes con osteodensitometría normal y osteopénicas

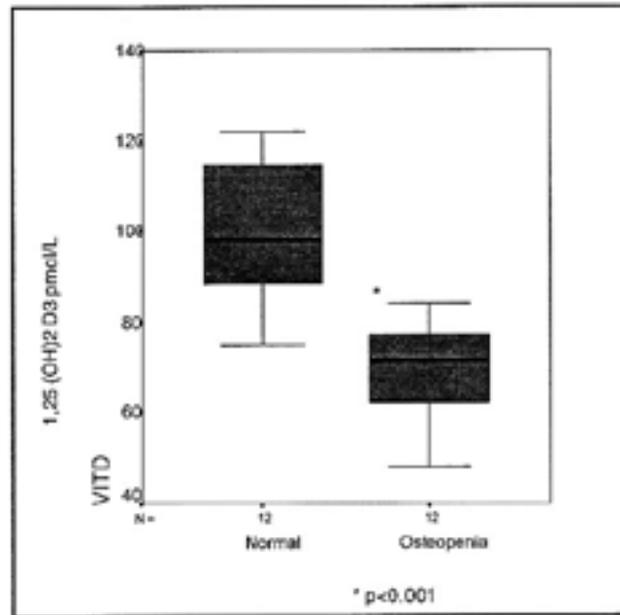


Tabla 4
Prueba de significancia T

| Estadísticos del grupo | | | | | |
|------------------------|------------|-------|-----------------|------------------------|------|
| ESTADO | N | Media | Desviación tip. | Error tip. de la media | |
| VIT D | Normal | 12 | 99.58 | 14.89 | 4.30 |
| | Osteopenia | 12 | 69.42 | 10.50 | 3.03 |

Tabla 5
Pruebas de muestra independiente

| | Prueba de Levene para la igualdad de varianzas | | Prueba T para la igualdad | | | | | | |
|--|--|------|---------------------------|--------|------------------|----------------------|-------------------------|---|----------|
| | F | Sig. | t | gl | Sig. (bilateral) | Diferencia de medias | Error tip de Diferencia | Intervalo de confianza para la diferencia | |
| | | | | | | | | Inferior | Superior |
| VIT D Se han asumido varianzas iguales | 2.086 | .163 | 5.735 | 22 | .000 | 30.17 | 5.26 | 19.26 | 41.07 |
| No se han asumido varianzas iguales | | | 5.738 | 19.772 | .000 | 30.17 | 5.26 | 19.19 | 41.15 |

versial con relación a la disminución del riesgo de fractura a pesar que se demuestra la disminución de la PTH y los marcadores de recambio óseo. En consenso reciente se ha recomendado el uso profiláctico de vitamina D en pacientes mayores de 60-65 años, 5 años después de la menopausia, a dosis de 400 a 600 Unidades Internacionales al día y de administración obligatoria por encima de los 70 años 18-19. Por los efectos benéficos de la administración de la vitamina D, se recomienda además en estados carenciales por exposición solar baja, síndrome de mala absorción con diarrea y en lactantes hospitalizados por largos períodos. También en pacientes que van a ser sometidos a cirugía con inmobilizaciones prolongadas, los que reciben corticoides y en los diferentes tipos de osteoporosis 17,20.

Referencias

1. Satumara K, Tanaka H. The effect of purification procedures on the determination of serum level of 1,25-dihydroxyvitamin D. *Nippon* 1988; 64: 514-22.
2. Bikle DD. The vitamin D endocrine system. *Adv Intern Med* 1982; 27: 45-52.
3. Pogue SJ. Vitamina D synthesis in the elderly. *Dermatol Nurs* 1995; 7: 103-5.
4. Hesch RD, Heck J, Delling G. Results of stimulatory therapy of low bone metabolism in osteoporosis with HPTH and disphosphotne, EHDP. *Klin Wochenschi* 1988; 19: 976-82.
5. Automated inmunoassay system operator. Manual version 2.0 Inmmulite. Diagnostic. Products corporation (CDP) 1995.
6. INCSTAR 25-hydroxyvitamin D Y 125 RIA kit. Instruction manual INCSTAR corporation stillwater. Minnesota. USA. 1966: 1-107.
7. Gloth III FM, Gundberg CM, Hollis BN, et al. Vitamin D deficiency in homebaund elderly persons. *JAMA* 1995; 274: 1983-86.
8. Marcell E, Jan C, Ross P, et al. Prevention of bone loss by vitamina D supplementation in elderly women: A randomized double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 12: 105-7.
9. Masada S, Numa K. Bone narrow and serum concentrations of 20-25 dihydroxyvitamin D and 1 alpha,25 didydroxyvitamin D in patients with leukemia and normal subjects.
10. Mark R, Foley PA, Jolley D, et al. The effect of regular sunscreen use in vitamin D levels in on Australian population. *Arch Dermatol* 1995; 131: 415-21.
11. Dequeker J, Lin-thoudth H, Vanschovbrosck Y, et al. Prevention of post-menopausal bone loss by 1 alpha vitamin D3. *Akt Rheumatol* 1994; 19: 19S-22S.
12. Orino TT. Clinical aplication of 1 alpha (OH) D3 in japan. *Akt Rheumatol* 1994; 19: 27S-30S.
13. Bell NH. Vitamin D metabolism, aging and bone loss. Editorial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1051.
14. Pettifor JM, Bikle DD, Coraleros M, et al. Serum levels of free 1,25-dihydroxyvitamin D in vitamin D toxicity. *Ann Intern Med* 1995; 122: 511-13.
15. Omms ME, Ross JC, Bezemer PD, et al. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation inelderly women: A randomized double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1052-58.
16. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al. Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages of vitamin D 1.4. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 1140-5.
17. Dechant KL, Goa KL. Calcitriol: A review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis and its potencial in corticosteroid -induced osteoporosis. *Drug & Aging* 1994; 5: 300-17.
18. Dawson-Hughes B., Falconer G, Dollar GE, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-6
19. Gallagher JC, Golgar D. Treatment of postmenopausal osteoporosis with hight doses of synthetic calcitriol. A randomized controlled study. *Ann Inter Med* 1990; 113: 649-55.
20. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1747-52.

MENOPAUSIA AL DÍA

Efectos de la TRH sobre la Calidad de Vida (CDV) en mujeres mayores con enfermedad cardíaca relacionada con la presencia de fogajes: datos del estudio HERS

Quality of live and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: result from the Heart and estrogens/Progestin Replacement Study (HERS) trial. JAMA 2002;287:591-597

HLATLY MA, BOOTHROYD D, VITTINGHOF E, SHARP P, WHOOLEY MA.2

REXROD KM, MANSON JE

A partir de ahora la NAMS ha decidido indicar el nivel de evidencia de cada estudio, basado en la siguiente clasificación, el cual evalúa el rigor científico del diseño del estudio

Nivel I Ensayo adecuadamente aleatorizado y controlado

Nivel II-1 Bien diseñado y controlado pero sin aleatorizar

Nivel II-2 Estudio de corte analítico de cohorte o casos-contróles, preferiblemente realizado por más de un centro o grupo de investigación

Nivel II-3 Series múltiples con o sin intervención (pej estudios de cortes, investigaciones sin controles); experimentos no controlados con resultados dramáticos también se incluyen en este tipo de evidencia

Nivel III Opinión de autoridades respetables, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos y reportes de casos. Reporte de comité de expertos

En mujeres postmenopáusicas con enfermedad cardíaca pre-existente, el efecto de la terapia de reemplazo hormonal TRH sobre la Calidad de Vida, CDV, depende de si los síntomas menopáusicos están presentes, primariamente los fogajes, de acuerdo a los resultados del estudio HERS, un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo. Los investigadores analizaron los datos de 2,763 mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria arterial ECA, establecida; la edad promedio fue 67 años. Las participantes recibieron 0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados, EEC, mas 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona, AMP, durante 36 meses. Los puntos finales primarios fueron la actividad física, la relación energía/fatiga, la salud mental, y los síntomas depresivos. Después de 3 años, se vio un significativo deterioro sobre la línea de base en todas las mujeres para actividad física, relación energía/fatiga, y salud mental. Los síntomas depresivos no se afectaron. El efecto de la terapia sobre esas medidas de la calidad de vida se encontró dependiente de la existencia de fogajes. Las mujeres con fogajes tomando TRH tenían una mejoría significativa en la salud mental y en los síntomas depresivos comparadas con las que recibieron placebo; sin embargo, las mujeres sin fogajes tomando TRH tenían significativa disminución en la función física y en la relación energía/fatiga. La existencia de otras condiciones patoló-

gicas (diabetes, hipertensión, dolor en el pecho, falla cardíaca, o edad avanzada) tenía un impacto significativamente mayor sobre las medidas de calidad de vida que la TRH

Evidencia: Nivel I

Comentario. Este es otro resultado derivado del estudio HERS relacionado con la CDV y los síntomas depresivos. Se encontraron resultados mixtos dependiendo de si tenía o no fogajes. Es importante tener en cuenta que este estudio involucra mujeres postmenopáusicas cuya edad promedio fue 67 años y quienes tenían enfermedad cardíaca establecida. Los fogajes fueron relativamente poco comunes, 84.3% no los presentaban, aunque las pacientes fueron estratificadas de acuerdo a los síntomas vasomotores. En esta población, las mujeres sintomáticas tenían mejoría de la CDV cuando usaban TRH, mientras las mujeres con TRH sin síntomas no la tenían. Este artículo no es aplicable a mujeres jóvenes en quienes se espera que tengan más síntomas menopáusicos además de los fogajes. En general, en la población más joven se ha encontrado mejoría en varias variables de la CDV con el uso de TRH, independiente de si la mujeres tienen o no síntomas vasomotores.

El artículo del editorial adjunto a él ha recibido amplia difusión en los medios de atención, primariamente porque este estamento que concluye el editorial: “El estudio podría cuestionar la creencia de que con la terapia hormonal las mujeres permanecen más jóvenes, activas, o vibrantes. Estudios futuros randomizados de TRH deberán incluir mediciones de CDV y proveer datos adicionales a este importante tema”.

Es importante recordar que la decisión acerca de la necesidad del uso de TRH debe ser individualizada. La presencia de síntomas vasomotores, cambios de humor, insomnio, gra-

do de pérdida ósea, perfil lipídico, y riesgo de cáncer de mama son factores importantes para ayudar a las mujeres peri y postmenopáusicas a tomar una decisión informada acerca de TRH. La TRH juega un papel muy importante para muchas mujeres.

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

MENOPAUSIA AL DÍA

La alta ingesta de vitamina A puede aumentar el riesgo de fracturas de cadera en mujeres postmenopáusicas

Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. JAMA 2002(Jan 2);287:47-54.

FESKANICH D, SINGH V, WILLETT WC, COLDITZ GA

La ingesta por tiempo prolongado de altas dosis de vitamina A, especialmente el componente retinol de la vitamina, puede promover el desarrollo de fracturas osteoporóticas de cadera, en mujeres postmenopáusicas, de acuerdo a los datos del estudio de la Enfermeras de Boston. Datos de 72.337 mujeres postmenopáusicas, natural o inducida (rango de edad 34-77 años), fueron analizados en este estudio. Las mujeres postmenopáusicas que tenían la más alta ingesta de vitamina A > 3000 mcg/día de equivalente de retinol) tenían significativamente más altas tasa de fracturas de cadera (RR 1.48 IC 95% 1.05-2.07) que las mujeres con las más bajas ingestas (< 1.250 mg/día de equivalentes de retinol); la dosis recomendada de vitamina A diaria es 700 mg/día, con un límite superior tolerable de 3.000 mg/día. Este aumento del incremento de riesgo se asoció primariamente a la ingesta de retinol (RR 1.89 IC 95% 1.33-2.68 para >2000mg/día vs. <500 mg/día). Las mujeres que tomaban suplementos de vitamina A tenían un 40% de incremento del riesgo de fracturas de cadera comparadas con las que no tomaban suplemento; sin embargo, la diferencia no alcanza significado estadístico. El uso de TRE reduce el riesgo un poco, aunque la diferencia no fue significativa.

Evidencia: Nivel II-2

Comentario. En el estudio de Salud de la Enfermeras de Boston, se han observado aspecto de la salud en un gran número de mujeres de edad mediana por los últimos 18 años. En este estudio los investigadores informan la asociación de alta ingesta de retinol (la mayoría de suplementos de vitamina A) y riesgos de fractura de cadera. Tal asociación no se ha observado con la ingesta de beta carotenos. El autor hipotetiza que grandes cantidades de vitamina A podrían tener efectos adversos directos sobre la salud del hueso o podrían interferir con el efecto metabólico de la vitamina D. Varias limitaciones de este estudio se deben tener en mente. Este es un estudio observacional, no un ensayo randomizado. El promedio de edad de esas mujeres durante el seguimiento fue alrededor de los 60 años. El promedio de edad para las fracturas de cadera es 81-82 años. ¿Podríamos generalizar esos resultados a mujeres más ancianas? Probablemente no. Sin embargo, el mensaje para llevar a casa es que la vitamina A, como otras vitaminas puede ser dañina, si se toma en exceso.

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

MENOPAUSIA AL DÍA

La Densidad Mineral Ósea se aumenta en usuarias tempranas o tardías de Terapia de Reemplazo Estrogénico

For the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. J Clin Endocrinol Metab 2001(Dec); 86: 5700-5705.

CAULEY JA, ZMUDA JM, ENSRUD KE, BAUER DC, ETTINGER B

Las mujeres que comienzan terapia de reemplazo hormonal, ya sea temprano o tarde en la vida (se define tarde como mayor o igual de 60 años de edad) y la continúan por un largo período, tienen un riesgo disminuido de fracturas no vertebrales de acuerdo con los datos del Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Este estudio de cohorte y prospectivo incluye 9.704 mujeres blancas de una comunidad con al menos 65 años de edad, sin historia de osteoporosis. La densidad mineral ósea (DMO) se midió en la cadera y el calcáneo.

Las fracturas no vertebrales se comprobaron por reportes radiográficos. Comparado con el de no usuarias de TRH, el relativo ajustado para fracturas no vertebrales fue 0.63 (95%; IC, 0.51-0.78) para las usuarias corrientes tempranas y 0.75 (95% IC, 0.50-1.12) entre las usuarias corrientes tardías. Además del riesgo reducido de fracturas los investigadores informaron que la DMO fue significativamente mayor entre las usuarias corrientes comparadas con las que nunca habían usado, y las usuarias que habían usado TRH tiempo atrás.

Evidencia: Nivel II-3

Comentario. Esta base de datos continúa siendo una rica fuente de información acerca de los factores de riesgo y estrategias de prevención de osteoporosis en mujeres mayores. En este análisis las mujeres que comienzan TRH después de los 60 y la continúan, tienen casi los mismos beneficios en la DMO como las mujeres que comienzan TRH más temprano en la vida y la continúan. Los resultados de DMO son consistentes con otros estudios epidemiológicos que muestran que el hueso en mujeres mayores, responde a los agentes antirresortivos. Aunque los resultados de la DMO no fueron

estadísticamente significantes, solamente 1.5% (n=104) de las mujeres fueron usuarias corrientes tardías, lo cual limita el poder para detectar beneficios significantes. Sin embargo, la consistencia de los resultados comparados con otros datos sugieren que éstos son unos hallazgos reales.

Estos resultados refuerzan la importancia del uso de agentes antirresortivos durante el período de riesgo de fracturas. También ellos confirman la falta del valor de los estrógenos para prevención de fracturas cuando se toman en la perimenopausia y se suspenden antes de los 60 años; apoyando el valor de la iniciación de la intervención preventiva en mujeres sobre los 60; y apoya la recomendación de la NAMS de hacer tamizajes de DMO de rutina en todas las mujeres al menos a los 65 años de edad.

Claro está, nosotros debemos observar con cuidado esta evidencia observacional; sin embargo es dudoso que alguna vez haya un estudio randomizado que directamente compare la iniciación temprana versus la iniciación tardía de TRH para la prevención de fracturas, puesto que, el tamaño de la muestra y la duración del estudio podrían ser prohibitivos. El estudio Women's Health Initiative (WHI) nos dará datos definitivos del impacto de la terapia de reemplazo hormonal iniciada tardíamente sobre las fracturas de cadera, puesto que la mayoría de las 27.500 mujeres en la cohorte estudiada fueron mayores de 60 años al ingresar al estudio.

Susan R. Johnson, MD, MS
Professor of Obstetric & Gynecology, and Epidemiology
University of Iowa Colleges of
Medicine and Public Health
Iowa City, Iowa

MENOPAUSIA AL DÍA

DMO baja no diagnosticada es prevalente entre mujeres postmenopáusicas

Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. JAMA 2001 (Dec 12);286:2815-2822.

SIRIS ES, MILLER PD, BARRETT-cONNOR, E, ET AL

Cerca de la mitad de las mujeres postmenopáusicas en los Estados Unidos tienen disminución de la densidad mineral ósea, DMO, incluyendo 7% con osteoporosis de acuerdo a los resultados de National Osteoporosis Risk Assessment. Para este estudio más de 200.000 mujeres postmenopáusicas de 50 años y mayores sin diagnóstico previo de osteoporosis fueron examinadas usando densitometría ósea periférica, factores de riesgo para DMO baja y tasas de fracturas clínicas basales y después de un año de seguimiento. Se usaron las definiciones de la organización mundial de la salud para definir osteoporosis (DMO al menos -2.5 desviaciones estándar (DE) debajo del promedio de una mujer sana blanca y adulto joven; es decir, T score) y osteopenia (T score entre -1 y -2.5 DE). Los resultados mostraron que el 39.6% de esas mediciones tenía osteopenia y el 7.2% tenía osteoporosis. Los factores de riesgo asociados con un aumento significativo de las tasas de osteoporosis fueron la edad avanzada, historia personal o familiar de fracturas, herencia asiática o hispana, fumar, y el uso de cortisona. Los factores asociados con unas tasas disminuidas de osteoporosis, fueron, índice alto de masa corporal, herencia afro americana, uso de terapia de reemplazo estrogénica o diuréticos, ejercicio regular e ingesta moderada de alcohol. La osteoporosis se asoció con un riesgo de fractura cuatro veces mayor que el de densidad mineral ósea anormal (RR, 4.03; 95% IC, 3.54-4.53). Las mujeres con osteopenia tenían un RR de 1.8 (95% IC, 1.49-2.18).

Evidencia: Nivel II-2

Comentario. Este gran estudio longitudinal y observacional confirma una prevalencia de osteoporosis y de osteopenia que se acerca al 50% en mujeres postmenopáusicas asintomáticas, y un riesgo relativo de fractura. Los factores de riesgo para osteoporosis se confirman con este tamaño de muestra grande que además, también es el estudio más grande entre mujeres de una minoría étnica. El estudio además provee validación de una densitometría y ultrasonidos periféricos como una metodología de tamizaje. A pesar de las limitaciones inherentes a un estudio observacional estos datos proveen un fuerte incentivo para el uso de aparatos periféricos pequeños menos costosos para tamizajes masivos. Esperamos que esto nos lleve a ser conscientes del diagnóstico y tratamiento especialmente en unos niveles de atención primaria.

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

El uso de TRH por largo tiempo está asociado con riesgo de cáncer lobular de mama

Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. JAMA 2002 (Feb 13); 287: 734-741.

CHEN C-L, WEISS NS, NEWCOMB P, BARLOW W, WHITE E

Recientemente se ha asociado la terapia de reemplazo estrogénico, TRE, y la terapia de reemplazo hormonal, TRH, con un riesgo aumentado de cáncer de seno y puede estar particularmente relacionado con tumores lobulares, de acuerdo a este estudio de casos y controles de mujeres ingresadas en el grupo Health Cooperative of Puget Sound (oficinas en Seattle WA). Los investigadores analizaron datos de 705 mujeres entre 50 a 74 años quienes tenían cáncer de mama primario invasivo y 692 mujeres seleccionadas aleatoriamente apareadas por edad (controles). La incidencia en todos los tipos histológicos de cáncer de mama se incrementó significativamente en 60% a 80% en usuarias recientes de TRE/TRH a largo plazo. Mayor tiempo de uso de TRE/TRH (> 57 meses) y en usuarias corrientes fue asociado con un aumento significativo de riesgo de cáncer de mama lobular (RR 3.07 y 3.91 respectivamente). Uso a largo plazo de TRE/TRH se asoció con un incremento estadísticamente significativo del 50% de aumento de cáncer no lobular.

Nivel de evidencia II-2

Comentario. Este estudio es uno de los muchos que han demostrado y/o concluido que el uso de TRE/TRH en mujeres produce un aumento del riesgo de cáncer de mama. No hay mucha discusión acerca de esta conclusión. Lo que es menos claro, sin embargo, es si las mujeres que usan TRE/TRH tienen una probabilidad mayor de morir de cáncer de mama. También no es claro si la TRE/TRH es perjudicial para las mujeres a las cuales se les ha diagnosticado previamente cáncer de mama, especialmente si ellas han recibido terapia hormonal coadyuvante.

Charles Loprinzi, MD
Chair, Medical Oncology
Mayo Clinic

Comentario. Este es otro estudio sobre la relación entre el uso de hormonas y el cáncer de mama. Debido a que se percibe que el aumento del riesgo del cáncer de mama con dosis estándar de estrógenos en usuarias a largo plazo, es relativamente pequeño, no todos los estudios han sido capaces de mostrar significancia estadística. Indudablemente, datos previos de este grupo no encontraron un aumento significativo en el riesgo, con el uso de progestágenos, aún en usuarias por largo tiempo. Estudios recientes (Schairer, JAMA 2000;283:485-91; Ross J Natl Cáncer Inst 2000;92:328-32; Li Cancer 2000;88:2570-7) han sugerido que la TRH aumenta el riesgo en un mayor grado que los estrógenos solos. El estudio de Li y col. fue el primero que informó una mayor incidencia de cánceres lobulares en asociación con el uso de progestágenos. Este estudio de Chen y col. confirma el aumento del riesgo. El incremento total del riesgo del cáncer de mama en este estudio (60% a 85%) es mayor que en otros informes (20%-40%), pero la confiabilidad de estos números del estudio de Chen no se garantiza por las limitaciones en el tamaño del estudio y su diseño. Se debe anotar que el cáncer lobular es menos común que los usuales cánceres ductales pero son más estrógenos y progestágenos dependientes en un estado temprano. Estas observaciones también son consistentes con otros datos que muestran disminución de la mortalidad en usuarias de hormonas que desarrollan cáncer de mama.

Rogelio A. Lobo, MD
Chair, Department of Obstetrics and Gynecology
Columbia Presbyterian Medical Center
New York, NY

MENOPAUSIA AL DÍA

La reducción de fracturas por el raloxifeno no está directamente asociada a los cambios de densidad ósea.

Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. J Bone Miner Res 2002(Jan);1:1-10.

SARKAR S, MITLAK BH, WONG M, STOCK JL, BLACK DM, HARPER KD

Los cambios en densidad mineral ósea (DMO) vistos con la terapia de raloxifeno son malos predictores de la reducción del riesgo de fracturas vertebrales en mujeres post menopáusicas, de acuerdo al análisis de los datos del estudio Multiple Outcome of Raloxifen Evaluation (MORE), un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo del uso de raloxifeno en 7705 mujeres post menopáusicas con osteoporosis. Cambios en la DMO sobre la línea de base se comparó con el riesgo de nuevas fracturas vertebrales, A los tres años, las usuarias de raloxifeno tenían un menor riesgo de fracturas vertebrales estadísticamente significativa (36% menos que el grupo placebo); sin embargo, la disminución no correlaciona estadísticamente con los cambios en DMO. Un modelo de regresión logística mostró que los cambios en DMO podrían explicar justo el 4% de la reducción del riesgo vertebral dejando el otro 96% sin explicación.

Evidencia: Nivel I

Comentario. En mujeres con osteoporosis tratadas con raloxifeno, no hubo correlación entre fracturas subsecuentes y aumento de DMO. La mujeres se comportan igual con un aumento del 1% como del 4%.

Estos hallazgos cambian la idea de mucha gente que antes pensaba que el aumento de la DMO era sinónimo con la disminución de tasa de fracturas. Este nuevo hallazgo implica que el mayor efecto de la terapia en osteoporosis es mejorar la calidad del hueso, probablemente sanando las micro fracturas, antes de cualquier aumento en la DMO. Para probar la eficacia de un agente óseo protector no hay sustituto del uso de tasas de fracturas. Los clínicos también deben ser cautelosos de cambiar a la terapia semanal con alendronato y risedronato en pacientes osteoporóticos en lugar de la terapia diaria hasta que la eficacia de la terapia semanal no haya sido establecida con relación a la prevención de fracturas. Aunque los efectos sobre la DMO son similares en la terapia semanal vs la terapia diaria, la DMO no es un marcador adecuado para la tasa de fracturas cuando se prueba la eficacia de la terapia. A veces se olvida que esta es la posición oficial de la FDA.

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

MENOPAUSIA AL DÍA

El raloxifeno reduce efectivamente el riesgo de cáncer de mama en la mujer postmenopáusica con niveles altos de estradiol

For the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial. Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. JAMA 2002(Jan 9); 287: 216-220.

CUMMINGS SR, DUONG T, KENYON E, CAULEY JA, WHITEHEAD M, KRUEGER KA,

La terapia con raloxifeno en mujeres con niveles altos de estradiol, reduce significativamente el riesgo de cáncer de mama en comparación con las que reciben placebo, de acuerdo a los datos del estudio MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Un total de 7290 mujeres postmenopáusicas de 80 años o menos con osteoporosis fueron asignadas en forma aleatoria a terapia con raloxifeno (60 u 80 mg/día) o placebo por 4 años de terapia. El objetivo final de este análisis de datos fue nuevos casos de cáncer de mama confirmados histopatológicamente, estratificados de acuerdo a los niveles de estradiol. Entre las mujeres con niveles altos de estradiol (> 10 pmol/L), el grupo placebo tenía una tasa de cáncer de mama 6 veces mayor que las mujeres con niveles de estradiol no detectables. El tratamiento con raloxifeno disminuye la tasa de cáncer de seno en un 76% en las mujeres con niveles altos de estradiol comparadas con las que recibían placebo. En las mujeres con estradiol no detectable, el raloxifeno no tenía efecto en las tasas de cáncer de mama.

Evidencia: Nivel I

Comentario. La administración de raloxifeno (y tamoxifeno) a mujeres post menopáusicas reduce en un 50% a 80% el número de diagnósticos de cáncer de mama. Con los métodos corrientes de estimativo de riesgos, de 25 a 100 mujeres tienen que tomar esa medicación para prevenir un cáncer de mama. Se necesitan mejores medios estimativos de riesgo de

cáncer de mama para identificar subgrupos de mujeres que se podrían beneficiar más de esas estrategias de prevención. En este artículo, los autores se preguntan si la medición de niveles de estradiol podría servir para hacer ese papel. Ellos encontraron que las mujeres con niveles de estradiol en el cuartil más alto tenían 6.8 veces más riesgo de desarrollar cáncer de mama, que las que tenían estradiol no detectable. Este estudio es consistente con al menos otros cuatro estudios (Tonilo, Environ Health Prospect 1997; Dorgan, Environ Health Prospect 1997; Cauley, Ann Intern Med 1999; Hankinson, J Nat Cancer Inst 1998) que indican que el estradiol plasmático constituye una buena medida de riesgo de cáncer de mama. La aplicación práctica de esos estudios está comprometida por la falta de ensayos de estradiol plasmático con alta sensibilidad y especificidad, para que pueda ser ampliamente usado en mujeres post menopáusicas. Cuando tales ensayos sean introducidos y diseminados, tal vez el estradiol plasmático pueda ser usado para predecir el cáncer de mama, de manera más eficiente que el colesterol para predecir la enfermedad cardíaca.

Richard J. Santen, MD
Professor of Medicine
Division of Endocrinology
U of Virginia Health Sciences Center
Charlottesville, VA

MENOPAUSIA AL DÍA

La TRE no afecta la función respiratoria en mujeres post menopáusicas asmáticas

The effects of estrogen replacement therapy on airway function in postmenopausal asthmatic women. Arch Intern Med 2001(Dec 10);161:2717-2720.

HEPBURN MJ, DOOLEY DP, MORRIS MJ

Ni suspender ni iniciar la Terapia de Reemplazo Estrogénica, TRE, parece tener ningún efecto significativo en la obstrucción de las vías respiratorias en mujeres post menopáusicas con asma, de acuerdo a este estudio cruzado, prospectivo. Los investigadores incluyeron 20 mujeres post menopáusicas con asma quienes estaban tomando TRE. Después de un período basal de 28 días durante el cual ellas continuaron con la TRE, las mujeres descontinuaron la terapia por 28 días y luego la reiniciaron por 14 días más. La función respiratoria fue medida incluyendo picos de flujo en la mañana y en la tarde, lo mismo que por espirometría formal cada 2 semanas. El uso diario de un beta agonista de acción broncodilatadora rápida también fue registrado. La diferencia entre los dos grupos en la medida del pico de flujo, el promedio del volumen espiratorio y el uso de broncodilatadores, fue muy pequeña.

Varios estudios observacionales, incluyendo el estudio de las en fermeras de Boston, han sugerido que el uso de TRE puede estar asociado con el diagnóstico o los síntomas de asma. El estudio Hepburn es importante como el primero que utiliza un diseño cruzado para evaluar los efectos de la TRE sobre la función respiratoria en mujeres asmáticas post menopáusicas, aunque el estudio es significativamente limitado.

Por sesgos de selección, las mujeres incluidas en este estudio estaban usando (y presumiblemente tolerando) TRE y por lo tanto pueden haber experimentado menos cambios en su estado asmático, relacionado con los estrógenos. Así pues, el resultado de este estudio no puede generalizarse a la mayoría de las mujeres post menopáusicas, y no nos ayuda a responder la pregunta de si la TRE puede inducir el asma.

Evidencia: Nivel II-I

Comentario. El efecto de la TRE sobre el asma es incierto.

Eliza Sutton, MD
Acting Instructor in Medicine
University of Washington School of Medicine
Seattle WA

MENOPAUSIA AL DÍA

Consenso canadiense de estándares de cuidados en el manejo de menopausia y osteoporosis

The Canadian consensus on menopause and osteoporosis. J Obstet Gynaecol Can 2001(Sept-Dec); 23: 829-852, 966-988, 1096-1114, 1198-1220.

SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS OF CANADA

La sociedad de obstetras y ginecólogos del Canadá creó el consenso canadiense de menopausia y osteoporosis para definir los estándares de cuidados para mujeres peri y post menopáusicas y para ayudar a esas mujeres y a los encargados de su salud a hacer unas escogencias informadas para mejorar su calidad de vida promoviendo la salud y previniendo la enfermedad. Las recomendaciones fueron recibidas y revisadas por un panel de expertos multidisciplinario (participantes de la conferencia canadiense de consenso), el cual incluyó científicos y clínicos, especialista y médicos generales y prescriptores y consumidores. Las recomendaciones fueron divididas en 12 secciones: perimenopausia, vida sana, salud sexual, terapia de reemplazo hormonal, TRH, y enfermedad cardiovascular, ECV, osteoporosis, salud urogenital, condiciones médicas especiales, hormonas y el cerebro. Farmacoterapia, TRH y cáncer, enfoques complementarios, evaluación de las decisiones hechas y seguimiento.

Evidencia: Nivel II. Consenso de opinión

Comentario. Este es el tercer reporte de la conferencia

canadiense de consenso en menopausia y osteoporosis. El documento de consenso está bien escrito con claras recomendaciones basadas en la evidencia. La documentación de apoyo incluye los niveles de evidencia de la literatura y de sus recomendaciones. Ellos concluyen que la TRH/TRE están claramente justificadas en dos situaciones: para el manejo de los síntomas agudos de la menopausia y para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Más allá de esas dos indicaciones, el uso de TRH/TRE, es menos claro y puede aún estar contraindicado en algunos casos, tales como enfermedad arterial coronaria establecida. La forma específica de TRH/TRE, la vía de administración, la dosis a usar, cuándo usar o no TRH/TRE y la duración de la terapia debe ser individualizada. Este documento de consenso es altamente recomendable para ser leído por los clínicos que manejan mujeres post menopáusicas.

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

MENOPAUSIA AL DÍA

Los efectos del raloxifeno sobre el perfil lipídico parecen más positivos que la TRH

Differential effects of raloxifene and continuous combined hormone replacement therapy on biochemical markers of cardiovascular risk: results from the Euralox 1 study. Climacteric 2001(Dec); 4: 320-331.

NICKELSEN T, CREATAS G, RECHBERGER T, ET AL, FOR THE EURALOX 1 STUDY GROUP

El raloxifeno parece tener un efecto más favorable que la Terapia de Reemplazo Hormonal, TRH, en la reducción de los riesgos cardiovasculares asociados con el perfil lipídico, de acuerdo a los resultados del estudio Euralox 1, el cual es un estudio aleatorizado, doble ciego, de 1008 mujeres post menopáusicas, realizado en varios países europeos. Las mujeres recibieron raloxifeno 60 mg/día o TRH combinada continua (2 mg estradiol mas 1 mg de acetato de noretisterona). Las mediciones de colesterol se realizaron basalmente y después de 6 meses de tratamiento. Los cambios promedio al final del estudio para lipoproteínas totales y de baja densidad fueron significativamente menores en ambos grupos (7.2% y 3.8% con raloxifeno y 13.0% y 8.9% respectivamente). El raloxifeno tiene un efecto más favorable que la TRH sobre el colesterol de alta densidad el cual se aumenta en un 4.2% comparado con una disminución del 9.5% en el grupo de TRH. Las receptoras de raloxifeno también tienen un perfil de fibrinógeno más favorable cayendo el 7% en comparación del 3.6% de aumento en el grupo TRH. Los triglicéridos disminuyeron moderadamente en ambos grupos en un 3.6% y un 4% respectivamente.

Evidencia: Nivel I

Comentarios. Este trabajo clínico pone de presente la

importancia de evaluar las diferentes preparaciones de TRH, particular mente las progestinas. En este estudio de 6 meses, un derivado de la 19 nor testosterona, noretisterona (también conocida como noretindrona) fue usada con 17 beta estradiol. Comparado con el acetato de medroxiprogesterona, AMP, o la progesterona micronizada, los derivados de la 19-nor, se sabe que disminuyen el HDL-c en una relación dosis dependiente (Baal, Curr Medical Chem 2000;7:499-517; Davidson, Arch Inter. Med 2000;160:3315-25). El raloxifeno se ha comparado previamente con los estrógenos equinos conjugados, EEC, mas AMP (la preparación mas comúnmente usada en USA) y placebo, en un estudio controlado (Walsh JAMA 1998;279:1445-51) y algunas conclusiones fueron diferentes. Ambas drogas bajan el LDL-c en una misma proporción, pero la mayor diferencia fue en HDL, (se incrementa con EEC/AMP; no cambios con raloxifeno) y los triglicéridos (incrementa con TRH, no cambios con raloxifeno). La medida real de significancia en cualquier cambio en esquemas de tratamiento deberá ser determinada en estudios clínicos randomizados con acción final en los efectos cardiovasculares.

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

MENOPAUSIA AL DÍA

Dosis única anual de bisfosfonatos de IV generación es segura y efectiva para DMO baja

Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2002 (Feb 28); 346: 653-661.

Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al

Infusión endovenosa de bifosfonato ácido zoledrónico administrado en intervalos de un año, produce efectos benéficos sobre el metabolismo y la densidad mineral ósea, DMO, tan grande como los alcanzados con la dosis oral diaria de acuerdo a este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Mujeres post menopáusicas (n 351; rango de edad, 45-80 años) con DMO baja recibieron placebo o ácido zoledrónico en 5 esquemas: dosis de 0.25 mg, 0.5 mg, o 1 mg cada 3 meses; dosis de 2mg a intervalos de 6 meses; y dosis única de 4 mg. Todos los 5 regímenes de tratamiento producen aumento similar en la DMO y fueron altamente significantes que el grupo placebo para la columna y (4.3%-5.1%) y el cuello femoral (3.1%-3.5%). Las receptoras de ácido zoledrónico también tuvieron más bajos los marcadores para resorción ósea. Los efectos secundarios fueron similares con la excepción de mialgias y pirexia, las cuales fueron más comunes en los grupos de ácido zoledrónico. No hubo diferencias significativas entre las molestias gastrointestinales, especialmente náuseas.

Evidencia: Nivel I

Este estudio demuestra que un potente bisfosfonato

tiene persistente acción antiremodeladora ósea por al menos un año después de una infusión endovenosa. El patrón de supresión de los marcadores de metabolismo óseo y la ganancia de DMO son similares a los observados con la terapia diaria o semanal de bisfosfonatos. Cuán largo los efectos duran y qué pasa con múltiples dosis, no lo sabemos. Aunque el ácido zoledrónico está aprobado y se usa (Zometa) para el tratamiento de complicaciones esqueléticas de cáncer, los estudios importantes para su uso en osteoporosis están comenzando a aparecer. Si se documenta la reducción del riesgo de fracturas y que es bien tolerado, este régimen infrecuente de uso endovenoso de la terapia con bisfosfonatos será un régimen atractivo para evitar los problemas con la dosis oral, la intolerancia gástrica, y la poca adherencia del tratamiento en muchos pacientes con osteoporosis. Este estudio también abre la posibilidad a una variedad de otros regímenes de dosis intermitentes incluyendo dosis orales a intervalos mayores de una semana.

Michael McClung, MD
Director, Oregon Osteoporosis Center
Portland, OR

MENOPAUSIA AL DÍA

Eficacia del raloxifeno en la disminución de eventos cardiovasculares

Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. JAMA 2002(Feb 20); 287: 847-857

BARRETT-CONNOR E, GRADY D, SASHEGYI A, ET AL FOR THE MORE INVESTIGATORS

La terapia con raloxifeno está asociada a una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares CV, en mujeres en las cuales está incrementado el riesgo, de acuerdo a los resultados de este análisis secundario de los datos del estudio Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE). Sin embargo, en la cohorte total que recibió raloxifeno, no hubo un efecto significativo sobre el riesgo de eventos CV. En el estudio MORE, que es prospectivo, doble ciego, controlado con placebo, 7705 mujeres post menopáusicas con osteoporosis recibieron 60 a 120 mg día (o placebo) por 4 años. Los eventos cardiovasculares medidos incluyeron infarto del miocardio, angina inestable, isquemia coronaria, ACV y ataque isquémico transitorio. Al inicio del estudio se determinaron los factores de riesgo para eventos cardiovasculares. La cohorte total tenía riesgos CV relativos de 0.86 (IC 95%, 0.64-1.15) y 0.98 (IC 95%, 0.74-1.30) para las dosis de 60 y 120 mg respectivamente, comparadas con placebo. En el subgrupo de mujeres con aumento de los factores de riesgo CV (n 1,035) el riesgo relativo combinado para las que recibían raloxifeno fue de 0.60 (IC 95%, 0.38-0.95)

Evidencia: Nivel I

Comentario. Este informe nos tranquiliza acerca de la seguridad del raloxifeno acerca del riesgo CV en mujeres con osteoporosis.

En el estudio MORE no hubo evidencia de lesiones tempranas en las mujeres en general y, en las mujeres a riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, ECC, o en mujeres con ECC establecida. Este es similar al informe sobre tamoxifeno el año pasado por el Estudio de Prevención de Cáncer de Seno (Riis J Natl Cancer Inst 2001). De forma similar, no hubo diferencia entre los eventos CV entre el grupo placebo y el grupo tratado con raloxifeno. Sin embargo, en el subgrupo de 1,035 mujeres a alto riesgo, 202 de las cuales tenían ECC establecida, la terapia con raloxifeno reduce en un 40% el riesgo de eventos CV. El autor es cauteloso al decir que la meta primaria del estudio MORE no era el número de eventos CV y que la recomendación de prescribir raloxifeno para prevención de ECC debe esperar los resultados de estudios clínicos randomizados diseñados para prevención de ECC como punto primario. Esperamos que el estudio RUTH (Raloxifene Use for The Heart), el cual tiene ahora 10,101 mujeres involu-cradas, nos proporcione evidencia adicional sobre los riesgos CV y los beneficios del raloxifeno en mujeres con o a riesgo de ECC.

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

MENOPAUSIA AL DÍA

Aumentar el uso de mamografía es recomendado por la fuerza de servicios preventivos de Estados Unidos

US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: recommendations and rationale. Available at <http://www.ahcpr.gov/clinic/3rduspstf/breastcancer/>

Todas las mujeres de 40 años o mayores deben hacerse un tamizaje de mamografía cada 1-2 años de acuerdo a las nuevas guías emitidas por la fuerza de servicios preventivos de Estados Unidos. Las guías recomiendan que los médicos basen su decisión en la frecuencia de la mamografía en los factores de riesgo, incluyendo la edad mayor o historia personal o familiar de primer grado y factores de riesgo de cáncer de mama. No se hicieron recomendaciones de cuándo se debería hacer la primer mamografía ni el intervalo exacto entre cada examen. El documento anota que la evidencia es insuficiente para recomendarlo, lo mismo que para dejar el examen clínico de seno solo, como tamizaje para el cáncer de seno. Ellos concluyen que la evidencia es insuficiente para recomendar o no recomendar el enseñar o realizar el auto examen del seno.

Evidencia: Nivel III

Comentario. Tal vez el mejor argumento para seguir usando la mamografía como tamizaje para cáncer de seno es la disminución por cáncer de seno en los Estados Unidos desde el principio de los 90. Mientras algo de esta disminución de mortalidad es por la mejoría en los tratamientos, el estudio Swedish Two-Country (Taba Cáncer 2001) encontró

solamente una disminución del 19% en la mortalidad para mujeres no sometidas a tamizaje entre 1968 y 1996 en comparación con una disminución de 66% en mujeres tamizadas. Esto indica que alrededor de un 70% de mejoría en la mortalidad es debida al tamizaje en lugar del debido al tratamiento.

La edad a la cual se debe comenzar el tamizaje es controversial. Ninguno de los estudios controlados randomizados han mostrado una diferencia estadística en la mortalidad entre mujeres de 40-49 años o de 50 a 59 años de edad. De manera similar se ven pocos beneficios cuando se comparan las mujeres menores de 60 años o mayores de 60 años. El costo del tamizaje en las mujeres jóvenes es mayor porque la incidencia de cáncer es menor. Sin embargo, alrededor del 25% de los cánceres de seno son diagnosticados en mujeres antes de los 50 años y la sociedad debe en últimas definir si el costo beneficio es razonable.

Jennifer Harvey, MD
Associate Professor of Radiology
University of Virginia
Charlottesville, VA

MENOPAUSIA AL DÍA

Las isoflavonas muestran eficacia en el tratamiento de los síntomas menopáusicos, reduciendo los riesgos cardiovasculares

Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. Obstet Gynecol 2002(March); 99: 389-394

HAN KK, SOARES JM, HAIDAR MA, DE LIMA GR, BARACAT EC

La terapia con isoflavonas parece ser una alternativa efectiva para el tratamiento de los síntomas menopáusicos y puede ofrecer beneficios al sistema cardiovascular, de acuerdo a este estudio randomizado doble ciego, controlado con placebo. Un total de 80 mujeres (edad promedio 49 años) se asignaron a recibir isoflavona (100 mg/día) o placebo. El objetivo fue medido al inicio y al final de 4 meses de terapia. La medida de los síntomas menopáusicos fue basada en el índice de Kupperman e incluye síntomas vasomotores, insomnio, debilidad, dolor de cabeza y relaciones sexuales. Los factores de riesgo cardiovascular, CV, incluyeron niveles de lípidos plasmáticos, presión arterial, y niveles de glucosa en sangre. Se practicó ecografía transvaginal para medir el grosor endometrial. Al final del estudio se encontró una disminución significativa en los síntomas menopáusicos, el colesterol total y los lípidos de baja densidad en el grupo tratado con isoflavonas, comparado con el grupo placebo. No se encontró diferencia entre los dos grupos en la presión arterial, los niveles de glucosa, las proteínas de alta densidad, los triglicéridos y el grosor del endometrio.

Evidencia: Nivel I

Comentario. La literatura existente sugiere que la administración de extracto de isoflavona de soya reduce los fogajes alrededor de 45% a 50% (15%-20% se atribuye al efecto placebo); sin embargo, sin mejoría del perfil lipídico plasmático y no aumenta la concentración de estrógenos en plasma. Este trabajo muestra la disminución de los síntomas menopáusicos comparables con otros trabajos (también muestra un sorprendente bajo efecto placebo) como también un aumento de estradiol y una disminución de la concentración de LDL-c. La diferencia entre este estudio y los anteriores es el esquema de la dosis (100 mg de isoflavonas dividida en 3 dosis). Tal vez la mayor frecuencia de la dosis resulte en cambios favorables en los lípidos.

Thomas B. Clarkson, DVM
Professor of Comparative Medicine
Comparative Medicine Clinical Research Center
Wake Forest University School of Medicine
Winston-Salem, NC

MENOPAUSIA AL DÍA

Las fracturas premenopáusicas aumentan el riesgo de fracturas postmenopáusicas

Fractures between the ages of 20 and 50 years increase women's risk of subsequent fractures. Arch Intern Med 2002(Jan 14);162:33-36.

WU F, MASON B, HORNE A, ET AL

Las mujeres post menopáusicas que sufren de fracturas (no relacionadas con accidentes vehiculares) entre los 20 y 50 años de edad tienen mayor tendencia a presentar fracturas subsecuentes después de los 50 años, de acuerdo a este estudio observacional de Nueva Zelanda. Los datos fueron analizados de 1.284 mujeres postmenopáusicas (edad promedio 73 años) examinando la historia medica, de fracturas, menstrual, ingesta de alcohol y uso de cigarrillo. Las fracturas por un accidente vehicular fueron excluidas del estudio. Las mujeres que sufrieron una fractura entre los 20 y 50 años de edad tenían un 74% de aumento del riesgo de fractura después de los 50 años (RR 1.74, IC 95% 1.12-2.70) El riesgo permanencia significativa después de ajustarlo a factores de confusión como densidad ósea, edad, edad de menopausia, peso, historia de TRH y uso de alcohol y cigarrillo.

Comentario. Este interesante estudio observacional sugiere que las mujeres que han tenido fracturas antes de la menopausia tienen un mayor riesgo de fracturas postmenopáusicas. El estudio nos proporciona evidencia para establecer la relación causal entre los dos. Una hipótesis es que las mujeres que tienen baja masa ósea al principio son las que están más propensas a sufrir fracturas tempranas y están por lo tanto a alto riesgo de fracturas postmenopáusicas.

Otro posible factor puede ser que las mujeres que han tenido fracturas a edad temprana están a riesgo de un defi-

ciente cuidado de salud. En la edad mayor el anterior comportamiento coloca esas mujeres en un alto riesgo continuo.

Los autores trataron de desvirtuar este punto por el hecho de que las fracturas sufridas por niños menores de 20 años no parecen tener un mayor riesgo de fracturas posteriormente. Sin embargo, el aspecto del estilo de vida en este grupo entre 20 y 50 años no fue controlado y la diferencia de actividad entre ellos no fue excluida como un riesgo potencial. A pesar de las limitaciones entre un estudio observacional, estos datos son imprevisivos y sugieren la necesidad de estar más alerta en mujeres con historia de fractura entre los 20 y los 50 años.

Un estudio adicional que confirme estos hallazgos y establezca los mecanismos de ellos puede ser de interés.

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

LOS EXPERTOS RESPONDEN

TIBOLONA

Participantes

1. Néstor O. Siseles, MD

Profesor de Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina. Presidente Honorario de FLASCYM. Miembro del Comité Ejecutivo de la International Menopause Society. Director del Curso de Postgrado de Extensión Universitaria Informativo y Formativo en Climaterio. Jefe de la Sección Climaterio del Servicio de Ginecología, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina. Consultor en Climaterio del Servicio de Ginecología, Hospital Francés asociado a la Universidad de Buenos Aires, Argentina.

2. Dra. A. Pamela Gutiérrez. Doc. Ads.

Docente Adscrita de Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina. Coordinadora Docente del Curso de Postgrado de Extensión Universitaria Informativo y Formativo en Climaterio. Médica de la Sección Climaterio del Servicio de Ginecología, Hospital Francés asociado a la Universidad de Buenos Aires, Argentina.

3. Dra. Claudia E. Vinacur

Coordinadora Docente del Curso de Postgrado de Extensión Universitaria Informativo y Formativo en Climaterio. Médica de la Sección Climaterio y de Planta del Servicio de Ginecología, Hospital Francés asociado a la Universidad de Buenos Aires, Argentina.

4. Bernardo Moreno Escallón, MD

Médico ginecólogo. Fellow Ship en Biología Reproductiva y Endocrinología Femenina de la Universidad de Pensilvania. Coordinador Unidad de Climaterio de la Fundación Santafé de Bogotá.

5. Enrique Blümmel, MD

Profesor adjunto de Medicina Universidad de Chile, Presidente de Fundación PROSAM

Preguntas:

1. Diferencia entre tibolona y serms
2. ¿Tiene la tibolona acción protectora sobre la mama?
3. ¿Cómo afecta la tibolona el área cognitiva?
4. ¿Cuáles son y qué implicaciones clínicas tienen su efecto sobre los lípidos?
5. ¿Las contraindicaciones absolutas para los estrógenos lo serían para tibolona?
6. Perfil de la paciente para tibolona

Respuestas

I. Diferencia entre tibolona y serms

Dr. Siseles y Cols.

La tibolona es una sustancia sintética con acción tejido específica que tiene efecto estrogénico, progestacional y androgénico según el lugar de acción. Esta molécula mejora los síntomas vasomotores, el estado anímico, la libido, la atrofia urogenital y previene la osteoporosis postmenopáusica; no produce mastalgia ni modifica la densidad mamográfica. Se observan además efectos beneficiosos sobre algunos parámetros cardiovasculares y hemostáticos. En el endometrio, la tibolona se convierte en su metabolito progestagénico/androgénico y en consecuencia no produce estimulación endometrial ni se necesita agregar un progestágeno. Esta ventaja mejora el cumplimiento de la terapia hormonal de reemplazo (THR) debido que no provoca sangrados por disrupción¹.

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs) son un grupo heterogéneo de compuestos no esteroideos sintéticos, los cuales actúan sobre los receptores estrogénicos. Estos compuestos poseen propiedades agonistas (hueso, lípidos) y antagonistas (útero, mama) de la acción estrogénica según el órgano blanco. La mayoría de los SERMs se ha desarrollado para el uso en el tratamiento del cáncer mamario en estadio precoz y avanzado en mujeres postmenopáusicas debido a su capacidad de actuar como antagonista estrogénico a nivel del tejido mamario (tamoxifeno, droloxifeno, toremifeno, etc)².

El raloxifeno es un fármaco sintético que integra el grupo de los SERMs, debido a sus propiedades agonistas a nivel óseo y probablemente también a nivel cardiovascular y antagonista en el útero (no estimula el endometrio, por lo tanto no produce sangrado genital) y posiblemente también en la mama. Su uso ha sido aprobado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. No disminuye los síntomas vasomotores, por lo que sería más apropiado en mujeres con postmenopausia alejada.

En este momento se está desarrollando (comenzó en 1998) el estudio Raloxifene Use for The Heart (RUTH), un ensayo multicéntrico, internacional, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, del cual uno de los centros involucrados es la Sección Climaterio del Servicio de Ginecología del Hospital Francés. Se han reclutado a nivel internacional 10000 pacientes postmenopáusicas con factores de riesgo cardiovascular o con enfermedad coronaria establecida comparando raloxifeno 60 mg/día versus placebo.

Los sofocos son el efecto adverso de los SERMs comunicado más frecuentemente. Se ha observado un riesgo aumentado de episodios tromboembólicos y toxicidad ocular

en estudios a largo plazo realizados en mujeres tratadas con tamoxifeno. El riesgo incrementado de trombosis venosa y eventos tromboembólicos con el uso de los SERMs es similar al hallado con la utilización de la THR².

1. Moore RA. Livial: review of clinical studies. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106, supl 19: 1-21.

2. Curtis M. Selective estrogen receptor modulators: a controversial approach for managing postmenopausal health. J Womens Health 1999; 8: 321-323.

Dr. Blümmel

Los SERMs son fármacos que actúan como estrógenos en algunos tejidos y como antiestrógenos en otros. El más connotado actualmente es el raloxifeno que actúa como estrógeno en el tejido óseo, aumentando la masa ósea y disminuyendo el riesgo de fracturas. Tiene efectos en los niveles séricos de lípidos similares a los estrógenos: baja el LDL y eleva el HDL, aunque algo menos que los estrógenos. Los efectos sobre el sistema de coagulación del raloxifeno explican el incremento de dos a tres veces en el riesgo de accidentes trombóticos observado en las usuarias. En mama y útero, el raloxifeno se comporta como antiestrógeno por lo que se supone que podría disminuir el riesgo de cáncer en ambos órganos¹.

La tibolona es una pro-droga, vinculada con la progestina, que una vez ingerida origina tres metabolitos que poseen propiedades estrogénicas, progestativas y débilmente androgénicas. Tiene un efecto en masa ósea similar al raloxifeno; en los lípidos, baja HDL y triglicéridos; y, prácticamente, no provoca proliferación del endometrio y tiene múltiples efectos en mama que disminuirían el riesgo de cáncer².

La gran diferencia está a nivel del sistema nervioso central³. La tibolona tiene un excelente efecto sobre los síntomas vasomotores, el ánimo y la libido; mientras que el uso de raloxifeno no sólo no mejora la sintomatología climatérica sino que induce bochornos, incluso en pacientes asintomáticos. Hay dudas que el raloxifeno tenga algún rol protector en la declinación cognitiva en la mujer mayor. Cuando se desarrolle un SERMs que tenga una acción sobre el sistema central tendremos el fármaco ideal⁴.

1. Burger HG. Selective oestrogen receptor modulators. Hormone research 2000; 53 Suppl 3: 25-9.

2. Moore RA. Livial: a review of clinical studies. British journal of obstetrics and gynaecology 1999; 106 Suppl 19: 1-21.

3. Berendsen HH, Weekers AH, Kloosterboer HJ. Effect of tibolone and raloxifene on the tail temperature of oestrogen-deficient rats. Eur J Pharmacol 2000; 419(1): 47-54.

4. Halbreich U, Kahn LS. Selective oestrogen receptor modulators_current and future brain and behaviour applications. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1(7): 1385-98.

Dr. Moreno

Un ejemplo de un Serm es el raloxifeno, el cual es un modulador selectivo del receptor estrogénico que presenta una acción estrógeno agonista en el tejido óseo y el metabolismo de los lípidos y un efecto estrógeno antagonista en el tejido endometrial y mamario.

El raloxifeno ha sido aprobado en su uso para la prevención de la osteoporosis en la menopausia especialmente en pacientes reacias al uso de la terapia hormonal de suplencia, teniendo presente que no substituye al estrógeno. El mecanismo de acción del raloxifeno en el tejido óseo no está enteramente esclarecido, pero la teoría más aceptada es a través de la transformación del factor de crecimiento b3.

El raloxifeno incrementa en un 23% la sintomatología vasomotora en el climaterio en la mujer post-menopáusica, así como induce a un riesgo aumentado de los eventos trom-

2. ¿Tiene la tibolona acción protectora sobre la mama?

Dr. Siseles y cols

Estudios preclínicos han demostrado que la tibolona puede inhibir los tumores mamarios inducidos por xenobióticos DMBA1

Las investigaciones realizadas con líneas celulares de tejido tumoral mamario hormono-dependiente (MCF-7/T-47D) demuestran que la tibolona presenta un efecto inhibitorio de la actividad de sulfatasa (enzima responsable de la formación local de estradiol)2.

Además se han encontrado evidencias de que esta molécula y sus metabolitos disminuyen la proliferación celular y estimulan la apoptosis en células normales y cancerosas3.

En un ensayo prospectivo de 2 años de duración no se observó incremento significativo de la densidad mamográfica en mujeres postmenopáusicas tratadas con tibolona4. Otra investigación que evaluó también el efecto de esta sustancia tejido específica sobre los patrones mamográficos halló similares resultados5.

Una de las ventajas de la tibolona a nivel mamario es la menor prevalencia de mastalgia al compararla con la THR convencional6.

boembólicos. Como efecto adverso ocasiona dolor en los miembros inferiores. No ejerce una acción positiva sobre la función cognitiva ni la libido.

La tibolona es una molécula de acción tejido específico, la cual ejerce su acción estrogénica en el sistema nervioso central, sistema cardiovascular y tejido óseo; una acción androgénica en el sistema nervioso central y una acción progestacional a nivel endometrial a través de sus metabolitos D 4 isómero, 3 a OH tibolona y 3 b OH tibolona.

Tiene un efecto benéfico sobre la función cognitiva, la libido y mejoría de la sintomatología vasomotora, un efecto antiaterogénico, efecto fibrinolítico y un efecto similar a los estrógenos en términos de prevención de pérdida ósea y aumento de la densidad mineral ósea.

1. Golstein SR. "Selective estrogen receptor modulators: A new category of therapeutic agents for extending the health of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1479-84.

2. Spencer Ch P., Norris EP., Rymer JM. "Selective Estrogen Receptor Modulators: Women's Panacea for the next Millennium? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 763-70.

Por lo tanto los datos disponibles sugieren que la tibolona no exhibe actividad estrogénica en el tejido mamario, lo cual está en relación con el escaso efecto sobre la densidad mamográfica y la baja incidencia de dolor mamario referido por las usuarias de esta sustancia tejido específica1-6.

1. Kloosterboer H. Et al. Effects of progestagens and Org OD14 in vitro and in vivo tumor models. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 49: 311-318.

2. Chetrite G. et al. Effect of tibolone and its metabolites on estrone sulphatase activity in MCF-7 and T-47D mammary cancer cells. *Anticancer Res.* 17 : 135-40 (1997).

3. Gompel A. et al. The effect of tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis in normal breast cells. *Gynecol Endocrinol* 1997; 1: 77-79.

4. Erel C et al. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. *Fertil Steril* 1998; 69: 870-875.

5. Valdivia I, Ortega D. A one year evaluation of mammary radiographic density changes with different HRTs regimens in climacteric women. *Acta Obstet Gynaecol. Scan* 1997; 76(176 suppl): 48.8.

6. Moore RA. Livial: review of clinical studies. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106, suppl 19: 1-21.

Dr. Blümmel

Hay una serie de evidencias que sugieren que el uso de tibolona tendría un rol protector de cáncer de mama. Clínicamente, se ha observado en pacientes portadores de mastopatía fibroquística en estudios doble ciego que la tibolona disminuye a los seis meses la mastodinia y la densidad mamográfica, un factor de riesgo de cáncer I. Este efecto traduciría la disminución de la proliferación mamaria como consecuencia de un ambiente más hipoestrogénico en la mama inducido por la tibolona, consecuencia de la inhibición que produce este fármaco de una serie de enzimas que aumentan la síntesis local de estrógenos activos (sulfatasas, aromatasas) o de la estimulación de otras, que disminuyen las concentraciones de estrógenos (sulfotransferasas)²⁻³. Además, la tibolona podría tener un acción anti-cáncer de mama por sus efectos antiproliferativos y pro-apoptóticos, no mediados por estrógenos, sino que por la vía del aumento de la actividad de la catalasa⁴. Finalmente, en animales de experimentación y en cultivos celulares se ha observado una acción inhibitoria de la tibolona sobre el crecimiento de células tumorales mamarias⁵. Aunque faltan estudios en humanos que confirmen estas observaciones experimentales, hay bases teóricas suficientes para fundamentar la plausibilidad biológica de la acción anti-cáncer de mama de la tibolona.

1. Egarter C, Eppel W, Vogel S, Wolf G. A pilot study of hormone replacement therapy with tibolone in women with mastopathic breasts. *Maturitas* 2001; 40(2): 165-71.

2. Purohit A, Malini B, Hooymans C, Newman SP. Inhibition of Oestrone Sulphatase Activity by Tibolone and its Metabolites. *Horm Metab Res* 2002; 34(1): 1-6.

3. Chetrite GS, Pasqualini JR. The selective estrogen enzyme modulator (SEEM) in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000; 76(1-5): 95-104.

4. Gompel A, Siromachkova M, Lombet A, Kloosterboer HJ, Rostene W. Tibolone actions on normal and breast cancer cells. *Eur J Cancer* 2000 Sep; 36 Suppl 4: S76-7.

5. Kloosterboer HJ, Schoonen WG, Deckers GH, Klijn JG. Effects of progestagens and Org OD14 in vitro and in vivo tumor models. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 49(4-6): 311-8.

Dr. Moreno

A nivel In vitro la tibolona muestra algunas evidencias que sugieren que existe un papel protector del tejido mamario. Los mecanismos resumidos serían los siguientes:

3. ¿Cómo afecta la tibolona el área cognitiva?

Dr. Siseles y cols

La tibolona actúa como un estrógeno a nivel del sistema

- La tibolona no tiene un efecto estrogénico a nivel del tejido mamario.

- La tibolona induce la inhibición de la enzima sulfatasa y de esta manera disminuye la producción de estradiol en el tejido mamario.

- La tibolona estimula la apoptosis en células mamarias normales y cancerosas.

- En presencia de tibolona existe una proliferación reducida de células epiteliales normales humanas.

Debido a estos hechos es posible que en las mamografías de las pacientes que están tomando tibolona la imagen de la mama presente menos "opacidades" que permitan o faciliten la detección de imágenes sospechosas.

Por otra parte es importante diferenciar entre la protección de un tejido mamario In vitro y la protección de la glándula mamaria en una paciente. Hasta que no haya estudios disponibles a largo plazo que demuestren una disminución del riesgo del cáncer mamario en humanos con el uso de la tibolona, no se podrá hacer una recomendación de este calibre, solamente basados en estudios in vitro. Si esa plausibilidad biológica a nivel in vitro tiene una fortaleza suficiente, seguramente va a respaldar el hecho clínico que se esta planteando y esto solamente el tiempo lo dirá.

1. Coomple A. "The effect of tibolone on proliferation differentiation and apoptosis in normal breast cells. *Gynecol Endocrinol* 1997; (Supp 1) 11: 77-9.

2. Pasqualini JR., Chetrite G. "Activity, regulation on expression of sulfatase, sulfotransferase and 17Beta-Hydroysteroid dehydrogenase in breast cancer. In Pasqualini JR, Ktzenell en bogen BS, Eds. *Hormone Dependent cancer* New York: Marcel Dekke, 1996.

3. Mol M., Helmand F. "Breast safety summary of Tibolone" *Maturitas* 2000; 35(Suppl 1): S79-S80.

4. Jamin Ch. "Treatment of menopause and breast in practice" *J. Menopause* 2001; Supp 22-32.

nervioso central reduciendo los síntomas vasomotores y mejorando el estado anímico depresivo.

Esta sustancia tejida específica mejora el humor indirectamente al controlar los síntomas climatéricos y directamente al aumentar los niveles de b-endorfinas¹. Estudios controlados con placebo demuestran que la tibolona mejora los trastornos del estado anímico. Un estudio que involucró 256 mujeres postmenopáusicas demostró que la tibolona produce mejoría inmediata en el estado de ánimo, que se deteriora cuando la mujer se cambia a un tratamiento con placebo². El mismo investigador observó que esta sustancia es más efectiva en mejorar el humor que la THR convencional. La tibolona restaura los niveles de b-endorfinas a niveles premenopáusicos en un promedio de 8 semanas. Así mismo produce franca mejoría en la depresión, falta de concentración e irritabilidad.

1. Genazzani A et al. Effects of OD14 on pituitary and peripheral b-endorphin in castrate rates and postmenopausal women. *Maturitas* 1987; Suppl 1: 35-48.

2. Lax L. et al. Clinical profile of OD14. *Maturitas* 1987; Suppl 1: 3-13.

Dr. Blümmel

La buena respuesta de los síntomas climatéricos a la tibolona es la expresión de la acción estrogénica de este fármaco en el sistema nervioso central¹. Como los estrógenos mejoran la función cognitiva, sería plausible que también la tibolo-

na pudiera mejorar esa función. Fluck, en un pequeño estudio piloto, evaluó los efectos de la tibolona sobre la función cognitiva y obtuvo datos contradictorios; observó mejoría de la memoria, pero caída de la atención². Se necesita mayor investigación para opinar sobre este tema con fundamentos.

1. Hogervorst E, Boshuisen M, Riedel W, Willeken C, Jolles J. 1998 Curt P. Richter Award. The effect of hormone replacement therapy on cognitive function in elderly women. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24(1): 43-68.

2. Fluck E, File SE, Rymer J. Cognitive effects of 10 years of hormone-replacement therapy with tibolone. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22(1): 62-7.

Dr. Moreno

La tibolona a través de sus metabolitos 3 a OH y 3 b OH, ejerce un efecto estrogénico a nivel del sistema nervioso central. Existen algunas evidencias que la acción estrogénica puede beneficiar a mujeres postmenopáusicas que sufren de enfermedad de Alzheimer o estar involucrado en su mecanismo de prevención. También se han visto algunas evidencias que sugieren mejoría en la memoria y la atención.

1. Haskell SG., Richardson ED., Horwitz RI. " The effect of estrogen replacement therapy on cognitive function in women: A critical review of the literature". *J Clin Epidemiol.* 1997; 50: 1249-64.

4. ¿Cuáles son y qué implicaciones clínicas tiene su efecto sobre los lípidos?

Dr. Siseles y cols

La enfermedad cardiovascular (ECV) es en la actualidad la principal causa de morbimortalidad en la mujer en los países occidentales.

El riesgo de padecer ECV y sobre todo coronariopatías tiene una asociación directa, bien demostrada con el perfil de lípidos y lipoproteínas séricas.

En la etapa postmenopáusica se produce un reconocido cambio en las lipoproteínas, siendo responsable de este proceso el cese de la función ovárica.

Estos cambios consisten en un aumento del colesterol total (col-T), de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), aumento de las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), y aumento de Lp(a) y una disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), este patrón es el que se asocia con la génesis de la ECV.

Muchos autores han demostrado que la administración de estrógenos durante la postmenopausia genera una favorable modificación del perfil lipoproteico, logrando una disminución de los niveles de LDL y aumento de la subfracción protectora de la aterogénesis como es la HDL2 y así se logra un descenso del riesgo cardiovascular.

Así mismo las mujeres con aumento de las concentraciones de triglicéridos (TG) en ayunas corren mayor riesgo de desarrollar una cardiopatía coronaria que las que tienen concentraciones bajas o normales.

La tibolona reduce los niveles de TG en comparación con los estrógenos orales que los aumentan y no produce efectos adversos en el perfil lipídico, disminuyendo los niveles de col-T, HDL, LDL y Lp(a) I.

Al igual que la disminución de HDL, predomina el efecto androgénico /antiestrogénico con respecto al metabolismo de las lipoproteínas por lo tanto no es inesperado que disminuyan los niveles de TG2.

Nuestro grupo de trabajo (Siseles y col.) demostró que las mujeres tratadas con tibolona, tienen una disminución de las concentraciones de TG en ayunas, y éste determinó una reducción del 44% en las IDL3-4

1. Moore RA. Livial: review of clinical studies. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106, supl 19: 1-21.

2. Crook D. "Opciones de tratamiento hormonal sustitutivo para las mujeres con hipertrigliceridemia". Guía del prescriptor del tratamiento sustitutivo

hormonal. Editado por M. Whitehead. Edición 1999. Cap. 16.

3. Siseles NO, Halperin H, Benencia HJ, et al. A comparative study with two hormone replacement therapy regimens on safety and efficacy variables. Maturitas 1995; 21: 201-10.

4. Siseles NO, Berg G, Gutiérrez P, Moggia MS, Prada M. Hormone replacement therapy and lipid profile: effects of different routes of administration. The Parthenon Publishing Group Ltd. Lancs, UK 2001 (in press).

Dr. Blümmel

Un metanálisis de veintiocho estudios prospectivos sobre los efectos de distintas terapias de reemplazo hormonal en los niveles sanguíneos de lípidos muestra que la tibolona disminuye las concentraciones séricas de HDL-colesterol y triglicéridos I. El descenso de los niveles de HDL es especialmente preocupante ya que podría implicar un mayor riesgo de enfermedad coronaria2. Sin embargo, un reciente estudio muestra que este descenso de HDL no afecta la capacidad del plasma para extraer colesterol de las células, lo que implica que no cambiaría el riesgo ateroesclerótico3. Por otra parte, la tibolona disminuye la expresión de las moléculas de adhesión4 y la susceptibilidad a la oxidación del LDL5, afectando a dos etapas determinantes en el inicio del proceso ateroesclerótico. Estas acciones antiateroescleróticas podrían explicar algunos estudios que han mostrado que la tibolona administrada a conejas ooforectomizadas reduce la formación de placa ateroescleróticas que se producen normalmente en estos animales cuando se les administra una dieta rica en colesterol6. Igualmente, en monas postmenopáusicas no se ha observado que la tibolona, a pesar de los cambios lipídicos, tenga un efecto negativo en las coronarias7. En humanos, se ha descrito que la tibolona reduce tanto los marcadores de función endotelial (endotelina, selectina-E, PAI-I) como los de estabilidad de la placa (precursor de la matriz-metaloproteínasa-I, pro-MMP-I), lo que implica un efecto beneficioso en la formación y en la evolución de la placa ateroesclerótica8.

1. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. Fertil Steril 2001; 75(5): 898-915.

2. Blümmel 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; 129(9): 995-1002.

3. Von Eckardstein A, Schmiedem K, Hovels A, Gulbahce E, Schuler-Luttman S, Elbers J, Helmond F, Coelingh Bennink HJ, Assmann G. Lowering of HDL cholesterol in post-menopausal women by tibolone is not associated with changes in cholesterol efflux capacity or paraoxonase activity. Atherosclerosis 2001; 159(2): 433-9.

4. Simoncini T, Genazzani AR. Tibolone inhibits leukocyte adhesion molecule expression in human endothelial cells. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 162(1-2): 87-94.

5. Barnes JF, Farish E, Rankin M, Hart DM. A comparison of the effects of two continuous HRT regimens on cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2002; 160(1): 185-93.

6. Zandberg P, Peters JLM, Demacker PN, de Reeder EG, Smit MJ, Meuleman DG. Comparison of the antiatherosclerotic effect of tibolone with that of estradiol and ethinyl estradiol in cholesterol-fed, ovariectomized rabbits. *Menopause* 2001; 8(2): 96-105.

7. Clarkson TB, Anthony MS, Wagner JD. A comparison of tibolone and conjugated equine estrogens effects on coronary artery atherosclerosis and bone density of postmenopausal monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(11): 5396-404.

8. Mueck AO, Seeger H, Wallwiener D. Effect of tibolone on vascular markers of human female coronary arteries - comparison with estradiol/norethisterone. *Zentralbl Gynakol* 2001; 123(11): 648-54.

Dr. Moreno

La tibolona tiene un efecto antiaterogénico así como un efecto benéfico sobre el perfil lipídico.

5. ¿Las contraindicaciones absolutas para los estrógenos lo serían para tibolona?

Dr. Siseles y cols

Hasta la evidencia científica actual la contraindicación absoluta para los estrógenos también lo sería para la tibolona. No obstante, se están llevando a cabo estudios clínicos en Fase III tendientes a evaluar la seguridad del uso de esta sustancia tejida específica en pacientes que han padecido cáncer mamario sean usuarias o no de tamoxifeno.

Dr. Blümmel

Aún se discuten las contraindicaciones absolutas. Así por ejemplo, el cáncer de mama, una de las más clásicas contraindicaciones absolutas del uso de estrógenos, no tiene una base científica sólida. Más aún, varios estudios recientes no han mostrado que el uso de estrógenos deteriore el riesgo en pacientes portadores de cáncer de mama 1-2.

La tibolona, que sólo en la última década se ha usado ampliamente, tampoco tiene claramente determinadas sus contraindicaciones. Pero, como sus efectos son distintos a los estrógenos las contraindicaciones teóricas son diferentes. Es lógico plantear que cuando la tibolona tenga efectos similares a los estrógenos, como ser en coagulación, no debiera ser

Disminuye el colesterol total (7%), triglicérido (20%), LDL (5%), Lp(a) (25%).

La disminución de la HDL en un 15% podría interpretarse como un efecto adverso o no benéfico, pero la HDL es una lipoproteína heterogénea con muchas subclases y por eso su disminución presentada como HDL total no es un signo equidireccional de no tener una propiedad antiaterogénica.

La tibolona no disminuye los niveles de las subclases de HDL, LpAI, AII; del mismo modo, mantienen la actividad de las enzimas paraoxanasa y la arylesterasa que previenen la oxidación de las LDL.

A nivel celular la tibolona no altera el reflujo del colesterol de la célula. Finalmente, la medición de la HDL que se realiza en el perfil lipídico rutinario, mide la HDL total y no, las subclases, ni la LpA-I y A-II. Por lo tanto las HDL totales no son un marcador para determinar el efecto ausente o presente antiaterogénico de la tibolona.

1. Eckardstein A.. " Lowering of HDL cholesterol in post-menopausal women by tibolone is not associated with changes in cholesterol efflux capacity or paraoxanase activity". *Atherosclerosis* 2001; 159: 433-439.2.

2. Moore RA "Livial _ A review of clinical studies". *Gynecol Endocrinol suppl* 1999.

usada, en este caso en pacientes con antecedentes tromboembólicos. Por otra parte, cuando los efectos son diferentes, en los triglicéridos por ejemplo, la tibolona puede indicarse en las pacientes con hipertrigliceridemia. Resumiendo, cada caso clínico debe ser analizada a la luz de los efectos metabólicos que tiene la tibolona.

1. Marttunen MB, Hietanen P, Pyrhonen S, Titinen A, Ylikorkala O. A prospective study on women with a history of breast cancer and with or without estrogen replacement therapy. *Maturitas* 2001; 39(3): 217-25.

2. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(10): 754-62.

Dr. Moreno

Aunque los estudios in vitro tanto en tejido mamario como en tejido endometrial con tibolona, así como el efecto fibrinolítico que posee este compuesto, sugieren que no existe un efecto estrogénico a estos niveles, sin embargo no existe suficiente evidencia de estudios clínicos prospectivos efectuados en pacientes con cáncer mamario, cáncer endometrial, tromboembolismo pulmonar, que permitan no con-

traíndicar la tibolona en esos casos, en la misma forma que se haría con los estrógenos.

1. Kloosterboer HJ., De Gooyer ME. "Sulphatase inhibition by tibolone prevents stimulation of breast and endometrium. Int J Gynecol Obstet 2000; 70(Suppl): 24.

2. Mol M., Helmond F. "Breast safety summary of tibolone". Maturitas 2000; 35(Suppl 1): S78-S80.

3. Bjarnason NH., Bjarnason K. "Tibolone: Influence on markers of cardiovascular disease". J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82:1752-6.

6. Perfil de la paciente para tibolona

Dr. Siseles

El perfil de la paciente ideal para indicar tibolona sería aquélla que presente:

- Síndrome climatérico.
- Un año o más de amenorrea.
- Disminución de la libido, depresión y/o alteración del estado de ánimo.
- Dislipemias o hipertrigliceridemia.
- Niveles de HDL no menores a 40 mg/dl.
- Osteopenia u osteoporosis establecida.
- Antecedentes de endometriosis.
- Antecedentes de mioma uterino.
- Gran densidad mamográfica.
- Antecedentes de mastalgia en edad fértil.
- Antecedentes de tensión premenstrual.

· Hemorragias por privación en la sustitución hormonal y no las acepten.

Dr. Blümmel

La paciente ideal para el uso de tibolona es aquella que tiene mayor riesgo de cáncer de mama, incluyendo el uso por más de cinco años de estrógenos, y que no desee menstruar. Podremos agregar, a las pacientes que tengan baja libido, hipertrigliceridemia y a aquellas con antecedentes de endometriosis I.

1. Rymer JM. The effects of tibolone. Gynecol Endocrinol 1998;12(3): 213-20.

Dr. Moreno

Aunque la terapia hormonal de suplencia continua siendo el "Patrón de Oro" para comenzar un tratamiento tanto en las pacientes pre como post-menopáusicas, existen un sinnúmero de circunstancias en las cuales las pacientes son reacias a tomar o a continuar tomando terapia estrogénica o estrógeno-progestacional. Las razones como el temor al cáncer del seno, la mastodinia, el manchado genital son algunas de las principales razones por las cuales las pacientes no desean este tipo de terapia o su adherencia es muy baja. Por las características descritas y muy resumidas de la tibolona, esta sustancia tendría un papel muy importante en cubrir al paciente cuando se presentan algunas de esas circunstancias. En la mujer pre-menopáusica que aún presenta "menstruaciones irregulares, la tibolona no es de mucha ayuda en esas pacientes, por eso la paciente ideal, sería la paciente post-menopáusica (más de año en menopausia) que cumpla con los criterios para ser candidata a una terapia hormonal de suplencia.

1. Rymer JM. "The effect of tibolone" Gynecol Endocrinol 1998; 12:213-20.

2. Albertazzi P., Di Micco R, Zanardi E. "Tibolone: a review. Maturitas 1998; 30: 295-305.

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 mane-

ra 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".