

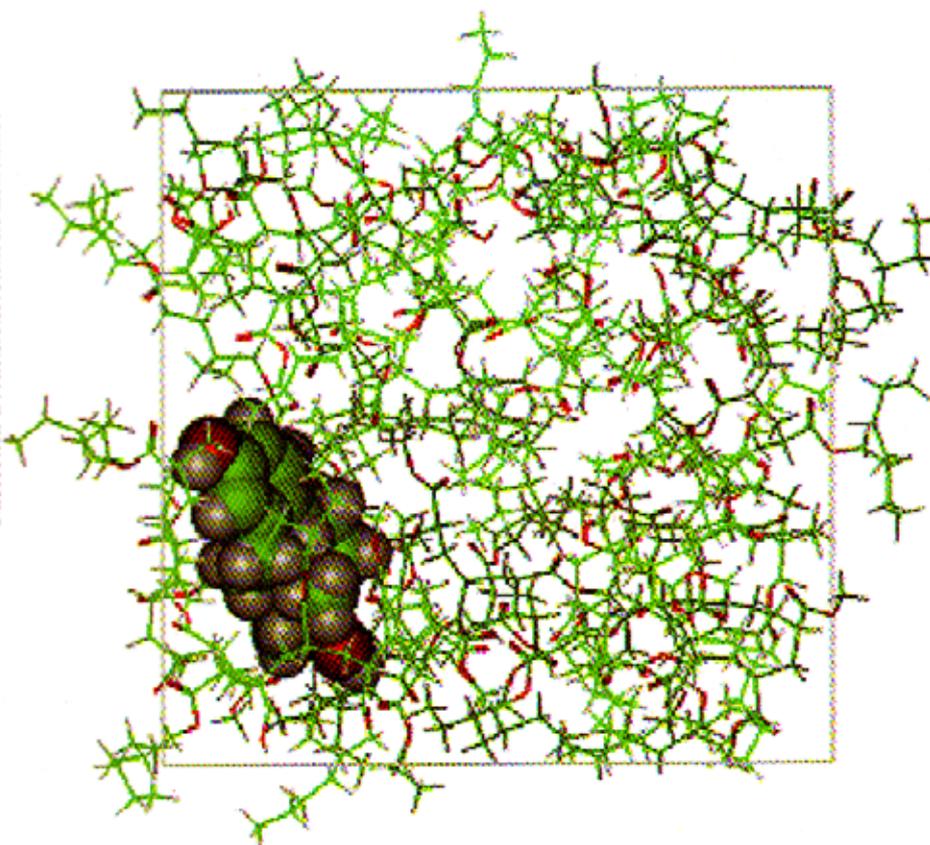
ISSN 0122-3429

VOLUMEN 9 No. 3

JULIO-SEPTIEMBRE 2003

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

*Molécula Tridimensional de Estradiol*



- LA PÉRDIDA DE LA R
- EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO
- CUANTIFICACIÓN DEL CALCIO
- BIORRITMO DE PROLACTINA
- CLIMATERIO MASCULINO Y EL REENCUENTRO CON LO ERÓTICO
- ACTUALIDAD INMEDIATA
- MENOPAUSIA AL DÍA

**PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA**  
**Resolución Mingobierno No. 107 de 1995**

**AÑO**

**2003 VOLUMEN** Volumen 9 NO. 3

**ARCHIVO**

Portada

1-Inicio

2-Tabla de contenido

3-Editorial

4-La perdida de la R

5-Ovario poliquistico

6-Cuantificacion calcio

7-Biorritmo prolactina

8-Climaterio masculino

9-NAMS y WHI

10-Reunion de consenso

11-Menopausia al dia

12-Indicaciones a los autores

**TITULO**

Portada

Inicio

Tabla de contenido

Editorial - Consensos continentales de terapia hormonal

La Pérdida de la R

El síndrome de ovario poliquístico no es sinónimo de resistencia insulínica

Cuantificación del calcio presente en la dieta que consumen mujeres entre 45 y 55 años de edad, residentes en Cartagena, Colombia

Biorritmo de prolactina en mujeres en edad reproductiva Vs.

perimenopáusicas

Climaterio masculino y el reencuentro con lo erótico

Posición de la NAMS con relación al uso de progestágenos

Conclusiones de la Segunda Reunión de Consenso en Menopausia. Atenas, Mayo 1-4 2003 Federación Europea de Sociedades de Menopausia, FEMS

Menopausia al día

Menopausia al día

Indicaciones a los autores

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

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

**VOLUMEN 9 - No. 3 Año - 2003**  
**Décimo 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	Giuseppe Rosano	Internista	Italia
Santiago Palacios G	Ginecólogo	España	J. Christopher Gallegur	Endocrinólogo	USA
Arturo Zárate Treviño	Internista-Endocrinólogo	México	Marco Gambaciani	Ginecoendocrino	Italia
John Stevenson	Endocrinólogo	UK			

## COMITÉ WEB

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

## ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Carrera 13 No. 48 - 26 Oficina: 103

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

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

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

E-mail del editor: [gusgomez@mafalda.univalle.edu.co](mailto:gusgomez@mafalda.univalle.edu.co)

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

**JUNTA DIRECTIVA**  
**ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA (2003-2005)**

Álvaro Monterrosa C., MD - Presidente

Gloria Stella Penagos V, MD - Vicepresidente

Germán Barón, MD - Secretario

Alfredo Ruiz Rivadeneira, MD - Tesorero

Beatriz Sierra L, MD - Vocal

Andrés José Ricaurte S, MD - Vocal

Enrique Herrera C., MD - Fiscal

**JUNTAS DIRECTIVAS DE CAPÍTULOS**

**ZONA NORTE 1**

**CAPÍTULO DEL ATLÁNTICO**

Fernando García Hurtado Presidente  
Marcos Yance O., MD - Vicepresidente  
Ricardo Torrents G., MD - Secretario  
Julio Mario Mendoza, MD - Tesorero  
David Sabbag Ch., MD - Vocal

**ZONA NORTE 2**

**CAPÍTULO DE BOLÍVAR**

Julio Faciolince Camargo., MD - Presidente  
Rogelio Méndez Rodríguez, MD - Vicepresidente  
Jaime Barrios Amaya, MD - Tesorero  
Martha Patricia Vives García, MD - Secretaria  
Josefina Colina de Liñan, MD - Fiscal  
Alfonso Villaroya López, MD - Vocal  
Patricia Sará Fortich, MD - Vocal

**CAPÍTULO DE CÓRDOBA**

Jaime Usta D., MD - Presidente  
Rafael Padrón B., MD - Vicepresidente  
Jaime Bechara, MD - Tesorero  
Víctor Días, MD. - Fiscal  
Álvaro Brunal, MD - Vocal  
José García T., MD -Vocal

**ZONA ORIENTE 1**

**CAPÍTULO NORTE DE SANTANDER**

Carlos Eduardo Gómez, 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 Eugenia Jáuregui D., MD - Presidenta  
Claudia Santarelli Franco., MD - Vicepresidenta  
Irma Moreno Hernández., Lic. - Secretaria  
Luisa Salamanca Garzón, MD - Tesorera  
Hermes Jaimes Carvajal., M.D. - Fiscal  
Oscar Gómez León, MD - Vocal  
Alicia Londoño, MD - Vocal

**CAPÍTULO EJE CAFETERO**

Jaime Marín G., MD - Presidente  
Martha I. Acevedo P., MD - Vicepresidenta  
Sonia Amparo Daza P, MD - Secretaria  
Juan D. Villegas E., MD - Tesorero

**ZONA SUR 1**

**CAPÍTULO VALLE DEL CAUCA**

Hoover Canaval E., MD - Presidente  
Gustavo Gómez Tabares., MD - Vicepresidente  
Enrique Herrera C., MD - Secretario  
Álvaro Cuadros C., MD - Tesorero  
Luis Fernando Medina Q., MD - Fiscal  
Carmenza R. de Escobar, MD - Vocal  
Sandra Patricia Alfaro B. MD - Vocal  
Clara Torres Contreras., MD - Vocal

**ZONA SUR 2**

**CAPÍTULO DE NARIÑO**

Andrés Ricaurte, MD - Presidente  
Rigoberto Dávila, MD - Vicepresidente  
Javier Salas, MD - Secretario  
Fabio Zarama, MD - Tesorero  
Mauricio Caicedo, MD - Fiscal  
Víctor Suárez, MD - 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 S.- Vicepresidente  
Ángela María Alviar F., MD - Secretaria  
Gabriel Acuña D., MD - Tesorero  
Gabriel Tovar R., MD - Fiscal

# CONTENIDO

## EDITORIAL

### **Consensos continentales de terapia hormonal**

Gustavo Gómez Tabares

---

## ARTÍCULOS ORIGINALES

### **La Pérdida de la R**

Marco Gambacciani, Andrea Ricardo Genazzani

---

## ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA

### **El síndrome de ovario poliquístico no es sinónimo de resistencia insulínica**

Patricio Contreras Castro

---

## TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

### **Cuantificación del calcio presente en la dieta que consumen mujeres entre 45 y 55 años de edad, residentes en Cartagena, Colombia.**

Álvaro Monterrosa C., Patricia Peñaloza M., María Elena Arteaga O.

### **Biorritmo de prolactina en mujeres en edad reproductiva Vs. perimenopáusicas**

Ingrid Zoraida Benavides, Adriana Patricia Castillo, Indira Montemayor, Ruth de Estrada, Onatra William, Héctor Posso

---

## CONTRIBUCIONES ORIGINALES

### **Climaterio masculino y el reencuentro con lo erótico**

Elizabeth Gutiérrez Flórez

---

## ACTUALIDAD INMEDIATA

### **La NAMS responde a los recientes reportes del WHI sobre aspectos cognitivos, demencia y ACV asociados a la terapia de estrógenos más progestinas**

**Conclusiones de la Segunda Reunión de Consenso en Menopausia. Atenas, Mayo 1-4 2003 Federación Europea de Sociedades de Menopausia, FEMS**

---

## **MENOPAUSIA AL DÍA**

**La terapia con alendronato previene la pérdida ósea asociada con la suspensión de la terapia hormonal**  
Ascott-Evans Bh., Guanabens N., Kivinen S., et al.

**Efecto de la TE/TEP sobre la relación riesgo beneficio de IM en mujeres con diabetes mellitus, dependiente de la historia de IM, dosis de TE/TEP y tiempo de terapia**  
Ascott-Evans Bh., Guanabens N., Kivinen S., et al.

**El tamizaje por mamografía reduce la mortalidad por cáncer de mama en mujeres mayores de 40 años**  
Tabar L., Yen M-F., Vitak B., Chen H-H., Smith Ra., Duffy Sw

**Tres estudios clínicos muestran que los suplementos de isoflavonas no son eficaces en el tratamiento de los fogajes**  
Penotti M., Fabio E., Modena Ab., Rinaldi M., Omodei U., Viganò P

**Paroxetine muestra alguna eficacia en la reducción de los fogajes**  
Stearns V., Beebe Kl., Iyengar M., Dube E

**Ingesta adecuada de vitamina D, pero no de calcio, puede reducir el riesgo de fracturas de cadera**  
Feskanich D., Willett Wc., Colditz Ga

**Fumar parece que reduce el efecto protector del calcio sobre el hueso**  
Sirola J., Kroger H., Honkanen R., et al

**Agregarle metiltestosterona a la terapia estrogénica, mejora el deseo sexual en las mujeres postmenopáusicas**  
Lobo Ra., Rosen Rc., Yang H-M, Block B, Van Der Hoop Rg

**La radioterapia en la enfermedad de Hodgkin aumenta el riesgo de cáncer de mama; la quimioterapia aumenta el riesgo de menopausia temprana**  
Van Leeuwen Fe., Klokman Wj., Stovall M, et al

**Diferentes regímenes de terapia hormonal tienen sustancialmente diferentes efectos sobre factores de coagulación**  
Sidelmann Jj., Jespersen J, Andersen Lf., Skouby So

**El WHI publica análisis de datos adicionales relacionados con los efectos de la TEP sobre la enfermedad cardiovascular**  
Manson Je., Hsia J., Johnson Kc., et al

**La TE/TEP no parece que aumente o disminuya la tasa de arterioesclerosis**  
Hodis Hn., Mack Wj., Azen Sp., et al

---

## **INDICACIÓN A LOS AUTORES**

---

# Consensos Continentales de Terapia Hormonal

La Terapia de Reemplazo Hormonal ha dado para todo. La controversia ha permanecido desde hace 20 años cuando se comenzaron a publicar los resultados de los estudios observacionales con los resultados consistentes de aumento del riesgo para cáncer de mama y de tromboembolismo venoso y los también consistentes y ahora rebatidos resultados sobre protección cardiovascular. La controversia sigue cuando comienza a aparecer la tendencia en las publicaciones de que la terapia combinada con progestinas aumenta el riesgo de cáncer de mama cuando se compara con el uso de estrógenos solos. Un ingrediente adicional aparece cuando la tendencia de algunos de esos últimos artículos de Colditz y Schaire muestran que el tiempo de uso de TRH aumenta el riesgo por encima de 5 años de uso. No se puede escapar decir que hay estudios además que muestran cómo la supervivencia es mayor y la mortalidad menor, en usuaria de TRH que resultan con cáncer de mama. Con la aparición de los estudios controlados con placebo y randomizados y con los resultados, por todos conocidos, del HERS, HERS II y WHI, la controversia se convierte en pánico de médicos y pacientes y deserción masiva de la terapia por el pánico mismo de ambos y por falta de información adecuada al médico, ya sea por falta de labor de las entidades involucradas, por mal direccionamiento de la información o por falta de tiempo y/o negligencia del profesional de salud. A su vez, la información a la comunidad de mujeres involucradas y a las próximas a hacerlo, se hace principalmente por los medios sensacionalistas de información y por el antiguo sistema de la tradición oral de persona a persona.

Lo anterior ha revivido y validado los consensos que en algunos países se hicieron, incluyendo el nuestro, que fue de los primeros y ahora los consensos continentales. En este número aparece el consenso de la FEMS (Federation of European Menopause Societies), a la cual la sociedad Colombiana de Menopausia es una de las adscritas y que celebró su reunión en Atenas en el mes de mayo pasado. Debo destacar lo amplio, lo concreto y lo resumido de esta actividad.

Como sabemos, la prescripción en Europa es diferente que en América y que en Asia y me imagino que en África. Además la población y los factores de riesgo también son diferentes.

Para empezar la población europea es más vieja. El promedio de edad es mayor y dentro de Europa hay diferencias entre los países. España y Alemania tienen un promedio de edad mayor que otros países del mismo continente y que EEUU y los países latinoamericanos.

Latinoamérica no se puede quedar atrás en lo de los consensos y hace algunas semanas se realizó el consenso latinoamericano, o mejor de las sociedades latinoamericanas de menopausia, en la ciudad de Salta, Argentina, la cual estuvimos representados por el presidente y el secretario de la sociedad. No tenemos los resultados, pero cuando estén listos serán publicados en nuestra revista. Lo que sí esperamos es que sean tan completos y concretos como los europeos y que tengan difusión y aplicabilidad por nuestros médicos.

En próximo congreso de la NAMS en septiembre, en Miami, vamos a tener un resultado similar a un consenso, en lo que representaría la opinión del continente norteamericano. Sólo nos falta conseguir uno similar de Asia o de parte de ella y de África para tener una visión terrícola globalizada de dónde esta parada la TRH. Si mal no recuerdo, hace unos años en la CAMS dirigida por el Dr. Notelovitz, hicimos un intento de los países centroamericanos y latinoamericanos, con la asistencia de España (o del Dr. Santiago Palacios) que resultó en un libro que la sociedad colombiana va a repartir a sus afiliados, y el mismo Dr. Notelovitz estaba preparando similar encuentro en los otros continentes mencionados.

Lo malo o lo bueno? de todos los consensos es que hay que revisarlos periódicamente, y más aún en el campo de la TRH, donde ni el nombre se ha escapado a la controversia, como lo podemos leer en el artículo publicado en este número de la Revista por los Drs. Gambacianni y Genazzanni.

**Gustavo Gómez Tabarez**  
Editor Jefe

# La pérdida de la R

---

MARCO GAMBACCIANI\*, ANDREA RICARDO GENAZZANI\*\*

### RESUMEN

Diferentes líderes de opinión han modificado su posición después del artículo del WHI, el cual también ha llevado a cambios en la terminología. De hecho, algunos colegas ahora se refieren a la prescripción de hormonas en la menopausia como la Terapia Hormonal (TH), en lugar del mundialmente usado Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH). ¿Por qué han descartado el término Reemplazo? Las razones para este cambio semántico, y de acuerdo a nuestro concepto, relevante, son oscuras pero creemos que este cambio no es correcto. Sin embargo, tenemos la impresión que TH puede ser un término “ políticamente correcto” después de los resultados del estudio WHI.

El concepto de reemplazo reside dentro del concepto de individualización, ajustado a las diferentes dosis de acuerdo a los síntomas y necesidades prevalentes. En este artículo se analiza por los autores la inconveniencia de cambiar el nombre de TRH por el de TH.

Palabras clave: Perdida R, menopausia.

### ABSTRACT

Different opinion leaders have modified their position following the WHI paper, which has also led to a change in terminology. In fact, some colleagues are now referring to hormone prescription in postmenopausal women as ‘hormone therapy’ (HT), instead of the common and widely used Hormone Replacement Therapy(HRT).

The reason for this semantic change are obscure, but we believe that this change is incorrect. We are under the impression that Ht had become “the political correct term” after the results of the WHI trial.

The concept of replacement refer to the choice of the dose, type and combination required and depend of the symptoms and necessities of the patients. This article analyze, by the authors, the inconveniences of changing the term HRT by the term HT.

Key Words: Missing R, menopause.

La publicación de los datos del Women’s Health Initiative (WHI) ha generado una serie de reacciones de alarma en el medio, el público en general y los médicos. El resultado final es que hoy las mujeres menopáusicas están miedosas acerca del uso de hormonas. Los médicos invitan a sus pacientes a suspender el tratamiento y frecuentemente prescriben las llamadas terapias alternativas. Sin embargo, nosotros tenemos que aclarar que los cambios en la práctica clínica no se justifican por los resultados del WHI. Primero, los resultados en términos de cáncer de mama no son alarmantes, puesto que el aumento del riesgo es más bajo que lo esperado<sup>2</sup>. De hecho, en el WHI, el tratamiento hormonal resultó en un riesgo

de peligro de cáncer de mama de 1.26, en un IC 95% que incluye el 1.0 (1.0 a 1.59) y por lo tanto no estadísticamente significativo. Con relación al riesgo cardiovascular, debemos considerar que la mayoría del IC 95% ajustado para eventos cardiovasculares, incluye el 1.0 y son, de nuevo, no estadísticamente significantes. Además, debemos considerar la selección de los pacientes y las dosis de hormonas prescritas<sup>3</sup>. El hecho es que un rango de regímenes eficientes de hormona está disponible en cada uno estudiado para un diferente tipo de paciente. Como endocrinólogos ginecológicos necesitamos poner los resultados del WHI en perspectiva y proveer un manejo global correcto de los años postmenopáusicos, que

son relevantes las diferencias biológicas entre nuestras mujeres de 50 años y sus madres de 80 años de edad<sup>3</sup>.

Diferentes líderes de opinión han modificado su posición después del artículo del WHI, el cual también ha llevado a cambios en la terminología. De hecho, algunos colegas ahora se refieren a la prescripción de hormonas en la menopausia como la Terapia Hormonal (TH), en lugar del mundialmente usado Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH). ¿Por qué han descartado el término Reemplazo? Las razones por este cambio semántico, y de acuerdo a nuestro concepto, relevante, son oscuras pero creemos que este cambio no es correcto. Sin embargo, tenemos la impresión que TH puede ser un término “políticamente correcto” después de los resultados del estudio WHI.

Parece ahora que un grupo de colegas tienen problemas con los resultados del WHI y son menos liberales en las indicaciones y prescripción de hormonas después de la menopausia.

Se ha sugerido, de hecho, que las hormonas deberían ser prescritas por el menor período de tiempo posible y solamente en mujeres que sufren de síntomas vasomotores severos. De otro lado, en este defectuoso estudio, la TRH fue dada a todas luces como una terapia. El WHI no trató de ser, un estudio de la menopausia sino que fue diseñado para determinar si las hormonas podrían tener utilidad en la prevención de enfermedades en la mujer vieja. El diseño de este estudio realmente no tiene en cuenta el concepto de reemplazo y en alguna forma de buenas prácticas clínicas<sup>3</sup>. Nos gustaría explicar nuestra dura posición y por qué debemos conservar la “R”.

Diferentes cuerpos internacionales establecen ahora la necesidad de personalizar la terapia después de la menopausia de acuerdo a las características y necesidades personales. Como ginecólogos endocrinólogos, nosotros siempre hemos individualizado nuestras terapias mucho antes de la publicación del WHI<sup>3</sup>.

La personalización implica que la prescripción de las hormonas tenga en cuenta una serie de variables personales: edad, tiempo de menopausia, síntomas, necesidades, preferencias y otras características de una mujer en especial. Estamos conscientes que, por definición, prescripción significa terapia. El concepto de reemplazo, sin embargo, se refiere a la escogencia de la dosis, tipo y combinación requeridas para el bienestar de una paciente individualmente.

Después de la menopausia las mujeres no están completamente repletas de estrógenos. Las mujeres postmenopáusicas son deficientes de estrógenos en un grado variable (relativo al estado postmenopáusico). La extensión y la relevancia de esta privación y sus efectos en los diferentes tejidos, órganos y aparato, depende del tiempo de la menopausia, tipo

de menopausia y peso corporal. La necesidad de terapia estrogénica diferiría de acuerdo no sólo de la cantidad absoluta de los estrógenos endógenos (principalmente 17 $\beta$  estradiol) sino también de los requerimientos personales (impredecibles). Esta es la razón por la cual algunas mujeres son sintomáticas y experimentan fogajes o cambios de ánimo, mientras otras van a ser osteoporóticas, y otras nunca van a sufrir una secuela evidente.

Esto depende de las características personales y de la “línea basal” de estrógenos individual de una mujer en particular. La línea basal de estrógenos y, por lo tanto, la sensibilidad a la privación de estrógenos es diferente para un tejido dado y/o un órgano (cerebro, hueso, corazón). Esto implica que una mujer en particular en diferente fase postmenopáusica tiene su requerimiento particular de estrógenos. La cantidad de estrógenos que debería administrarse (reemplazarse, en el sentido corriente), es diferente si los síntomas y signos de la privación estrogénica ocurre en el período postmenopáusico temprano o tarde en la vida.

Aquí es donde el concepto de reemplazo y no de cura aparece si el clínico decide prescribir hormonas. El ente de reemplazo estrogénico es el centro de la personalización. No estamos hablando de dos fijas, como si las hormonas fueran prescritas para curar una enfermedad. La menopausia no es una enfermedad. La cantidad de 17 $\beta$  estradiol que uno puede prescribir, por ejemplo, puede variar de 0 a 0.5, 1, 2, hasta 4 mg/día, u otras dosis de acuerdo a otros tipos y rutas de administración de administración de estrógenos, ya sea oral, transdérmico, intranasal o intramuscular. Así, puesto que cualquier prescripción de hormona en la postmenopáusica es un “plus” a la producción endógena, esta simplemente debe reemplazar la cantidad que se pierde con la falla del ovario. La cantidad mínima requerida para producir la respuesta clínica deseada es la “mejor” dosis a prescribir. El concepto de reemplazo (un punto de referencia en la medicina del climaterio) reside dentro del concepto de individualización, ajustado a las diferentes dosis de acuerdo a los síntomas y necesidades prevalentes. La TRH tiene sus indicaciones también como sus contraindicaciones y no es la panacea para todas las mujeres. Además, debemos resaltar que las hormonas no son drogas y que no pueden ser prescritas como si fueran drogas. El término terapia hormonal o TH, por otra parte, está en la línea de que las hormonas son drogas. La prescripción de terapia hormonal en la práctica clínica sigue reglas que son opuestas a las usadas en un estudio clínico randomizado. Estas reglas pueden, obviamente, no ser aplicables a un mega-estudio como el WHI<sup>3</sup>. La práctica clínica común, puede no reproducirse en un estudio que incluye una multitud de mujeres postmenopáusicas consideradas todas como iguales, con rangos de edad de 30 años (las mujeres incluidas en el WHI estaban entre los 50-79 años de edad).

En el WHI, mujeres de 80 años fueron tratadas con las dosis de hormonas estudiada y probadas para una mujer 30

años más joven<sup>4,5</sup>. Esto significa que madre e hija fueron tratadas con la misma dosis de hormonas. Nosotros sabemos que las mujeres por encima de los 70 años son difícilmente vistas (y consideradas menos candidatas para TRH) por el ginecólogo<sup>6</sup>. Además, debemos considerar que la escogencia de métodos estadísticos pueden parcialmente influir en la interpretación de los resultados y principalmente su explicación a los medios y al público<sup>7</sup>. Una gran parte de la comunidad clínica y científica ha sido impactada: el considerado “Gold Standard” de la investigación clínica, el ensayo clínico randomizado, dió los últimos resultados del efecto de las hormonas en las mujeres menopáusicas. Sin embargo, los ensayos randomizados controlados, como todos los diseños de estudios, tienen limitaciones que pueden explicar resultados dispares.

Trudy Bush discutió las limitaciones de los ensayos randomizados controlados en un excelente artículo<sup>8</sup>. Probando la misma hipótesis (si el tamoxifeno podía prevenir el cáncer de mama), los estudios controlados randomizados en mujeres tratadas con placebo o tamoxifeno llegaron a conclusiones totalmente diferentes.

Por lo tanto, ¿es el diseño del estudio el medio por el cual se descubre la verdad? La misma revisión genera otra pregunta: ¿un diseño opuesto de un estudio (estudios observacionales vs. estudios clínico randomizados), terminan en datos conflictivos sobre la TRH y la enfermedad cardíaca. Una abrumadora evidencia preclínica, experimental y observacional muestra un efecto protector de la terapia estrogénica sobre la enfermedad cardíaca, diferente a los estudios randomizados. Dos grandes preguntas surgen de esta observación: Primero, ¿puesto que los estudios observacionales reflejan la selección de los sujetos tratados, es relevante la selección de los pacientes? Segundo, ¿puesto que los estudios clínicos randomizados no se ajustan para la dosis y el tipo de tratamiento, es la selección de la dosis y el tipo de terapia en últimas relevante? De acuerdo a nosotros, ambas preguntas encuentran respuestas positivas. En la típica mujer del WHI, el envejecimiento y la degeneración arteriosclerosis puede haberse contrapropuesto con el potencial efecto protector de los estrógenos sobre el endotelio. El efecto de disminución de lípidos y el efecto directo sobre la pared de los vasos de los estrógenos, puede haber sido anulado por su, ya bien establecido, efecto pro coagulante.

Este efecto prevalente puede explicar el riesgo relacionado de eventos coronarios y tromboembólicos con la TRH en la población del WHI en los primeros meses de tratamiento. A la luz de los datos sobre ACV, demás considerar que un tercio de las mujeres del WHI eran hipertensas y en una gran proporción de ellas no fueron tratadas adecuadamente<sup>9</sup>. En nuestra práctica, nuestro sentido común clínico nos ha llevado siempre a evaluar antes la hipertensión y cuando esté indicado, durante la TRH.

Así pues, ¿dónde estamos ahora? Creemos que los nuevos datos nos deben urgir a revisar nuestro concepto sobre

los efectos generales de la TRH. Un simple estudio, aún siendo uno randomizado, no se puede constituir en evidencia y no puede establecer recomendaciones para las sociedades científicas.

Necesitamos poner toda la evidencia en una perspectiva comprensiva. Ha llegado el tiempo de dejar atrás las interpretaciones erróneas y la sobrevaloración de estudios individuales, sacando conclusiones firmes de los últimos resultados que están en conflicto con resultados previos, como evidencia sólida. Esta actitud nos ha metido en un túnel oscuro.

Aunque obtenidos de un estudio randomizado prototipo, los resultados del WHI son cuestionables e inciertos. Estos datos no pueden definitivamente extrapolarse a mujeres perimenopáusicas más sanas. Un estudio mirando los efectos de un régimen dado de TRH por definición, no puede incluir una población con un rango de edad de 30 años, incluyendo sujetos obesos y con otros factores de riesgos diferentes para enfermedades cardíacas coronaria, tales como hipertensión.

Todas estas mujeres no pueden ni deben ser tratadas con el mismo régimen de TRH. En la vasta mayoría de las mujeres del WHI descritas como sanas, ningún clínico hubiera prescrito la medicación usada en el WHI adecuada para mujeres perimenopáusicas sanas de 50 años, pero altamente cuestionable para una mujer de 79 años, obesa y sufriendo de hipertensión. ¿Puede esta política considerarse como un procedimiento correcto y seguro? Creemos que ninguno de los médicos del mundo, aún antes de la publicación del WHI, difícilmente le prescribirían a una señora de 80 años la dosis “estándar” de TRH. En la práctica clínica, ningún médico escogería esta clase de combinación para mujeres ancianas, particularmente con las características clínicas de las participantes en el WHI.

En efecto, los clínicos usualmente aplican el concepto de personalización en términos de dosis, tipos, rutas de administración, combinaciones y fórmulas en el mercado. Por tal razón, nosotros tenemos una variedad de productos, diferentes dosis, combinaciones y fórmulas en el mercado. Tenemos estrógenos en tabletas, inyecciones, parches, cremas y preparaciones intranasales y vaginales. Podemos escoger entre varios progestágenos y viene más. Sabemos que la progestina puede hacer la diferencia en términos de cardioprotección, efecto en las mamas y en interacciones neuroendocrinas. Esto significa que las Compañías Farmacéuticas están obligadas a ofrecer diferentes preparaciones que satisfagan los requisitos del mercado, originado por las necesidades de las mujeres. Aún más importante, las hormonas no están destinadas a curar. La TRH, por definición, puede prevenir o retroceder los efectos de la privación de estrógenos. Cuando una enfermedad está ya establecida, el papel de las hormonas es secundaria a otros agentes específicos, por ejemplo, las drogas para el aparato cardiovascular (estátinas, beta bloqueadores etc) o para los huesos (bisfosfonatos, Raloxifeno).

En conclusión, nosotros creemos que el término TH no sólo es inadecuado sino incorrecto, puesto que la menopausia no es una enfermedad y no puede ser tratada como tal. Así que, por favor, conservemos la R.

## Referencias

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321- 333.
2. Genazzani AR, Gadducci A, Gambacciani M. Controversial issues in climacteric medicine II. Hormone replacement therapy and cancer. International Menopause Society Expert Workshop. 9-12 June 2001, Opera del Duomo, Pisa, Italy. *Climacteric* 2001; 4(3): 181-193.
3. Genazzani AR, Gambacciani M. A personal initiative for women's health: to challenge the women's health initiative. *Gynecol Endocrinol* Aug 2002;16(4): 255-257.
4. Bush TL, Espeland MA, Mebane-Sims I. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. Introduction. *Control Clin Trials* Aug 1995;16(4 Suppl):1S-2S.
5. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*. 1995; 273(3):199-208.
6. Gambacciani M, Rosano GM, Monteleone P, Fini M, Genazzani AR. Clinical relevance of the HERS trial. *Lancet* 2002;360 (9333): 64.
7. McDonough P.G. The randomized world is not without its imperfections: reflections on the Women's Health Initiative Study. *Fertil Steril* 2002; 78: 951-956.
8. Bush T. Beyond HERS: some (not so) random thoughts on randomized clinical trials. *Int J Fertil Womens Med* Mar-Apr 2001;46(2): 55-59.
9. Wassertheil-Smoller S, Anderson G., Psaty B.M, et al. Hypertension and Its Treatment in Postmenopausal Women. Baseline Data ---from the Women's Health Initiative. *Hypertension*. 2000; 36:780-789.

## **El síndrome de ovario poliquístico no es sinónimo de resistencia insulínica**

---

PATRICIO CONTRERAS CASTRO\*

\* Endocrinólogo Presidente, Sociedad Chilena de Climaterio. E-mail: pathomer@entelchile.com

### **RESUMEN**

El SOP, es un síndrome de difícil consenso en cuanto a diagnóstico clínico y hormonal. El término de SOP es una falacia puesto que 10% de los SOP no tienen poliquistosis ovárica y a su vez esta es muy frecuente en mujeres normales. El SOP es una condición muy prevalente en mujeres en edad reproductiva, con alto riesgo de diabetes gestacional y diabetes tipo 2, dada la alta frecuencia de asociación con resistencia insulínica. Sin embargo, no todas las pacientes con SOP, tienen resistencia a la insulina. Hay que hacer el diagnóstico de hiperinsulinismo para tratar adecuadamente estas pacientes y para prevenir las secuelas a largo plazo.

Palabras clave: SOP, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina.

### **ABSTRACT**

There is not consensus about clinical and hormonal diagnosis in the POC syndrome. The name of POC is not correct because polycystic is not present in 10% of the patients with the diagnosis and a great majority of normal patients have micro-polycystic ovaries. POC is of high prevalence in reproductive age women and of high risk for gestational diabetes and diabetes mellitus type 2 this due to a high frequency of insulin resistance. However not all the patients with diagnosis of POC are insulin resistant. It must be to do the diagnosis of insulin resistance in order to make the correct treatment and to prevent the long term sequels.

Key words: POC, hyperinsulinemia, insulin resistance.

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es fenotípicamente muy variable y de difícil delimitación clínica y bioquímica; sin embargo, tiene dos características centrales con las que concuerda la mayor parte de los autores: ovulación infrecuente e hiperandrogenismo ovárico funcional de comienzo peri-puberal, con o sin hiperandrogenemia. Una desgraciada falacia actual es basar el diagnóstico del SOP en hallazgos ecográficos positivos de ovario poliquístico, ausentes en un 10% de las portadoras de SOP y de enorme frecuencia en mujeres en edad reproductiva, especialmente en las adolescentes.

El diagnóstico de SOP sólo es posible habiendo descartado endocrinopatías que pueden manifestarse a nivel ovárico en forma muy similar al SOP, como por ejemplo, la hiperplasia suprarrenal de expresión tardía por déficit de 21-hidroxilasa, el hipotiroidismo primario, las hiperprolactinemias, los tumores androgénicos, el síndrome de Cushing y la acromegalia. Los criterios diagnósticos del SOP emanaron de una conferencia en abril de 1990, convocada por el NHCD del NIH (Zawadski, 1992. Tabla 1).

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos SOP NIH/ NHCD (Zawadski JK, 1992).

<b>Disfunción ovulatoria</b>
Hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné, alopecia androgenética) y/o
Hiperandrogenemia (p.e., Índice de Andrógenos Libres [ $100 \times \text{Testosterona nmol}/\text{SHBG nmol} > 4,5$ ])
<b>Exclusión de endocrinopatías relacionadas</b>
Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, hiperprolactinemia, acromegalia, disfunción tiroidea, tumores androgénicos

La entidad evolucionó desde ser una rareza – Síndrome de Stein-Leventhal– hasta constituirse en la endocrinopatía más prevalente de la mujer en edad reproductiva (3-7%)<sup>1-2</sup> y este cambio provocó una evolución incesante de su definición. En esta revisión nos centraremos en los componentes de resistencia insulínica e hiperinsulinismo, que afectan a una proporción muy significativa de las pacientes afectadas, pero de ninguna manera a todas. Trataremos de entregar las claves médicas que permitan tratar solamente a las pacientes resistentes a la insulina como tales, excluyendo a las portadoras de SOP sin resistencia insulínica. Antes de entrar en materia propiamente dicha, revisaremos la evolución conceptual del síndrome a través de las últimas décadas. Posteriormente, abordaremos la estimación resistencia insulínica en el contexto del trabajo clínico.

### Síndrome de Stein-Leventhal

En un trabajo clásico Irving Stein y Michael Leventhal, titulado Amenorrea Asociada a Ovarios Poliquísticos Bilaterales, publicado en 1935<sup>17</sup>, describieron sólo 7 casos de mujeres afectadas de trastornos menstruales, hirsutismo e infertilidad (una de las paciente tenía dos embarazos previos), en las cuales los ovarios eran de gran tamaño, de 2 a 4 veces lo normal. Los autores destacaron que este tipo de paciente no sólo experimentaba sangrados uterinos anormales, sino que la amenorrea secundaria era frecuente. Reportaron que la corteza ovárica era gruesa y brillante y que debajo de ella habían múltiples quistes foliculares de tamaño pequeño a mo-

derado. Lo que hizo clásico este trabajo fue el reporte que la resección en cuña de 50-75% del volumen ovárico restauró el ciclo menstrual y la fertilidad en 2 de las 7 pacientes. Hay dos hechos que fueron reportados en este informe que han pasado algo desapercibidos: las evidencias mamarias de escasa exposición a progesterona endógena (mama de distribución central con escaso desarrollo del cuadrante superior-externo de la glándula) y la tendencia a la obesidad de distribución androide, de la cintura hacia arriba, lo que interpretado a la luz de los conocimientos actuales, eran expresiones de anovulación y resistencia insulínica, respectivamente.

Como frecuentemente sucede, Stein y Leventhal re-descubrieron algo previamente reportado. En efecto, en 1844 Chereau había descrito los cambios escleroquísticos del ovario<sup>4</sup> y en 1914 Goldspohn había discutido in extenso la resección parcial de los ovarios como método terapéutico<sup>7</sup>. Irving Stein comunicó en 1964 que las pacientes que cumplían con los requisitos de amenorrea secundaria, hirsutismo, obesidad y ovarios poliquísticos grandes bilaterales, normalizaban sus ciclos en el 95% de los casos y presentaban una tasa concepcional de 85% después de la resección ovárica en cuña<sup>18</sup>. Sin embargo, la descripción inicial del síndrome de Stein-Leventhal corresponde a casos caricaturescos, muy poco frecuentes. Más aún, la experiencia posteriormente acumulada llevó a descartar la resección cuneiforme del ovario como terapia de la infertilidad asociada al SOP, destacándose la frecuente aparición de bridas cicatrizales peri-ováricas post-operatorias que generaban una iatrogenia inaceptable<sup>9</sup>.

## El aporte de Goldzieher y Green

Estos autores revisaron 81.079 casos de ovarios poliquísticos publicados y tabularon los hallazgos, concluyendo que los ovarios poliquísticos se encontraban en mujeres en las cuales la heterogeneidad clínica era la norma. En efecto, la amenorrea secundaria, el hirsutismo y la obesidad se daban en el 51, 69 y 41%, respectivamente, mientras que la infertilidad sólo estaba presente en el 74% de los casos y más aún, en el momento quirúrgico se encontraba presente un cuerpo lúteo en el 22% de los casos. Es destacable que los dos aspectos más relevantes, la anovulación y el hiperandrogenismo, se expresaban en alrededor de un 70% de las afectadas.

## El aporte de Givens

En 1976 este autor<sup>10</sup> amplió el concepto de SOP al redefinirlo como una condición notumoral del ovario caracterizada por hiperplasia de la teca e hipersección androgénica LH dependiente, basado en el hecho que la supresión de gonadotrofinas con anticonceptivos hormonales provocaba reducción de la expansión teco-estromal y del tamaño ovárico, así como una caída de la secreción ovárica de andrógenos. La mitad de las pacientes que se ajustaban a esta definición tenían ovarios de tamaño normal, lo cual amplió el espectro del SOP.

## Resistencia insulínica y SOP

La resistencia insulínica definitivamente no es un requisito para el diagnóstico de SOP, pero ésta ocurre probablemente en unas dos terceras partes de las pacientes apropiadamente diagnosticadas. En 1921, año en que se descubrió y aisló la insulina, Achard y Thiers comunicaron lo que se considera la punta del témpano que une resistencia insulínica e hiperandrogenismo, la diabetes de las mujeres barbudas<sup>5</sup>. Desde que en 1980 Burghen y colaboradores observaron que en el SOP era muy frecuente la hiperinsulinemia<sup>3</sup>, un gran número de investigaciones han establecido que la resistencia insulínica está presente en un porcentaje muy significativo, probablemente mayoritario, de las pacientes afectadas. Más aún, ha quedado claro que la consecuencia inmediata de la resistencia insulínica, la hiperinsulinemia, se correlaciona positivamente con la hiperandrogenemia característica del síndrome.

Ha quedado también establecido que la hiperinsulinemia se asocia positivamente, tanto con la elevación de los niveles circulantes de testosterona total, como con la caída de los niveles circulantes de SHBG. En definitiva, la hiperinsulinemia determina una hipersecreción ovárica de andrógenos y una elevación de la testosterona total y libre en el plasma.

Concluyentemente, todas las maniobras que reducen los niveles de insulina sérica (baja de peso, diazoxida, uso de metformina, glitazonas y D-qui-ro-inositol) reducen así mismo los niveles de testosterona total y libre. La teoría que es la hipe-

rinsulinemia el factor que determina la hiperandrogenemia en el SOP, se apoya fuertemente en el experimento llevado a cabo por Nestler de administrar diazoxida – una droga que inhibe la secreción de insulina– a 5 mujeres con SOP por 10 días<sup>16</sup>. La caída de los niveles de insulina se acompañaron de un deterioro glicémico y de una caída de los niveles de testosterona circulante (total y libre), a la vez que se elevaban los de SHBG.

La presencia de resistencia insulínica se infiere generalmente a través de constatar la presencia y magnitud de la hiperinsulinemia y muy raramente se mide la sensibilidad insulínica directamente. Los métodos que estiman la presencia y magnitud de la resistencia insulínica cuando se aplican a pacientes con SOP, permiten sospechar que un 60-70% de ellas son resistentes a la insulina I. Sin embargo, estos métodos son frágiles (el ensayo de insulina es poco confiable) y comienzan a fallar cuando la célula  $\beta$  pancreática ya no es capaz de producir toda la insulina necesaria para mantener la homeostasis glucídica y aparecen, sea la intolerancia a la glucosa, o bien la diabetes mellitus.

Si bien es poco probable que, como lo sostiene el grupo de Nestler<sup>11</sup>, la resistencia insulínica sea un hecho de ocurrencia casi universal en las pacientes afectadas de SOP, de hecho la respuesta a esta pregunta no la sabremos a ciencia cierta mientras no midamos directamente la sensibilidad insulínica de estas pacientes. En el ínterin, en pacientes con SOP y evidencias de resistencia insulínica, resulta lógico el tratamiento con sensibilizadores a la insulina para explorar sus beneficios metabólicos y reproductivos (Luorno, 2001). Clínicamente, el uso de la metformina sola (no menos de 1.700 mg) es de escasa potencia terapéutica, mientras que la adición a la anterior de una glitazona (p.e., 4 mg de rosiglitazona) desencadena con gran facilidad la ovulación; la terapia insulino-sensibilizadora combinada –metformina y glitazona– es muy probablemente el camino a seguir si se busca asegurar la fertilidad. La baja de peso y la actividad física son los otros dos grandes pilares terapéuticos en las mujeres con SOP y resistencia insulínica.

## Resistencia insulínica: un fenómeno de alta prevalencia

La resistencia insulínica es de alta prevalencia en la clínica (uno de cada cuatro adultos). En las pacientes apropiadamente diagnosticadas como portadoras de SOP, es importante determinar la presencia de resistencia insulínica. Para hacerlo, el clínico dispone de la anamnesis personal y familiar, del examen físico y del laboratorio. Como es imperativo, el laboratorio debe ir a la zaga de la clínica para establecer el diagnóstico, dada su falibilidad, especialmente en lo que se refiere a mediciones de insulina.

a) Elementos sugerentes de la anamnesis (Tabla 2)

**Tabla 2.** Elementos clínicos sugerentes de resistencia insulínica

ANAMNÉSICOS	DEL EXAMEN FÍSICO
Antecedentes personales y/o familiares de: DM2, Hipertensión Arterial, Dislipidemia (aumento de TG y disminución de colesterol HDL)	Distribución adiposa androide: Cintura > de 89 cm
Antecedente personal de peso bajo para edad gestacional	Acantosis nigricans
Antecedente de Macrosomía en los hijos	Acrocordon
Antecedentes familiares y/o personales de obesidad androide	Escaso desarrollo del cuadrante superior externo de la mama
	Glúteos y muslos relativamente pequeños
	Presión arterial > 130/85

Son importantes los antecedentes personales y familiares de diabetes mellitus tipo 2, de hipertensión arterial esencial, de patología coronaria, de diabetes gestacional y de dislipidemia con elevación de triglicéridos y reducción del colesterol de HDL. Toda diabética tipo 2 es resistente a la insulina mientras no se demuestre lo contrario. En cambio, los diabéticos tipo 1 podrían incluso ser menos resistentes a la insulina que la población general. De gran importancia es el antecedente personal y/o familiar de obesidad androide que afecta la parte superior del cuerpo. También es importante el antecedente personal de haber nacido con un peso bajo para la edad gestacional, ya que estos niños tienen un alto riesgo de ser resistentes a la insulina en la vida extrauterina. Paradójicamente, es muy importante el antecedente de haber tenido hijos macrosómicos, que revelan la exposición fetal a altos niveles de insulina materna.

#### b) Elementos sugerentes del examen físico (Tabla 2)

Es importante buscar la presencia de obesidad de distribución androide, con cintura mayor de 89 cm en la mujer 102 cm en el hombre, (ATP III —Adult Treatment Panel), de acantosis nigricans, y de papilomas del cuello y axilas (acrocordon); el fenómeno de la acantosis puede comprometer también la nuca, los codos, las rodillas y los pliegues corporales (p.e., inguino-crural, que se confunde con residuos de micosis) y las cicatrices. En portadoras de SOP en EE.UU., especialmente en los fríos Estados del norte, virtualmente todas son obesas de importante magnitud. Por contraste, en países con menor sobrecarga calórica y mayor actividad física obligada, la proporción de obesidad entre las pacientes puede ser mucho menor. En mujeres más jóvenes es importante buscar la presencia de un desarrollo menor del cuadrante superior externo de las mamas —por poca exposición a progesterona— lo que da una apariencia de mama central, de aspecto inmaduro. La progesterona es responsable del depósito de grasa en muslos, glúteos y cuadrantes superiores externos de

la mama. Cuando no está presente, la grasa se deposita por defecto en la mitad superior del cuerpo (abdomen, dorso, cuello). El ATP III sugiere también la presencia de resistencia insulínica cuando los niveles de presión arterial son iguales o mayores de 130/85 mmHg.

#### c) Elementos sugerentes de laboratorio (Tabla 3)

Recientemente el ATP III ha sugerido que la presencia de síndrome metabólico (usado como sinónimo de resistencia insulínica) es probable cuando la glicemia es igual o mayor de 110 mg/dL, los niveles de triglicéridos son mayores de 150 mg/dL y los de colesterol de HDL menores de 50 mg/dL en mujeres (o de 40 mg/dL en hombres). Se requiere —incluyendo la cintura escasa y la presión mayor o igual a 130/85 mm Hg— de tres elementos positivos de los cinco mencionados para plantear el diagnóstico.

Más específicamente, se puede estudiar la presencia y la magnitud de una posible resistencia insulínica en condiciones de ayunas recurriendo a la medición de glicemia, insulinemia y triglicéridos. Estos tres parámetros permiten determinar variados estimados de su presencia y magnitud: HOMARI, HOMA-%β, QUICKI y Consumo de Glucosa esperado en un Clamp Euglicémico Hiperinsulinémico.

#### Estimaciones de la sensibilidad insulínica en ayunas (Tabla 3)

La más antigua es el HOMA (Homeostasis Model Assessment), que data de 1985<sup>13</sup> y que permite estimar el grado de resistencia insulínica y la función de la célula beta pancreática a partir de la glicemia y la insulinemia de ayunas con sencillas fórmulas. Obviamente, se necesita de un ensayo de insulina confiable, lo cual es infrecuente en la clínica diaria.

En estas condiciones se calcula el índice HOMA-RI. Matemáticamente el HOMA-RI es igual al producto de la glicemia en mg/dL y de la insulinemia en  $\mu\text{UI/mL}$ , dividido por 405. Los valores normales oscilan alrededor de la unidad y los sujetos insulino-resistentes exhiben valores mayores de 2,6. Para ver lo fácil que es caer en valores propios de resistencia insulínica, veremos el caso de una paciente con una glicemia de 108 mg/dL y una insulinemia de 13  $\mu\text{UI/mL}$ , lo que da un HOMA-IR de 3,47.

El HOMA-% $\beta$  es algo más complejo de calcular, siendo igual a:  $(360 * \text{insulina } \mu\text{U/mL}) / (\text{glucosa mg/dL} - 63)$ . En el caso descrito el HOMA-% $\beta$  es igual a 104%. La técnica ha soportado el paso del tiempo y es sorprendente que siendo tan simple, permita una estimación razonable de la presencia y magnitud de la resistencia insulínica, así como de la función beta insular. Tiene un coeficiente de variación alto y debe hacerse conociendo el ensayo de insulina usado y ojalá, promediando unos tres valores, o por último pidiendo que se mida la glicemia y la insulina en un pool de tres sueros tomados a intervalos de 10 minutos.

Mayor capacidad de discriminación entre subgrupos de pacientes que el HOMA-RI, tiene aparentemente el QUICKI, un algoritmo recientemente propuesto por un grupo del NIH<sup>12</sup>, que usa las mismas mediciones básicas. En este caso, el valor estimado se obtiene del recíproco de la suma de los logaritmos base 10 de la glicemia (en mg/dL) y de la insulinemia (en  $\mu\text{U/mL}$ , respectivamente). Así, un sujeto con una glicemia de 100 mg/dL ( $\log_{10}=2$ ) y una insulinemia de 10  $\mu\text{U/mL}$  ( $\log_{10}=1$ ), obtiene un QUICKI igual a  $1/(2+1) = 1/3 = 0,333$ . Los valores normales serían de 0,357 a 0,375 y, a diferencia del HOMA-RI, los valores del estimado en los resistentes a la insulina son los más bajos. La relación entre el

QUICKI y el HOMA-RI no es lineal sino hiperbólica:  $\text{QUICKI} = 0,395 - 0,15 * \log_{10} \text{HOMA}$  ( $r = -0,982$ ). Un HOMA-RI de 2,6 equivale aproximadamente a un QUICKI de 0,3327. Un sujeto obeso con un QUICKI menor de 0,3220 (equivalente a un HOMA-RI de 3,07) tiene un RR de diabetes mellitus tipo 2 de 7,8 comparado con sujetos obesos con un QUICKI mayor de 0,340419.

El tercer algoritmo se refiere al publicado por un grupo neozelandés<sup>15</sup>. Estos investigadores estudiaron cómo predecir el consumo de glucosa durante un clamp euglicémico hiperinsulinémico (el estándar áureo de la medición de la sensibilidad insulínica) efectuado dicho estudio en 178 sujetos normoglicémicos, con IMCs de 18,4 a 50,6 Kg/m<sup>2</sup>.

Se estudió qué factores se correlacionaban más estrechamente con el consumo de glucosa por minuto por kg. de masa magra, corregido por la insulinemia obtenida en la última fase del clamp euglicémico (M<sub>ffm</sub>). De todos los factores posibles con transformación logarítmica, la insulinemia en ayunas y los triglicéridos en ayunas, tenían las mejores correlaciones positivas con el logaritmo de M<sub>ffm</sub>. La mejor ecuación de predicción fue:

$$M_{ffm} = \text{Exp} (2,63 - 0,28 * \text{Ln} (\text{Insulina } \mu\text{U/mL}) - 0,31 * \text{Ln} (\text{Triglicéridos mmol/L})).$$

El cuartil con más bajo M<sub>ffm</sub> entre los sujetos no obesos, tenía valores menores de 6,3 mg/kg/min/ $\mu\text{UI/mL}$  de insulina. Veamos qué sucede con una paciente que se presenta con valores, considerados por una buena parte de los clínicos, como "normales". Con una insulinemia de 13  $\mu\text{U/mL}$  y unos triglicéridos de 180 mg/dL, el M<sub>ffm</sub> estimado es de 5,43 — por debajo del valor crítico de 6,3.

**Tabla 3. Elementos de laboratorio sugerentes de resistencia insulínica**

Glicemia > 110 mg/dL	HOMA-RI > 2,6	Insulina basal > 12,5 $\mu\text{U/mL}$
Triglicéridos > 150 mg/dL	QUICKI < 0,357	Insulinas 30-60-90 minutos > 100 $\mu\text{U/mL}$
Colesterol de HDL < 50 mg/dL	$M_{ffm} < 6,3 \text{ mg/kg/min}/\mu\text{U/mL}$	Insulina 120 minutos > 55 $\mu\text{U/mL}$
Cintura > 89 cm		ISI Composite < 3
Presión arterial > 130/85 mm Hg		

## La sobrecarga oral de glucosa (Tabla 3)

Para estudiar la presencia de resistencia insulínica, la mayor parte de los clínicos usan simplemente esta prueba, con 75 g de sobrecarga, con la medición simultánea de insulina.

En sujetos jóvenes normales, sin parientes diabéticos tipo 2 y con curva de tolerancia a la glucosa normal, se observan insulinemias basales de hasta 12,5  $\mu\text{U}/\text{mL}$ , insulinemias hasta los 90 minutos de la prueba son inferiores a 100  $\mu\text{U}/\text{mL}$  y a los 120 minutos, de hasta 55  $\mu\text{U}/\text{mL}$ . En una paciente con una función  $\beta$  insular normal, el máximo de insulinemia se ve dentro de la primera hora de la prueba; el atraso del pico máximo de la insulina es característico del compromiso creciente de la célula  $\beta$ . En pacientes con tolerancia normal a la glucosa, los niveles elevados de insulina durante la sobrecarga, en las mejores condiciones, reflejan imperfectamente la magnitud de su resistencia insulínica; cuando ya existe intolerancia a la glucosa (glicemia a las 2 horas de la prueba entre 140 y 200 mg/dl) las insulinemias pierden su valor —ya que se reducen— porque hay una moderada falla  $\beta$  insular agregada y obviamente, con diabetes severa, la norma es una descarga insulínica pobre en presencia de una importante resistencia insulínica.

El clínico debe recordar que la tolerancia a la glucosa depende de 3 factores: sensibilidad a la insulina, efectividad de la glucosa y secreción insulínica; en consecuencia, las insulinemias son inválidas como reflejo de la resistencia insulínica cuando ya hay falla  $\beta$  insular inicial (de intolerancia a la glucosa en adelante). La disfunción  $\beta$  insular típica de la resistencia insulínica se caracteriza por niveles de insulina basal elevados y respuesta retrasada y exagerada en términos de secreción insulínica durante la sobrecarga glucídica.

Un algoritmo de estimación de resistencia insulínica, desarrollado por Matsuda y DeFronzo<sup>14</sup>, trata de tomar en cuenta la resistencia insulínica a nivel muscular (insulinemias y glicemias durante la sobrecarga glucídica) además de la resistencia insulínica a nivel hepático, reflejada por los niveles de glicemia e insulinemia en ayunas. Se obtiene un índice de sensibilidad insulínica compuesto,—ISI Composite— que varía entre 0 y 12. El 25% más resistente a la insulina exhibe valores entre 0 y 3. Se calcula dividiendo el número arbitrario de 10.000 por la raíz cuadrada del producto de la glicemia y la insulinemia en ayunas, por el producto de los promedios de ambos parámetros durante la sobrecarga (30-60-90 y 120 minutos). La fórmula usada es la siguiente:

$$\text{ISI} = 10.000/\sqrt{(G0 \times I0) * ((G30+G60+ G90+ G120)/4)} * ((I30+I60+I90+I120)/4).$$

Veremos un ejemplo real en 2 hermanas gemelas idénticas, portadoras de SOP y delgadas, de quienes no se sospechó por dos años la presencia de resistencia insulínica, en virtud de la ausencia de obesidad. En uno de los casos se registraron

los siguientes valores: glicemias: 83-126-125-119-104 mg/dL (0-30-60-90 y 120 min) e insulinemias: 8,7-73,3-196-315-274  $\mu\text{U}/\text{mL}$  (0-30-60-90 y 120 min), lo que dio un ISI Composite anormal, de 2,33 (valores normales, superiores a 3). Este caso tiene valores normales de HOMA-IR (1,8) y de HOMA-% $\beta$  (156,6). Esto ilustra lo difícil que puede ser pesquisar el fenómeno en una paciente delgada, en quien hay una resistencia insulínica hepática inferior a la correspondiente a nivel muscular. Esto hace que en ayunas, los valores de glicemia e insulina se vean normales y que el trastorno sólo se revele después de la sobrecarga glucídica, cuando el músculo exhibe su menor sensibilidad a la insulina.

## Sección utilidades de la página Web de SOCHICLIM

La sección utilidades del sitio Web de la Sociedad Chilena de Climaterio SOCHICLIM (<http://www.climaterio.cl/utilidades/>) permite resolver todos los algoritmos revisados sin ninguna dificultad para el uso clínico diario.

En un primer programa, denominado Resistencia Insulínica, se le pide al clínico aportar los valores de glicemia, insulinemia y de triglicéridos en ayunas de 12 horas o más. Al oprimir Calcular aparecen los valores de HOMA-RI, HOMA-% $\beta$ , QUICKI y Consumo de Glucosa esperado en un Clamp Euglicémico Hiperinsulinémico. Si no dispone del valor de triglicéridos no se calculará el último estimado, pero sí los anteriores. En un segundo programa, denominado ISI Composite, se le pide aportar los valores de glicemia y de insulinemias de una curva de tolerancia a la glucosa (0-30-60-90 y 120 minutos). Al apretar Calcular, aparece el valor del ISI Composite. Los valores normales son cifras mayores de tres. Es crítico entender que todos los estimados son inválidos si la insulinemia es poco confiable, lo que es desafortunadamente muy frecuente en la actualidad. De este modo, si se va a medir este parámetro, el médico debe tener buenas razones para apoyarse en sus resultados. Todos los programas mencionados pueden fácilmente almacenarse en una agenda digital personal.

## Conclusiones

El SOP es una condición muy prevalente en mujeres en edad reproductiva con alto riesgo de diabetes gestacional y diabetes tipo 2, dada la alta frecuencia de asociación con resistencia insulínica. Sin embargo, la resistencia insulínica no estaría presente entre un 30 a 40% de las pacientes, las cuales no deben ser sometidas a tratamiento con insulino-sensibilizadores, inútiles en este contexto. Por el contrario, las pacientes portadoras de resistencia insulínica serán las más beneficiadas del uso de terapia con insulino-sensibilizadores, por lo cual el clínico debe aprender cómo diferenciar estas pacientes. El diagnóstico de SOP es burdamente abusado en el mundo entero y es erróneo asumir que la resistencia insulínica está omnipresente en el síndrome. Finalmente, es

importante recordar que el uso de la píldora anticonceptiva, un tratamiento clásico del síndrome de ovario poliquístico, puede deteriorar la sensibilidad insulínica y agravar una resistencia pre-existente, por lo cual su uso en portadoras de SOP y resistencia insulínica ha sido puesto en cuestión recientemente<sup>6</sup>.

Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, hiperprolactinemia, acromegalia, disfunción tiroidea, tumores androgénicos

## Referencias

1. Azziz R (a) In vivo and molecular defects of insulin signaling in PCOS. CD Insulino-Sensibilizadores en el síndrome de ovario poliquístico, noviembre 2001. ( <http://www.climaterio.cl/publicaciones.htm> ).
2. Azziz R (b). Nuevos conceptos en síndrome de ovario poliquístico (Apuntes de Conferencias). Boletín Sociedad Chilena de Climaterio, ( <http://www.climaterio.cl/boletin.htm> ), diciembre 2001; 6-7.
3. Burghen GA, Givens JR, Kibatchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50:113.
4. Chereau A. Memoires pour Servir a L'Etude des Maladies des Ovaries. 1844, Paris. Fortin Mason y Cía.
5. Contreras P. De la diabetes de las mujeres barbudas al síndrome de ovario poliquístico. Boletín Sociedad Chilena de Climaterio, ( <http://www.climaterio.cl/boletin.htm> ) diciembre 2001; 4-5.
6. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon P, Luorno MJ, et al. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1927.
7. Goldspohn A. Resection of ovaries. Am J Obstet Gynecol 1914; 70: 934.
8. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. J Clin Endocrinol Metab 1962; 22: 325.
9. Goldzieher JW. Perspectives in Polycystic Ovarian Disease 1969-1977, p. 307-332, en Endocrine Causes of Menstrual Disorders. Givens JR, editor, 1978. Year Book Medical Publishers, Inc.
10. Givens JR. Polycystic Ovarian Disease, p. 127-142, en Gynecologic Endocrinology. Givens JR, editor, 1977. Year Book Medical Publishers, Inc.
11. Luorno MJ, Nestler JE. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America 2001; 28(1):153.
12. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2402.
13. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$  cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28: 412.
14. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Comparison with the euglycemic insulin clamp. Diabetes Care 1999; 22: 1462.
15. McAuley K, Williams SM, Mann JI, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. Diabetes Care 2001; 24: 460.
16. Nestler JE, Barlascini CO, Mat DW. Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 1027.
17. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol, 1935; 29:181.
18. Stein IF. Duration of infertility following ovarian wedge resection. West J Surg 1964; 72: 237.
19. Vanhala P, Vanhala M, Kumpusalo E, et al. The quantitative insulin sensitivity check index QUICKI predicts the onset of type 2 diabetes better than fasting plasma insulin in obese subjects: a five-year old follow-up study. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 5834.
20. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a rational approach. En Dunaif A, Givens JR. Haseltine F, Merriam GR, eds. Polycystic Ovary Syndrome. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992; 377-384.

## TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

# Cuantificación del calcio presente en la dieta que consumen mujeres entre 45 y 55 años de edad, residentes en Cartagena, Colombia

---

ÁLVARO MONTERROSA C.\* , PATRICIA PEÑALOZA M.\*\* , MARÍA ELENA ARTEAGA O.\*\*\*

(\*) Ginecólogo. Profesor Titular. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Edificio City Bank Oficina 6-A. Cartagena. Colombia. Teléfonos: (5)6642211. (5)6641671. Fax: (5)6600084. E-mail: fertilizar@enred.com

\*\* Miembro Asociación Colombiana de Menopausia. Nutricionista - Dietista.

\*\*\* Miembro Asociación Colombiana de Menopausia. Estudiante 8° Semestre. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

## RESUMEN

El objetivo del estudio es cuantificar, con la mayor aproximación posible, los miligramos de calcio por día que contiene la dieta rutinaria que consumen mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas. Se evaluaron 226 mujeres, calculándose con la ayuda de una tabla de componentes nutricionales, los miligramos de calcio consumidos, tomando en consideración todos los alimentos recibidos en un día entre semana. La edad promedio de la población fue 49 años con SD:3.4. El 80% residían en barrios considerados como estratos socioeconómicos II - III, con peso promedio de 74 kilos con SD: 14.2, y un índice de masa corporal de 29 con SD: 5.4. Habían sido sometidas a histerectomía abdominal el 1.8% y a histerectomía abdominal con ooforectomía bilateral el 32%. Estaban en premenopausia el 60% y en postmenopausia el 40%. El 55% de las mujeres manifestó tener antecedentes de hipertensión arterial crónica, el 60% de obesidad y el 64% comunicó no tener hábito de ejercicio físico. El consumo diario promedio de calcio presente en la dieta fue de 519 miligramos por día, con SD: 268. Sólo 58 mujeres (23.8%) utilizaron calcio farmacológico el día evaluado. La ingesta promedio de calcio en la dieta más calcio farmacológico para toda la población fue de 634 con SD: 356. Los datos de consumo de calcio de la dieta encontrados en una población de nivel socioeconómico bajo y medio bajo, residente en la ciudad de Cartagena, Colombia, con pobre hábito al ejercicio, con elevada presencia de hipertensión arterial crónica y con sobrepeso, son excesivamente bajos al compararlos con los requerimientos diarios establecidos para este rango etáreo. Se hacen imprescindibles el desarrollo y la aplicación de estrategias de tipo médico y nutricionales, que incentiven la inclusión en la dieta de productos alimenticios ricos o enriquecidos en calcio, en virtud del papel benéfico que este elemento tiene en el cuidado de la salud de la mujer.

Palabras clave: Calcio, premenopausia, postmenopausia, nutrición, calidad de vida.

## ABSTRACT

The objective of the study is to quantify with the greatest possible approximation the number of milligrams of calcium per day that is contained in the routine diet that pre-menopausal and post-menopausal women consume. 226 women were evaluated and the number of milligrams of calcium that had been consumed was calculated by using a nutritional component table, taking in consideration all the food received in one day of the week.

The average age of the population was 49 years with SD: 3.4 The a 80% of this population lived in neighborhoods of II – III

socio-economical classes, the average weight was 74 kilograms with SD: 14.2 and the index of body weight was 29 with SD: 5.4. 1.8% had been operated on abdominal hysterectomy and 32% on abdominal hysterectomy with bilateral ooforectomy. 60% were pre-menopausal and 40% were post-menopausal. 55% of the women declared to have chronic arterial hypertension, 60% obesity and 64% declared not to do any exercise. The daily average of calcium in the diet was 519 milligrams per day with SD: 268. Only 58 women (23.8%) consumed pharmaceutical calcium in the evaluated day. The average calcium intake in the diet plus the pharmaceutical calcium for all the population was 634 with SD: 356. The data of calcium consumption in the diet founded in people who belong to low and average low socio-economical classes in Cartagena, Colombia that are not practice exercise, with a high presence of chronic arterial hypertension and with over-weight, are excessively low comparing with the daily request established for people of this age. Development and application of medical and nutritious incentive strategies to include ailments rich in calcium are needed, because of the benefit of this element in women's health care.

Key words: Calcium, pre-menopause, post-menopause, nutrition, life quality.

## Introducción

Hoy día la Menopausia y el estado hipoestrogénico relacionado, son focos principales de atención, entre otros aspectos, por su indiscutible papel patogénico en la reducción de la masa y la estructura ósea<sup>1,2</sup>. Esta a su vez viene a ser el principal determinante en el establecimiento de la osteoporosis primaria, de la subsiguiente elevación en el riesgo de fracturas óseas y de toda la morbilidad personal, familiar y social que de ello se desprende<sup>2</sup>.

Es la osteoporosis primaria una patología directamente relacionada con la menopausia y el envejecimiento multifactorial, donde participan factores genéticos, dietarios y endocrinológicos, los cuales en primera instancia también están involucrados en la consolidación del pico de la masa ósea<sup>1-6</sup>.

La remodelación ósea es un proceso dinámico y continuo que comienza en la vida intrauterina y continua sin interrupción hasta la muerte<sup>7</sup>. Durante el último trimestre de la gestación se depositan alrededor de veinte gramos de calcio en el esqueleto fetal, mineral que es tomado directamente de la madre, de allí la importancia de la adecuada y suficiente ingesta de calcio durante todo el período prenatal. En el recién nacido el 10% del peso corporal corresponde al calcio. En los primeros doce meses de vida el recambio esquelético de calcio es elevado, produciéndose una paulatina disminución cerca a los diez años de edad. En la adolescencia es el máximo desarrollo óseo, inclinándose fuerte y favorablemente la curva, hasta llegar al máximo depósito óseo de calcio, identificado ese punto como el pico de la masa ósea. En la tercera década de vida, el balance final de la formación y reabsorción de masa ósea es cero, estableciéndose la fase de meseta.

Desde los 35 años de edad, o antes si prima un ambiente hipoestrogénico, comienza una progresiva pérdida en la masa ósea, debido sobre todo a un aumento en la tasa de reabsorción del hueso trabecular y esponjoso<sup>7-10</sup>.

En las mujeres postmenopáusicas puede ocurrir una pérdida ósea promedio del 3 al 5% anual.

Entre mayor sea el pico de masa ósea alcanzado en la segunda y tercera década de la vida, potencialmente se necesitarán un mayor número de años para caer a niveles de densidad de masa ósea, indicativas de la presencia de osteoporosis<sup>10</sup>.

La pérdida de masa ósea no es uniforme en todos los huesos, siendo el hueso esponjoso de los cuerpos vertebrales y el del extremo proximal del fémur los más afectados. La deprivación estrogénica, característica endocrinológica de la peri y postmenopausia, es uno de los factores relacionados con esa pérdida de masa ósea. A su vez, el índice de pérdida de la masa ósea en la postmenopausia es muy variable y heterogéneo, la rapidez y la severidad de dicha pérdida será siempre un fenómeno individual en cada mujer, donde definitivamente la presencia de diversos factores de riesgo y la ingesta de calcio será fundamental<sup>3, 6-7</sup>.

El consumo de calcio es necesario en todas las etapas de la vida, inicialmente en la infancia para la formación de una adecuada masa ósea, y posteriormente, desde la premenopausia, para contribuir con la conservación de esa masa ósea y prevenir el establecimiento de la osteoporosis.

El objetivo del presente estudio es cuantificar, con la mayor aproximación posible, los miligramos de calcio por día, que contiene la dieta rutinaria que consumen mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas con edades entre 45 y 55 años de edad.

## Material y método

En un estudio descriptivo se cuantificaron los miligramos de calcio presentes en la dieta que consumieron 226 mujeres residentes en la ciudad de Cartagena, Colombia, cuyas edades estaban comprendidas entre los 45 y los 55 años de edad. Las mujeres invitadas a participar no estaban realizando dietas específicas, no presentaron ninguna alteración de salud el día a evaluar y según su criterio, la ingesta alimenticia de ese día era muy similar o parecida a la que reciben a diario. Las muje-

res fueron escogidas al azar entre la población, y sobre todo, entre aquellas que asistieron a algunas de las diferentes actividades de información sobre menopausia que realizó la Asociación Colombiana de Menopausia, capítulo Zona Norte-II.

La nutricionista aplicó de manera guiada y directa a las mujeres incluidas, el formulario ya diseñado, donde se sentaron antecedentes y datos médicos y quirúrgicos específicos como: talla, peso, índice de masa corporal, tiempo transcurrido desde la última regla, para definir si la mujer estaba en premenopausia o en postmenopausia, antecedente de enfermedades familiares y personales, ingesta y dosis de calcio farmacológico, uso de terapia de suplencia hormonal, entre otros.

Como estrategia para calcular los miligramos de calcio presentes en la dieta de un día, a las mujeres se les solicitó informar detalladamente todos los alimentos recibidos el día inmediatamente anterior al de la encuesta, incluidos meriendas y mecatos, precisándose las cantidades, las medidas, las porciones y las concentraciones. Se precisaron marcas comerciales, cuando se recibieron preparados industrializados. El formulario se aplicó entre martes y sábado, para que el día evaluado fuese entre lunes y viernes.

Posteriormente, todo el listado de alimentos y preparados que las mujeres manifestaron hicieron parte de su alimentación el día evaluado, fue desglosado en sus componentes, agrupados por grupos nutricionales y calculadas manualmente las cantidades recibidas. Con la ayuda de una tabla de componentes nutricionales, se establecieron con la mayor exactitud posible los miligramos de calcio recibidos a través de cada uno de los nutrientes. Enseguida fueron sumados, para tener la totalidad de miligramos de calcio por día ingeridos en la dieta. Los datos fueron tabulados y porcentualizados con ayuda del programa EPI-INFO 6.

## Resultados

226 mujeres fueron vinculadas al estudio, teniendo edad promedio de 49 años con desviación estándar de 3.4 años y coeficiente de variación del 7% (Tabla No. 1). El 91% de las participantes residían en barrios clasificados como de estrato socioeconómicos II y III, que corresponden a clase social baja y media-baja. (Tabla No. 2)

El peso promedio de la población fue 74 kilos con SD:14.2 (Tabla N° 3). El 85% de las mujeres tenían entre 1.50 y 1.60 metros de talla, siendo la talla promedio de 1.60 con SD:0.08 (Tabla No. 4). 172 mujeres (85%) tenían la circunferencia del carpo entre 14 y 17 centímetros. El restante 15% la tenían entre 18 y 20 centímetros. La circunferencia del carpo promedio de toda la población era 16.5 centímetros con SD: 1.02 y coeficiente de variación del 6%. El índice de masa corporal promedio para toda la población fue de 29, lo que permi-

Tabla No. 1. Distribución por grupo etáreo

GRUPO DE EDAD	n	%
45 - 46	65	28.8
47 - 48	43	19.0
49 - 50	32	14.1
51 - 52	34	15.0
53 - 54	30	13.3
55	22	9.8
TOTAL	226	100

X = 49 años. SD = 3.4 años. C.V = 7%

Tabla No. 2. Distribución por estrato socioeconómico

ESTRATO	n	%
1	11	4.9
2	100	44.3
3	106	46.9
4	5	2.2
5	3	1.3
6	1	0.4
TOTAL	226	100

Tabla No. 3. Distribución por peso corporal

PESO (Kg.)	n	%
41 - 50	1	0.4
51 - 60	39	17.3
61 - 70	61	27.0
71 - 80	60	26.6
81 - 90	35	15.5
91 - 100	16	7.1
101 - 110	12	5.3
111 - 121	2	0.8
TOTAL	226	100

X = 74 kilos. SD = 14.2 CV = 19%

Tabla No. 4. Distribución por talla corporal

TALLA (Mts.)	Nº	%
1.40 - 1.49	6	2.7
1.50 - 1.59	97	42.9
1.60 - 1.69	96	42.5
1.70 - 1.79	24	10.6
1.80 - 1.89	3	1.3
TOTAL	226	100

X = 1.60 SD = 0.08 CV = 5%

te considerar al grupo en sobrepeso. La desviación estándar fue de 5.46 con coeficiente de variación del 19%. Tenían bajo peso sólo el 0.9% de las mujeres participantes. Un índice de masa corporal normal fue encontrado en el 27.9% de la población estudiada. Obesidad Grado II se encontró en el 8.4% (Tabla No. 5). Con todos estos datos se determinó que la complexión fue pequeña en 44 mujeres (19.5%), complexión mediana en 37 mujeres (16.5%) y complexión grande en el 64% de la población.

197 mujeres (87.2%) habían tenido su menarquia entre los 10 y los 13 años de edad, las restantes 29 (12.8%) la habían presentado entre los 14 y los 17 años. La edad promedio de menarquia del grupo fue 12 años con desviación estándar de 1.4 y coeficiente de variación del 11%. 4 mujeres (1.8%) habían sido sometidas a histerectomía abdominal total con conservación de los ovarios y en 72 mujeres (31.8%), se había realizado histerectomía abdominal total más ooforectomía bilateral. Las restantes 150 mujeres (66.4%) conservaban útero y ovarios. 89 mujeres (39.4%) estaban en premenopausia y 137 (60.6%) estaban en postmenopausia. 77 mujeres (34.1%) tenían postmenopausia quirúrgica y 60 de las participantes (26.5%) habían tenido menopausia natural.

Los antecedentes familiares de mayor relevancia encontrados fueron: Diabetes en el 41.2% de las mujeres, hipertensión arterial crónica en el 74.3% y obesidad en el 56.2%. Presentaban diabetes: 24 (10.6%) de las mujeres, 126 (55.7%) eran hipertensas, habían tenido fracturas óseas 6 (2.7%) de las participantes y a 135 (59.8%) se les había diagnosticado en algún momento la presencia de obesidad. En ninguna se les había diagnosticado osteoporosis.

**Tabla No. 5. Distribución por Índice de Masa Corporal (I.M.C.)**

I.M.C.	n	%
16.0 - 18.4	2	0.9
18.5 - 24.9	63	27.9
25.0 - 29.9	72	31.9
30.0 - 34.9	59	26.1
35.0 - 39.9	19	8.4
+ 40.0	11	4.8
<b>TOTAL</b>	<b>226</b>	<b>100</b>

$X = 29$   $SD = 5.46$   $CV = 19\%$

La tabla No. 6 presenta la distribución por algunos hábitos. 54 mujeres (23.9%) eran fumadoras. De ellas, 39 (72.2%) fumaban uno o dos cigarrillos diarios. 11 (20.4%) fumaban tres o cuatro cigarrillos en el día y 4 (7.4%) fumaban cinco o más cigarrillos para un promedio de 2.5 cigarrillos por día con desviación estándar de 1.5. De todas las mujeres, 81 (35.9%) informaron realizar ejercicios, de ellas 70 (86.5%) informaron caminar, 6 (7.4%) trotaban, 1 (1.2%) utilizaban bicicleta, 3 (3.7%) realizaban aeróbicos y 1 (1.2%) realizaban flexiones. 209 mujeres (92.5%) informaron consumir café, de ellas 83 (39.7%) tomaban entre una y dos tasas al día, 107 (51.2%) tomaban entre tres y cuatro tasas al día y 19 (9.1%) tomaban más de cinco tasas al día, para un consumo promedio de tres tasas diarias con una desviación estándar del 1.5 y coeficiente de variación del 50%. Sólo 26 (11.5%) de las participantes informó consumir licor, ingesta que era en todas de forma ocasional.

## HÁBITO

Sólo 2 (0.8%) de las mujeres participantes tomaban cortisona, ninguna tomaba anticonvulsivantes, 24 (10.6%) tomaban Terapia de Reemplazo Hormonal y 54 (23.9%) informaron tomar preparados farmacológicos de calcio. De estas últimas, 38 (70.3%) usaban formas comerciales que aportaban 600 miligramos de calcio por tableta. 11 (20.4%) mujeres usaban presentaciones farmacéuticas que suministraban 200 mgs de calcio por tableta. Las restantes 5 mujeres (9.3%) recibían tabletas que aportaban entre 315 y 500 miligramos de calcio elemental. Es de notar que pese a la elevada diferencia en el aporte del elemento en los preparados citados, todas las mujeres ingerían una sola dosis diaria.

La tabla No. 7 presenta la concentración de miligramos de calcio presentes en la dieta en el día evaluado, datos que fueron calculados con la ayuda de la tabla de componentes nutricionales realizada por el Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Sólo 9 mujeres (3.9%) en su dieta de un día, tenían los requerimientos diarios recomendados para este grupo etáreo, que es entre 1000 a 1500 miligramos por día. Sólo 2 mujeres (0.8%), en su dieta del día evaluado se encontraban más de 1600 miligramos de calcio. 17 mujeres (7.5%) recibieron entre 800 y 1000 miligramos de calcio. En el resto de las mujeres participantes su dieta no contenía los requere-

**Tabla No. 6. Distribución por algunos hábitos.**

HÁBITO	SI		NO		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Fumar	54	23.9	172	76.1	226	100
Ejercicio	81	35.9	145	64.1	226	100
Café	209	92.5	17	7.5	226	100
Alcohol	26	11.5	200	88.5	226	100

rimientos diarios del mineral. La concentración promedio de calcio en la dieta fue de 519 miligramos de calcio con desviación estándar de 268 y coeficiente de variación del 52%.

### Mgs/día

La Tabla No. 8 presenta la ingesta total de calcio, sumando al aportado por la dieta, el presente en una forma farmacéutica como medicamento. Sólo 33 mujeres (14.5%) tuvieron una ingesta igual o superior a los requerimientos mínimos diarios de 1000 miligramos de calcio. El promedio de la ingesta total de calcio diario fue de 634 miligramos con una SD: 356 y un coeficiente de variación del 56%.

Tomando en cuenta a las 54 mujeres que tomaban calcio farmacológico, sólo 4 (7.4%) tuvieron en su dieta más de 1000 miligramos de calcio. 30 mujeres (55.5%) recibieron en-

**Tabla No. 7. Distribución por contenido de calcio presente en la dieta**

Mgs/día	n	%
1 - 200	12	5.3
201 - 400	71	31.5
401 - 600	75	33.2
601 - 800	40	17.8
801 - 1000	17	7.5
1001 - 1200	7	3.1
1201 - 1400	2	0.8
1401 - 1600	0	0.0
1601 - 1800	1	0.4
1801 - 2000	1	0.4
TOTAL	226	100

X = 519 SD = 268 CV = 52%

**Tabla No. 8. Distribución por consumo diario total de calcio.**

Mgs/día	n	%
1 - 200	8	3.5
201 - 400	56	24.8
401 - 600	64	28.3
601 - 800	39	17.3
801 - 1000	26	11.6
1001 - 1200	17	7.5
1201 - 1400	5	2.2
1401 - 1600	6	2.7
1601 - 1800	3	1.3
1801 - 2000	2	0.8
TOTAL	226	100

X = 634 SD = 356 CV = 56%

tre 400 y 1000 miligramos por día de calcio y en 20 mujeres (83.1%) su dieta contenía menos de 400 miligramos de calcio por día. De estas 54 mujeres que recibían suplementos de calcio en medicamentos, 25 (46.2%) tenían un aporte diario total de calcio, incluyendo el calcio farmacéutico y el dietario, igual o superior a los requisitos mínimos establecidos. De estas mismas 54 mujeres, 13 (24%) eran premenopáusicas, y de ellas sólo el 30% tenían una ingesta total diaria de calcio satisfactoria. Las restantes 41 mujeres (76%) eran postmenopáusicas y sólo la mitad recibía el aporte de calcio recomendado. Sólo 18 (7.9%) de las 226 participantes en la valoración recibían asociadas Terapia de Reemplazo Hormonal en forma simultánea con calcio farmacéutico.

### Comentarios

El calcio ocupa el quinto lugar en la lista de componentes del cuerpo humano<sup>4</sup>. En una persona adulta representa el 2% del peso corporal, lo que equivale aproximadamente a 2 kilogramos.

Desde un punto de vista preventivo y siempre en primera instancia, debe enfatizarse que para una adecuada formación de masa ósea, es importante la ingesta adecuada de calcio. El calcio es prerrequisito para el crecimiento óseo normal, promueve la formación de masa ósea en los jóvenes y frena la pérdida de masa ósea en la mujer postmenopáusica<sup>5-6</sup>. La ingesta diaria de calcio que está recomendada internacionalmente varía según la edad y la presencia de estados fisiológicos como embarazo o lactancia, y según estados patológicos<sup>2</sup>. El cuadro N° 1 presenta la distribución de esos requerimientos diarios. Administrar calcio en cantidades superiores a las ya señaladas, parece no ofrecer ventajas adicionales.

**Cuadro No. 1. Demandas de calcio elemental por día**

EDAD	Mgs / día
Lactantes	400 - 600
Niños	800 - 1200
Adolescentes	1200 - 1500
Adultos	800 - 1000
Embarazadas	1200 - 1500
En lactancia	1200 - 1500
Premenopáusica	1000 - 1200
Postmenopáusica	1500
Ancianos	1200 - 1500

El calcio junto con el magnesio y el fósforo, constituyen aproximadamente el 98% de los minerales presentes en el ser humano<sup>7</sup>. Además el fósforo juega un papel importante en la fijación ósea del calcio. El 99% de todo el calcio está depositado en los huesos y se encuentra en permanente balance, dado por la actividad osteoblástica u osteoclástica. El otro 1% se distribuye en dientes, líquido intersticial, líquido plasmático

y tejidos blandos. El calcio óseo se encuentra en forma de fosfato cálcico, principalmente como hidroxapatita, mineral que se encuentra impregnado entre las fibrillas de colágeno de la matriz ósea. El calcio desempeña funciones primordiales en numerosos procesos bioquímicos y fisiológicos como la transmisión de impulsos nerviosos, la comunicación interneuronal, la contracción y relajación de la musculatura lisa, cardíaca y esquelética, la coagulación de la sangre, la inmunidad celular y es importante su accionar fisiológico en el transporte a través de la membrana celular. El exceso o deficiencia en los niveles plasmáticos de calcio, pueden llevar a la aparición de una sintomatología específica<sup>9-13</sup>.

El calcio ingresa a través de la dieta o de los suplementos farmacológicos y se absorbe fundamentalmente en el duodeno. Para ser absorbido debe estar en disolución y entre mayor sea su coeficiente de disolución mayor será la absorción. Administrar los suplementos de calcio con la dieta facilita e intensifica la absorción, ya que el bolo alimenticio estimula la secreción de ácido clorhídrico, lo que disminuye el pH, haciendo el jugo gástrico suficientemente ácido, lo cual solubiliza las sales de calcio favoreciéndose el proceso de absorción.

Se debe tener presente que la lactosa, vitamina D-3 activa, la hormona paratiroidea, la hormona del crecimiento y algunos aminoácidos como Arginina, Triptofano y Lisina, favorecen la absorción del calcio. A su vez los fibratos, oxalatos, los antiácidos, los ácidos grasos, la administración de corticoides, la deficiencia de vitamina D-3 activa, el hiperfuncionamiento tiroideo, la deficiencia de hormona paratiroidea y todos los trastornos que aceleran el tránsito gastrointestinal, disminuyen la solubilidad del calcio a nivel gastrointestinal y por ende, disminuyen su absorción<sup>10,12, 14-15</sup>. Los mecanismos fisiológicos encargados de mantener los niveles circulantes de calcio, involucran además de la absorción intestinal, la fun-

ción paratiroidea, el consumo y acción de vitamina D activa, la actividad estrogénica y la regulación renal. La circulación del calcio se hace bien sea unida a la albúmina, o en forma iónica libre o como parte de complejos de difusión, citando por ejemplo: ácido cítrico y ácido fosfórico<sup>16-17</sup>.

En la evaluación se encontró una ingesta en la dieta de 519 +/- 268 miligramos diarios de calcio, lo cual es muy por debajo de lo recomendado. Esta situación no es única de la población del estudio, el contenido promedio de calcio en la dieta habitual de los países occidentales es entre 500 y 800 mgs al día, del cual sólo un 30 a 50% es absorbido en el intestino. La excreción de calcio en heces es entre 50 y 150 miligramos por día. Diariamente los glomérulos renales filtran entre 6 y 10 gramos de calcio, pero sólo el 1% es eliminado por orina, puesto que el resto es reabsorbido en los túbulos contorneados proximales y asa de Henle. La diuresis salina, el cortisol, las hormonas tiroideas, la acidosis metabólica, la deficiencia de folatos, la calcitonina y las dietas ricas en proteínas y magnesio favorecen la salida de calcio por la orina. A su vez la hipocalcemia, los diuréticos, las tiazidas, la hormona paratiroidea, la vitamina D y la alcalosis metabólica, favorecen la reabsorción tubular de calcio<sup>7,15,17-19</sup>.

La ingestión adecuada de cantidades suficientes de calcio en la dieta es lo esencial, para lograr unos picos óptimos de masa ósea. La suplencia farmacológica se realizará siempre en el embarazo, lactancia, adolescencia, premenopausia y postmenopausia. También se requerirá realizar suplementación en condiciones de riesgo como: hipoestrogenismo temprano, oligomenorras, uso de corticoides, etc<sup>18, 20-21</sup>.

Estas recomendaciones universales no son cumplidas por la población estudiada. El 76% pese a que tiene una muy baja ingesta de calcio en la dieta, no usa los suplementos de calcio farmacéutico. Las siguientes sales están disponibles y

**Cuadro No. 2. Alimentos con altos contenidos de calcio**

ALIMENTO	PORCIÓN	CALCIO (mgs)
Yoghurt	1 taza	452
Leche	1 taza	303
Crema de leche	1 vaso	95
Queso	1 onza	195
Quesito	1 porción: 100 gramos	350
Cuajada	1 porción: 50 gramos	245
Higos	5 medianos	126
Brócoli crudo	1 racimo	103
Vegetales verdes	1 taza	200
Naranja	1 mediana	62
Sardina con huesos	3 onzas	370
Salmón con hueso	3 onzas	170
Ostras	7-9 unidades	110
Camarones	3 onzas	110
Ajonjolí	1 taza	1080
Granos secos	1 taza	90

aprobadas para utilizar como suplementos cálcicos: Fosfato Tribásico, Gluconato, Lactato, Citrato y Carbonato. De ellas, el Fosfato de Calcio Tribásico es el que se absorbe de manera más completa, incluso en personas con disminución en la secreción de ácido clorhídrico por la mucosa gástrica, condición bastante frecuente en ancianos. Al prescribir calcio farmacéutico, es importante tener presente la cantidad de miligramos de calcio elemental aportados por cada tableta, para fijar las veces día en que debe administrarse la presentación. No todas las sales aportan iguales miligramos de calcio elemental. Recientemente se ha enfatizado que los preparados estén libres de residuos tóxicos especialmente plomo, mercurio, cadmio, aluminio o arsénico, los cuales están presentes en las fuentes naturales del calcio como las dolomitas y las conchas de ostras. Por tanto, debe exigirse pureza a los preparados farmacológicos 17-22.

Fomentar la adecuada ingesta de calcio, principalmente el presente en la dieta, debe ser una actividad permanente a realizarse desde el punto de vista nutricional y médico. El cuadro No. 2, presenta un listado de alimentos con sus respectivos aportes de calcio. Los alimentos de mayor costo y los productos industrializados, no necesariamente poseen una mayor concentración de calcio. Los alimentos y los preparados nutricionales enriquecidos con calcio, desafortunadamente de elevado costo, pueden ser opciones alimenticias muy válidas en determinadas condiciones.

La Organización Mundial de la Salud y Naciones Unidas, han definido a los años 2000 al 2010 como la Década del Hueso y las Articulaciones, con los siguientes objetivos. Primero, crear conciencia entre la comunidad de la importancia que tiene la adecuada, suficiente y permanente ingesta de calcio de la dieta, hábito que debe involucrar a todas las edades. Segundo, fomentar el uso amplio del calcio farmacéutico como suplemento o complemento al calcio de la dieta, en algunas edades y circunstancias fisiológicas o patológicas específicas. Tercero, generalizar el gran valor que tiene el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de la osteoporosis.

## Agradecimientos

Al Doctor Clemente Polo, Profesor de Epidemiología, Miembro del Departamento de Medicina Familiar de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena, quien con entusiasmo participó en la valoración estadística.

## Bibliografía

1. Monterrosa A, Cavadia K, Peñaloza. Menopausia, calcio y masa ósea. *Rev. Ciencias Médicas*. 2001.
2. Heaney R. Pathophysiology of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin Am*. 1998; (2): 255-265.

3. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, 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: 670-676.
4. Prince RL. Diet and the prevention of osteoporosis fractures. *N Engl J Med* 1997; 337: 686-782.
5. Tilyard MW, Spears GF. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med*. 1992; 326: 357-362.
6. Sambrook P, Birmingham J. Prevention of corticosteroid osteoporosis: a comparison of calcium, calcitriol and calcitonina. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1747- 1752.
7. McCance KL, Huether SE. Pathophysiology. The biological basis for disease in adults and children. Mosby third Edition. 1997; 1445-1450.
8. Carrie F A. Osteoporosis as a pediatric problem. *Ped Clin North Am*. 1995; (4): 811-824.
9. Johnston C, Conrad C. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med*. 1992; 327: 82-87.
10. Lloyd T. Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. *JAMA*. 1993, 270: 841-844.
11. Chapuy M, Arlot M, Duboeue F, et al. Vitamin D-3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *New Engl J Med* 1992; 327: 1637-1642.
12. Gold D, Shipp K, Lyles K. Managing patients with complications of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin Am*. 1998; (2): 485-496.
13. Chapuy M, Arlot M, Delmas P. Effects of calcium and cholecalciferol treatment for three tears on hip fractures in elderly women. *Br Med J*. 1994; 308: 1081- 1082.
14. Gallagher JC. The role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *J Rheumatol* 1996; 45: 15-18.
15. Reid Ian R. Log term effects of calcium supplementation an bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med*. 1995; 98: 331-335.
16. Reid Ian R. ZEffect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1993; 328: 460-464.
17. Bronner F. Calcium and osteoporosis. *Am J Nutr Rew*. 1994; 60: 831-836.
18. Levenson D. A review of calcium preparations. *Nutr Rev*. 1994;

52: 221–232.

19. Schuette S. Intestinal absorption of  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$  and calcium citrate compared by two methods. *Am J Clin Nutr.* 1998; 47: 884–888.
20. Harvey J. Dose dependency of calcium carbonate and calcium citrate. *J Bone Min Research.* 1988; 3: 253-258.

21. Levine B. Effect of calcium citrate supplementation on urinary calcium oxalate saturation in female stone formers: implication for prevention of osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 1994; 60: 592-596.
22. Dawson-Hughess B. 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: 670-676.

# TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

## Biorritmo de prolactina en mujeres en edad reproductiva vs. perimenopáusicas

---

INGRID ZORAIDA BENAVIDES\*, ADRIANA PATRICIA CASTILLO\*, INDIRA MONTEMAYOR\*, RUTH DE ESTRADA\*\*, WILLIAM ONATRA\*\*\*, HÉCTOR POSSO\*\*\*\*

\* Licenciadas en Bacteriología, Colegio Mayor de Cundinamarca.

\*\* Química. Profesora Asociada Universidad Nacional de Colombia.

\*\*\* Profesor Asociado Universidad Nacional de Colombia. E-mail: williamonatra@tutopia.com

\*\*\*\* Jefe Unidad Epidemiología. INC Bogotá.

### RESUMEN

**Objetivo.** Se sabe que la prolactina durante la vida reproductiva mantiene un ritmo circadiano en las horas de la noche. Se desea evaluar en nuestro medio el biorritmo de prolactina en mujeres perimenopáusicas.

**Diseño de la muestra.** Se tomaron 10 mujeres de la Clínica de Climaterio del Instituto Materno Infantil (IMI) de Bogotá, quienes consultaban por oleadas de calor sin patología asociada y no habían recibido ningún tratamiento de suplencia (Grupo I) y 10 estudiantes de la carrera de bacteriología, con ciclos menstruales regulares sin anticoncepción (Grupo II).

**Metodología.** Las pacientes fueron hospitalizadas y se tomaron muestras sanguíneas a las 8 p.m., 11 p.m., 2 a.m., 5 a.m. y 8 a.m. La dosificación de prolactina se realizó por la técnica inmunométrica DELFIA. Esta metodología utiliza dos sitios, en fase sólida fluoroinmunométrico, basado en la técnica directa del sandwich en la cual dos anticuerpos monoclonales son dirigidos contra dos determinantes antigénicos distintos en la molécula de prolactina y con antígenos marcados con europio dirigidos hacia una zona antigénica diferente. Límite de referencia 0.90. Intervalo de confianza 97.5%, 2.3 ng/ml – 11.5 ng/ml.

### Resultados

Promedio Prolactina ng/ml

Grupo	8 p.m.	11 p.m.	2 a.m.	5 a.m.	8 a.m.	Promedio
I	9.71	6.98	13.08	11.23	7.26	NS
II	4.97	17.09	19.62	24.20	18.8	NS
Signif.	NS	NS	NS	NS	NS	

\* NS = No significativo

**Conclusión.** El biorritmo de prolactina mantiene su ritmo circadiano durante la noche, elevándose entre las 2 y 5 a.m.; las mujeres perimenopáusicas mantienen niveles por debajo de las mujeres en vida reproductiva sin ser significativo y está de acuerdo con lo reportado en la literatura, que durante el período de oleadas de calor hay una disminución de la prolactina. Se detectó un caso de hiperprolactinemia en cada grupo y se confirma la pérdida del ritmo circadiano.

Palabras clave: Prolactina, biorritmo, climaterio, perimenopausia.

## ABSTRACT

**Objective.** We know that PRL during reproductive life has a circadian rhythm during night time. We will evaluate this circadian production overnight in perimenopause women.

**Design.** Ten menopausal women were enrolled when consulting for vasomotor symptoms without any other pathology and without any hormone replacement therapy at climateric Clinic of Instituto Materno-Infantil de Bogota ( Group I) and as control group (Group II), 10 Clinical Laboratory students, with regular menstrual cycles and without hormonal anticonception treatment.

## Results

Prolactin. Mean levels ng/ml

Group	8 p.m.	11 p.m .	2 a.m.	5 a.m.	8 a.m.	mean
I	9.71	6.98	13.08	11.23	7.26	NS
II	4.97	17.09	19.62	24.20	18.8	NS
Signif.	NS	NS	NS	NS NS		

Referente limit 0.90. Confidence interval 97.5%, 2.3 ng/ml - 11.5 ng/ml

**Methods.** Patients were hospitalized to obtain blood samples at 8 pm, 11 pm, 2 am, 5 am and 8 am. Prolactin determination was done by immunometric measurement, DELFIA. This methodology use 2 action sites: in solid phase, fluoroinmunometris, based in "the sandwich" technique in which two monoclonal antibodies are directed against two different antigen determinants in the PRL molecule and another two Europion surrogates antigens directed toward different antigenic zones.

**Conclusions.** Circadian PRL biorhythm during the night stay and increase between 2 and 5 am; perimenopause women shows that the basal levels of PRL are lower than the active reproductive life women, but with no statistical significance . This results agree with medical literature that during the flushes there are a decrease of prolactin levels.

**Key words:** Prolactin, biorhythm, climateric, perimenopause.

## Introducción

La prolactina (PRL) es sintetizada automáticamente por las células lactotropas de la hipófisis y su secreción es regulada por el hipotálamo por medio de un factor de inhibición, el cual recientemente se ha aceptado, que es la dopamina (DA)<sup>17</sup>.

La liberación de la prolactina se hace en las células lactotropas por el fenómeno de exocitosis y para ello es necesario la presencia de calcio. Drogas antagonistas del calcio provocan inhibición reversible en la liberación de esta hormona. La hormona es transportada hacia las células lactotropas por los vasos largos que constituyen el 80 y 90% de la circulación de la adenohipófisis, sin embargo, algunos autores conceptúan que el mayor transporte de la dopamina se hace a través de los vasos cortos que vienen desde el lóbulo posterior de la hipófisis y que representan sólo un 10 y 20% de la circulación<sup>7</sup>.

Además del factor de la prolactina (PRF), se ha demostrado que los extractos hipotalámicos contienen por lo menos otras sustancias que estimulan la liberación de la prolactina: la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), 5 hidroxitriptamina (5-HT), péptido vasoactivo intestinal (VIP), óxido nítrico (NO) encefalinas b-endorfinas<sup>8-9</sup>. El grado en que los factores liberadores de prolactina pueden participar en el control de la prolactina, depende a su acción sobre los receptores de membrana e intracitoplasmáticos<sup>8</sup>.

En la regulación de la prolactina, se habla de la existencia de un factor de liberación que bajo algunas condiciones fisiológicas o patológicas, se alteraría su secreción produciendo hiperprolactinemia.

La síntesis y liberación de la prolactina sigue un esquema de procesamiento que incluye la activación de los receptores, la generación de los segundos mensajeros y la transcripción del gen. Después de la síntesis y el empaquetamiento de los gránulos secretorios, la prolactina es almacenada en el citoplasma, antes de su liberación. Al ser expuestos a la acción de los secretagogos, los lactotrofos liberan prolactina de un pool liberable y la prolactina recién sintetizada va a reponer el pool liberable, así como el pool del depósito.

La expresión del gen de la prolactina es regulada por numerosas hormonas las cuales actúan a través de diversos mecanismos celulares. Se ha demostrado que la dopamina, la TRH y el estradiol, alteran la transcripción del gen de la prolactina<sup>7</sup>.

La secreción de prolactina es pulsátil, por lo cual sus determinaciones varían durante el día en una misma persona. Es por ello que se aconseja tomar dos o más muestras de sangre con intervalos de 15 a 20 minutos, no estando en ayunas ni sometida a estrés. Tiene además una liberación circadiana tal como ocurre con la hormona de crecimiento (HG) y la

corticotropina (ACTH), pero a diferencia de éstas, su pico de secreción aparece más tardíamente, entre la una y las cinco de la mañana<sup>17</sup>.

La secreción de PRL empieza a elevarse alrededor de los 60 a 90 minutos de iniciado el sueño y llega a su máximo después de 2 a 4 horas, alcanzando concentraciones hasta de un 50% de su nivel basal. Este pico de secreciones coincide con el período posterior a los ciclos no REM (Movimientos rápidos oculares)<sup>3</sup>.

Empieza a descender a la hora de levantarse y alcanza su valor normal entre las 10 a.m. y las 12 a.m. Este mecanismo parece ser controlado por una actividad dopaminérgica. El ciclo circadiano se presenta en todas las épocas de la vida, prepuberal, pubertad y edad adulta, como también en el embarazo y sólo desaparecen en casos tumorales como los prolactinomas. No se presenta durante la noche si la persona permanece en vigilia y aparece durante el día, coincidiendo con el sueño diurno<sup>2</sup>.

La síntesis y liberación de la prolactina hipofisiaria, como la de la hormona liberadora gonadotropina (GnRH), están bajo el control de un complejo sistema regulador hipotalámico dual, el cual involucra un factor inhibidor de la prolactina (PIF) y un factor estimulante liberador de la prolactina (PRF). A nivel de la hipófisis, la prolactina está regulada por mecanismos autocrinos y paracrinos. Las hormonas periféricas, como los estrógenos, las hormonas tiroideas, la vitamina D y los glucocorticoides, son potentes moduladores de la síntesis y liberación de la prolactina y de la expresión del gen de la prolactina. Por lo tanto, los lactotrofos poseen un alto grado de versatilidad y están provistos de numerosos receptores de membrana y nucleares, cada uno de los cuales sirven como transductores para una señal funcional en particular. La regulación minuto a minuto de la secreción de la prolactina por los lactotrofos, parece estar controlada sobre todo, por el equilibrio de los factores inhibidor (PIF) y estimulador (PRF) transmitidos hacia la hipófisis desde el hipotálamo; el efecto final está modulado por las hormonas periféricas<sup>8</sup>.

Los niveles de prolactina en mujeres postmenopáusicas, disminuyen cuando las pacientes presentan una oleada de calor; luego aumentan y se mantienen elevadas cuando no se manifiesta esta oleada de calor y pueden encontrarse en concentraciones iguales a una mujer joven.

Fue interés de los autores conocer en nuestro medio el biorritmo de prolactina y si había o no modificaciones durante la perimenopausia.

## Materiales y métodos

### Universo de estudio

Participan en el presente estudio, mujeres postmenopáusicas entre las edades de 45–55 años con síndrome climaterico (oleadas de calor) que consultaban por primera vez, que no tenían patología sobreagregada (hipertensión) y no recibían medicación como terapia hormonal de reemplazo. Como controles se incluyeron mujeres en edad fértil con edades entre los 20 y 30 años, ciclos regulares sin anticoncepción o patología endocrina sobreagregada.

### Población y muestra

La población a estudiar son mujeres postmenopáusicas y en edad reproductiva. Las mujeres postmenopáusicas se seleccionarán de la Clínica de Climaterio del Instituto Materno Infantil (IMI) de la ciudad de Bogotá durante el año de 1999. Para el control, se tomaron mujeres jóvenes del personal del laboratorio clínico de la institución (enfermeras o estudiantes de bacteriología), quienes no tuvieran trastornos del ciclo menstrual.

Se estudiaron 20 mujeres las cuales se repartieron en 2 grupos:

Grupo I: 10 mujeres perimenopáusicas con oleadas de calor.

Grupo II: 10 mujeres entre 20-30 años con ciclos regulares.

En ambos grupos se realizaron determinaciones de prolactina durante las horas de la noche, desde las 8 p.m. cada 3 horas hasta las 8 a.m. del día siguiente. La selección de la muestra se tomó de acuerdo a los criterios de inclusión tanto para el grupo I como para el II.

### Técnica y procedimiento

#### Colección de la muestra:

Las pacientes en estudio fueron hospitalizadas, se llenó el formato de consentimiento informado, se obtuvo el registro de la historia clínica y previo reposo, se recolectaron las muestras de sangre cada 3 horas, así: 8 p.m., 11 p.m., 2 a.m., 5 a.m., 8 a.m., con registro de temperatura y pulso. Las muestras fueron guardadas para su congelación en el laboratorio de Endocrinología Reproductiva del IMI, para ser procesadas por el método fluoroimmométrico.

#### Técnica

El kit DELFIA prolactina es un ensayo fluoroimmométrico que utiliza dos sitios en fase sólida, basado en la técnica directa del sandwich, en la cual dos anticuerpos monoclonales son dirigidos contra dos determinantes antigénicos distintos en la molécula de prolactina. Los antígenos marcados con europio son dirigidos hacia una zona antigénica diferente.

Gráfica 1. Grupo I; niveles de prolactina ng/ml

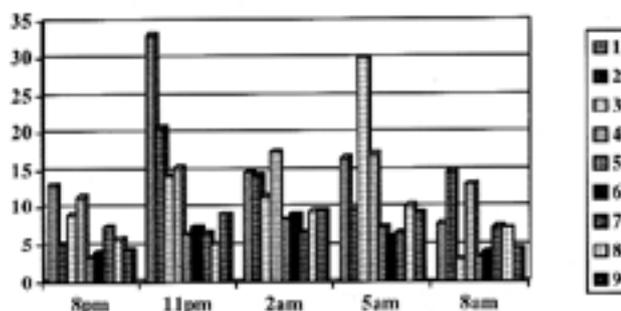


Tabla No. 1. Biorritmo de prolactina en mujeres perimenopáusicas.

#### Grupo I

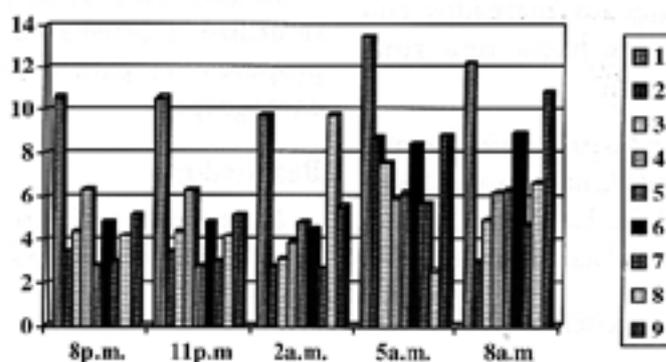
N	Edad	8 p.m.	11 p.m.	2 a.m.	5 a.m.	8 a.m.	X DS
1	43	12.86	33.08	14.69	16.49	7.72	16.9+9.5
2	62	5.10	20.69	14.32	9.58	14.81	12.9+5.8
3	56	8.94	14.20	11.44	30.1	3.08	13.5+10.1
4	54	11.39	15.27	17.41	17.03	13.06	14.8+2.5
5	35	3.30	6.42	8.44	7.42	3.17	5.75+2.4
6	58	3.92	7.44	9.08	6.23	3.90	5.1+2.2
7	48	7.42	6.51	6.69	6.73	7.30	6.93+0.4
8	53	5.80	5.08	9.43	10.20	7.08	7.5+2.2
9	56	4.15	9.07	9.58	9.26	4.45	7.3+2.7
X DS	51.6+8.3	9.7+3.4	6.89+3.4	13.0+9.1	11.2+3.5	12.5+7.6	

Tabla No. 2. Biorritmo de prolactina en mujeres en vida reproductiva.

Grupo II

N	Edad	8 p.m.	11 p.m.	2 a.m.	5 a.m.	8 a.m.	X DS
12	23	10.61	10.61	9.86	13.41	12.29	11.3+1.4
13	22	3.45	3.45	2.80	8.70	2.98	4.2+2.4
14	21	4.43	4.43	3.12	7.63	4.89	4.9+1.6
15	19	6.29	6.29	3.85	5.93	6.25	5.7+1.0
16	21	2.76	2.76	4.87	6.15	6.30	4.5+1.7
17	20	4.86	4.86	4.48	8.41	8.97	6.3+2.1
18	22	3.01	3.01	2.72	5.69	4.73	3.8+1.3
19	22	4.18	4.18	9.86	2.54	6.67	7.4+3.6
20	30	5.18	5.18	5.51	8.90	10.91	7.1+2.6
X DS	22.2+3.1	4.97+2.3	17.0+21.4	19.6+25.3	24.2+27.7	18.8+20.9	

Gráfica 2. Grupo II; niveles de prolactina ng/ml



Gráfica 3. Promedio comparativo de los niveles de prolactina ng/ml.

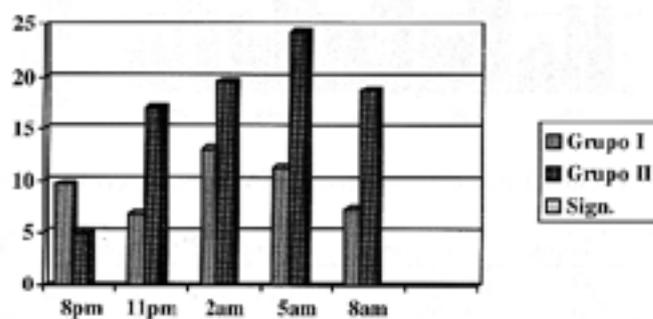


Tabla No. 3. Promedio comparativo de niveles de prolactina ng/ml.

Grupo	8 p.m.	11 p.m.	2 a.m.	5 a.m.	8 a.m.	Promedio
I	9.71	6.98	13.08	11.23	7.26	NS
II	4.97	17.09	19.62	24.20	18.8	NS
Signif.	NS	NS	NS	NS	NS	

NS No significativo

**Tabla 4.** Terapia de suplencia hormonal y riesgo relativo de enfermedad coronaria

Autores	Año	Años de Menopausia	R.R.	Referencia
Sullivan JM.	1988		0.44	82
Gruchow HW.	1988		0.37	83
Mc Farland KF	1982		0.50	84
Lobo RA.	1990		0.50	81
Stampfer MJ	1991		0.56	80
WHI	2003	10	0.91	74
		10-19	1.29	
		20	1.6	

El procedimiento de dos pasos de incubación se hace necesario cuando la muestra de plasma contiene citrato o EDTA. La muestra se hace reaccionar primero con el aumento inmovilizado (un paso de incubación), se lavan las tiras, y a continuación los anticuerpos marcados con europio se hacen reaccionar con la prolactina enlazada (segundo paso de incubación).

La solución intensificadora disocia los iones de europio del anticuerpo, marcado en una solución donde estos forman unos quelatos altamente fluorescentes con los componentes de esta solución intensificadora. La fluorescencia es directamente proporcional a la cantidad de prolactina en la muestra (límite de referencia 0.90. Intervalo de confianza 97.5%, 2.3 ng/ml–11.5 ng/ml).

Estadística: Para las pruebas estadísticas se utilizó la prueba de chi cuadrado y de proporciones para evaluar las diferencias entre grupos.

## Resultados

El grupo I (perimenopáusicas), tiene un promedio de 51.6 + 8.35 años y el grupo II de 22.2 + 3.15 años. El grupo I mantiene niveles de prolactina entre 9 y 12 ng/ml, con un ritmo circadiano entre las 2 a.m. y las 5 a.m. Tabla No. 1. Gráfica 1.

En el grupo II los niveles de prolactina se mantienen dentro de límites normales (4 a 18 ng/ml), con un ritmo circadiano

entre las 11 p.m. y las 5 a.m., el pico de ritmo circadiano sobrepasa los límites aceptados como normales, encontrándose un promedio de 24 ng/ml. Tabla No. 2. Gráfica 2.

Al comparar los dos grupos, las perimenopáusicas mantienen niveles de prolactina por debajo de las pacientes en vida reproductiva y sin diferencias significativas (Tabla No. 3. Gráfica 3).

De los 20 casos estudiados fue necesario extraer dos casos, uno de cada grupo porque sus niveles mostraron elevación en la prolactina, muestran una pérdida de ritmo circadiano, y evaluados posteriormente, se confirmó un microadenoma hipofisario en la mujer postmenopáusica (Tabla No. 4. Gráfica 4).

## Discusión

La prolactina es una hormona que tiene ritmo circadiano tal como ocurre con otras hormonas, pero, a diferencia de estas, su pico de secreción aparece más tardíamente. Su secreción empieza a elevarse alrededor de los 60 a 90 minutos de iniciado el sueño y llega a su máximo pico alrededor de 2 a 4 horas, alcanzando concentraciones hasta de un 50% de su nivel basal.

La prolactina, normalmente, presenta 14 pulsos en 24 horas o un pulso cada 95 minutos. Mantiene una forma bimodal,

con un pico en las horas de la mañana y otro durante la noche después del sueño. El incremento nocturnal de prolactina es debido más a un aumento en el peso del pulso que a su frecuencia<sup>19</sup>. Recientes estudios sugieren que la regulación episódica de prolactina, es debida al sueño por un lado y al ritmo circadiano propio de la hormona por el otro<sup>20</sup>. En pacientes con prolactinoma, la secreción permanece pulsátil pero se pierde el ritmo, como los demuestra los dos casos del presente estudio<sup>21</sup>. Datos humanos y experimentales sugieren que la periodicidad de los pulsos de prolactina es controlada al nivel de las células mamotropas por conexiones a nivel hipotalámico<sup>22</sup>.

Los niveles de prolactina están elevados antes y después de la pubertad más en las mujeres que en los hombres. Esta diferencia, presumiblemente, es debida a los niveles de estrógenos. Algunas mujeres no muestran fluctuaciones durante el ciclo menstrual, sin embargo, los niveles de prolactina se elevan en fase luteal más que en la fase folicular<sup>23</sup>, con disminución en la frecuencia del pulso durante la fase luteal. Estas fluctuaciones son debidas, por una parte, a los niveles de estrógenos y por otra, a los pulsos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Durante la fase luteal, la prolactina muestra un moderado grado de sincronía con la hormona luteinizante (LH), sugiriendo una secreción paralela a la respuesta de la GnRH<sup>24</sup>. Esta sincronía se pierde en mujeres con prolactinomas y por lo tanto el ritmo circadiano, como lo muestra los dos casos del presente estudio. Esta evidencia apunta a que la secreción de prolactina interviene en la función ovulatoria, demostrándose niveles aumentados de prolactina en el endometrio durante la fase luteal.

Los niveles de prolactina y su ritmo circadiano, disminuyen durante la perimenopausia como se demuestra en el presente estudio. Sin embargo, sus niveles después de la menopausia ha sido controversial, para algunos autores sufren modificaciones desde disminución<sup>25</sup>, sin cambio<sup>26</sup> o aumento<sup>27</sup> a media que pasa edad<sup>28</sup>. Para los hombres, hay una discreta elevación después de los 45 años. Los diferentes estudios sugieren que esta elevación es debida a una hiperplasia de las células mamotropas y explica en parte la coexistencia con hipotiroidismo primario en este grupo etario<sup>29</sup>. La terapia hormonal de reemplazo se encuentra asociada a un aumento de prolactina cuando se compara quienes no toman estrógenos, desconociéndose cuáles modificaciones tendría sobre el ritmo circadiano. En este punto, se debe tener en cuenta que los medicamentos antipsicóticos, antidepressivos y algunos hipertensivos elevan la prolactina.

## Conclusión

La prolactina mantiene un ritmo circadiano durante la noche, elevándose entre las 2 y las 5 a.m. Las mujeres perimenopáusicas mantienen niveles por debajo de los de las mujeres en vida reproductiva sin ser significativa esta diferencia

y está de acuerdo con lo reportado en la literatura, según la cual en el período de oleadas de calor hay una disminución de la prolactina. Se encontró un caso de hiperprolactinemia en cada grupo y se confirmó en ellos la pérdida del ritmo circadiano.

## Referencias

1. Fuente, de la P. Climaterio y menopausia. Conceptos actuales. *Tribuna Médica*. 1989; 80(1):15-18.
2. Jawin, T. Clark. Prolactina en el suero y la edad. Valores basales y cambios con el uso de estrógenos e hipotiroidismo. *J Gerant Med Sciences*. 1989; 44: 131-135.
3. Cano A. et al. Efectos exógenos y endógenos de la hormona gonadotropina liberadora sobre la secreción de prolactina en mujeres perimenopáusicas. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1988; 26: 308-318.
4. Martínez J. Relación entre síntomas fisiológicos, ginecológicos, hormonales en desórdenes perimenopáusicos. *Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1993; 21: 131-142.
5. Sezer AI. Correlación de la hormona liberadora luteinizante, hormona luteinizante, hormona foliculo estimulante y los niveles de prolactina en plasma de mujeres de ciclo menstrual. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1981; 141: 362.
6. Ramsay IAN. *Endocrinología y metabolismo*. Editorial Toray. Barcelona, 1981.
7. Vélez H. *Fundamentos de medicina. Endocrinología*. Tercera edición. Medellín. 1988. CIB.
8. Yafe E. *Endocrinología de la reproducción*. Editorial Panamericana. Buenos Aires. 1994.
9. Couzinet B. Efecto del polipéptido intestinal, TRH y Dopamina sobre la secreción de prolactina en mujeres postmenopáusicas. *Acta Endocrinológica*. 1979; 121: 235-240.
10. Duvilanski B.H. Papel del óxido nítrico en el control de la liberación de prolactina por la adenohipófisis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995; 92: 170-174.
11. Coremblum B. Diagnóstico y manejo de infertilidad y amenorrea. *American Association for Clinical Chemistry*. 1985; 4: 59.
12. Guyton A.C. *Tratado de fisiología médica*. Editorial Interamericana. Sexta edición. Barcelona. 1984.
13. Steger R. Hormonas sexuales en mujeres de edad. *Endocrinol Metab Clin*. 1987; 16: 1004-1006.

14. Rance N. Hipertrofia de Neuronas que expresan el gen receptor del estrógeno en el hipotálamo humano. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67: 320-322.
15. Frishman N. Las oleadas de calor, fisiopatología y tratamiento. *R.S. Med.* 1995; 8: 132-134.
16. Botella-Llusia. La edad crítica, climaterio y menopausia. Editorial Salvat. Madrid. 1991.
17. Ganong W. Fisiología médica. Editorial Manual Moderno. México 1994.
18. Wallao O. Kit DELFIA de prolactina. Métodos 1990.
19. Vedhguis JD, Johson ML. Operating characteristic of the hypothalamo pituitary gonadal axis in men: circadian ultradian and pulsatile release of prolactin and its temporal coupling with luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67: 116-123.
20. Van Cauter E, Retetoff S. Multifactorial control of the 24 hour secretory profiles of pituitary hormones. *J Endocrinol Invest.* 1985; 8: 381-391.
21. Klibanski A, Beitins IZ et al. Gonadotropin and prolactin pulsations of hyperprolactinemic women before and during bromocriptine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 58: 1141-1147.
22. Samuel MH, Kleinschmidt-Demaster B et al. Pulsatile prolactin secretion of hyperprolactinemia due to presumed pituitary stalk interruption. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73: 1289-1293.
23. Brumsted JR, Riddick DH. Prolactin and the human menstrual cycle. *Semin Reprod Endocrinol* 1992; 10: 220-227.
24. Braund W, Roeger DC, Judd SJ. Synchronous secretion of luteinizing hormone and prolactin in the human luteal phase: neuroendocrin mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 58: 293-297.
25. Reyes FL, Winter JDS, Fariman C. Pituitary ovarian relationship preceding the menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 557-564.
26. Batrinos ML, Panitzsa-Flagia C, Pitoulis S. et al. Pituitary hormonal profile in menopause. *Maturitas.* 1979; 1: 235-245.
27. Govoni S, Pasinetti G, Trabuchi M. et al. Plasma prolactin concentrations in a large population of healthy old people. *Br Med J.* 1983; 287: 1107.
28. Vekemans M, Robyn C. Influence of age on serum prolactin levels in women and men. *Br. Med J.* 1975; 4: 738-739.
29. Sawin CT, Carlson HE, Geller A et al. Serum prolactin and aging: basal values and changes with estrogen use and hypothyroidism. *J Gerontol.* 1989; 44: 131-135.

# Climaterio masculino y el reencuentro con lo erótico

---

ELIZABETH GUTIÉRREZ FLÓREZ\*

## RESUMEN

la definición del climaterio masculino, no ha sido determinado finalmente. Sin embargo en el se distinguen condiciones físicas con dimensiones psicológicas, sociales y espirituales los cuales se discuten en detalle. Finalmente se hace una relación de similitudes y diferencias con el climaterio femenino.

Palabras clave: climaterio masculino, climaterio femenino.

## ABSTRACT

Male climateric has not been defined yet. However inside it is detected physical conditions, with psychological social and spiritual components that one discussed in detail. Finally the author made a relationship between similarities and differences with female climateric.

Key words: male climateric, female climateric.

Inicialmente quiero felicitar a hombres y mujeres que en aras del saber han hecho presencia para fortalecer sus conocimientos. La información recibida específicamente en el tema que nos concierne, el climaterio masculino, permite al hombre comprender sus síntomas y afrontar el envejecimiento sin tanto miedo, temor o preocupación, pero sí con mucha dignidad, es un momento propicio para que se cuestionen y puedan dar la bienvenida a esta bella etapa que les depara la vida.

Para ubicarnos en el tema, empezaré por aclarar los términos que se han venido utilizando para catalogar este período. En Europa por ejemplo, el término empleado es andropausia a raíz de que este vocablo procede del griego andro, que significa hombre, la describen como una experiencia transicional; el Reino Unido ha utilizado el término viropausia porque Vir es un prefijo latino que significa hombre.

Hoy en día se utiliza el calificativo de climaterio masculino o climaterio viril, período que se inicia con cambios hormonales, fisiológicos y químicos que se producen por regla general entre los cuarenta y sesenta y cinco años y afectan todos los aspectos de la vida. El climaterio se puede definir como una condición física, con dimensiones psicológicas, interpersonales, sociales y espirituales.

El médico psiquiatra, gerontólogo y sexólogo, Dr. Andrés

Flores Colombino, en su libro diccionario de sexología define el climaterio de la siguiente manera: Período de involución que anuncia y acompaña la pérdida de la capacidad reproductiva de la mujer, por atrofia de los ovarios y el cese de la menstruación, acompañado de tufaradas de calor, palpitaciones, irritabilidad, sudores, insomnio, etc. Aparece normalmente entre los 45 y 55 años, su sintomatología es variable y puede faltar. En el hombre también se encuentran algunos síntomas como cansancio, fatiga, olvidos, disfunciones sexuales, se diferencia de la mujer, porque no hay pérdida de fertilidad.

Es señal de salud mental, pensar que el climaterio masculino no es el principio del fin, sino el final del principio, indica que ha concluido la primera adultez y se está listo para emprender la segunda adultez, y se sigue siendo un ser deseante y deseado, con un cuerpo cargado de palabras que susurran sentimientos, con disposición y coraje para seguir siendo un ser apasionado e investigador de lo que ama, para entregar amor en el otoño, sin condenas al ocaso, con disposición y coraje para continuar creciendo, con actitud positiva para descubrir su propio milagro y saberse importante para el mundo, un hombre que aproveche su historia para remediar el pasado sin perpetuar los males, sin espacio para conjugar los mandatos culturales de hombre deteriorado, derrotado, defensivo y desposeído. Kinsey lo demostró en sus investigaciones, sostiene que el climaterio puede constituir el comienzo de una vida sexual más placentera y gratificante.

El sexo continúa siendo una expresión de todo el ser, donde se conjuga lo erótico con lo sensual y lo creativo, sin dejar el peso de la virilidad a la exclusividad hormonal y al funcionamiento del pene, hay que abrir las puertas al disfrute de la intimidad, ser mayor no significa ser un santo asexuado, bañado de castidad geriátrica, acompañado de miseria erótica, con ilusiones perdidas y congeladas por el paso del tiempo, los hombres están llenos de pasión creativa, aunque una pasión distinta a la de sus años mozos. El climaterio obliga al varón a hacer frente a los cambios que experimenta su sexualidad y no tiene por qué ser un período de abandono sexual, es un tiempo en el que se amplía y adquiere nuevas dimensiones, no puede ser una generación discapacitada, con varones heridos y amputados, separados bruscamente de su cuerpo, de su sexualidad y de sus emociones, como lo suele predicar en algunas ocasiones la religión y la represión sociocultural.

Una forma de prepararse el hombre positivamente en la instalación de esta nueva edad, la del erotismo trascendental, es reconocer que existen síntomas y cambios, que lejos de castrarlos, hay que asimilarlos y vivirlos sin amenaza para la vida, con sentido de prevención y sin apegos a un desesperado renacer adolescente, aceptando las cosas tal como son, para vivir la vida no de cualquier manera, sin huir de la realidad, hay que salir del laberinto y prepararse para reconocer y hacerle frente a las depresiones, ansiedades, miedos o desesperaciones, es un período de desafío que emana símbolos de transformación.

La brillante escritora sobre climaterio masculino, Martha Weinman Lear, relaciona los síntomas que ha observado en los varones durante este período así: El Doctor Herbert S. Kupperman, profesor de medicina en el Centro Médico de la Universidad de Nueva York, sostiene que un porcentaje de los varones entre cuarenta y uno y sesenta y dos años, sufren un cese fisiológico de su función testicular, cambio acompañado de los siguientes síntomas:

- Pérdida de potencia, se traduce en eyaculación precoz o incapacidad para alcanzar la erección.
- Sofocaciones similares a las asociadas en la menopausia femenina, son por lo general menos intensas.
- Una tendencia a sentirse nervioso e indeciso a la hora de actuar y propenso a los arrebatos de mal humor y de enfado.

El Doctor Malcom Carruthers, especialista en el tratamiento del climaterio masculino en Inglaterra, ha estado investigando durante los últimos 20 años la función clave que desempeña la testosterona para que el varón se mantenga sano, feliz y sexualmente activo; presentó las conclusiones de su estudio en el Primer Congreso Mundial sobre el Envejecimiento del Varón, celebrado en Ginebra (Suiza) en febrero de 1998 y según él, esta importante hormona desempeña un papel protagónico en la función de la salud del varón, el descenso hormonal afecta el impulso sexual, se siente cansancio,

**Tabla No. 1. Vinculación de síntomas y cambios en la vida del período climatérico del hombre.**

Nerviosismo.	Los niveles de producción hormonal caen en picada.
Disminución o pérdida de la potencia sexual.	El vigor sexual disminuye.
Depresiones, adormecimiento y hormigüeo.	Los hijos abandonan el hogar.
Disminución de la memoria y la concentración.	Los amigos tienen sus primeros infartos.
Disminución o ausencia de libido.	El pasado se convierte en una especie de densa niebla, de esperanzas no realizadas, no aprovechadas, de mujeres no seducidas, de oportunidades insatisfechas.
Fatiga, excitabilidad, indecisión, temor al peligro inminente.	Los padres fallecen.
Trastornos del sueño.	Los horizontes profesionales se estrechan.
Irritabilidad, pérdida de interés y confianza en sí mismo.	El futuro constituye un enfrentamiento directo con la propia mortalidad.

fatiga, estado de ánimo depresivo, pérdida de densidad ósea, es decir, el hombre experimenta un cambio de vida tan real y hormonal como lo es la menopausia propiamente dicha para las mujeres.

Con el climaterio no sólo se modifica el estado fisiológico sino también el comportamiento, al respecto sostiene Gutman: el índice correspondiente al incremento de la preocupación oral, con la edad parece ser una constante intercultural, un factor universal, esta necesidad oral da la sensación de ser especialmente predominante entre los varones de edad avanzada, el tiempo quita a los ancianos su empuje y sus apetitos genitales y fálicos por el dominio, el triunfo y el éxito, pero a cambio les devuelve una amplia gama de placeres ocultos, los de la mesa y la comunidad de compañeros, es decir literalmente, aquellos que comen juntos el pan.

El miedo más angustiante que se experimenta durante la primera etapa de la adultez, consiste en la creencia de inexistencia de vida después de la juventud, este pensamiento y otros aspectos dan permiso a la presencia de la depresión, asesino silencioso del varón, las depresiones de la madurez están impulsadas por un desesperado renacer adolescente y un sin fin de conflictos sexuales sin resolver. Está relacionada

con la disminución del deseo y de la función sexual, la mayoría de los hombres que la padecen, no se reconocen así mismos cuando oyen hablar de los síntomas clásicos de esta patología, tales como la tristeza persistente, el pensamiento recurrente en la muerte, la pérdida de capacidad para pensar o concentrarse, el sentimiento de inutilidad, la necesidad de dormir, la falta de energía, el desinterés por las cosas de la vida, pérdida o aumento de peso.

La Enciclopedia de Medicina de la Asociación Médica Americana, define la depresión como un sentimiento de tristeza, desesperanza, pesimismo y una pérdida general del interés por la vida combinado con una sensación de bienestar emocional reducido; según la Doctora Theresa Crenshaw: Los varones no suelen advertir que están deprimidos sino, que la mayoría de las veces, aparece disfrazada de enojo, irritabilidad y hostilidad crónicas, es importante reconocer los distintos síntomas que acompañan los dos tipos de depresión: depresión magnética en donde el sujeto interioriza el dolor y se refleja en todo su comportamiento, y la depresión dinámica cuya mayor cualidad consiste en proyectar al exterior el dolor e igualmente afecta el comportamiento, como se observa en la tabla No. 2.

**Tabla No. 2. Síntomas que acompañan los tipos de depresión.**

DEPRESIÓN MAGNÉTICA	DEPRESIÓN DINÁMICA
Culpa de los problemas a los demás.	Siente que los demás tienen la culpa.
Se siente triste, apático e inútil.	Se siente enojado e irritable.
Se siente ansioso y temeroso.	Se siente sospechoso y vigilado.
Evita los conflictos a toda costa.	Crea y fomenta los conflictos.
Intenta ser amable con la gente.	Hostilidad abierta o encubierta hacia la gente.
Se retrae al sentirse herido.	Ataca al sentirse herido.
Se respeta muy poco así mismo.	Exige respeto a los demás.
Siente que nació para el fracaso.	Siente que el mundo se creó para fallarle.
Siente nerviosismo y tiene lentitud de acción.	Es impaciente y agitado.
Presenta indecisión crónica.	Es puntual de manera compulsiva.
Duerme demasiado.	Duerme poco.
Tiene dificultad para establecer los límites de las cosas.	Tiene necesidad de control a toda costa.
Se siente culpable de lo que se hace.	Se siente avergonzado de sí mismo.
Se incomoda ante el elogio.	Siente frustración frente al elogio insuficiente.
Habla con facilidad de las debilidades y las dudas.	Se le dificulta mucho hablar de las debilidades y las dudas.
Siente miedo profundo al éxito.	Siente miedo profundo al fracaso.
Tiene necesidad de integrarse para sentirse seguro.	Necesita ser el número uno para sentirse seguro.
Se auto medica por medio de alimentos, amigos y amor.	Se auto medica por medio del alcohol, la TV, los deportes y sexo.
Cree que los problemas se resolverán siendo una mejor pareja, compañero, amigo, padre, etc.	Cree que los problemas se resolverán recibiendo un mejor trato de los amigos, compañeros, pareja, etc.
Se pregunta constantemente: ¿Soy encantador?	Se pregunta constantemente: ¿Me aman lo suficiente?

**Tabla No. 3. Factores claves que contribuyen a la pérdida de salud masculina al envejecer.**

Acuden menos al médico y se someten a menos chequeos de salud.	Son menos activos físicamente.
Tienden a preocuparse menos de su salud.	Beben más alcohol y consumen más drogas.
Hay más hombres obesos.	Asumen más riesgos.
Las dietas son peores.	Los hombres son más violentos.
Tienen menos vínculos sociales fuertes.	Corren más riesgos en el trabajo y sufren más al perder un empleo.

No hay razón para ignorar que el paso de los años acarrea cambios físicos, funcionales, psicológicos y comportamentales, lo importante es enfrentarlos y permitir una reflexión de vida que los prepare para disfrutarla y asimilarla con menos riesgos nuevos y apreciados paradigmas, no es dolor conjugado de un ayer, es un período sensible con olor

a ilusión y a transformación.

Por otro lado, los hombres con el paso de los años atraviesan por unos procesos de cambio que deben ser considerados normales, ellos son:

**Tabla No. 4. Cambios que se producen en los hombres sanos y normales al envejecer.**

Tardan más en alcanzar una erección.
Requieren estimulación directa, la contemplación y la fantasía sexual no los excita como antes.
La erección completa no es tan firme como en el pasado.
La necesidad de eyacular no es tan insistente como cuando eran más jóvenes.
La potencia de la eyaculación no es tan pronunciada, expulsan menor cantidad de esperma.
En algunos casos el deseo y frecuencia de la masturbación disminuye.
Los testículos encogen un poco y la bolsa escrotal cuelga más.

Igualmente, se presentan algunos cambios psicológicos

significativos que se producen durante el período del climaterio masculino.

**Tabla No. 5. Cambios psicológicos que acompañan el climaterio masculino.**

Miedo.	Miedo a la muerte, pánico y terror.
Ineptitud.	Sentimiento de fracaso.
Ansiedad e insomnio.	Dificultad para conciliar el sueño, malestar en mente y cuerpo, irritabilidad y mal humor.
Desánimo y descontento.	Disforia, desasosiego, intranquilidad, malestar.
Alteración de la memoria.	Disminución de la agilidad mental.

Wilmer, Harry A., dice "Quienes se hallan en la segunda mitad de la vida tienen una

mayor responsabilidad de remediar los males, ya que llevan más tiempo perpetuándolos".

La realidad hay que enfrentarla y se debe evitar recurrir a:

- Intoxicación por drogas y alcohol.
- La excitación a través del sexo promiscuo.
- Llamar la atención con poder, gloria y notoriedad.
- Un nuevo trabajo, nueva vida, nueva pareja, nuevo amante.
- Negar la monotonía de cada día.

Se aconseja en cambio lo siguiente, para una pareja que cabalga a lomo de las alteraciones climatéricas y que sabe mantener abiertas sus vías de comunicación:

- Ir en busca de los valores interiores.
- Desarrollar lo que se ha descuidado.
- Seguir el flujo de la vida, pero sin flotar pasivamente.
- Partir de una buena prevención en salud.
- Afrontar las cosas del mundo que suponen amenaza para la vida.
- Entender que todo trastorno está causado por la interacción de tres factores distintos, uno físico, otro emocional y un tercero interpersonal o psicosocial de la vida, así los trastornos médicos son el resultado de diversas variables entre las que se incluyen el historial genético y familiar, las causas ambientales, el historial personal, los hábitos de salud y los accidentes.
- No ocultar su problema, comentarlo con alguien, buscar ayuda profesional.
- Como dijo Franklin Delano Roosevelt: "A lo único que debes temer es a ti mismo".

En su libro, *Salud Sexual*, el autor Pearesall ofrece herramientas específicas para analizar como está el yo sexual en el período climatérico, es necesario ir más allá del enfoque procreador de la juventud y abrazar otras formas de vida en las que intervienen estas cinco conexiones y que a su vez permiten que el hombre se convierta en un chamán sexual:

- Autoestima: Conexión con el yo.
- Intimidad: Conexión con alguien importante en nuestra vida.
- Coherencia: Conexión con alguien que comparta nues-

tras creencias en propósito y finalidad más elevados.

- Conciencia: Conexión con el momento actual.
- Sensualidad: Conexión sexual con nuestro cuerpo físico y el de alguien a quien amamos como intensa expresión y manifestación física con los cinco niveles de conexión.

A lo largo de toda la historia y en todas las partes del mundo, han existido chamanes, dice el doctor Pearsall: "Para convertirse en un chamán o en un sanador sexual hay que aprender dos técnicas especiales que practican todos los chamanes: el placer de vivir con los demás y la actividad y el movimiento sensual en el transcurso de todo el ciclo de la vida".

Hay que tener en cuenta algunos aspectos del desarrollo personal que le permiten al hombre alcanzar el reconocimiento como chamán:

- Gozar de una buena alimentación.
- Tomar vitaminas para prevenir las enfermedades, no confiar únicamente en la comida.
- Hacer ejercicio para disfrutar del sexo, del amor y de la intimidad.
- Disfrutar del auto amor y de las excelencias del celibato, aceptar las ocasiones en las que el sexo genital no resulta aconsejable y buscar otras expresiones más comunicativas de la intimidad y el amor.
- Aprender a amar a la persona con la que se está.
- Entender que los mejores sanadores del mundo están 24 horas a su servicio, plantee preguntas a sus sanadores internos y déjese llevar por la sabiduría interior de sus respuestas.

Quienes se hayan convertido en chamanes sexuales serán los líderes que necesitamos para asegurar nuestra propia supervivencia, la de nuestros hijos, la de nuestras colectividades y la del frágil planeta que todos compartimos.

Finalmente, debemos entender que en la madurez, hombres y mujeres tienen muchas cosas en común y conocerlas significa aprender más sobre uno mismo. Una visión comprensiva de la menopausia femenina ayudará a los varones a conocerse mucho mejor.

Tabla No. 6. Similitudes y diferencias.

CLIMATERIO MASCULINO	CLIMATERIO FEMENINO
Climaterio viril, se asocia con algunos síntomas como cansancio, fatiga, olvidos, disfunciones sexuales entre otros, se diferencia de la mujer, porque no hay pérdida de la fertilidad ni final del ciclo menstrual.	Fin biológico de la capacidad para dar a luz, Menopausia, <u>meno</u> : procede del término griego menses, que designa el ciclo menstrual mensual de la mujer, mientras que <u>pause</u> indica la finalización del mismo.
Es el lapso temporal en la vida de un varón que le permite pasar de la primera a la segunda adultez, los cambios provocan transformación de orden biológico, físico, hormonal, psicológico, interpersonal, social, espiritual.	Es el lapso temporal en la vida de una mujer que le permite pasar de la primera a la segunda adultez, los cambios provocan transformación de orden biológico, físico, hormonal, psicológico, interpersonal, social, espiritual.
Se afecta el deseo sexual.	Se afecta el deseo sexual.
Transición indescriptible, repleta de secretos, vergüenzas y negaciones, golpea el núcleo de la verdadera esencia del hombre.	Transición silenciosa, repleta de mitos y actitudes peyorativas.
Irritabilidad y mal humor.	Irritabilidad y mal humor.
Reducción de la respuesta sexual, mengua la potencia eréctil y la capacidad para alcanzar y mantener erecciones.	Alteración de la respuesta sexual.
Sujetos a ciclos hormonales que poseen un profundo efecto en la personalidad, en el estado de ánimo, en el interés sexual y en su sentido de bienestar.	Están sujetas a ciclos hormonales que poseen un profundo efecto en la personalidad, en el estado de ánimo, en el interés sexual y en su sentido de bienestar.
Sofocaciones.	Sofocaciones.
Miedo a la pérdida de la juventud y de su funcionalidad sexual.	Miedo a la pérdida de la juventud y de su funcionalidad sexual.
Juegos, caricias, erotismo, ternura e intimidad vinculados con la sexualidad.	Juegos, caricias, erotismo, ternura e intimidad vinculados con la sexualidad.
Depresión, asesino silencioso en el varón.	Depresión manifiesta en la mujer.
Desde una perspectiva física, su climaterio es más moderado y gradual que en las mujeres.	Climaterio más abrupto, alteraciones más rápidas y sintomatología más drástica.
Al término del climaterio es un ser capaz de reproducirse.	No pueden procrear hijos después de la menopausia a no ser que sea con donación de embriones.
Descenso de testosterona y otras hormonas.	Descenso de estrógenos y otras hormonas.
No es una enfermedad.	No es una enfermedad.

Señalo a continuación algunas de mis conclusiones en este campo, que permiten afirmar que son más los puntos de

unión que las diferencias entre hombres y mujeres que están en esta etapa de sus vidas.

*La esencia varonil está en tus ojos,  
en tus manos cargadas de caricias,  
en tu risa y tu piel que es un puñado  
de erotismo y jovial sabiduría.*

*Tu ser aún se nutre de deseos, con olor a verano y primavera,  
sin angustia y sin sed, que te torture  
sin permiso a lastimar lo que la cultura por tu edad lastima,  
con deseo de plenitud y cascadas de soledad con compañía.*

*Tu sensibilidad está ahí, esperando por ti,  
cargada de sueños que siguen en pie para dejarse soñar,  
para fantasear con lo posible y lo imposible, con sonrisas y miradas no acabadas,  
con amor apasionado por todo lo que amas, y sin derecho a la ausencia de querencia.*

*Con tus horas sonoras y tus canas teñidas de experiencias,  
se conjuga la edad con tu presencia  
para hacer de tu alma un viejo aventurero, pescador de luceros  
con la incansable paciencia de lejanos abuelos.*

*Al plasmar la acuarela de tu vida, mis pinceles no pintan despedidas  
con olor a tristeza o ironía  
climaterio no es muerte, no es dolor, no es renuncia, ni partida,  
es pasaje que anuncia la venida  
de un período especial de vuestras vidas,  
con asombro, pasión, sabiduría, con deseo, erotismo, ternura y alegría.*

*“La crisis de la mediana edad, aún cuando desencadene depresiones, ansiedades,  
miedos o desesperaciones, es un período de desafío del que emanan símbolos  
de transformación teñidos de un dulce veneno de nostalgia”*

*Wilmer, Harry A.*

## Referencias

1. Flores Colombino, A. Diccionario de Sexología. Ed. fin de siglo. España. 1997; 32.
2. Kinsey A.C., Pomeroy W, Martín C.E. Conducta Sexual en el Hombre, Ed. Siglo XX, 1954; 54.
3. Weimnan Lear. Is there a male menopause? New York Time Magazine, 28 de enero 1973; 19.
4. Hill, Aubrey M. Viropause/Andropause: Emotional and physical changes mid – life man experience. Far hill, NJ, New Horizon Press. 1993; 17-22.
5. Diamond, Jed. Cambios físicos y psicológicos en la edad madura. Ed. Paidós. 1999; 342.

## Lecturas recomendadas

1. Ajuriaguerra J. de, Tissot, R. Psicología de la senescencia, en Martín, E., Junod, J. P. "Manual de Geriatria", 1976; 9-17. Tioray- Masson, Barcelona.
2. Flores Colombino, A. Sexología geriátrica, en Univ. Rca. Conferencias sobre Gerontología y Geriatria, Dep. Publ. Ed. Univ. Rca. Montevideo, 1978; 2(2): 151-161.
3. Flores Colombino, A. Sexualidad y amor en la pareja mayor. Clase curso de preparación para el retiro laboral. Fábrica

Nacional de Papel Anepa, Juan Lacaze (Colonia-Uruguay), 26 oct., 1979.

4. Flores Colombino, A. Sexualidad y envejecimiento. Rev. Uruguaya de Sexología, 1980; 2: 68-73.
5. Flores Colombino, A. Tercera edad. Edad del erotismo. Rev. Uruguaya de Sexología, 1982; 3: 351-352.
6. Flores Colombino, A. La pareja en la tercera edad. Rev. Esp. Geriat. y Gerona, 1983; 18: 41-46.
7. Flores Colombino, A. Sinopsis de Geriatria, 1983; 3: 24-32.
8. Quince A.C., Pomeroy W.P, Martin C.E. Conducta sexual en el hombre. 2T. Ed. Siglo Veinte, Buenos Aires, 1967.
9. Salerno E.V. la sexualidad en la edad senil. Fundamentos de sexología, Paidós, Buenos Aires, 1976; 111-115.
10. Flores Colombino, A. Andrología y Sexología ¿lucha o alianza? Conf. VIII Congreso Peruano y II Congreso Internacional de Sexología, Perú, Arequipa, 1998. 11. Acuña C., Alonso. "Sexo y edad de madurez a la vejez", De CAFAM, Bogotá, 1984.
12. Acuña C., Alonso. "Sexo y Mujer. Pasado, presente y futuro". De Planeta, Bogotá, 1996.
13. Butler R., Lewis M. "El sexo después de los 60", De. Lidium, B. Aires, 1976.
14. Canal Ramírez, G. "Envejecer no es deteriorarse". Ed. Antares, Bogotá, 1981.

# La NAMS responde a los recientes reportes del WHI sobre aspectos cognitivos, demencia y ACV asociados a la terapia de estrógenos más progestinas

Debido a la importancia histórica de los resultados del WHIMS mostrando el efecto de la Terapia Estrógenos Progestágenos, TEP, sobre la función cognitiva, la memoria y la incidencia y factores de riesgo del accidente cerebro vascular, ACV, transcribimos el informe que nos envía la NAMS sobre los mencionados temas. Es de anotar que falta el resultado definitivo de la acción de los estrógenos sin oposición en los mismos tópicos, y que se esperan en el año 2005.

Tres artículos del Womens Health Initiative (WHI) publicados en la edición de JAMA mayo 28 del 2003 ha generado significativo interés, preocupación y controversia. La North American Menopause Society, NAMS, ha invitado para que nos den brevemente comentarios preliminares. (Se han incluido más adelante abstractos y comentarios).

En resumen, los dos artículos del WHIMS (WHI Memory Study) presentan conclusiones de que la terapia continua combinada de estrógenos equinos conjugados, EEC, más acetato de medroxiprogesterona, AMP, no mejoran la función cognitiva en las mujeres por encima de 65 años (promedio 71 años de edad). Más aún, en este grupo de mujeres mayores, la TEP combinada continua aumenta el riesgo de probable de-

mencia. Basados en un ingreso proyectado de 8.300 mujeres, se esperaban aproximadamente unos 165 casos de demencia de todas las causas después de 5 años. Con la terminación prematura del estudio, se identificaron 61 casos.

Los autores enfatizan que el riesgo absoluto de demencia es bajo. Esto es, para 10.000 mujeres por encima de los 65 años, hubo 45 casos en un año en usuarias de TEP versus 22 casos en las usuarias de placebo; un aumento neto en el riesgo absoluto del 0.23%. Esto presumiblemente podría ser menor en mujeres tomando hormonas entre los 45 y 60 años de edad.

La conclusión inicial de esos dos reportes, es que la TEP combinada continua no debería ser prescrita para mujeres mayores de 65 años como indicación de aumentar las funciones cognitivas o disminuir la demencia.

El tercer artículo acerca del accidente cerebro vascular, ACV, confirma los datos del WHI presentados en julio pasado y añade análisis de subinformación acerca del efecto de la TEP en los factores de riesgo para ACV.

## Las tasas de demencia aumentan con la TEP

***Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289: 2651-2662.***

SHUMAKER SA, LEGAULT C, RAPP SR, ET AL FOR THE WHIMS INVESTIGATORS

La terapia de estrógenos combinados continuos más progestinas (TEP) aumenta el riesgo de demencia en mujeres postmenopáusicas de 65 años o mayores, de acuerdo a los datos del Womens Health Initiative Memory Study (WHIMS) un estudio anexo al Womens Health Initiative (WHI).

En el WHIMS un estudio randomizado doble ciego, controlado con placebo, se asignaron 4.532 mujeres postmenopáusicas (entre 65 y 79 años) libres de probable demencia, a TEP (0.625 mg/día de EEC más 2.5 mg/día de AMP) o a placebo. Los objetivos fueron incidencia de probable demencia (primario) y disfunción cognitiva leve (secundario). Durante los 4.2 años (promedio) de seguimiento, 40 mujeres en el

grupo de TEP se diagnosticaron con probable demencia, comparado con 21 en el grupo placebo. El riesgo de peligro (HR) por probable demencia fue de 2.05 (95% IC, 1.23=3.48), el cual podría resultar en 23 casos adicionales de demencia por 10.000 mujeres por año. Leve disfunción cognitiva no fue diferente entre ambos grupos (HR, 1.07; IC 95%, 0.74=1.55).

Comentario. Podríamos reconciliar los resultados del WHIMS con los hallazgos consistentes de los estudios observacionales de la década pasada que han demostrado una reducción dramática de la enfermedad de Alzheimer (EA) en mujeres quienes han usado TRH? De estos estudios observacionales hemos aprendido que son las mujeres que han usado

en el pasado, la mujer que inicia la TRH al tiempo de la transición de la menopausia, la que experimenta una disminución de la tasa de disminución cognitiva relacionada con la edad y una reducción en su riesgo de desarrollar EA. En el Cache County Study (Zandi JAMA 2002) las usuarias pasadas de TRH por más de 10 años, experimentaron una reducción del 83% en su riesgo de EA. En contraste, las usuarias corrientes, mujeres que iniciaron la TRH después de los 60 años y continúan por 3 a 10 años, experimentaron un riesgo de 112% de aumento de riesgo de EA. Esto se puede comparar con el aumento del 105% observado en el WHIMS en mujeres que inician la TRH después de los 65 años. De nuevo, los estudios observacionales predicen confiablemente los resultados de los ensayos clínicos. El WHIMS y los estudios futuros en curso, no serán capaces de responder la pregunta si la TRH puede reducir el riesgo de EA, porque la ventana de oportunidad de tener un impacto significativo sobre el riesgo de EA en el tiempo puede estar limitada a la etapa de transición.

Desafortunadamente, mientras nosotros continuamos debatiendo el problema, la oportunidad para millones de mujeres perimenopáusicas de prevenir esta devastadora enfermedad en el curso de su vida, se puede estar perdiendo.

Stanley J. Birge, MD  
Associate Professor of Medicine  
Director, Older Adult Health Center  
Washington University School of Medicine  
St. Louis, MO

Comentario. La demencia debido a EA y otros desórdenes es una preocupación importante para las mujeres mayores. Los relativamente randomizados ensayos controlados, indican que los estrógenos no benefician a la mujer con EA cuando una vez los síntomas han comenzado (Henderson Neurology 2000; Mulnard JAMA 2000; Wang Neurology 2000). Sin embargo, algunos efectos de los estrógenos en el cerebro se debería esperar que reduzcan el riesgo de demencia, y hallazgos de una docena de estudios observacionales asocia el uso de TRH con reducción del riesgo de EA. Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), representa el primer estudio randomizado, controlado con placebo que prueba la hipótesis que la terapia hormonal postmenopáusica reduce el riesgo de demencia. Contrario a lo esperado, el hallazgo anticipado desagradable por Shumaker y col., indican que los estrógenos más progestinas (TEP) dobla el riesgo de demencia en mujeres de 65 años o mayores. Un total de 61 de las 4.532 mujeres en el WHIMS fueron diagnosticadas con probable demencia junto con otras 151 diagnosticadas con disfunción cognitiva leve (DCL) sin demencia. La identificación de los casos incluye un cuidadoso proceso que comienza con un tamizaje cognitivo e incluye evaluación neuropsicológica, neurológica y de laboratorio. El HR para demencia entre los recipientes de TEP y de placebo fueron estadísticamente significantes (2.05). La diferencia entre los grupos fue aparente después de un año y fue evidente hasta 3 años posteriores. Los subgrupos de riesgo no fueron informados formalmente,

pero casi la mitad de casos del WHIMS fueron EA (20 en el grupo TEP y 12 en el grupo de placebo). A pocas mujeres se les adjudicó tener demencia vascular (5 en el grupo de TEP y 1 en el grupo placebo) o de otras causas específicas.

En contraste a los hallazgos con demencia, la TEP no afecta el riesgo de DCL (HR, 1.07)=. La forma como se define la DCL en WHI difiere de cómo se define en otros sitios de la literatura. En el WHIMS, la DCL representa una disfunción en al menos un área de la función cognitiva en la ausencia de demencia. La DCL, particularmente cuando se define en base al trastorno de la memoria, es vista como un indicador muy temprano de EA (Peterson ARCH Neurol 2001). El hallazgo de que la TEP no aumenta la incidencia de DCL, no es totalmente congruente con los resultados de demencia del WHIMS, pero puede reflejar heterogeneidad etiológica dentro del grupo de DCL en el WHIMS. Alternativamente, podía implicar que mujeres con demencia en el WHIMS pueden tener un desorden diferente a la demencia que es presagiada por la DCL. El efecto adverso de la TEP sobre la demencia aparece temprano en el ensayo del WHIMS, sugiriendo que el mecanismo patogénico por el cual la TEP aumenta el riesgo de demencia, ocurre relativamente rápido. Una posibilidad especulativa de los autores del estudio, es que la TEP aumenta eventos vasculares no detectados. Se cree que la enfermedad vascular aumenta el riesgo de EA como también el riesgo de demencia vascular.

Los hallazgos de Shumaker y col. se refieren a mujeres mayores, puesto que el WHIMS no incluye mujeres menores de 65 años. Su estudio tampoco evalúa efectos de diferentes fórmulas de TEP o de estrógenos sin oposición. Los efectos de los estrógenos solos sobre el riesgo de demencia se estudiarán en el brazo de estrógenos solos del WHIM, programado para completarse en el 2005.

Victor W. Henderson, MD, MS.  
Professor of Geriatrics, Neurology,  
Pharmacology & Toxicology, and  
Epidemiology  
University of Arkansas for Medical  
Sciences  
Little Rock, AR.

Comentario. Este es un intento instructivo de usar un estudio clínico randomizado y controlado para determinar si hay protección de la EA por la TEP. Este estudio encontró que las mujeres que iniciaban tratamiento a los 65 o más años de edad, tenían el doble de diagnóstico de demencia con relación a las del grupo de placebo. Este estudio tiene problemas que no han sido suficientemente discutidos. Estas dificultades provienen principalmente de la avanzada edad de los sujetos y la corta duración del tratamiento comparado con el tiempo de generación de la EA. La interpretación de los resultados es difícil por la omisión de las edades de los sujetos individualmente al momento del diagnóstico. Una eva-

luación correlacionada con la edad del evento, es necesaria para la interpretación, dando el usual efecto general de la edad sobre la incidencia de la demencia. Pequeñas diferencias en la edad en los grupos al tiempo del diagnóstico, podrían influenciar seriamente la acreditación de casos en el estudio. Puesto de otra manera, si los sujetos dementes en el brazo de TEP fueran más viejas que los dementes en el grupo placebo, el aparente efecto nocivo de la TEP, podría ser más un efecto de la edad que del tratamiento.

Otros temas incluyen los posibles efectos de las complicaciones vasculares que se ven cuando se inicia la TEP en mujeres de 65 años o mayores, ( Grady JAMA 2002) mientras el grupo placebo no tiene ese riesgo. Esto aumenta la posibilidad de la demencia vascular jugando un papel desproporcionado en los sujetos de TEP, como lo puntualizan los autores. La clasificación de los posibles efectos específicos de la adición de progestinas, tiene que esperar a cuando se complete el brazo de sólo estrógenos en el WHI.

Completando lo anterior, aún si hay un riesgo en el tratamiento en mujeres de 65 años o mayores, lo más preocupante de la publicación de este estudio son similares a los encontrados en el WHI: la falta de CONFIABILIDAD biológica de la construcción y/o objetivos del estudio, la dependencia de los eventos en lugar de la progresión de la enfermedad, y el uso de una población estudio que no determinó los hallazgos de los estudios observacionales que llevó al desarrollo del estudio en primer lugar. La mayoría de esos problemas pudieron haber sido evitados, estudiando mujeres más jóvenes que estuvieran cercanas a la menopausia cuando su enfermedad estuviera menos establecida y por lo tanto más prevenible.

En el presente caso, el estudio determina la falla cognitiva tardía (un evento) que señala el colapso final del cerebro después de años de enfermedad crónica distrófica. Y a pesar de la cautela de los autores con la sobreinterpretación, otros pueden generalizar los hallazgos para indicar que no se usa en la realización de los ensayos que comienzan cerca de la menopausia, y concluir que no hay lugar para la TE/TEP en la prevención de la EA. Debe estar claro que este estudio no incluye los sujetos y diseños de tratamientos para la prevención temprana de la demencia. Por lo tanto, puesto que pocos sino ningún médico comenzaría tratamiento después de los 65 años para proteger contra las distrofias cerebrales, la relevancia de los estudios de aspectos clínicos acerca de neuroprotección por los estrógenos debe ser cuestionado. En los reportes del WHI, continúa siendo abundantemente clara la necesidad de probar la prevención de la enfermedad por los estrógenos, a través de estudios randomizados controlados que comiencen al tiempo de la menopausia, y no varios años o aún décadas después de la pérdida de la secreción de estrógenos por los ovarios.

Frederick Naftolin, MD, PhD  
Professor of Obstetrics and Gynecology and Molecular Cellular and Developmental Biology  
Director, Yale University Center for Research in Reproductive Biology  
New Haven, CN

Christopher H. van Dyck, MD  
Associate Professor of Psychiatry and Neurobiology  
Director, Yale Alzheimer Disease Research Unit  
New Haven, CN

## **No se ve mejoría en la función cognitiva con el uso de TEP**

***Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289: 2663-2672.***

RAPP SR, ESPELAND MA, SHUMAKER SA, ET AL FOR THE WHIMS INVESTIGATORS.

En mujeres postmenopáusicas de 65 años o más, la terapia combinada continua de estrógenos más progestinas (TEP), no mejora la función cognitiva a mayor grado que el placebo y puede causar más disminución, de acuerdo a los datos del Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), un estudio anexo al Womens Health Initiative.

El WHIMS, un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo, evaluó 4.432 mujeres habitantes de una comunidad, de 65 años o más sin probable demencia de base. Las participantes fueron asignadas aleatoriamente a recibir TEP (0.625 mg/día EEC más 2.5 mg/día de AMP) o placebo. El objetivo primario fue medir el estado cognitivo global anualmente con el Mini- Mental State Examination modificado. Después de un seguimiento promedio de 4.2 años, las mujeres que recibieron TEP tenían significativamente un pequeño aumento promedio en el puntaje total que las mujeres que recibían placebo, aunque las diferencias no fueron clínicamente significantes. Los resultados no se afectaron por el uso previo de TEP, duración del uso previo, o tiempo con relación a la menopausia del uso previo. Individualmente más número de mujeres recibiendo TEP tenían clínicamente importantes bajas en el Mini Mental State Examination modificado (6.7%) que las recipientes de placebo (4.8%), una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos.

Comentario. Los leves pero significantes efectos adversos de la combinación TEP (EEC+AMP) sobre la tasa de cambios en la función cognitiva no era inesperado, dado los números datos modelos experimentales animales y los limitados estudios observacionales de la atenuación o inhibición

de los efectos favorables de los estrógenos sobre la estructura y función neuronal. Sin embargo, la confirmación de esta conclusión debe esperar hasta los resultados del brazo de estrógenos sin oposición del WHIMS que aún continúa. Sin respuesta está aún la pregunta, si esos sutiles efectos de la TEP sobre la función cognitiva tienen que ver con el aumento del riesgo de demencia. Estos efectos de TEP fueron vistos a través de múltiples grupos y tienden a aumentar a través del tiempo. La excepción son mujeres con probable enfermedad vascular cerebral quienes experimentaron un aumento 4 veces mayor de mejoría en las funciones cognitivas que las mujeres con placebo con esta condición. El aumento en demencia reportado por Shumaker y col, también parece estar limitado por un pequeño subgrupo vulnerable de mujeres con demencia pre-existente. Similar a los efectos de la TEP sobre la enfermedad cardiovascular, la incidencia de leve disfunción cognitiva, el recurso de la demencia, tiene el pico máximo a los 2 años y luego disminuye a un riesgo por debajo del placebo en los últimos 2 años. Este patrón de respuesta es por lo tanto inconsistente con el efecto de la TEP sobre los cambios relacionados con la edad en la fusión cognitiva. Estos estudios nos dan razones para preocuparnos y nos provee de argumentos adicionales para reducir la exposición de las mujeres a las progestinas, una estrategia que se puede alcanzar usando la mínima dosis efectiva de los estrógenos.

Stanley J. Birge, MD  
Associate Professor of Medicine  
Director, Older Adult Health Center  
Washington University School of Medicine  
St. Louis, MO

## El riesgo de accidente cerebro vascular (ACV) se aumenta con la TEP

*Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. JAMA 2003; 289: 2673-2684.*

WASSERTHEIL-SMOLLER S, HENDRIX SL, LIMACHER M, ET AL FOR THE WHI INVESTIGATORS.

La terapia estrógenos más progestágenos, TEP, aumenta el riesgo de ACV isquémico, de acuerdo a los datos del Women's Health Initiative, un estudio randomizado, controlado con placebo. Un total de 16.608 mujeres entre los 50 y 79 años, se asignaron aleatoriamente a TEP (0.625 mg/día de EEC más 2.5 mg/día de AMP) o a placebo. El objetivo primario fue ACV totales y subtipos y severidad de ACV. Después de un período de seguimiento de 5.6 años, 151 mujeres en el grupo de TEP y 107 mujeres en el grupo placebo, tuvieron ACVs, de los cuales 79 .8 fueron ACV isquémicos. El riesgo de peligro de intención de tratar (HR) para los ACVs isquémicos y hemorrágicos combinados en el grupo de TEP comparado con el placebo fue 1.31 (IC 95%, 1.02-1.68). Individualmente, el HR para ACV isquémico fue de 1.44 (IC 95%, 1.09-1.90); para el ACV hemorrágico, el HR fue de 0.82 (IC 95%, 0.43-1.56). A través de análisis adicionales de subgrupos, los investigadores encontraron que el exceso de riesgo de todos los ACV, fue aparentemente en todos los grupos de edad y todas las categorías de riesgo basal de ACV, y en mujeres con o sin hipertensión, historia previa de enfermedad cardiovascular, y uso de hormonas, estatinas, o aspirina. Los ajustes para otros factores de riesgo de ACV, incluyendo consumo de cigarrillo, hipertensión, y diabetes mellitus, no afecta significativamente el HR.

Comentario. Este artículo es un análisis más detallado de la incidencia de ACVs reportada previamente en el estudio WHI, de la TEP versus placebo en mujeres postmenopáusicas entre 50 y 79 años. Nos provee datos acerca de tipos y posibles causas de ACVs en el estudio WHI. Ciento cincuenta mujeres en el brazo de TEP y 107 mujeres en el grupo placebo tuvieron ACVs. Análisis posterior muestra que el exceso de ACVs en el brazo de TEP fueron ACVs isquémicos. Los ACVs hemorrágicos no muestran una diferencia significativa con el brazo del estudio, pero estos fueron muy pocos en número. Independiente del análisis de los subgrupos para hipertensión por consumo de cigarrillo o marcadores de coagulación o inflamación, siempre hubo un exceso de ACV en el brazo de TEP. Sin embargo, no hay causa específica en este brazo, diferente a la medicación que pudiera contar para el aumento del riesgo de ACV en el grupo de TEP. La diferencia estadística en la incidencia de ACVs (1.8% en el grupo de TEP vs. 1.3% en el grupo placebo), es significativa porque este ensayo clínico fue lo suficientemente grande para esta pequeña diferencia.

Es de interés que en esta área, como en el área cardio-

vascular, muchos estudios han mostrado una reducción de los factores de riesgo. Estudios observacionales han sugerido, algunas veces, que los estrógenos podrían ser benéficos en la prevención de ACVs a largo plazo. Es claro que estos estudios clínicos observacionales, mientras son útiles en los efectos sugeridos no son confiables en probar la eficacia de cualquier tratamiento.

El WHI puede ser diferente a la mayoría de los estudios observacionales, en que este estudio fue capaz de incluir mujeres postmenopáusicas de todos los grupos socioeconómicos y de muchos grupos étnicos. El presente artículo presenta datos que mujeres afro americanas tienen un riesgo mayor de ACV en cualquier grupo, que las mujeres caucásicas incluidas en los estudios. Este estudio también incluyó mujeres de mayor índice de masa corporal IMC, que a menudo se incluyeron en estudios de estrógenos. El WHI comenzó en muchas mujeres con TEP y en mujeres más viejas que estaban mucho tiempo en menopausia. Otro hecho inusual en este estudio, es que 50% de los sujetos eran fumadores presentes o lo fueron en el pasado.

Ruth Freeman, MD  
Professor of Medicine and Obstetrics and Gynecology  
Albert Einstein College of Medicine Bronx, NY

Comentario. Wassertheil-Smoller y col., nos proporcionan un análisis actualizado de los ACVs presentados en el Women's Health Initiative (WHI). Los hallazgos iniciales en el brazo de la TEP de este estudio masivo, randomizado y controlado, fue informado el año pasado (WHI. JAMA 2002). El presente estudio nos da un análisis más detallado de los subtipos de ACV y los factores de riesgo de ACV entre 16.608 mujeres participantes en el estudio. Este es el primer estudio randomizado, doble ciego en mujeres generalmente sanas, que demuestra un aumento del riesgo de ACV por TEP.

La incidencia acumulada de ACV en el estudio WHI fue bajo, totalizando sólo 258 eventos en mujeres seguidas por 3.7 a 8.6 años. En un análisis de intención de tratar, la TEP fue asociada con un aumento modesto del riesgo de ACV (HR 1.31) La tasa de no adherencia fue alta (aproximadamente 40%), pero el riesgo de ACV fue aún elevado en un análisis ajustado por adherencia (HR 1.50; IC 95%, 1.08-2.08). El peligro de ACV comienza a divergir uno o dos años después de la randomización. El aumento del riesgo parece estar confi-

nado a mujeres con infarto cerebral (ACV isquémico), el tipo de ACV más común (HR 1.44). El número de mujeres que experimenta hemorragia cerebral fue similar en los dos grupos (18 ACV hemorrágicos en el grupo TEP y 20 en el grupo placebo), lo mismo que el número de ACV fatales (12 vs. 11 muertes por ACV, respectivamente). Los investigadores del estudio no fueron capaces de identificar subgrupos de mujeres en los cuales difirieran los factores de riesgo. En particular, los efectos adversos de la TEP para ACV parecen similares en las mujeres más jóvenes o más viejas y para mujeres de bajo, medio o alto riesgo para ACV.

En un apretado análisis caso-control, no hubo interacción entre TEP y marcadores inflamatorios (Ej. Proteína C reactiva) o niveles de lípidos. Dos estudios randomizados previos conducidos en poblaciones de alto riesgo, sugirieron que la terapia hormonal no previene la presencia de ACV. En

el estudio Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS), un ensayo de prevención secundaria de ECV, la TEP no fue asociada de forma significativa al riesgo de ACV (HR 1.23; IC 95%, 0.89-1.70), (Simón Circulation 2001). De forma similar, el estudio Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST), un ensayo de prevención secundaria de ACV, encontró que el uso de estrógenos sin oposición no afecta el riesgo de ACV (HR 1.1; IC 95%, 0.8- 1.4), (Viscoli N Engl J Med 2001). Los resultados de Wassertheil-Smoller y col. extienden esos hallazgos, indicando que la TEP aumenta el riesgo de ACV isquémico en mujeres relativamente sanas.

Victor W. Henderson, MD, MS Professor of Geriatrics, Neurology, Pharmacology & Toxicology, and Epidemiology University of Arkansas for Medical Sciences Little Rock, AR

# Conclusiones de la 2a Reunión de Consenso en Menopausia. Atenas mayo 1-4 2003. Federación Europea de Sociedades de Menopausia, FEMS.

## Introducción

Para cada publicación es indispensable definir los tipos de tratamiento TRH (Terapia de Reemplazo Hormonal), significa en general el uso de estrógenos más progestinas.

TRE (Terapia de Reemplazo Estrogénico) significa el uso de estrógenos solos. TH (Terapia Hormonal) es un término recientemente propuesto en reemplazo de TRH. Como con TRH, si el término TH es usado, es indispensable especificar si se relaciona al uso de estrógenos solos o estrógenos más progestinas.

En general, es igualmente importante especificar el tipo de molécula, la dosis, el método y la ruta de administración.

## Sesión I: Aspectos epidemiológicos

En vista de los resultados del Women's Health Initiative (WHI), hay urgente necesidad de nuevos estudios con estrógenos (p.e estradiol) y progestinas más usadas en Europa, por vía oral y no oral. Los estudios deben ser suficientemente grandes y con objetivos clínicos.

## Sesión II: Cerebro y aspectos mentales

Hay evidencia limitada de estudios clínicos randomizados que la terapia estrogénica ayude a mantener la memoria verbal, después de menopausia inducida. Hay evidencia limitada de estudios clínicos randomizados que la terapia con estrógenos más progestinas o SERMs no mejoran la memoria cuando se inician en la postmenopausia tardía. Hay evidencia limitada de estudios clínicos randomizados, que la terapia estrogénica iniciada en mujeres con enfermedad de Alzheimer no mejora los síntomas de demencia o disminuye la progresión de la enfermedad. Una decisión de consenso sobre la terapia de estrógenos más progestinas y prevención de enfermedad de Alzheimer, se debe preparar después de la publicación de los relevantes resultados del WHI el 28 de mayo.

## Sesión III: ; Piel, estética y estilo de vida

Después de la menopausia hay pérdida generalizada de colágeno, lo que se traduce en una piel delgada y uñas quebradizas. La terapia estrogénica aumenta el colágeno de la piel, el grosor de la piel y el flujo sanguíneo, pero la evidencia relacionada al efecto cosmético de los estrógenos en las mujeres postmenopáusicas, es limitado.

## Sesión IV: Huesos y articulaciones

### Huesos

La terapia estrogénica previene la pérdida ósea en la cadera y la columna y subsecuentemente reviene las fracturas óseas. Este efecto se debe a una normalización del recambio, a niveles premenopáusicos. El efecto es dosis dependiente.

- Todos los estrógenos tienen probablemente el mismo efecto, pero algunos progestágenos tienen un efecto aditivo a los estrógenos.

- Existen alternativas para la prevención y el tratamiento de osteoporosis, pero la terapia hormonal constituye la primera línea de tratamiento para la mujer con menopausia temprana y con síntomas menopáusicos.

Las alternativas son: bisfosfonatos, SERMs, calcitonina y PTH.

### Articulaciones

Investigación epidemiológica sugiere un aumento de la incidencia de osteoartritis y artritis reumatoidea después de la menopausia. Las mujeres postmenopáusicas en terapia hormonal pueden tener una menor incidencia, pero existen resultados conflictivos y el papel de la terapia hormonal requiere investigación adicional.

## Sesión V: Enfermedad cardiovascular

### Infarto del miocardio IM, accidente cerebro vascular, ACV.

- La evidencia disponible no apoya el uso de EEC más

AMP para la prevención de ECV. Los efectos del uso de otros estrógenos y progestinas se desconoce y se necesitan estudios clínicos posteriores investigando las preparaciones de 17 b estradiol, la preparación más comúnmente usada en Europa.

- Dos grandes estudios realizados sobre EEC más AMP no encontraron reducción de las tasas de IM y muertes por enfermedad cardíaca coronaria, ECC. El estudio de prevención secundaria HERS sugiere un aumento en estas tasas durante el primer año de tratamiento. El estudio WHI observó un aumento en eventos de enfermedad coronaria y ACV, que fue sostenido durante los 5 años de tratamiento. No se han realizado estudios randomizados con objetivos de enfermedad, con estradiol y otras progestinas diferentes a AMP. Es posible que esas preparaciones hormonales tengan efecto favorable en los resultados de enfermedad coronaria. Sin embargo, se necesitan estudios clínicos grandes para demostrar si este es el caso. Hasta que estos no estén disponibles, ninguna de estas hormonas deberían prescribirse para prevenir la enfermedad cardíaca coronaria.

### **Tromboembolismo venoso**

- Estudios clínicos observacionales y randomizados han mostrado un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) en mujeres que reciben EEC, estradiol y raloxifeno.

- Marcadores de riesgo venoso, tales como la antitrombina y la proteína S, no cambian durante el tratamiento con estradiol transdérmico y tibolona. Un estudio reciente de casos-controles, multicéntrico (estudio

ESTHER) no han mostrado aumento significativo del riesgo con estradiol transdérmico. No hay en la actualidad evidencia disponible sobre las progestinas.

- Las trombofilias hereditarias tales como el factor de Leiden, han mostrado un aumento del riesgo de tromboembolismo profundo durante el tratamiento con estrógenos orales.

### **Sesión VI: Uroginecología**

Con el avance de la edad hay un aumento en los desórdenes del tracto urinario en forma de infecciones, urgencia urinaria e incontinencia de urgencia, debido a inestabilidad del detrusor después de la menopausia. Hay evidencia conflictiva de si esto puede ser tratado con estrógenos locales o sistémicos.

- La verdadera incontinencia de estrés no mejora con la terapia estrogénica.

### **Sesión VII: Menopausia y cánceres**

## **hormono dependientes**

- Estudios observacionales han mostrado un pequeño pero significativo aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que usan terapia estrógenos/progestágenos de acuerdo a la longitud del tratamiento.

- De acuerdo a el meta-análisis publicado en Lancet de 1997, el aumento del riesgo fue evaluado en 6 casos más por 1000 mujeres tratadas en un período de 10 años.

- El WHI confirma este exceso de riesgo en mujeres asignadas a tomar EEC más AMP.

- El riesgo absoluto observado durante este ensayo: 8 casos más por 10.000 mujeres de 63 años promedio, está de acuerdo con datos ya conocidos.

- En el estudio WHI, este aumento fue observado después del 5° año de tratamiento entre mujeres que habían sido tratadas con terapia hormonal y no entre aquellas que nunca habían sido tratadas.

- La mayoría de los estudios que miran mortalidad, han mostrado un aumento de la supervivencia de cáncer de mama en las mujeres que toman terapia hormonal posiblemente debido a un diagnóstico más temprano.

- Estudios observacionales y el estudio WHI, han demostrado que la terapia hormonal con estrógenos/progestágenos está asociada con una disminución de la incidencia de cáncer de colon, y el WHI confirmó esta reducción del riesgo en mujeres asignadas a EEC con AMP. Sin embargo, la TRH no es recomendada para esta indicación.

### **Sesión VIII: Aspectos sexuales y psicológicos**

- La atrofia vaginal y la dispareunia resultante también como la pérdida de la libido, son usualmente tratables con estrógenos. Sin embargo, cualquier pérdida residual de la libido se puede beneficiar con la adición de testosterona.

- Hay un problema de aumento de la depresión relacionado con la función reproductiva en la forma de depresión postnatal, depresión premenstrual, y depresión perimenopáusicas, la cual puede ocurrir en mujer vulnerable.

- El tratamiento con estrógenos en dosis moderadamente altas puede ser efectiva. La mayoría de los estudios han usado estrógenos transdérmicos. Se necesitan más estudios para aclarar esta área controversica. Paciente con depresión que responden a los estrógenos son a menudo intolerantes a los progestágenos.

Esquemas cíclicos más cortos o uso local vaginal o intrauterino pueden ser preferibles.

## Sesión IX: SERMS

- El SERMS raloxifeno, mejora la masa ósea y reduce el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

También reduce el riesgo de cáncer de mama positivo para receptores estrogénicos.

El raloxifeno no tiene efecto en los síntomas menopáusicos.

- Como con la terapia estrogénica, el raloxifeno aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso, y diferente a los estrógenos y al tamoxifeno, no causa cáncer endometrial.

- Están en proceso grandes estudios para determinar si el raloxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama, como pareció ser en el estudio MORE.

## Sesión X: Fitoestrógenos

- Las isoflavonas de la soya y del trébol rojo son productos OTC (venta libre) y no están sujetos a control de calidad. Tienen muy poco o ningún efecto sobre los síntomas menopáusicos. Con relación a las mamas, los hallazgos han sido inconsistentes.

- No se han realizado estudios para cáncer de mama como objetivo final, y los estudios con objetivo de los lípidos sanguíneos y enfermedad cardiovascular no son concluyentes.

- Las isoflavonas parecen tener un efecto positivo sobre el hueso, pero sólo esto no justifica el uso como reemplazo de la TH.

Otras alternativas como extractos del "Black cohosh" o aceite de PRIMROSE necesitan estudios posteriores.

### Sesión XI: Tibolona

- La tibolona tiene un complejo efecto estrogénico, antiestrogénico, progestacional y androgénico. Alivia los fogajes y mejora la fusión sexual. No causa nostalgia.

- La tibolona aumenta la masa ósea pero su efecto sobre el riesgo de fractura no ha sido reportado. Esto va a ser probado en un estudio randomizado grande.

- Su efecto sobre el riesgo de tromboembolismo venoso, enfermedad cardiovascular y cáncer de seno, es incierto y necesita estudio en ensayos randomizados. Estando pendientes los datos sobre beneficios y seguridad, la tibolona puede ser una alternativa útil para los síntomas vasomotores.

## Sesión XII: Andrógenos y DHEA

- La testosterona, una hormona secretada por el ovario, es necesaria en mujeres que muestran síntomas del síndrome de deficiencia de andrógenos en la mujer (FADS), particularmente en aquellas sometidas a castración química o quirúrgica. Los síntomas de pérdida de la libido, pérdida de energía, depresión y pérdida de seguridad se pueden corregir con testosterona, la cual está disponible corrientemente en medicaciones transdérmicas, inyectables y orales o en implantes.

- No hay buena evidencia si la DHEA es benéfica o dañina en mujeres con menopausia natural.

## Sesión XIII: Aspectos prácticos

Las contraindicaciones para el uso de terapia hormonal permanecen sin cambios:

- Porfirias cutáneas
- Cáncer de mama conocido o sospechado
- Tumores estrógeno-dependientes
- Enfermedad cardiovascular
- Enfermedad venosa trombo-embólica
- Hemorragia genital sin causa establecida
- Enfermedad hepática severa

### *La indicación de la terapia hormonal*

Síntomas menopáusicos tales como fogajes, disturbios del sueño y sequedad vaginal, constituyen las indicaciones esenciales de terapia hormonal. La terapia hormonal debe ser empleada en la menor dosis efectiva, solamente hasta cuando persistan los síntomas. La ruta de administración se escogerá teniendo en cuenta las preferencias de la mujer.

- En caso de riesgo de osteoporosis, la terapia hormonal constituye el tratamiento efectivo más simple durante la menopausia. Una prevención real contra las fracturas supone tratamiento a largo plazo, las ventajas y desventajas de la terapia hormonal deben ser frecuentemente reevaluadas pasados 5 años de tratamiento, reconociendo que hay alternativas (SERMs, bifosfonatos).

- La terapia hormonal no se debe prescribir con el fin de prevención primaria o secundaria de ECV o prevención de pérdida de la memoria o demencia en la mujer menopáusica tardía.

- En el caso de historia personal de trombosis venosa o de historia familiar de trombosis antes de los 50 años, con búsqueda sistemática de un estado trombofílico con eventual opinión especializada. Si la terapia hormonal se prescribe, una ruta diferente a la oral debe ser preferida.

- Se deben preferir rutas no orales de administración en casos de disturbios metabólicos como hipertrigliceridemia.

- La relación riesgo/beneficio debe ser reevaluada cada año y discutida con la paciente.

Nota: estas guías fueron preparadas por los miembros del jurado del consenso, bajo la coordinación del Dr. Henry Rozenbaum.

## MENOPAUSIA AL DÍA

Nivel I: Ensayo propiamente randomizado y controlado.

Nivele II-1: Bien diseñado, controlado, pero sin randomización

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

Nivele II-3: Series múltiples con o sin intervención (p. ej., estudios "cross sectional" e investigaciones sin controles); experimentos no controlados con resultados dramáticos también se incluyen en este tipo de evidencia.

Nivele III: Opiniones de autoridades respetables, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos y reporte de casos. Reporte del comité de expertos.

### **La terapia con alendronato previene la pérdida ósea asociada con la suspensión de la terapia hormonal.**

***Alendronate prevents loss of bone density associated with discontinuation of hormone replacement therapy: a randomized controlled trial. Arch Intern Med 2003; 163: 789-794.***

ASCOTT-EVANS BH, GUANABENS N, KIVINEN S, ET AL.

La terapia con alendronato puede prevenir la pérdida ósea que ocurre durante los primeros 12-15 meses después de discontinuar la terapia hormonal postmenopáusica, TRH, de acuerdo a este estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo. Un total de 144 mujeres postmenopáusicas diagnosticadas con baja densidad mineral ósea DMO, y que recientemente habían discontinuado la TRH (estrógenos solos o estrógenos más un progestágeno) se incluyeron en este estudio multicéntrico internacional. Las mujeres recibieron ya sea alendronato (10 mg/día) o placebo. Los objetivos primarios fueron la DMO de la columna, cadera y cuerpo total también como marcadores bioquímicos de recambio óseo. A los 12 meses, el tratamiento con alendronato aumenta la DMO de la columna en un 2.3% (IC 95%, 1.7%-3.0%) comparado con la pérdida promedio de 3.2% (IC 95%, -4.6%-1.7%) en mujeres que recibieron placebo, con una diferencia significativa entre ambos grupos de 5.5% (P < 0.001).

También se vio una DMO mayor en la cadera y el cuerpo total con el uso de alendronato. Las mediciones de recambio óseo disminuyeron significativamente con alendronato (20% de disminución de fosfatasa alcalina específica del hueso; 47% de disminución en la relación Ntelopéptido/creatinina) pero aumentó en los recipientes de placebo (18% y 36% respectivamente). El alendronato fue bien tolerado cuando se comparó con el placebo.

### **Evidencia nivel I**

Comentario de este estudio viene muy a tiempo. Parece que cada semana se publica un nuevo informe del Women's

Health Initiative, WHI, y como resultado más y más mujeres discontinúan su terapia hormonal (estrógenos solos o estrógenos más progesterona). Esta bien establecido que cuando las mujeres discontinúan la terapia hormonal, se sigue un período de pérdida acelerada de hueso, muy similar a la vista en los primeros años de menopausia. El propósito de este estudio muy bien diseñado fue demostrar, de manera prospectiva, si esta pérdida de hueso se podía aminorar por el alendronato. Una fortaleza de este estudio es que los investigadores fueron capaces de incluir pacientes con 3 meses de la suspensión de la terapia hormonal, permitiéndoles analizar los efectos tempranos sobre la densidad ósea, DO y los marcadores de recambio óseo. Una limitación de este estudio es que no fue lo suficientemente grande, o de mayor duración, para determinar los efectos de la terapia con el alendronato sobre la reducción de fracturas. A pesar de esto, este estudio demuestra que el tratamiento con alendronato puede mantener o incrementar la densidad ósea en mujeres quienes tenían osteoporosis o estaban a riesgo al discontinuar la terapia.

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

### Efecto de la TE/TEP sobre la relación riesgo beneficio de IM en mujeres con diabetes mellitus, dependiente de la historia de IM, dosis de TE/TEP y tiempo de terapia

*Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial infarction among women with diabetes: the Northern California Kaiser Permanent Diabetes Registry, 1995-1998. Circulation 2003; 107: 43-48.*

FERRARA A, QUESENBERRY CP, KARTER AJ, NJOROGE CW, JACOBSON AS, SELBY JV.

En mujeres con diabetes mellitus DM, la terapia estrogénica sola o con un progestágeno, disminuye el riesgo de infarto del miocardio IM, en mujeres sin IM reciente, pero aumenta el riesgo de IM en mujeres que han sufrido un IM reciente, de acuerdo a este estudio observacional. Los investigadores analizaron las historias de 24.420 mujeres con DM pero sin un IM reciente (edad promedio 64.9 años) para determinar su riesgo de IM en tres años.

Durante el seguimiento, (promedio 3.04 años), 1.110 mujeres tenían un evento de IM. Después de ajustes para riesgos cardiovasculares, el análisis encontró que los usuarios corrientes de TE/TEP estaban asociados con una significativa disminución del riesgo de IM (RR, 0.84; 95% IC, 0.72-0.98). Cuando se analizó para TEP o TE sola, las usuarias de TEP tenían una significativa reducción de el riesgo de peligro (RP) de 0.77 (95% IC, 0.61-0.97); sin embargo, el riesgo reducido con TE sola no alcanzó significancia estadística (RP, 0.88; 95% IC, 0.73-1.05). Por dosis, las mujeres estaban a significativa reducción de riesgo, si ellas tomaban dosis iguales o menores de 0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados, EEC; dosis mayores de 0.625 mg/día de EEC (o su equivalente), no tenían efecto sobre el riesgo de IM. El tiempo de uso de TE/TEP también tenía efecto sobre el riesgo de IM, aunque no alcanza significancia estadística. Las mujeres que usaron TE/TEP por al menos un año tenían una reducción del riesgo de 19% (95% IC, 0.66-1.00), mientras las usuarias corrientes de menos de 1 año tenían un 3% de aumento del riesgo (95% IC, 0.74-1.44). Entre 580 mujeres adicionales con IM reciente (promedio de edad, 69.2 años) el uso corriente de TE/TEP aumentó el RP de otro IM en 78% (95% IC, 1.06-2.98); el riesgo fue mayor entre las usuarias corrientes de TE/TEP de menos de un año (RP, 3.84; 95% IC, 1.60-9.20).

### Evidencia nivel II-2

Comentario. Este es un estudio observacional de 3 años en 24.420 mujeres quienes son miembros del Northern California Kaiser Permanent Medical Care Program. Todas estas mujeres tenían diabetes mellitus. Una característica del grupo fue excluir mujeres muy pobres o muy ricas. Como lo han encontrado otros estudios, este mostró que las mujeres que habían tenido un ataque cardíaco estaban a un mayor riesgo de tener una recurrencia. El mayor riesgo fue en el primer año de la medicación. El riesgo de tener un evento cardíaco coronario fue más bajo en mujeres que estaban tomando corrientemente TEP, pero igual o menos que 0.625 mg/día de estrógenos junto con una progestina. Es de anotar, que hubo muchas diferencias significantes en edad, peso, control de glucosa (reflejado por la hemoglobina glicosilada A1C), duración de la diabetes y consumo de cigarrillo, entre las mujeres con medicación y aquellas que no tomaban medicación.

Este estudio está en contraposición con los hallazgos del Women's Health Initiative, WHI (JAMA 2002). Muy diferente, puesto que este estudio fue randomizado, controlado con placebo, en el cual los dos grupos fueron muy bien apareados. En el presente estudio, más del 50% de los sujetos estuvieron por debajo de 60 años; en el WHI, el promedio de edad fue 64 años. También, todos los sujetos en el presente estudio, tenían diabetes. El presente estudio no se puede interpretar como representante de la población general.

Ruth Freeman, MD  
Professor of Medicine and Obstetrics and  
Gynecology  
Albert Einstein College of Medicine  
Bronx, NY

## MENOPAUSIA AL DÍA

### El tamizaje por mamografía reduce la mortalidad por cáncer de mama en mujeres mayores de 40 años

*Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. Lancet 2003; 361: 1405-1410.*

TABAR L, YEN M-F, VITAK B, CHEN H-H, SMITH RA, DUFFY SW

El tamizaje por mamografía ha reducido significativamente la mortalidad por cáncer de mama en Suecia, de acuerdo a estos datos retrospectivos de revisión. Los investigadores comparan las tasas de mortalidad por cáncer de mama durante 20 años desde cuando el tamizaje por mamografía se introdujo en dos condados Suecos. En ambos se analizaron datos de 210.000 mujeres entre 20 y 69 años en dos períodos de tiempo: 1958 a 1977 (antes del tamizaje) y 1978 a 1997 (después del tamizaje).

Cuando los resultados se compararon en los dos períodos de tiempo y se estratificaron por grupos de edad, el riesgo relativo, RR de mortalidad por cáncer de mama, se redujo significativamente en el grupo de 40 a 69 años (RR, 0.77; IC 95%, 0.7-0.85). Después del ajuste de los sesgo de edad, y auto selección y cambios en la incidencia de cáncer de mama, los resultados basados en los que habían sido tamizados actualmente, mostraron que en el grupo de 40 a 69 años, la mortalidad por cáncer de mama fue significativamente menor en las que fueron tamizadas (RR, 0.56; IC 95%, 0.49- 0.64) y no tamizadas (RR 0.84, IC 95%, 0.71-0.99). Sin embargo, en un subgrupo de mujeres de 40 a 69 años, la mortalidad por cáncer de mama se redujo significativamente solamente en aquellas que fueron tamizadas (RR 0.52, IC 95%, 0.4-0.67) y no en las que no fueron tamizadas (RR 0.81; IC 95%, 0.60-1.09).

#### Evidencia nivel II

Comentario. Este estudio del servicio de tamizaje de dos condados en Suecia, demostraron un 44% de reducción de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres entre 40 y 69 años quienes se expusieron al tamizaje por mamografía, comparados con mujeres de la misma edad antes de la iniciación de este programa nacional de tamizaje, después de los ajustes correspondientes. Una reducción del 16% en la mortalidad por cáncer mamario se vio en mujeres de la misma edad quienes no se expusieron al tamizaje por mamografía, lo cual se

atribuye a los avances en el tratamiento como al aumento de la conciencia de buscar tratamiento para las anomalías encontradas en el auto examen. Estos hallazgos implican que la mayoría de la disminución (cerca de un tercio) en la mortalidad por cáncer de mama experimentados en los Estados Unidos, Inglaterra y otros países con programas de tamizajes, es debido al tamizaje más que a la mejoría en los tratamientos de cáncer de mama.

El estudio también dirige la controversia del tamizaje de mujeres entre 40-49 años. Este estudio encontró una considerable reducción de 48% en la mortalidad por cáncer mamario en las que se sometieron al tamizaje comparadas con una no significativa reducción del 19%, después del ajuste, para aquellas que no fueron sometidas al tamizaje. La significativa reducción de la mortalidad por cáncer de mama en este grupo de edad es similar a todo el grupo, entre 40 y 69 años de edad. Así pues, la mortalidad por cáncer de mama puede reducirse en un número similar en mujeres más jóvenes cuando se exponen al tamizaje de la mamografía.

Los estudios suecos han sido criticados por la falta de beneficio en todos los cánceres y todas las causas de mortalidad (Olson. Lancet 2001, Black J. Nat Cáncer Inst 2002). Este estudio resuelve este tema, mostrando una reducción significativa de todas las causas en general y todas las causadas por cáncer en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en los grupos de 40-49 años y 40-69 años, quienes fueron expuestos al tamizaje mientras que en la que no fueron tamizados no hubo una disminución significativa.

Jennifer A. Harvey, MD  
Director, Division of Breast Imaging  
Associate Professor of Radiology  
University of Virginia  
Charlottesville, Virginia

## **MENOPAUSIA AL DÍA**

### **Tres estudios clínicos muestran que los suplementos de isoflavonas no son eficaces en el tratamiento de fogajes**

#### **Efecto de isoflavonas derivados de la soya sobre los fogajes, el espesor endometrial y el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas y cerebrales.**

*Effect of soy-derived isoflavones on hot flushes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. Fertil Steril 2003; 79: 1112-1117.*

PENOTTI M, FABIO E, MODENA AB, RINALDI M, OMODEI U, VIGANO P

La soya derivada de las isoflavonas no son más efectivas que el placebo en la reducción de los fogajes, de acuerdo a este estudio randomizado, doble ciego controlado con placebo de 6 meses de duración. En todas las 62 mujeres postmenopáusicas entre 45 y 60 años quienes habían experimentado al menos 7 episodios de fogajes por día, se randomizaron a isoflavonas derivadas de la soya (dosis de 72 mg/día) o placebo. Los puntos primarios fueron el número de fogajes diarios,

el grosor endometrial y el índice de pulsatilidad arterial. Al final del estudio, tanto el grupo de isoflavona como el de placebo tenían un 40% de reducción en el número de fogajes. La soya no tuvo efecto en el grosor endometrial ni en el índice de la pulsatilidad arterial de las arterias cerebrales.

#### **Evidencia nivel I**

### **Estudio randomizado controlado con placebo en el tratamiento de la menopausia en mujeres de cáncer de mama.**

*A randomized placebo-controlled crossover trial with phytoestrogens in treatment of menopause in breast cancer patients. Obstet Gynecol 2003; 101: 1213-1220.*

NIKANDER E, KIKKINEN A, METSA-HEIKKILA M, ET AL

Tabletas de fitoestrógenos no proveen un alivio eficaz de los síntomas menopáusicos, incluidos los fogajes, en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama, de acuerdo a este estudio randomizado, doble ciego controlado con placebo y cruzado realizado por investigadores finlandeses. Los investigadores captaron 62 mujeres postmenopáusicas (promedio de edad 54 años) que habían sido tratadas para cáncer de mama que no estaban recibiendo corrientemente tamoxifen. Las participantes recibieron tabletas de fitoestrógenos (a dosis de 114 mg/día) o placebo durante 3 meses. Después de dos meses de período de lavado farmacológico previo, las mujeres se cambiaron al otro grupo de tratamiento. Los síntomas relacionados con la menopausia, incluyendo los fogajes, se registraron en el índice de Kupperman. Al final del estudio, el índice total de Kupperman se redujo en el 15.5% en el grupo de fitoestrógenos (promedio de disminución 4.2) y de 14.77% en el grupo placebo (promedio 4.0). La diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa.

Cuando se evaluó separadamente para el resto del índice de Kupperman, el componente de los fogajes se redujo más en el grupo placebo que en el de fitoestrógenos (14.3% y 10.0% respectivamente), aunque la diferencia no tuvo significancia estadística. Los parámetros de calidad de vida medidos –capacidad de trabajar y cambios de ánimo- no se afectaron por la terapia con fitoestrógenos. El tratamiento con fitoestrógenos fue bien tolerado y no cambió significativamente las enzimas hepáticas, creatinina, índice de masa corporal o presión sanguínea. En el análisis de un subgrupo, los investigadores evaluaron los resultados entre mujeres basados en niveles altos o bajos de equol endógenos ; los resultados fueron iguales entre ambos grupos.

#### **Evidencia nivel I**

## Suplemento de fitoestrógenos para el tratamiento de fogajes: extracto de isoflavonas del trébol rojo.

*Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) study. JAMA 2003; 290: 207-214.*

TICE JA, ETTINGER B, ENSRUD K, WALLACE R, BLACKWELL T, CUMMINGS SR

Las isoflavonas derivadas del trébol rojo (red clover) son más efectivas que el placebo en reducir la incidencia de los fogajes en las mujeres, de acuerdo a este estudio randomizado, doble ciego controlado con placebo. Un total de 250 mujeres se randomizaron a recibir placebo o tratamiento activo con uno de dos productos de isoflavonas del trébol rojo: promensil (82 mg/día de isoflavonas) o Rimostil (57 mg/día de isoflavonas). Se hizo seguimiento por 12 meses. El propósito primario fue la medida de la frecuencia de los fogajes. El objetivo secundario medido fue calidad de vida y efectos secundarios. Después de 12 semanas la reducción de la incidencia de fogajes fue de 41% para Promensil, 34% para Rimostil y 36% para placebo, una reducción significativa sobre la línea de base para los tres grupos ( $p < 0.001$ ). Sin embargo, los resultados en los grupos de isoflavonas no fueron estadísticamente significativos comparados con el placebo, aún así, el Promensil tenía una reducción más rápida en los fogajes que el Rimostil y el placebo. La mejoría en la calidad de vida y los efectos secundarios fueron similares en los tres grupos.

### Evidencia nivel I

Comentario. Los reportes por Penotti y col. y Nikander y col., se unen a la nutrida literatura indicando que las isoflavonas/fitoestrógenos de soya tiene un mínimo o ningún efecto sobre los fogajes menopáusicos. El reporte de Penotti y col., además provee evidencia adicional que las isoflavonas de la soya no son agonistas estrogénicos para el endometrio. Ha habido evidencia que sugiere que las mujeres que pueden convertir daidzeína to equol (alrededor de 25%-0% de las mujeres americanas) pueden obtener beneficio en cuanto a alivio de los fogajes. Sin embargo, este no es el caso en las mujeres estudiadas por Nikander y col, La mezcla de isoflavonas estudiadas por Nikander y col, es diferente a las estudiadas por la mayoría de los investigadores, solamente el 6% de genistein (usualmente 30%-35%) y 58% de glicetin (usualmente 2%-4%). El artículo de Tice y col., reporta los resultados de un estudio clínico randomizado diseñado para investigar la eficacia de dos productos de fitoestrógenos del trébol rojo para el tratamiento de los fogajes, Promensil (provee primariamente genisteína) y Rimostil (provee primariamente daidzeína). Los autores concluyen que ninguno de los dos suplementos tienen importancia clínica sobre los fogajes u otro síntoma menopáusico. Se determinó en orina la excreción de isoflavonas o metabolitos de isoflavonas. No se encontró correlación significativa en cambios en el número de fogajes

y la excreción urinaria de isoflavonas o sus metabolitos. Si 83 mujeres consumiendo Rimostil es un número adecuado para ver alguna asociación entre la producción/excreción de equol y la reducción en el número de fogajes, es incierta, puesto que solamente el 25% de las mujeres podrían haber sido productoras de equol. Mientras la asociación entre producción de equol y el control de los fogajes no ha sido refutada, parece menos probable dado los resultados de ensayos recientes.

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

Comentario. Estos tres ensayos negativos de suplementos de isoflavona (dos fueron extractos de soya y uno de trébol rojo) confirman reportes previos de la ineficacia de esos productos. La implicación clínica es que las mujeres con síntomas vasomotores leves, deberían considerar o no farmacoterapia o inhibidores selectivos de los recetantes de serotonina. Sin embargo, las mujeres que sufren fogajes moderados o severos que afectan su calidad de vida, deben continuar con los beneficios de terapia hormonal a baja dosis y por corto tiempo.

Wulf H. Utian, MD, PhD  
Arthur H. Bill Professor Emeritus of  
Reproductive Biology and Ob/Gyn  
Case Western Reserve University School of  
Medicine  
Consultant in Women's Health  
Cleveland Clinic Foundation  
Executive Director  
The North American Menopause Society  
Cleveland, OH

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Paroxetina muestra alguna eficacia en la reducción de los fogajes

*Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. JAMA 2003;289:2827-2834.*

STEARNS V, BEEBE KL, IYENGAR M, DUBE E

La liberación controlada de paroxetina HCL, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, es efectiva en la reducción de los fogajes relacionados con la menopausia, de acuerdo a este estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo y paralelo. Un total de 165 mujeres postmenopáusicas mayores de 18 años (promedio de edad, 54-55 años) se incluyeron en el estudio. Las mujeres con signos de cáncer o aquellas recibiendo quimioterapia se excluyeron. Las participantes recibieron placebo o formulación de liberación controlada de paroxetina a dosis de 12.5 ó 25 mg/día por 6 semanas. Al final del estudio, las recipientes de paroxetina tenían un promedio de reducción de los fogajes sobre la línea de base de 3.3 (de 7.1 a 3.8) y 3.2 (de 6.4 a 3.2) para las dosis de 12.5 y 25 mg/día respectivamente.

Las reducciones fueron estadísticamente significativas comparadas con las recipientes de placebo, (promedio de reducción de 1.8; de 6.6 a 4.8). Usando porcentajes, las recipientes de paroxetina tuvieron una reducción promedio de 62.2% y 64.6% respectivamente, comparadas con 37.8% para el grupo placebo.

#### Evidencia nivel I

Comentario. Esta fue una pobre población de pacientes para evaluar la eficacia de una droga en aliviar los fogajes. La guías de la FDA con relación a la evaluación clínica de terapia hormonal, manda que los participantes de un estudio tengan al menos 7 a 8 episodios de fogajes moderados a severos por día ó 50 a 60 por semana, basalmente. En este estudio las participantes experimentaron sólo dos o tres fogajes por día o al menos 14 fogajes molestos por semana, una población muy diferente a la recomendada para estudios de fogajes. La conclusión de los autores de que la liberación controlada de paroxetina puede ser una alternativa hormonal efectiva y aceptable para los fogajes es aún injustificada. Esta droga

debe ser probada mejor en un estudio clínico cabeza a cabeza contra la terapia hormonal en la cual se hayan seguido las guías de la FDA.

Wulf H. Utian, MD, PhD  
Arthur H. Bill Professor Emeritus of  
Reproductive Biology and Ob/Gyn  
Case Western Reserve University School of  
Medicine  
Consultant in Women's Health  
Cleveland Clinic Foundation  
Executive Director  
The North American Menopause Society  
Cleveland, OH

Comentario. Este estudio tiene valor en cuanto a que provee datos adicionales mostrando cómo nuevos antidepresivos tienen efecto sobre el alivio de los fogajes. En el momento hay estudios randomizados, doble ciegos, controlados con placebo que muestran tales efectos para la venlafaxina, fluoxetina, y paroxetina.

Esos estudios han sido primariamente hechos en pacientes con cáncer de mama. También estos estudios corrientes han mostrado de manera elegante que los efectos de esos antidepresivos sobre los fogajes son aplicables también a mujeres sin historia de cáncer de mama. Esta información se recibe en el momento en que la terapia hormonal postmenopáusica no se encuentra en su mejor momento, dados los recientes datos del WHI relacionados con los efectos negativos de la terapia de reemplazo hormonal sobre el cáncer de mama y la incidencia de enfermedad arterial coronaria.

Charles Loprinzi, MD  
Chair, Medical Oncology  
Mayo Clinic  
Rochester, MN

## MENOPAUSIA AL DÍA

### **Ingesta adecuada de vitamina D pero no de calcio, puede reducir el riesgo de fracturas de cadera**

*Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. Am J Clin Nutr 2003;77:504-511.*

FESKANICH D, WILLETT WC, COLDITZ GA

La ingesta adecuada de vitamina D está asociada con una reducción del riesgo de fracturas de cadera en mujeres postmenopáusicas; sin embargo, ni la leche ni la dieta rica en calcio reduce el riesgo, de acuerdo a este análisis prospectivo de 18 años, de 72.337 mujeres postmenopáusicas. La ingesta dietética y los suplementos nutricionales se usaron desde 1980 y durante el seguimiento. Las mujeres con consumo diario de vitamina D al menos a dosis de 12.5 mcg/día en los alimentos y suplementos, tuvieron una significativa reducción del riesgo de fractura de cadera de 37% (IC 95%, 0.42-0.94) cuando se comparó con ingestas por debajo de 3.5 mcg/día. La ingesta de 1.200 mg/día de calcio comparado con menos de 600 mg/día no se asociaron con una reducción del riesgo relativo de fractura de cadera (RR 0.96; IC 95%, 0.68-1.34). El consumo de leche tampoco se asoció a un menor riesgo de fracturas de cadera ( $p=0.21$ ).

#### **Evidencia nivel II-2**

Comentario. Se está generalmente de acuerdo que los estudios controlados y aleatorizados, cuando son positivos, constituyen una fuerte evidencia de conexiones causales y que los estudios observacionales, cuando son negativos, no pueden refutar la evidencia de aquellos.

Chapuy et al (NEJM 1992), mostró que la combinación de calcio y vitamina D reducía significativamente las fracturas de cadera y de otras extremidades en las mujeres postmenopáu-

sicas, y ambos, Heiinhoimo (Calc Tissue Int 1992) y Triveldi (BMJ 2003), mostraron eficacia antifractura con la tiamina D sola.

Uno se asombra, por lo tanto, porque los investigadores continúan realizando estudios observacionales de la relación del calcio y la vitamina D con el estado del hueso, y porque las revistas continúan publicándolos. Este artículo de la Escuela de Salud Pública de Harvard, confirma la importancia general de la vitamina D en la protección de fracturas, pero falla en encontrar el efecto del calcio. ¿Qué significa esto para el calcio? Nada. El a menudo, poco significativo carácter de los datos de estudios observacionales está remarcado por el hecho que fue en la misma cohorte de mujeres en las que los investigadores de Harvard encontraron que la terapia hormonal postmenopáusica tenía un efecto protector contra la enfermedad arterial coronaria, un hallazgo que ha sido claramente refutado por el estudio randomizado y controlado WHI. El consenso de opinión de AMS sobre calcio y vitamina D (NAMS Menopause 2001) sigue siendo la mejor recomendación que la evidencia corriente permite.

Robert P. Heaney, MD  
John A. Creighton University Professor  
Creighton University  
Omaha, NE

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Fumar parece que reduce el efecto protector del calcio sobre el hueso

Smoking may impair bone protective effects of nutritional calcium: a population-based approach. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1036-1042.

SIROLA J, KROGER H, HONKANEN R, ET AL

El fumar parece que disminuye el efecto protector del calcio sobre el hueso en mujeres postmenopáusicas, de acuerdo a este estudio observacional de cohorte de Osteoporosis Risk Factor and Prevention (OSTPRE) de Finlandia.

Este estudio incluyó 954 mujeres postmenopáusicas entre 48-59 años de edad al inicio del estudio: 182 eran fumadoras y 772 no fumadoras. El promedio de seguimiento fue de 5.8 años (rango 3.8-7.9 años). En fumadoras, la ingesta de calcio nutricional no afectó la pérdida anual de hueso. En comparación, las no fumadoras tuvieron una tendencia lineal significativa entre la ingesta de calcio y la pérdida anual de hueso. La tasa de pérdida de hueso tampoco se afectó por la cantidad de calcio ingerida en las fumadoras. Las no fumadoras, sin embargo, tuvieron una mayor pérdida de hueso en aquellas con baja ingesta de calcio (< 648 mg/día) que en la de más alta ingesta (>927 mg/día).

Comentario. Está ampliamente reportado que el consumo de cigarrillo está asociado con la disminución de la masa ósea y aumento del riesgo de fractura. El mecanismo, sin em-

bargo, permanece desconocido. Finlandia es un país con un alto promedio de ingesta de calcio y un amplio rango de cantidades ingeridas. Es también un país con una alta prevalencia de fumadores.

Esto provee una oportunidad de mirar la interacción entre esa viable nutricional y de estilo de vida. En este estudio, Virola y col. reportaron que fumar tendía a negar los efectos benéficos de alta ingesta de calcio. Esto es, en un sentido, solamente lo que se podría esperar si el fumar fuera deletéreo por sí mismo. El calcio es un nutriente no un antídoto. Los mecanismos del efecto de fumar todavía no son claros. Al mismo tiempo este artículo agrega evidencia, aunque de una manera observacional, que la ingesta de calcio mejora el esqueleto.

Robert P. Heaney, MD  
John A. Creighton University Professor  
Creighton University  
Omaha, NE

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Agregarle metiltestosterona a la terapia estrogénica, mejora el deseo sexual en las mujeres postmenopáusicas

*Comparative effects of oral esterified estrogens with and without methyltestosterone on endocrine profiles and dimensions of sexual function in postmenopausal women with hypoactive sexual desire. Fertil Steril* 2003; 79: 1341-1352.

LOBO RA, ROSEN RC, YANG H-M, BLOCK B, VAN DER HOOP RG

La terapia combinada de estrógenos más metiltestosterona aumenta el deseo sexual y aumenta los niveles de testosterona libre y globulina transportadora de las hormonas sexuales SHBG, en mujeres postmenopáusicas, de acuerdo a este estudio clínico doble ciego, randomizado y controlado. Un total de 218 mujeres postmenopáusicas (entre 40 y 65 años) que experimentaban disminución del deseo sexual después de la menopausia, ya sea natural o inducida quirúrgicamente, se aleatorizaron a las 16 semanas a recibir estróge-

nos esterificados 0.625 mg/día (Estratab) solo o estrógenos esterificados combinados con 1.25 mg/día de metiltestosterona (Estratest-HS). Para tener un estudio ciego, las mujeres recibían estrógenos esterificados más placebo o estrógenos esterificados más metiltestosterona más placebo. Los objetivos primarios fueron cambios en los niveles de testosterona total y biodisponible y SHBG también como cambios en los scores de interés y deseo sexual en el cuestionario Sexual Interés Questionnaire.

Al final del estudio, la comparación entre los grupos mostró que la terapia combinada estrógenos más metiltestosterona aumentaba significativamente las concentraciones séricas promedio de testosterona biodisponible (aumento de 2.0 pg/mL sobre la línea de base vs. una disminución de 0.3 pg/mL para los estrógenos solos;  $p < 0.01$ ) y suprimía la SHBG (disminución de 104.2 nmol/L vs. 18.2 nmol/L, respectivamente;  $p < 0.001$ ) mientras los niveles de testosterona total cayeron (disminución de 3.7 ng/dL vs. 0.1 ng/dL;  $p = 0.02$ ). La terapia combinada se asoció también con puntajes más altos para el interés y deseo sexual (aumento sobre la línea de base de 0.8 vs 0.3;  $p < 0.03$ ) también como la frecuencia del deseo (aumento de 0.6 vs 0.0;  $p < 0.01$ ). Ambos tratamientos fueron bien tolerados. Los investigadores establecieron que los cambios en los niveles séricos de testosterona libre y SBHG provee una explicación satisfactoria para la mejoría de la función sexual en las mujeres que se les agregó metiltestosterona.

## Evidencia nivel I

Comentario. Este artículo es el último que reporta el impacto de estrógenos esterificados solos o con metiltestosterona (MT) sobre el perfil hormonal y la función sexual en un grupo grande de mujeres postmenopáusicas ( $n = 218$ ) con deseo sexual hipoactivo. Este estudio amplía nuestro conocimiento acerca del impacto de la metiltestosterona sobre estos objetivos. De particular importancia es que Lobo y sus colegas evaluaron la menopausia quirúrgica (cerca del 30% de las participantes) y la menopausia natural (alrededor del 70%) en mujeres en un estudio aleatorizado y prospectivo, usando dosis casi a la mitad de las que se han investigado previamente. Usando herramientas investigativas, novedosas y recientemente validadas —el Sexual Interest Questionnaire— encontraron mejoría de interés o deseo sexual de manera similar en las mujeres con menopausia natural o quirúrgica. Los investigadores también correlacionaron los cambios en la función sexual con un importante efecto de la MT sobre el primer paso hepático, principalmente disminuyendo la SBHG y concomitantemente aumentando la testosterona biodisponible. Los investigadores sugieren que este efecto en la SBHG es uno de los principales mecanismos de acción de esta preparación más allá de los efectos androgénicos de la MT por sí misma. Este estudio también reconfirma el efecto negativo de la MT sobre el HDL-colesterol (baja de 17.5%) y su efecto positivo sobre la disminución de los triglicéridos (20% de disminución), aunque para algunos es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular en las mujeres. No hay respuestas aún en esta investigación, si el efecto de la MT sobre los estrógenos biodisponibles es un componente importante de sus acciones relacionadas con la sexualidad.

James A. Simon, MD  
Clinical Professor of Obstetrics and Gynecology  
George Washington University School  
of Medicine - Washington, DC

Comentario. Este estudio en mujeres menopáusicas sanas, con menopausia natural y quirúrgica que experimentan una disminución del deseo sexual, asociado con el inicio de la menopausia (aún tomando terapia estrogénica), examinó los efectos de adicionarle 1.25 mg de metiltestosterona, MT, a dosis diarias de 0.625 mg de estrógenos esterificados. Los objetivos primarios del estudio fueron el deseo sexual, como un ítem dentro del Sexual Interest Questionnaire (SIQ) y los niveles séricos de la testosterona total y libre y de la SBHG. La adición de testosterona mostró un aumento en el promedio del puntaje de interés y deseo sexual y de la respuesta sexual en el SIQ. La concentración de testosterona biodisponible aumentó y la SBHG se suprimió. No se proporcionó el poder de los datos; por lo tanto, el poder no ha debido ser suficiente para algunas de las medidas, por lo cual los cambios no fueron detectados (frecuencia del interés y el deseo). Para mujeres con niveles de SHBG en el rango uno esperaría con terapia estrogénica (80-250 nmol/L), una correlación significativa entre cambios en la testosterona biodisponible y cambios en el interés sexual, la respuesta sexual y el total del score SIQ. La significancia clínica de este estudio es que en mujeres con menopausia natural o quirúrgica entre 45 y 65 años, quienes experimenten reducción del deseo sexual asociado con la menopausia, se pueden beneficiar de la adición de 1.25 mg de MT a su terapia diaria de estrógenos.

Jeanne Leventhal Alexander, MD, FABNP, FRCPC  
Director, Northern California Kaiser  
Permanent Medical Group  
Psychiatry Women's Health Program  
Executive Director, Alexander Foundation  
for Women's Health  
Voluntary Assistant Clinical Professor of  
Psychiatry, Stanford University  
Oakland, CA  
Krista Kotz, PhD, MPH Consultant,  
Kotz Health Policy Consulting Oakland, CA

Comentario. Este ensayo es uno de los muchos proyectos de investigación a través de los años, que ha mostrado mejoría de la función sexual cuando se agrega andrógenos a la TE/TEP. La duración del estudio (16 semanas) demostró mejoría estadísticamente, aunque algunas veces toma hasta 6 meses hacerlo, alcanzando resultados positivos. Una determinante clave en este estudio fueron los niveles de SBHG, la cual controla las cantidades de testosterona libre y estrógenos. En mujeres que tienen síntomas vasomotores en terapia de estrógenos a dosis bajas, la adición de andrógenos pueden aliviar los síntomas, bajando los niveles de SBHG al permitir que más estrógenos y testosterona libres actúen.

Morrie M. Gelfand, CM, MD  
Professor of Obstetrics and Gynecology  
McGill University Honorary Chief  
Department of Obstetrics  
and Gynecology The Sir Mortimer B.  
Davis Jewish General  
Hospital - Montreal, QC, Canada

## MENOPAUSIA AL DÍA

### La radioterapia en la enfermedad de Hodgkin aumenta el riesgo de cáncer de mama; la quimioterapia aumenta el riesgo de menopausia temprana

*Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 971-980.*

VAN LEEUWEN FE, KLOKMAN WJ, STOVALL M, ET AL

El riesgo de cáncer de mama aumenta con el aumento de la dosis de radiación, pero hay una substancial disminución del riesgo con quimioterapia, aunque la quimioterapia está asociada con menopausia temprana en más mujeres que con la radioterapia, de acuerdo a los resultados de este estudio de casos y controles de Noruega. Los efectos de la dosis de radiación, quimioterapia y menopausia, fueron analizados en 770 mujeres tratadas para enfermedad de Hodgkin que fueron diagnosticadas antes de los 41 años de edad. El riesgo de cáncer de mama se incrementó con mayores dosis de radiación. Mujeres quienes recibieron 38.5G y/o más tenían un RR de 4.5 (IC 95%, 1.3-16.0) comparada con mujeres que recibían menos de 4.0G y las mujeres que recibieron radioterapia y quimioterapia, tenían un significativo más bajo riesgo que aquellas con radioterapia sola (RR 0.45 IC 95% 0.22-0.91). En una evaluación de terapia y edad de la menopausia, 69% de las mujeres que fueron tratadas con radiación y de quimioterapia, al menos 6 ciclos de quimioterapia, llegaron a la menopausia antes de los 41 años, mientras que sólo el 9% de las que recibieron radioterapia sola, lo hicieron. El alcance de la menopausia antes, de los 36 años se asoció con una fuerte reducción del riesgo del cáncer de mama (RR, 0.06; IC 95%, 0.01-0.45).

Comentario. Mujeres que han sido tratadas con radioterapia por enfermedad de Hodgkin están expuestas a un mayor riesgo de cáncer de mama. Este estudio, junto con otro publicado en JAMA (2003), sugiere que el riesgo de cáncer de mama es dosis dependiente en mujeres que han recibi-

do radioterapia y terapia similar a quimioterapia MOPP, una forma de quimioterapia para el ovario, más toxica que las formas corrientes de quimioterapia. La radioterapia parece ser un iniciador del cáncer, con hormonas endógenos promoviendo el desarrollo subsecuente de cáncer de mama. La fortaleza de este estudio es su análisis tan detallado. Sin embargo, los números son pequeños—48 casos y 178 controles—lo que limita el poder estadístico para examinar el papel de otros factores de riesgo. Van a venir más datos del estudio internacional casos-controles coordinado por el Nacional Cáncer Institute. Para los clínicos, es importante recordar el aumento de riesgo de cáncer de mama en pacientes con enfermedad de Hodgkin que reciben irradiación antes de los 30 años. Recomendaciones usuales incluye examen anual de los senos por mamografía comenzando 8 años después de la irradiación. Las dosis bajas de radiación y la reducción de los campos usados en enfermedad de Hodgkin corriente usados en ensayos clínicos, se espera que atenúen el aumento del riesgo. También es importante anotar que nuevos protocolos de quimioterapia, aunque menos tóxicos que los usados para el ovario, pueden estar asociados con disminución de riesgo de cáncer de mama.

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

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Diferentes regímenes de terapia hormonal tienen sustancialmente, diferentes efectos sobre factores de coagulación

*Hormone replacement therapy and hypercoagulability: results from the prospective Danish Climacteric Study. Br J Obstet Gynecol 2003; 110: 541-547.*

SIDELMANN JJ, JESPERSEN J, ANDERSEN LF, SKOUBY SO

El grado en que la terapia hormonal postmenopáusica reduce el potencial inhibitorio de coagulación, depende del tipo de terapia estrógenos-progestágenos (TEP) de acuerdo a este estudio randomizado, abierto, marcado de Dinamarca. En todas las 149 mujeres postmenopáusicas generalmente sanas sin enfermedad tromboembólica previa, fueron randomizadas a un grupo control o uno de cinco grupos de regímenes de TEP: estradiol continuo (todos los grupos usaron valerato de estradiol 2 mg/día) más acetato de ciproterona cíclica (1 mg/día por 10 días por mes), estradiol cíclico más acetato de ciproterona (1 mg/día dado por 21 días y 10 de descanso), estradiol combinado continuo más acetato de noretindrona (1 mg/día), estradiol combinado continuo más DIU liberador de lenvonorgestrel (20 mg/día), o regímenes largos de estradiol (84-91 días) más acetato de medroxiprogesterona (14-91 días). Después de 12 meses de terapia, se encontró disminución significativa de antitrombina y proteína total S en todos los grupos de tratamiento activo. La proteína C fue significativamente reducida por ambos regímenes combinados continuos. La relación proteína C activada/normalizada fue reducida sólo por el régimen combinado continuo del DIU. Los marcadores de degradación de fibrina y la concentración de fibrina se incrementaron significativamente en régimen de ciclos largos.

Comparado con el grupo control, la antitrombina fue significativamente más baja en los regímenes combinados continuos y en el ciclo largo, mientras el régimen de ciclo largo reduce significativamente la proteína S y la relación proteína C activada/normalizada y significativamente aumenta las concentraciones proteicas de fibrina.

#### Evidencia nivel I

Comentario. Este estudio abierto marcado, randomizado, aparece reportando aparentemente un objetivo secundario del estudio Colaborativo Danés de Climaterio. Las participantes del estudio fueron mujeres sanas postmenopáusicas entre 40 y 60 años de edad quienes no eran obesas o hipertensas, fumaban menos de 10 cigarrillos por día, bebían menos de 3 gr. de alcohol/día, y tenían funciones tiroideas y

hepáticas normales, sin diabetes mellitus y sin historia previa de trombosis venosa profunda o migraña. Es de particular interés que estos indicadores de reducidos cambios inhibitorios potenciales de coagulación se pueden traducir en manifestaciones clínicas en sujetos predispuestas a la trombosis. Los efectos parecen ser derivados de los estrógenos, puesto que los cambios más profundos se hallaron en la ingestión de la progestina trimenstrualmente. Mientras estos datos son mecanísticamente intrigantes, uno podría pensar que los autores podrían estar reportando un marcador sustituto para el objetivo de real interés, principalmente la incidencia de trombosis venosa/arterial. Un adecuado marcador sustituto, es uno que totalmente o parcialmente describa como una persona siente, funciona o sobrevive, y que capte los efectos netos de la terapia. Debido a que este estudio no fue ciego, siempre hay potencialmente un sesgo de diagnóstico o un sesgo de interpretación. La importancia clínica de los cambios en factores de coagulación son particularmente difíciles de interpretar, como que la cantidad de cambios pueden o no estar relacionados con el riesgo de la aparición de un evento. Observaciones detalladas de este estudio, puede sugerir la hipótesis que diferentes regímenes de TEP se relaciona, con diferentes riesgos de eventos actuales. Sin embargo, probar esta hipótesis necesitaría un estudio de seguimiento muy largo. Los clínicos deben tener en mente de los bien conocidos riesgos de trombosis de la TE/TEP. Cuando se detecte un trastorno de coagulación sorprendentemente común, el uso de TE/TEP puede muy bien ser asociado a un aumento del riesgo de trombosis. Actualmente es difícil saber la mejor relación costo-beneficio para tamizar las mujeres que realmente están en alto riesgo. Sin embargo, una adecuada discusión del riesgo beneficio de riesgo de trombosis debe ser sostenida siempre que contemple el uso de TE/TEP.

Robert A. Wild, MD, MPH  
Professor and Chief, Reproductive  
Endocrinology and Infertility  
Adjunct Professor of Medicine/Biostatistics  
and Clinical Epidemiology  
Oklahoma University Health Sciences Center

## MENOPAUSIA AL DÍA

### El WHI publica análisis de datos adicionales relacionados con los efectos de la TEP sobre la enfermedad cardiovascular

*Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003;349:523-534.*

MANSON JE, HSIA J, JOHNSON KC, ET AL, FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS

La terapia de estrógenos más progestinas TEP, aumenta el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria ECC entre mujeres postmenopáusicas generalmente sanas, especialmente durante el primer año de uso de TEP, de acuerdo al análisis de los datos del Women's Health Initiative (WHI). El WHI, un estudio randomizado, controlado con placebo, incluyó 16.608 mujeres postmenopáusicas entre 50-79 años (promedio de edad 63.3 años). Las mujeres fueron aleatoriamente asignadas a terapia con placebo o con 0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados, EEC, más 2.5 mg/día de acetato de medroxi-progesterona, AMP. El objetivo primario fue ECV, definida como infarto fatal y no fatal y muerte debida a ECV. Después de un promedio de seguimiento de 5.2 años (de una duración programada para 8.5 años), las usuarias de TEP tenían un promedio de 24% de aumento en el riesgo para ECV (IC 95%, 1.00-1.54); riesgo ajustado (IC 95%, 0.97-1.60). El más alto riesgo fue después de un año de terapia (RR, 1.81; IC 95%, 1.09-3.01) y disminuyó a 1.45 al año 5 (IC 95%, 0.89-2.59). La TEP usada por 6 años se asoció a una disminución del 30% en el riesgo de ECV (IC 95%, 0.42-1.14). Mayores niveles basales de proteínas de baja densidad, LDL (> 155 mg/dL), se asociaron con un exceso del riesgo (HR, 1.68) de ECV entre las usuarias de TEP. Sin embargo, niveles más altos de proteína C reactiva, otro biomarcador, y otras características clínicas de ECV, no afectan significativamente los riesgos de ECV.

#### Evidencia nivel I

Comentarios. Estos datos de Manson y col. se presentan como los datos finales con relación a la ECV y la TEP del estudio WHI. Los datos no son muy diferentes a los iniciales (WHI Writing Group JAMA 2002), pero agrega algunas luces adicionales sobre el tema. Los datos totales ahora muestran un leve pero significativo riesgo de peligro (HR) de 1.24 (IC 95%, 1.00-1.54), usando estadística nominal y con un intervalo de confianza de 0.97 a 1.60 para monitoría secuencial. Sólo el riesgo de infarto de miocardio (IM) estuvo aumentado, no así la revascularización, angina, CHF, o muerte por ECV. El riesgo es principalmente debido a más eventos vistos en el primer año (daño temprano), con una disminución de la tendencia después, que fue estadísticamente significativa. Estos datos son muy parecidos a los del HERS (Hulley JAMA 1998), un estudio de prevención secundaria. Para muchas mujeres en el WHI, este fue un estudio de prevención en mujeres con

enfermedad coronaria aún si ellas no han tenido un evento cardiovascular. La mayoría de las mujeres en el WHI tenían muchos años de postmenopausia, y nosotros sabemos que la enfermedad coronaria está relacionada con el tiempo de menopausia. (Hu. Arch Intern Med 1999). En este informe, las mujeres que tenían menos de 10 años de postmenopausia tenían un HR de 0.89, mientras las mujeres de 20 o más años de postmenopausia tenían un HR de 1.7. No se suministró el dato entre cada año de exposición. Otro dato recientemente disponible, también confirmó que las mujeres sanas durante los primeros 5 años de menopausia no experimentaron el "daño primario". Aunque la conclusión de este informe de que "este tratamiento no se debe prescribir para la prevención de ECV", es basada en la evidencia, es posible especular que mujeres más jóvenes que no experimentan el "daño temprano", pueden tener una disminución de la tasa de ECV con el tiempo, y puede tener algún tipo de protección con la terapia hormonal. Esto podría estar en concordancia con los datos de estudios observacionales. En el estudio de un subgrupo de casos y controles de biomarcadores, hallazgos positivos significantes en este estudio que las reducciones de glucosa, peso corporal y la circunferencia de la cintura ( $p < 0.05$ ) en el grupo de TEP, aunque la presión sistólica se incrementó. Los datos de los lípidos también fueron consistentes con reporte previo. El único biomarcador que mostró mayor exceso de riesgo para ECV con la TEP fue el nivel basal de LDL (aún la proteína C reactiva no tuvo un aumento significativo del riesgo). Si no es debido al azar, tal vez este más alto LDL significa enfermedad coronaria más silenciosa en esta cohorte con un mayor chance de "daño temprano".

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

Comentario. Este reporte describe los resultados finales del WHI, un estudio de riesgo prevención primaria de ECV y TEP en mujeres postmenopáusicas. Los investigadores concluyen, como lo habían hecho previamente, que la TEP no confiere protección cardíaca, y que la iniciación de TEP puede aumentar el riesgo de ECV entre mujeres postmenopáusicas generalmente sanas (edad promedio 63.3 años), especialmen-

te durante el primer año. Los avances en este nuevo análisis son modestos e incluyen un tiempo adicional de seguimiento de 0.4 años, adjudicación centralizada de eventos cardiovasculares, un análisis de diferentes objetivos cardiovasculares y exámenes más detallados de biomarcadores clínicos y demográficos moduladores de riesgo. El aparentemente ligero aumento en el riesgo de ECV observado en mujeres tomando TEP, es mejor caracterizado en este reporte.

Curiosamente, el aumento del riesgo en mujeres recibiendo TEP se encuentra para IM pero no para revascularización coronaria, angina, o falla cardíaca congestiva, lo que sugiere que el inicio de la TEP, de alguna manera, aumenta el riesgo de trombosis arterial aguda. Este artículo refuerza que la TEP no debe ser iniciada para prevención de enfermedad cardiovascular en mujeres postmenopáusicas. ¿Qué es lo nuevo aquí? El reporte describe, aunque cautelosamente, una tendencia a la disminución del riesgo de ECV en el tiempo, en mujeres recibiendo TEP. Más directamente, sin embargo, es que el único subgrupo en este estudio identificado de tener un aumento del riesgo de ECV con TEP, son mujeres con niveles basales altos de LDL colesterol. No se identificó otra variable que pudiera ser útil para la estratificación del riesgo

coronario en mujeres tratadas con TEP.

Notablemente no hay diferencias del riesgo para ECV con TEP basado en la presencia o no de síntomas vasomotores, uso de aspirina, o estatinas, o niveles basales de proteína C reactiva. ¿Qué pruebas se podrían pensar en futuros estudios que fueran útiles para tal estratificación? Variantes genéticas en los mismos receptores estrogénicos y/o esos genes relacionados con la regulación de las vías tromboticas y fibrinolíticas, son candidatos lógicos. A pesar de las conclusiones establecidas, el estudio actualmente no trata si la TEP debe ser “continuada” en mujeres quienes han estado en tratamiento por algún tiempo, o el papel de la TEP para los tratamientos a corto tiempo de los síntomas menopáusicos. Este informe tampoco trata si la TEP perimenopáusica altera la progresión de arterioesclerosis clínica temprana antes de que se desarrolle totalmente como en mujeres postmenopáusicas más viejas (ver el estudio de Hodis, más adelante).

Michael E. Mendelsohn, MD  
Department of Cardiology  
Tufts-New England Medical Center  
Boston, MA

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Efecto de la TE/TEP sobre la relación riesgo beneficio de IM en mujeres con diabetes mellitus, dependiente de la historia de IM, dosis de TE/TEP y tiempo de terapia

*Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial infarction among women with diabetes: the Northern California Kaiser Permanent Diabetes Registry, 1995-1998. Circulation 2003; 107: 43-48.*

FERRARA A, QUESENBERRY CP, KARTER AJ, NJOROGE CW, JACOBSON AS, SELBY JV.

En mujeres con diabetes mellitus DM, la terapia estrogénica sola o con un progestágeno, disminuye el riesgo de infarto del miocardio IM, en mujeres sin IM reciente, pero aumenta el riesgo de IM en mujeres que han sufrido un IM reciente, de acuerdo a este estudio observacional. Los investigadores analizaron las historias de 24.420 mujeres con DM pero sin un IM reciente (edad promedio 64.9 años) para determinar su riesgo de IM en tres años.

Durante el seguimiento, (promedio 3.04 años), 1.110 mujeres tenían un evento de IM. Después de ajustes para riesgos cardiovasculares, el análisis encontró que los usuarios corrientes de TE/TEP estaban asociados con una significativa disminución del riesgo de IM (RR, 0.84; 95% IC, 0.72-0.98). Cuando se analizó para TEP o TE sola, las usuarias de TEP tenían una significativa reducción de el riesgo de peligro (RP) de 0.77 (95% IC, 0.61-0.97); sin embargo, el riesgo reducido con TE sola no alcanzó significancia estadística (RP, 0.88; 95% IC,

0.73-1.05). Por dosis, las mujeres estaban a significante reducción de riesgo, si ellas tomaban dosis iguales o menores de 0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados, EEC; dosis mayores de 0.625 mg/día de EEC (o su equivalente), no tenían efecto sobre el riesgo de IM. El tiempo de uso de TE/TEP también tenía efecto sobre el riesgo de IM, aunque no alcanza significancia estadística. Las mujeres que usaron TE/TEP por al menos un año tenían una reducción del riesgo de 19% (95% IC, 0.66-1.00), mientras las usuarias corrientes de menos de 1 año tenían un 3% de aumento del riesgo (95% IC, 0.74-1.44). Entre 580 mujeres adicionales con IM reciente (promedio de edad, 69.2 años) el uso corriente de TE/TEP aumentó el RP de otro IM en 78% (95% IC, 1.06-2.98); el riesgo fue mayor entre las usuarias corrientes de TE/TEP de menos de un año (RP, 3.84; 95% IC, 1.60-9.20).

### Evidencia nivel II-2

Comentario. Este es un estudio observacional de 3 años en 24.420 mujeres quienes son miembros del Northern California Kaiser Permanent Medical Care Program. Todas estas mujeres tenían diabetes mellitus. Una característica del grupo fue excluir mujeres muy pobres o muy ricas. Como lo han encontrado otros estudios, este mostró que las mujeres que habían tenido un ataque cardíaco estaban a un mayor riesgo de tener una recurrencia. El mayor riesgo fue en el primer año de la medicación. El riesgo de tener un evento cardíaco coronario fue más bajo en mujeres que estaban tomando corrientemente TEP, pero igual o menos que 0.625 mg/día de estrógenos junto con una progestina. Es de anotar, que hubo muchas diferencias significantes en edad, peso, control de glucosa (reflejado por la hemoglobina glicosilada A1C), duración de la diabetes y consumo de cigarrillo, entre las mujeres con medicación y aquellas que no tomaban medicación.

Este estudio está en contraposición con los hallazgos del Women's Health Initiative, WHI (JAMA 2002). Muy diferente, puesto que este estudio fue randomizado, controlado con placebo, en el cual los dos grupos fueron muy bien apareados. En el presente estudio, más del 50% de los sujetos estuvieron por debajo de 60 años; en el WHI, el promedio de edad fue 64 años. También, todos los sujetos en el presente estudio, tenían diabetes. El presente estudio no se puede interpretar como representante de la población general.

Ruth Freeman, MD  
Professor of Medicine and Obstetrics and  
Gynecology  
Albert Einstein College of Medicine  
Bronx, NY

## 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 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 solo 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 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 4cm.

Si se utiliza reproducción de computador, esta debe llenar los requisitos de puntuación y ortografía de las composiciones actuales 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 sus 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 seleccionada 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 enumeran 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 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; página inicial y final.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

14. Notas técnicas son aquellas comunicaciones que describen de manera completa y detallada una técnica original o la modificación de un procedimiento, que tengan aplicación definitiva en alguna disciplina médica, sin incluir experiencias clínicas. Se deben 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 la revista Colombiana de Menopausia. Se trata de cubrir los temas más interesantes y actualizados de la medicina interna a partir de los 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".