BIBLIOGRAFÍA

1.Archer, DF y cols. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1991; 165(2): 317-322.

2.Somers R y cols. Lancet 1990; 335(1): 569-571.

3. Feldman S y cols. Obstetrics & Gynecology 1993; 81: 968-975.

4.urgan A y col. Am J Obstet Cineol 1993; 169: 1597. 1603.

BARRERAS MEDICAN AL TRATAMIENTO HORMONAL DURANTE EL CLIMATERIO

Jaime Urdinola M.D.*

* Secretario Asociación Colombiana de Menopausia. Santafé de Bogotá

El mundo ha presenciado en las últimas tres décadas grandes adelantos en el manejo de las hormonas sexuales, especialmente en campos en el de la anticoncepción hormonal. En esta situación, así como en le tratamiento de mujeres postmenopáusicas, se trata en general a mujeres sanas mediante el uso de medicamentos .

El tratamiento hormonal del climaterio tiene como objetivo no solamente aliviar los síntomas producto de la falla ovárica que se presenta después de la menopausia, cardiovasculares y la osteoporosis. Estas metas se identifican con el mejoramiento de la calidad de vida.

Pero para hacerle frente a la creciente demanda de mujeres necesitadas del tratamiento hormonal, será necesario eliminar barreras que se oponen a su uso. Algunas de estas tienen origen médico. Llamándose comúnmente barreras médicas.

Sec calcula que para el año 2000, el 10% de 565.7 millones de habitantes que tendrá Latinoamérica serán personas mayores de 50 años, y que un poco más de la mitad de esta cifra corresponderá a mujeres.

Si se acepta la definición de Shelton et al, se puede definir a las barreras médicas como "las prácticas, derivadas al menos de un razonamiento médico, que resultan en un impedimento o en una negativa a brindar el manejo hormonal del climaterio que no pueden justificarse científicamente". Con esto no se busca criticar la práctica médica sino aumentar el acceso a este tipo de tratamiento y mejorar la calidad del servicio ofrecido.

Entre las barreras médicas más comunes que afectan el acceso al tratamiento hormonal tenemos: el temor al cáncer que experimenta no sólo la paciente sino el médico que está prestando el servicio y las contraindicaciones inexistentes e injustificadas. LA necesidad de realizar numerosos exámenes así como las frecuentes consultas de seguimiento.

Las barreras médicas se podrían también clasificar así:

1.Requerimientos
2. Contraindicaciones justificadas
3.Criterios de elegibilidad
4.Dificultades para el acceso al }servicio de salud
5. Manejo de los efectos secundarios

Se puede tomar medidas para reducir las barreras médicas, tales como:

. Crear conciencia entre los miembros que prestan los servicios de salud.

Mejorar la imagen del tratamiento hormonal

Movilizar a la comunidad médica en pro del tratamiento

Promover la opinión que se está tratando preventivamente un problema de salud pública.

Realizar investigaciones que confirmen la bondad y seguridad de los métodos utilizados.

En este sentido es muy importante la participación e los líderes de la opinión médica, el único factor tal vez más importante, ya que está basado en la experiencia y en la real información científica disponible en la actualidad, para adaptarla a las necesidades y situaciones locales con el fin de promover el cambio necesario de actitud.

REFERENCIAS

1.Sennott-Miller L. The health and socioeconomic situation of midlife and older women in Latin America and the Caribbean. En: Midlife and older women in Latin America and Caribbean. Eds: Pan American Health Organization y American Association of Retired Persons. Washington, 1989; 1-125.

2. Shelton J, Angle M, Jacobstein R. Medical barriers to access to family planning. Lancet 1992; 340: 1334.

3.Rivera R. ¿ Qué son barreras médicas para la anticoncepción? Family Health International Document, 1994, Inédito.

RAZONES PARA INDICAR LA ESTROGENOTERAPIA DE REEMPLAZO (ER)

Nestor Osvaldo Siseles, M.D.*

*Profesor Asistente de Ginecología. Universidad de Buenos Aires. Presidente de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCUM). Consultor en Climaterio del Hospital Francés de Buenos Aires, Argentina.

Los síntomas climatéricos derivan de tres componentes principales y de la interacción de los mismos se explica la profusa sintomatología.

1. Factores socio-culturales determinados por el medio ambiente que vive la mujer

2. Factores psicológicos dependientes de la personalidad de cada paciente.

1.Disminución de la actividad ovárica con la consecuente deficiencia hormonal, origen de los síntomas precursores (sofocos o tuforadas, colpitis atrófica) y de síntomas posteriores relacionados con los cambios metabólicos en los órganos terminales afectados.

2.Una de las principales razones para indicar ER son los síntomas vasomotores, principal motivo de consulta en este grupo etario.

El mecanismo responsable de la aparición de estos síntomas no está aún perfectamente establecido, aunque se ha sugerido que factores neuroendocrinológicos relacionados con cambios en las catecolaminas subsecuentes a la disminución estrogénica, pueden estar involucrados en este fenómeno. Hay antecedentes que indican que las hormonas ováricas pueden afectar las catecolaminas en el SNC. Luego de una ooforectomía las concentraciones de dopamina disminuyen y las de norepinefrina aumentan en el hipotálamo.

EN las pacientes menopáusicas todos los sofocos se acompañan de un pico de LH y de un aumento de la temperatura periférica pero no todos los picos de LH corresponden a un sofoco.

Otra de las razones para indicar la ER son las alteraciones en las vías urinarias inferiores de la mujer menopausia. La gama de dolencias urológicas en esta etapa de la vida es muy amplia . Se ha demostrado que el plexo submucoso de la uretra que contribuye a la función de la presión de cierre uretral es también estrógenodependiente.

Las dos razones de mayor importancia que justifican el reemplazo estrogénico son la prevención de la pérdida de masa ósea y la prevención de la enfermedad cardiovascular sobre las cuales haré amplias referencias oportunamente.

Los síntomas relacionados con el SNC como son la depresión, el insomnio, la irritabilidad, etc., son razones que justifican la ER.

La disminución de la lubricación de la vagina por la deficiencia estrogénica conlleva a la dispareunia y ésta a la frigidez. La ER puede revertir este proceso.

¿SE DEBE Y/O PUEDE TRATAR HORMONALMENTE A LA MUJER ANCIANA?

Bernardo Moreno, M.D.*

*Coordinador Sección Endocrinología, Ginecología , Obstetricia y Reproducción Humana.

Resumen

De acuerdo con las revistas de la literatura americana y europea no se puede dar un "Si o un No" rotundo a esta pregunta. Todo depende de la situación individual de cada paciente con respecto a su edad, tipo de vida que ha llevado y de los factores de riesgo para Osteoporosis y Enfermedad Cardiovascular, que tenga ella en ese momento. Por eso es mejor dar una serie de recomendaciones que de acuerdo a cada caso, se podría tener en cuenta individualmente para cada paciente y daría elementos de juicio al médico para poder aplicarlas.

- Si la paciente es usuaria de estrógenos de larga data y llega así a la senectud, no los debe descontinuar, porque podría perder masa ósea y por ende el efecto protector sobre el riesgo de fractura.

- Después de los 75 años de edad, prácticamente la densidad de la masa ósea remanente es más dependiente de la edad que de los estrógenos y por eso no tendría objeto iniciarlos a esa edad.

- La paciente mayor de 75 años se beneficiaría mejor con el uso del Calcio y la Vitamina D, ya que se ha visto que a esa edad la ingesta y absorción del calcio es menor lo mismo que la exposición al sol. Esta medida corregiría el hiperparatiroidismo secundario que se presenta en esta edad, al disminuir los valores séricos de PTH.

Las paciente menores de 75 años parecen que se benefician de la THS.

Tener en cuenta el Riesgo/Beneficio de Enfermedad Cardiovascular y las modificaciones del perfil Lipídico que pueda hacer en ese momento.

- La edad por sí sola no debe ser un factor determinante para iniciar o continuar una THS. Lo importante son todos los demás factores que estén alrededor de esa edad.

- Para el tratamiento y prevención de la Osteoporosis tener siempre en cuenta todos los factores de riesgo como raza blanca, historia familiar de osteoporosis, fenotipo pequeño y delgado, dieta deficiente en Calcio, excesiva ingesta de café, alcohol, proteínas, tabaquismo, inactividad, corticoterapia, hiperteroidismo, hiperprolactinemia, anticonvulsivantes, antiácidos, extractos de tiroides.

Summary

According with american and european medical literature review, it is not posible at the present to say definitively "YES or "NO" as an aswer to that question.

Everything depends on the age's patient, life's style and the factors for osteoporosis as well as for cardiovascular disease, that she has at the moment of the interview. There are a list of advices that the physicians can take into account to prescribe the best treatment to every patient.

- If the patient is taking estrogens replacement therapy (ERT) since many years ago and she is growing old, the therapy must not be interrupted, because she could lose bone mass and the protection on the fracture risk.

- After 75 years old the remain bone mass estrogen-dependent is very scanty and is more age-dependent, so the re is not benefit to start ERT at that age specially in never estrogens users.

- The 75 years old patient would benefit much better of calcium and vitamin D estrogen because the calcium intake and its intestinal absortion is less in the elderly and they have less sun exposure. That therapy would improve the secondary hyperparathyroidism because the serum PTH get normal levels.

- The patients les than 75 years old with osteoporosis it would probably benefit with ert .

- Taking into account the ERT on the Risk/Benefit Equation of the cardiovascular disease and the lipid prolife changes as the outcome of the therapy.

- The patient's age a sigle factor should not be the only condition to start to continue the ERT. The important thing is the group of related factors sur rounding that age.

Antes de iniciar la discusión sobre la pregunta formulada en el encabezamiento, se debe tratar de definir ¿qué se entiende por una "mujer anciana" dentro del contexto de la menopausia? Ninguno de los estudios revisados con relación al tema define explícitamente una edad exacta para hablar de mujeres ancianas, sin embargo se acuerdo a los rangos de edad que ellos manejan, se puede intuir que se trata de mujeres mayores de 65 años. Por otra parte si se tiene en cuenta la expectativa de vida para Colombia para el periodo 1995-2000 de 65.9 años para el hombre y de 70.4 años para la mujer, siendo actualmente de 68 años para los países en vía de desarrollo y de 75 años para los desarrollados, se podría dejar esa edad como parte de la definición.

Por otra parte, surge otra serie de interrogantes con respecto al tratamiento hormonal en la mujer anciana, que serán desarrollados a través de esta discusión y son: ¿Hasta qué edad debe tomar una Terapia Hormonal de Suplencia (THS) la mujer que ha iniciado su tratamiento en forma temprana en la menopausia? Si la terapia estrogénica no pierde su valor protector en la mujer anciana, no deberían todas las mujeres ancianas en riesgo de osteoporosis y sin ninguna contraindicación recibir estrógenos para reducir el riesgo de fracturas? Se debería iniciar THS para reducir pérdida ósea en la mujer anciana que nunca ha recibido terapia estrogénica?

¿Cuáles serían los riesgos y beneficios de comenzar ThS después de los 65 años de edad?

Para la THS en la mujer post.menopáusica existen 2 indicaciones esenciales: Tratamiento de los síntomas de deficiencia estrogénica y prevención de complicaciones a largo plazo como son la Osteoporosis y la Enfermedad Cardiovascular. Con respecto a la primera indicación, como sería los síntomas derivados de la atrofia del tracto genital inferior (vaginitis, disuria, incontinencia, síndrome uretral, etc), no existe duda que el paciente se beneficiaria de la terapia estrogénica independiente de la edad.

La segunda indicación es realmente el tema de controversia a tratar de prevenir 2 procesaos patológicos completamente diferentes entre sí pero que pueden presentarse en una misma persona. Para efectos de prevención y tratamiento se debe mirar todo como una Unidad, pues el médico no está tratando osteoporosis, infartos, arteriosclerosis, sino Pacientes.

Idealmente la mujer que inicia THS temprano en la menopausia, la debe continuar de por vida, si se quiere obtener un efecto máximo sobre la masa ósea. Por otra parte hay que tener en cuenta que cuando la terapia de reemplazo es suspendida, la velocidad de pérdida ósea vuelve a ser similar a la que ocurre después de una ooforectomía total. Notelovitz en su artículo de revisión de Osteoporosis, afirma que cuando no es posible iniciar una terapia temprana en la menopausia, nunca es demasiado tarde para hacerlo en la senectud. Estudios como los de Lindsay y Chistiansen, han demostrado un

efecto positivo en la densidad ósea cuando se ha n utilizado los estrógenos solos o combinación con prostágeneos respectivamente después de los 65 años de edad. Christiansen y Iris, utilizando una combinación de 17 Betaestradiol y Acetato de Norotisterona demostraron un aumento de un 12% en la densidad ósea de la columna después de 2 años de tratamiento en pacientes mayores de 65 años.

Quigley en un estudio prospectivo de 397 mujeres sanas post-menopáusicas entre los 51 y 80 años de edad que recibieron terapia estrogénica durante un período de 3 años, demostró una reducción en una tercera parte de la pérdida ósea estadísticamente significante en todos los grupos de edad, en comparación a un grupo encontró una pérdida ósea uniforme y acelerada de un 2.5% año en el grupo entre los 56 y 70 años de edad, mientras que en los grupos de edad de 51 a 55 años y mayores de 70 años, la tasa de pérdida ósea fue menos significante. Las usuarias corrientes de estrógenos mayores de 65 años mostraron una protección continua de la pérdida ósea en la medida que continuaron con la terapia. En contraste las usuarias previas de estrógenos que no decidieron abandonar el tratamiento después de los 65 años de edad, tuvieron una pérdida ósea más acelerada que las mujeres de edad similar no usuarias de estrógenos, 2.6% año vs. 1.4% año respectivamente en 5 años de seguimiento. Por esta razón el autor de este artículo recomienda que para prevenir una pérdida ósea acelerada en la mujer postmenopáusica se debe recomendar una THS temprana y continua de por vida.

Queda otro interrogante sobre iniciar una THS en la mujer de más de 65 años que nunca ha recibido estrógenos. En el estudio de Quigley las no usuarias previas de estrógenos mayores de 65 años que decidieron iniciar THS tuvieron una pérdida ósea del 0.4 % año en comparación con 1.4% año en un grupo control de la misma edad y no usuaria de estrógenos. Cuando se analizaron los grupos de edad de 61-70 años y 71-80 años del 0.7% año y 2.6% respectivamente en el primer grupo, la cual fue significativa, mientras el grupo de mayor edad (71-80 años) el porcentaje de pérdida ósea fue del 0-9 y 1% año respectivamente entre usuarias y no usuarias de estrógenos. De estos hallazgos se concluye que le beneficio de la THS en mujeres que nunca han utilizado estrógenos , sería hasta los 70 años de edad y esto parece indicar que la pérdida ósea estrógeno-dependiente está casi completa hacia los 70 años. Las pérdidas óseas posteriores que se producen a una tasa más lenta parecen ser dependientes de la edad. Nordin en su estudio de 465 mujeres post-menopáusicas confirma esta última observación . Felson en su trabajo efectuado en pacientes post-menopáusicas del grupo Framingham, comparó grupos de edad menores y mayores de 75 años de edad que hubiesen recibido terapia estrogénica por más de 7 años y aquellas que nunca recibieron THS; el grupo menor de 75 años tuvo una densidad mineral ósea significativamente más alta que el grupo no usuario de estrógenos, mientras que el grupo mayor de 75 años usuario de estrógenos no mostró mayor diferencias al compararlo con el grupo no usuario. Es posible que en mujeres mayores de 75 u 80 años el efecto protector de los estrógenos sea insignificante, posiblemente debido a que en esa edad la pérdida ósea sea debida a este factor más que a la falta de estrógenos.

Además del papel protector de los estrógenos sobre la masa ósea también juega un papel importante en el tratamiento de la osteoporosis clásica ya establecida, en donde se ha observado un aumento de la masa ósea y donde el resultado más importante es la prevención de la fractura recurrente. Inclusive se ha observado una buena respuesta esquelética en población anciana de acuerdo con los resultados de Lindsay. Adicionalmente a este punto, Lukin encontró en un grupo de 75 pacientes con osteoporosis establecida que recibieron tratamiento con estradiol transdérmico durante 1 año, que la tasa de cambio en la densidad mineral ósea de la columna lumbar en pacientes mayores de 65 años fue de 5.3 5 año comparado con un 4.4% año en pacientes menores de 65 años, demostrando que la ganancia en masa ósea con estrógenos no disminuyo entre la población más anciana.

Aunque el umbral óptimo de masa ósea para iniciar tratamiento no ha establecido el tratamiento con estrógenos debe ser debidamente considerado al menos hasta la edad de los 75 años, en mujeres cuyos valores de densidad ósea se encuentren 1SD o más por debajo del promedio normal ajustado para la edad. No existe hasta el momento una evidencia convincente que los estrógenos beneficien a las mujeres mayores de 75 años. Es importante tener en cuenta que para prevenir fracturas en la senectud se debe dar tratamiento temprano en la menopausia y continuarlo de por vida. Una THS iniciada en los primeros años de la menopausia y que durante sólo 5-10 años, es improbable que preserve la densidad ósea o prevenga fracturas en la senectud . En un par de estudios en pacientes recibiendo estrógenos, se observo una reducción en el riesgo de fracturas de la cabeza del fémur de 42 y 56% respectivamente; mientras que esta disminución del riesgo fue solamente del 10 y 26% respectivamente en mujeres que había sido usuarias de estrógenos. En otro estudio en mujeres con un promedio de edad de 72 años, el tratamiento estrogénico se asocio con una reducción en el riesgo de fractura de cadera en un 58%. Cuando estas mujeres llegaron a los 79 años y que supuestamente habían tomado estrógenos por más tiempo, no se observo una disminución en el riesgo de fractura de la cadera. Igualmente en pacientes entre los 65 y 74 años de edad que habían sido usuarias de estrógenos, se encontró una reducción de un 63% en el riesgo de fractura de cadera y en las mujeres mayores de 75 años, esa reducción fue solamente del 18%.

En mujeres que reciben THS por largo tiempo, la densidad ósea de los 80 años puede haber disminuido un 10% desde la menopausia, esto comparado con una disminución del 30% en mujeres sin ningún tratamiento. Esta mejoría en la densidad ósea es probable que reduzca el riesgo de fractura en 2/3, pero teniendo que tomar THS por el resto de la vida.

Si el tratamiento estrogénico se comienza en la mujer anciana con osteoporosis por ejemplo en mujeres de 70 años, la densidad ósea se puede incrementar en un 10% en 2 años y luego viene una fase de pérdida ósea lenta de 1-0.5% año. En la mujer de 80 años que recibe estrógenos, la densidad

ósea se reduce cerca de un 19% con relación a los niveles de menopausia y es comparable a una reducción de la densidad ósea del 30% en mujeres que nunca han sido tratadas. Ese cambio de la densidad ósea reduce el riesgo de fractura en una tercera parte. Si una mujer r decide no tomar THS preventiva en la menopausia, esta decisión puede ser reconsiderada más tarde en la vida.

Así como la osteoporosis y sus secuelas se han convertido en un problema de salud, lo mismo que se puede decir de la enfermedad cardiovascular. La causa más común de muerte en la mujer post-menopáusica es el ataque cardíaco. Después de los 65 años de edad, por cada 5 mujeres americanas que mueren, 3 suceden por Enfermedad Cardiovascular y un poco menos de 1, por cáncer y la suma de otras causas. Muchos médicos se han sorprendido al descubrir que el tratamiento hormonal que ellos siempre habían prohibido en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular, ahora esta siendo recomendado para mejorar esta situación.

En la revisión de 12 estudios retrospectivos en los cuales se describen los resultados en 1.874 pacientes, se encontró una reducción de un 25% en el riesgo de enfermedad coronaria, en pacientes post-menopáusicas usuarias de estrógenos. Por otra parte basados en 10 estudios prospectivos que recopilaron un poco más de 80.000 mujeres, se encontró una reducción de un 20% para enfermedad coronaria y de un 15% para accidente cerebrovascular. Sin embargo, una recopilación de estudios hecha en Centros Epidemiológicos en los USA, estiman que la reducción en el riesgo de enfermedad coronaria puede ser de 45 a 0% en usuarios de estrógenos. Se ha observado que dentro de los 6 primeros meses de haber cesado la menstruación se produce un incremento en un 6% del colesterol total, se un 11% del LDL, de un 9% de los triglicéridos y una disminución gradual de la HDL. Con excepción de los triglicéridos, este perfil aterogénico puede ser revertido por la THS. Los cambios en los lípidos y lipoproteínas se han observado después de 6 meses de tratamiento con THS percutánea. Con THS oral los cambios han ocurrido casi inmediatamente.

Aunque la mayoría de las muertes por infarto agudo del miocardio ocurren entre los 70 y 79 años y 80 y 89 años de edad. Un grado sustancial de protección de muerte por esa causa se ha observado en las pacientes usuarias de estrógenos en esos grupos de edad.

La THS no parece aumentar la incidencia de hipertensión o gravar los 60 y 64 años, tuvieron una presión diastólica significativamente más baja que las no usuarias.

En mujeres con un promedio de edad de 65 años, un estudio retrospectivo no reveló un aumento del riesgo de trombosis atribuible a la THS. A pesar de todos estos estudios hay que continuar haciendo trabajos doble-ciego y control-placebo prospectivos para determinar el beneficio real de la THS en pacientes ancianas. Finalmente es imposible considerar el papel de los estrógenos aislado del contexto de otros factores de riesgo o de beneficio. No se le puede cargar toda la responsabilidad benéfica a la THS, pues existen otros factores como el ejercicio, la dieta, el hábito de fumar, alcohol, etc. Que definitivamente pueden contribuir a multiplicar los beneficios de la THS u opacarla completamente. Entre más podamos modificar la Educación Riesgo / beneficio de la THS a favor de los buenos resultados, los riesgos existentes de Cáncer de endometrio y Mama, serán minimizados, si se tiene en cuenta que la mortalidad ajustada a la edad por enfermedad Isquémica Cardiaca, es 4 veces la mortalidad combinada de cánceres de endometrio y mama.

BIBLIOGRAFÍA

1.Hurtado H. "Perfil Epidemiológico de la mujer menopáusica". Segundo Simposio Nacional sobre Menopausia, Santiago de Cali, mayo 7-9, 1993; 10.

2.Jacobs H.S., Loeffler F.E. "Psmenopausal hormone replacement therapy" BMJ, 1992; 305: 1403.

3.Hilton P., Stanton SL. "The use of intravaginal estrogen cream in genuine stress incontinence. BR. J. Obstet. Gynecol. 1983; 90: 940.

4.Lauritzen C. "The female climateric syndrome", significance problems and treatment. Act Obstet Gynecol Scand, supp 51. 1976.

5.Christiansen C., Chistiansen MS., Tranbol I. "Bone mass in pstmenopausal women after withdrawal of oestrogens/gestagen replacement therapy. Lancet 1981; 1: 459.

6. Lindsay R., Hart DM, MacLean A.-, Clark AC, Kraszewski A. "Bone response to termination of oestrogen treatment". Lancet, 1978; 1: 1325.

7.Notelovitz M. "Osteoporosis : screening, prevention, and management" Fertil Steril, 1993; 59:707.

8. Lindsay R., Tohme JF. "Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporisis" Obstet Gynecol, 1990; 76: 290.

9.Christiansen C., Riis BJ. "17 Beta-estradiol and continuous norethisterone: a unique treatment for established osteoporosis in elderly women". J. Clin. Endocrinol Metab, 1990; 71: 836.

10. Quigley ME., Martin PL., Burnier AM., Brooks P. "Estrogen Therapy arrests boen in elderly women" Am. J. Obstet, Gynecol. 1987; 156: 1516.

11. Nordin BEC., Need AG., Chatterton B., Horowitz M., Morris H, "The relative contributions of age and years since menopause to postmenopausal bone loos" J. Clin Endocrinol Metab., 1990; 70:83.

12. Felson D., Zhang Y., Hannan MT., Kiel D., Wilson P. "The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women" N.Engl. J. Med., 1993; 329: 1141.

13.Lufkin E., Wahner H., O'Fallon W., Hodgson S., Kotowicz M. "Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen" Ann Intern Med., 1992; 117: 1.

14.Riggs BL., Melton LJ. "The prevention and treatment of osteoporosis" N. Engl. J. Med., 1992; 327: 620.

15.Kiel DP., Felson DT., Anderson JJ., Wilson PWF., Moskowitz MA. "Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women: The Framingham Study. N. Engl. J. Med., 1987; 317: 1169.

16.Weiss NS., Ure CL., Ballard JH., Williams AR., Daling JR. "Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen" N. Engl. J. Med., 1980; 303:1195.

17.Paganini-Hill A., Ross RK., Gerkins VR., Henderson BE., Arthur M. "The menopausal estrogen therapy and hip fractures. Ann Intern Med., 1981; 95: 28.

18.Paganini-Hill A., Chao A., Ross RK., Henderson BE. "Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: The Leisure World study. Epidemiology, 1991; 2: 16.

19.Ettinger B., Grady D. "The waning effet of postmenopausal estrogen therapy on osteoporosis N. Engl. J. Med., 1993; 329:1192.

20. Bush TL. "The epidemiology of cardiovascular disease in older persons. Ageing, 1991; 3:3.

21.Jensen J., Riis BJ., Strom B., Nilas L., Christiansen C. "Long –term effects of percutaneous estrogens and oral progesterone on serum lipoproteins in postmenopausal women" Am J Obstet Gynecol., 1987; 156:66.

22.Henderson BE., Ross RK., Paganini-Hill"Am.J. Obstet. Gynecol. 1986; 154: 1181.

23.Hazzard W. "Estrogen replacement and cardiovascular disease: Serum lipids blood pressure effects" Am. J. Obstet. Gynecol. 1989; 161: 1847.

24. Barret-Connor E., Brown V., Turner J. "Heart disease risk factors and hormone use postmenopausal women. JAMA 1979; 241: 2167.

25.Devor M., Barret- CONNOR E., Renvall M., Feigal D., Ramsdell J. "Estrogen Replacement Therapy and the Risk of Venous Thombosis" JAMA, 1992; 92: 275.

26. Henderson B., Paganini-Hill A., Ross RK. "Estrogen replacement therapy protection from acute myocardial infraction" Am.j. Obstet. Gynecol., 1988; 159:312.

EFECTOS SECUNDARIOS DE LA TERAPIA HORMONAL EN LA POSMENOPAUSIA, Y SU MANEJO

Fabio Sánchez, M.D.*

* Profesor Titular y Ad-honoren de Ginecología. Universidad de Antioquia. Medellín.

La terapia de sustitución hormonal durante la menopausia tiene efectos benéficos no sólo a nivel del bienestar físico, sino también en el área sicológica y en su desempeño laboral y social, sin embargo este reemplazo hormonal puede producir efectos secundarios con el fin de prevenirlos o cuando se presenten darles un manejo adecuado.

Efectos a corto plazo

Las complicaciones más frecuentes a corto plazo son los trastornos menstruales y la mastodinia.

Trastornos menstruales. En ocasiones las pacientes consultan desde los primeros ciclos por la presencia de metrorragias y pintas intermenstruales asociadas o no a patología uterina. Con la ingesta de estrógenos se ha demostrado por ultrasonografía aumento del volumen uterino que pasa de 24,2 +-6.3 cm3 a 47,1+-8.2cm3 incremento del 100% y disminución en el índice de resistencia periférica a nivel de las arterias uterinas medido por el pulso de la arteria uterina que pasa de 3.11 a 0.93 en mujeres en menopausia hormonal, como si existiera una relación directa entre el crecimiento del útero y la disminución de la resistencia periférica.

Este mayor flujo sanguíneo se puede asociar a procesos hemorrágicos, especialmente si existe patología uterina asociada tal como miohipertrofia, miomas de localización intramural o submocosos y adenomiosis, en cuyo caso la conducta más adecuada para resolver este problema sería un su orden:

1- Suspender la medicación con los efectos secundarios que ello produce a corto y largo plazo, 2- Tolerar la hemorragia vaginal en el caso de que sea de baja intensidad y luego de descartar el carcinoma de endometrio por medio de una biopsia, y 3- Preferiblemente la histerectomía, conductas que deben ser tomadas con la paciente, previa y adecuada información por parte del médico.

En algunas oportunidades se diagnostica atrofia endometrial valorada por ecografía y complementada por biopsia de endometrio, en cuyo caso se suministraría una mayor concentración de estrógenos y se suspendería por unos días la administración de progestágenos; o se puede considerar la posibilidad de la ablación endometrial.

Cuando se diagnostica, por biopsia de endometrio, hiperplasia endometrial sen antipias se debe administrar una

mayor concentración de progestágenos y por un tiempo mayor a los 14 días por ciclo. Si hay atipias o Ca. de endometrio se debe practicar anexo histerectomía antes de continuar la terapia hormonal, la cual tiene más efectos benéficos que perjudiciales.

Mastodinia. La terapia hormonal puede desencadenar mastodinia que va de leve a severa e incapacitante, con aumento subjetivo y objetivo del volumen de la glándula mamaria. En ocasiones se acentúa el síndrome de Tietze, y la neuritis de los nervios intercostales que son los diagnósticos diferenciales para descartar.

La mastodinia de mejora con la ingesta de drogas depaminérgicas, principalmente bromoergocriptina y de progestágenos de familia de los noresteroides como es la noretisterona. Para la neuritis de intercostales es común utilizar tiamina 300 mg día y 150 mg de vitamina B6, durante un período de 2 a 3 meses, en tanto para el síndrome de Tietze se prescriben analgésicos, infiltraciones, ultrasonido y aún la calcitonina.

Efectos a largo plazo

Carcinoma de endometrio. Fue una de las mayores complicaciones que se describieron con la terapia de sustitución a mediados de los años 70, en mujeres con presencia de útero a quienes se les administraban estrógenos por más de 5 años sin progestágenos complementarios, presentaban riesgos relativos de sufrir la enfermedad que ascendían de 4 a 8 veces, riesgo que dependía de la duración y de la dosis de los estrógenos.

Aunque el Ca. De endometrio inducido por estrógenos es muy poco agresivo por ser diagnosticado en estadios iniciales, ser de bajo grado de malignidad y tener menor invasión miometrial, son de menor pronóstico a diferencia de los que se presentan en mujeres que no utilizan terapia estrogénica aunque puede ser impredecible su evolución.

Este riesgo de evita mediante la administración cíclica durante un mínimo de 14 días, o continúa con progestágenos con los cuales se llega a un riesgo relativo de 1.0.

La incidencia de Ca endometrial en USA para 1972 es el siguiente:

Años	Frecuencia
25-40	1: 25.000
40-50	1: 2.500
50-60	1: 1.500
>60	1: 1.100
Estrógenos	1: 100-250
NSW Cancer Registry, 1972	

Este mayor aumento en el riesgo relativo de Ca endometrio por encima de los 40 años de edad se le ha atribuido a la mayor incidencia de ciclos anovulatorios, efecto que se agrava con la terapia hormonal estrogénica no complementada con progestágenos durante la menopausia, además de dependiente de la dosis, tiempo y la concentración de estrógenos administrados.

Los progestágenos ejercen un efecto benéfico cuando se administra conjuntamente con los estrógenos disminuyendo el riesgo de carcinoma de endometrio por varios mecanismos: 1. Transforma el estradiol en estrona al aumentar la síntesis de receptores por estradiol a nivel del endometrio, y 3. Disminuye la hiperplasia e hipertrofia de las células endometriales.

Carcinoma de Mama. Muchas discuciones se tejen con respecto a esta patología y la terapia hormonal. Se calcula que en USA el 10% de las mujeres desarrollan cáncer de mama durante su vida y que la incidencia se eleva desde 27/100.000 de los 30 a 34 años a 423/100.000; de los 65 a 74 años, 15,66 veces más, independiente de la terapia hormonal.

La mortalidad anual calculada en mujeres entre 65 a 74 años es de 102 /100.000 en tanto que usuarias de estrógenos se incrementaría en 39 en 100.000, lo que equivale a un riesgo relativo de 1.39. En un estudio de meta-análisis en 50 publicaciones entre 1970 a 1991 el riesgo relativo (rr) osciló entre 1.06 para todos los artículos, 1.01 para casos y controles y 1.16 para cohortes.

Otro meta-análisis habla de un rr de 1,3 y refiere el estudio de enfermeras en USA de 1,11. Algunos investigadores como Gambrell considera que los estrógenos llegan aún a tener un efecto protector sobre la incidencia de Ca. De mama.

Con respecto a los progestágneos no hay evidencia que pueda ejercer un efecto protector sobre la incidencia del Ca. De mama.

Arterioesclerosis e Hipertensión Arterial: Con la administración de estrógenos sintéticos en los anticonceptivos orales, se han informado frecuentemente la presencia de múltiples complicaciones en el aparato cardiovascular tales como la hipertensión arterial y fenómenos tromboembolicos a dosis tan bajas como 10 a 20 ug de etinilestradiol, como consecuencia de la mayor síntesis de proteínas hepáticastales como el sustrato de denina que posteriormente dará origen a la angiotensina II, potente vasoconstricor que induce a la enfermedad hipertensiva y a los diferentes factores de coagulación, fenómeno que agrava la enfermedad tromboembólica.

Debido a que el etinilestradiol es un compuesto muy estable y más resistente que la degradación del estradiol endógeno, pero con la misma afinidad de los receptores en los órganos diana tal como órganos sexuales, hígado, hueso y cerebro. Como consecuencia se necesitan pequeñas dosis para ocupar los receptores y obtener así la máxima respuesta.

Este fenómeno que es ventajoso para los antisépticos orales no lo es para la terapia de sustitución hormonal pues es mayor el riesgo al alterar los factores de coagulación y la hipertensión como también la enfermedad hepática, cálculos biliares y Ca. De endometrio.

Por el contrario los estrógenos naturales y los conjugados son menos potentes que los estrógenos sintéticos, además de las dosis utilizadas aumentan discretamente el sustrato de renina, no modifican los factores de coagulación y por lo tanto no aumentan el riesgo de enfermedad tromboembólica.

Potencial relativa de los Estrógenos endógenos	
Estradiol	100
Estrona	10
Estriol	1-5
16 a hidroxi estrona	5
2 hidroxi estrona	1
Sulfato de estrona	0.5

La terapia hormonal con estrógenos naturales y conjugados y a las dosis recomendadas ejerce un efecto protector sobre la enfermedad hipertensiva con un rr de 0.5.

Este efecto protector es el resultado de que actúa en varios niveles: 1- A nivel vascular produce vasodilatación por aumento en la síntesis de prostaciclinas, óxido nítrico y por su efecto calcio antagonista. 2- A nivel hematológico disminuye la síntesis del tromboxano a nivel de las plaquetas y por lo cual disminuye la adhesividad plaquetaria. 3-A nivel de los lípidos aumenta la síntesis de HDL, y eleva los triglicéridos, efecto deletéreo que se entrola con la ingesta de la 17 hidroxi progesterona, efecto que potencia la acción protectora de la terapia de sustitución hormonal. 4- Y aunque se describen efectos negativos por su papel a nivel hepático sobre la síntesis de sustrato de renina, este efecto sólo se produce cuando se administran dosis elevadas de estrógenos por vía oral, no recomendadas en la terapia de sustitución hormonal.

Además hay evidencia del efecto protector que ejercen los estrógenos exógenos en mujeres que ya han sufrido enfermedad cardiovascular, efecto que es mayor que el que se presenta en mujeres sanas. En pacientes con diagnóstico angiográfico de enfermedad cardiovascular, el riesgo de enfermedad recurrente se redujo a 84%.

Los progestáneos ejercen un efecto benéfico sobre la enfermedad cardiovascular debido a que disminuyen la hipertrigliceridemis inducida por los estrógenos.

BIBLIOGRAFÍA

1.Piriionen, JP Vuento, Mil Makinen JL, Salmni, TA. Long term effects of hormone replacement therapy on the uterus and uterine circulation Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 168: 620-623.

2.Creasman, WT. Estrogen replacement therapy: is previously treated cancer a contraindication? Obstet. Gynecol. 1991; 77: 308-310.

3.Harlap, S. The benefits risks of hormone replacement therapy. An epidemiologic Am. J. Obstet. Gynecol. 1992; 166: 1986-1992.

4.Sillero-Arenas M., Delgado-R, M., Rodríguez –C, et al. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta análisis. Obstet Gynecol 1992; 79: 286-294.

5.Grady, D. Rubin, S. Pettitti, D. et al. Hormone Therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women Ann. Int. Medic. 1992; 117: 1016-1037.

6.Henderson, BE. Ross, RK. Lobo, RA et al. Re-evaluating the role of progestogen therapy after the menopause. Fertil Steril. 1988; 49(S): 9S 15S.

7.Nabulsi, AA. Folsom, AR, White, A et al. Association of hormone replacement therapy with various cardiocascular risk factors in postmenopausal women. N. Engl. J. Medic. 1993; 328: 1069.

8.Wren, BG. Oestrogen replacement therapy. The management J. Austral 1985; 142 S: S2-S14.

9. Sullivan, J}M. Bander, ZR. Hughes, JP et al. Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. Arch Int Medic. 1990; 150: 2557-2562.

COMO CONSEGUIR EL EMBARAZO EN MUJERES CON FALLA OVARICA. EXPERIENCIA Y RESULTADOS

Claudia Borrero, M.D.*

*Directora del Programa de Fertilización asistida por la Unidad de Fertilidad de la Clínica Country. Santafé de Bogotá.

La falla ovárica prematura ocurre en aproximadamente el 1% de la mujeres y se define como el cese de la función ovárica antes de los 40 años.

Muchas han sido las posibles etiologías de la falla ovárica, tales como: causas inmunilógicas, infecciosas, etc.

Hasta hace poco, con el fin de lograr embarazo el único posible tratamiento era la inducción de ovulación con altas dosis de gonadotropina menopáusica humana, incluyendo en algunos protocolos, dosis altas de corticoides. Sin embargo, las tasas de embarazo reportadas no alcanzaban el 5%.

El primer embarazo con donaciones de ovocitos fue reportado por Lutjen y colaboradores en 1984. Desde entonces, se han ampliado las indicaciones para el tratamiento con donación de ovocitos: cese de la función ovárica, pobres respondedoras, pobre calidad de ovocitos, portadoras de defectos genéticos letales.

Desde el primer reporte de Lutjen, la mayoría de los investigadores reportan tasas de embarazo del 25-45%, con donación de ovocitos y fertilización in vitro. Desde el primer momento, llamó la atención las elevadas tasas de embarazo, cuando fueron comparadas con la fertilización in vitro convencional.

En 1988, Asch y col reportaron los primeros casos de embarazo con la técnica de GIFT y donación de ovocitos. Igualmente Yovich y col recomendó la técnica del PROST (Transferencia por pronúcleos a la trompa de Falopio), debido a que en esa época, la vía tubárica ofrecía mejores tasas de embarazo.

Las pacientes aceptadas en el programa de donación de ovocitos son estudiadas en un ciclo previo al ciclo de tratamiento con el fin de descartar posible patología endometrial, la cual podría alterar el resultado. Durante este ciclo evaluatorio, se examina la respuesta endometrial a una dosis ascendente de estrógenos, ya que cada paciente responde de forma diferente a una misma dosis estrogénica.

Tanto la donante, como la receptora, son estudiadas de acuerdo con las sugerencias de la sociedad americana de fertilidad.

Durante el ciclo de donación, las receptoras reciben la dosis estrogénicas adecuadas en previos ciclos, y sincronizadas según las respuesta de la donante. Se administra progesterona natural a partir del día de la recuperación transvaginal de los ovocitos. De lograrse el embarazo, la suplencia se sostiene hasta el día 60 de la transferencia embrionaria.

Resultados

En el presente trabajo comparamos los resultados de nuestro programa de fertilización in-vitro convencional y la donación de ovocitos.

Desde enero de 1993 a septiembre de 1994, se realizaron 233 ciclos de fertilización asistida, de los cuales 25 fueron donación de ovocitos (10.7%).

Resultados-ciclos de Fiv-Et

		%A	%B	%C
A-Ciclos iniciados	208			
B-Ciclos aspirados	199	98%		
C-Ciclos transferidos	166	79.8	83.4%	
D- Embarazo clínico	36	17.3	18.1	21.6
E- Bebe en casa	33	15.8	16.5	19.9

Resultados-ciclos de Fiv-Et con donación de ovocitos

		%A	%B	%C
A-Ciclos iniciados	27			
B-Ciclos aspirados	25	92.5%		
C-Ciclos transferidos	25	92.5%	100%	
D- Embarazo clínico	12	44.4%	48%	48%
E- Bebe en casa	10	37%	40%	48%

Conclusiones: La donación de ovocitos es definitivamente una técnica muy efectiva en la consecución de embarazo, en pacientes con falla ovárica prematura, pobres respondedoras o portadoras de enfermedades genéticas letales.

Llama la atención las altísimas tasa de embarazo, en estas pacientes, cuando fueron comparadas con la fertilización in vitro convencional. Existirían varias razones para explicar este fenómeno: ciclos más seleccionados, endometrios mejor preparados, mejor calidad embrionaria.

REFERENCIAS

1.Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF, Incidence of prematuire ovariam failure. Obstet. Gynecol. 1986; 67:4.

2. Blumenfeld Z, Halachmi S, Peretz BA, Shmuel Z, Golan D, Makler A, Brandes JM. Premature ovarian failure the prognostic application of autoimmunity on conception after ovulation induction. Fertil Steril 1993;59:750.

3. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. Nature 1984; 307:174.

4.Check JH, Askari HA, Fisher CH Vanaman. The use of a shared donor cocyte program to evaluate the effect of uterine senescence. Fertil Steril 1994; 61: 252.

5.Meldrum DR. Female reproductive aging-ovarian uterine factors. Fertil Steril 1993, 59.1.

6.Asch RH, Balmaceda JP, Ord T, Borrero C, Cefalu E, Gastaldi C, Rojas F. Oocyte donation and gamete intrafallopian transfer in premature ovarian failure. Fertil Steril 1988; 49:263.

7.Yovich JL, Blackledge DG, Richardson PA, Matson PL, Turner SR, Draper R. Pregnancy following pronuclear stage tubal tranfer. Fertil Steril 1987;48:851.

RAZONES PARA INDICAR LA ESTROGENOTERAPIA DE REEMPLAZO (ER)

Nestor Osvaldo Siseles, M.D.*

*Profesor Asistente de Ginecología. Universidad de Buenos Aires. Presidente de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCUM). Consultor en Climaterio del Hospital Francés de Buenos Aires, Argentina.

Los síntomas climatéricos derivan de tres componentes principales y de la interacción de los mismos se explica la profusa sintomatología.

1. Factores socio-culturales determinados por el medio ambiente que vive la mujer

2. Factores psicológicos dependientes de la personalidad de cada paciente.

1.Disminución de la actividad ovárica con la consecuente deficiencia hormonal, origen de los síntomas precursores (sofocos o tuforadas, colpitis atrófica) y de síntomas posteriores relacionados con los cambios metabólicos en los órganos terminales afectados.

2.Una de las principales razones para indicar ER son los síntomas vasomotores, principal motivo de consulta en este grupo etario.

El mecanismo responsable de la aparición de estos síntomas no está aún perfectamente establecido, aunque se ha sugerido que factores neuroendocrinológicos relacionados con cambios en las catecolaminas subsecuentes a la disminución estrogénica, pueden estar involucrados en este fenómeno. Hay antecedentes que indican que las hormonas ováricas pueden afectar las catecolaminas en el SNC. Luego de una ooforectomía las concentraciones de dopamina disminuyen y las de norepinefrina aumentan en el hipotálamo.

EN las pacientes menopáusicas todos los sofocos se acompañan de un pico de LH y de un aumento de la temperatura periférica pero no todos los picos de LH corresponden a un sofoco.

Otra de las razones para indicar la ER son las alteraciones en las vías urinarias inferiores de la mujer menopausia. La gama de dolencias urológicas en esta etapa de la vida es muy amplia . Se ha demostrado que el plexo submucoso de la uretra que contribuye a la función de la presión de cierre uretral es también estrógenodependiente.

Las dos razones de mayor importancia que justifican el reemplazo estrogénico son la prevención de la pérdida de masa ósea y la prevención de la enfermedad cardiovascular sobre las cuales haré amplias referencias oportunamente.

Los síntomas relacionados con el SNC como son la depresión, el insomnio, la irritabilidad, etc., son razones que justifican la ER.

La disminución de la lubricación de la vagina por la deficiencia estrogénica conlleva a la dispareunia y ésta a la frigidez. La ER puede revertir este proceso.

¿SE DEBE Y/O PUEDE TRATAR HORMONALMENTE A LA MUJER ANCIANA?

Bernardo Moreno, M.D.*

*Coordinador Sección Endocrinología, Ginecología , Obstetricia y Reproducción Humana.

Resumen

De acuerdo con las revistas de la literatura americana y europea no se puede dar un "Si o un No" rotundo a esta pregunta. Todo depende de la situación individual de cada paciente con respecto a su edad, tipo de vida que ha llevado y de los factores de riesgo para Osteoporosis y Enfermedad Cardiovascular, que tenga ella en ese momento. Por eso es mejor dar una serie de recomendaciones que de acuerdo a cada caso, se podría tener en cuenta individualmente para cada paciente y daría elementos de juicio al médico para poder aplicarlas.

- Si la paciente es usuaria de estrógenos de larga data y llega así a la senectud, no los debe descontinuar, porque podría perder masa ósea y por ende el efecto protector sobre el riesgo de fractura.

- Después de los 75 años de edad, prácticamente la densidad de la masa ósea remanente es más dependiente de la edad que de los estrógenos y por eso no tendría objeto iniciarlos a esa edad.

- La paciente mayor de 75 años se beneficiaría mejor con el uso del Calcio y la Vitamina D, ya que se ha visto que a esa edad la ingesta y absorción del calcio es menor lo mismo que la exposición al sol. Esta medida corregiría el hiperparatiroidismo secundario que se presenta en esta edad, al disminuir los valores séricos de PTH.

Las paciente menores de 75 años parecen que se benefician de la THS.

Tener en cuenta el Riesgo/Beneficio de Enfermedad Cardiovascular y las modificaciones del perfil Lipídico que pueda hacer en ese momento.

- La edad por sí sola no debe ser un factor determinante para iniciar o continuar una THS. Lo importante son todos los demás factores que estén alrededor de esa edad.

- Para el tratamiento y prevención de la Osteoporosis tener siempre en cuenta todos los factores de riesgo como raza blanca, historia familiar de osteoporosis, fenotipo pequeño y delgado, dieta deficiente en Calcio, excesiva ingesta de café, alcohol, proteínas, tabaquismo, inactividad, corticoterapia, hiperteroidismo, hiperprolactinemia, anticonvulsivantes, antiácidos, extractos de tiroides.

Summary

According with american and european medical literature review, it is not posible at the present to say definitively "YES or "NO" as an aswer to that question.

Everything depends on the age's patient, life's style and the factors for osteoporosis as well as for cardiovascular disease, that she has at the moment of the interview. There are a list of advices that the physicians can take into account to prescribe the best treatment to every patient.

- If the patient is taking estrogens replacement therapy (ERT) since many years ago and she is growing old, the therapy must not be interrupted, because she could lose bone mass and the protection on the fracture risk.

- After 75 years old the remain bone mass estrogen-dependent is very scanty and is more age-dependent, so the re is not benefit to start ERT at that age specially in never estrogens users.

- The 75 years old patient would benefit much better of calcium and vitamin D estrogen because the calcium intake and its intestinal absortion is less in the elderly and they have less sun exposure. That therapy would improve the secondary hyperparathyroidism because the serum PTH get normal levels.

- The patients les than 75 years old with osteoporosis it would probably benefit with ert .

- Taking into account the ERT on the Risk/Benefit Equation of the cardiovascular disease and the lipid prolife changes as the outcome of the therapy.

- The patient's age a sigle factor should not be the only condition to start to continue the ERT. The important thing is the group of related factors sur rounding that age.

Antes de iniciar la discusión sobre la pregunta formulada en el encabezamiento, se debe tratar de definir ¿qué se entiende por una "mujer anciana" dentro del contexto de la menopausia? Ninguno de los estudios revisados con relación al tema define explícitamente una edad exacta para hablar de mujeres ancianas, sin embargo se acuerdo a los rangos de edad que ellos manejan, se puede intuir que se trata de mujeres mayores de 65 años. Por otra parte si se tiene en cuenta la expectativa de vida para Colombia para el periodo 1995-2000 de 65.9 años para el hombre y de 70.4 años para la mujer, siendo actualmente de 68 años para los países en vía de desarrollo y de 75 años para los desarrollados, se podría dejar esa edad como parte de la definición.

Por otra parte, surge otra serie de interrogantes con respecto al tratamiento hormonal en la mujer anciana, que serán desarrollados a través de esta discusión y son: ¿Hasta qué edad debe tomar una Terapia Hormonal de Suplencia (THS) la mujer que ha iniciado su tratamiento en forma temprana en la menopausia? Si la terapia estrogénica no pierde su valor protector en la mujer anciana, no deberían todas las mujeres ancianas en riesgo de osteoporosis y sin ninguna contraindicación recibir estrógenos para reducir el riesgo de fracturas? Se debería iniciar THS para reducir pérdida ósea en la mujer anciana que nunca ha recibido terapia estrogénica?

¿Cuáles serían los riesgos y beneficios de comenzar ThS después de los 65 años de edad?

Para la THS en la mujer post.menopáusica existen 2 indicaciones esenciales: Tratamiento de los síntomas de deficiencia estrogénica y prevención de complicaciones a largo plazo como son la Osteoporosis y la Enfermedad Cardiovascular. Con respecto a la primera indicación, como sería los síntomas derivados de la atrofia del tracto genital inferior (vaginitis, disuria, incontinencia, síndrome uretral, etc), no existe duda que el paciente se beneficiaria de la terapia estrogénica independiente de la edad.

La segunda indicación es realmente el tema de controversia a tratar de prevenir 2 procesaos patológicos completamente diferentes entre sí pero que pueden presentarse en una misma persona. Para efectos de prevención y tratamiento se debe mirar todo como una Unidad, pues el médico no está tratando osteoporosis, infartos, arteriosclerosis, sino Pacientes.

Idealmente la mujer que inicia THS temprano en la menopausia, la debe continuar de por vida, si se quiere obtener un efecto máximo sobre la masa ósea. Por otra parte hay que tener en cuenta que cuando la terapia de reemplazo es suspendida, la velocidad de pérdida ósea vuelve a ser similar a la que ocurre después de una ooforectomía total. Notelovitz en su artículo de revisión de Osteoporosis, afirma que cuando no es posible iniciar una terapia temprana en la menopausia, nunca es demasiado tarde para hacerlo en la senectud. Estudios como los de Lindsay y Chistiansen, han demostrado un

efecto positivo en la densidad ósea cuando se ha n utilizado los estrógenos solos o combinación con prostágeneos respectivamente después de los 65 años de edad. Christiansen y Iris, utilizando una combinación de 17 Betaestradiol y Acetato de Norotisterona demostraron un aumento de un 12% en la densidad ósea de la columna después de 2 años de tratamiento en pacientes mayores de 65 años.

Quigley en un estudio prospectivo de 397 mujeres sanas post-menopáusicas entre los 51 y 80 años de edad que recibieron terapia estrogénica durante un período de 3 años, demostró una reducción en una tercera parte de la pérdida ósea estadísticamente significante en todos los grupos de edad, en comparación a un grupo encontró una pérdida ósea uniforme y acelerada de un 2.5% año en el grupo entre los 56 y 70 años de edad, mientras que en los grupos de edad de 51 a 55 años y mayores de 70 años, la tasa de pérdida ósea fue menos significante. Las usuarias corrientes de estrógenos mayores de 65 años mostraron una protección continua de la pérdida ósea en la medida que continuaron con la terapia. En contraste las usuarias previas de estrógenos que no decidieron abandonar el tratamiento después de los 65 años de edad, tuvieron una pérdida ósea más acelerada que las mujeres de edad similar no usuarias de estrógenos, 2.6% año vs. 1.4% año respectivamente en 5 años de seguimiento. Por esta razón el autor de este artículo recomienda que para prevenir una pérdida ósea acelerada en la mujer postmenopáusica se debe recomendar una THS temprana y continua de por vida.

Queda otro interrogante sobre iniciar una THS en la mujer de más de 65 años que nunca ha recibido estrógenos. En el estudio de Quigley las no usuarias previas de estrógenos mayores de 65 años que decidieron iniciar THS tuvieron una pérdida ósea del 0.4 % año en comparación con 1.4% año en un grupo control de la misma edad y no usuaria de estrógenos. Cuando se analizaron los grupos de edad de 61-70 años y 71-80 años del 0.7% año y 2.6% respectivamente en el primer grupo, la cual fue significativa, mientras el grupo de mayor edad (71-80 años) el porcentaje de pérdida ósea fue del 0-9 y 1% año respectivamente entre usuarias y no usuarias de estrógenos. De estos hallazgos se concluye que le beneficio de la THS en mujeres que nunca han utilizado estrógenos , sería hasta los 70 años de edad y esto parece indicar que la pérdida ósea estrógeno-dependiente está casi completa hacia los 70 años. Las pérdidas óseas posteriores que se producen a una tasa más lenta parecen ser dependientes de la edad. Nordin en su estudio de 465 mujeres post-menopáusicas confirma esta última observación . Felson en su trabajo efectuado en pacientes post-menopáusicas del grupo Framingham, comparó grupos de edad menores y mayores de 75 años de edad que hubiesen recibido terapia estrogénica por más de 7 años y aquellas que nunca recibieron THS; el grupo menor de 75 años tuvo una densidad mineral ósea significativamente más alta que el grupo no usuario de estrógenos, mientras que el grupo mayor de 75 años usuario de estrógenos no mostró mayor diferencias al compararlo con el grupo no usuario. Es posible que en mujeres mayores de 75 u 80 años el efecto protector de los estrógenos sea insignificante, posiblemente debido a que en esa edad la pérdida ósea sea debida a este factor más que a la falta de estrógenos.

Además del papel protector de los estrógenos sobre la masa ósea también juega un papel importante en el tratamiento de la osteoporosis clásica ya establecida, en donde se ha observado un aumento de la masa ósea y donde el resultado más importante es la prevención de la fractura recurrente. Inclusive se ha observado una buena respuesta esquelética en población anciana de acuerdo con los resultados de Lindsay. Adicionalmente a este punto, Lukin encontró en un grupo de 75 pacientes con osteoporosis establecida que recibieron tratamiento con estradiol transdérmico durante 1 año, que la tasa de cambio en la densidad mineral ósea de la columna lumbar en pacientes mayores de 65 años fue de 5.3 5 año comparado con un 4.4% año en pacientes menores de 65 años, demostrando que la ganancia en masa ósea con estrógenos no disminuyo entre la población más anciana.

Aunque el umbral óptimo de masa ósea para iniciar tratamiento no ha establecido el tratamiento con estrógenos debe ser debidamente considerado al menos hasta la edad de los 75 años, en mujeres cuyos valores de densidad ósea se encuentren 1SD o más por debajo del promedio normal ajustado para la edad. No existe hasta el momento una evidencia convincente que los estrógenos beneficien a las mujeres mayores de 75 años. Es importante tener en cuenta que para prevenir fracturas en la senectud se debe dar tratamiento temprano en la menopausia y continuarlo de por vida. Una THS iniciada en los primeros años de la menopausia y que durante sólo 5-10 años, es improbable que preserve la densidad ósea o prevenga fracturas en la senectud . En un par de estudios en pacientes recibiendo estrógenos, se observo una reducción en el riesgo de fracturas de la cabeza del fémur de 42 y 56% respectivamente; mientras que esta disminución del riesgo fue solamente del 10 y 26% respectivamente en mujeres que había sido usuarias de estrógenos. En otro estudio en mujeres con un promedio de edad de 72 años, el tratamiento estrogénico se asocio con una reducción en el riesgo de fractura de cadera en un 58%. Cuando estas mujeres llegaron a los 79 años y que supuestamente habían tomado estrógenos por más tiempo, no se observo una disminución en el riesgo de fractura de la cadera. Igualmente en pacientes entre los 65 y 74 años de edad que habían sido usuarias de estrógenos, se encontró una reducción de un 63% en el riesgo de fractura de cadera y en las mujeres mayores de 75 años, esa reducción fue solamente del 18%.

En mujeres que reciben THS por largo tiempo, la densidad ósea de los 80 años puede haber disminuido un 10% desde la menopausia, esto comparado con una disminución del 30% en mujeres sin ningún tratamiento. Esta mejoría en la densidad ósea es probable que reduzca el riesgo de fractura en 2/3, pero teniendo que tomar THS por el resto de la vida.

Si el tratamiento estrogénico se comienza en la mujer anciana con osteoporosis por ejemplo en mujeres de 70 años, la densidad ósea se puede incrementar en un 10% en 2 años y luego viene una fase de pérdida ósea lenta de 1-0.5% año. En la mujer de 80 años que recibe estrógenos, la densidad

ósea se reduce cerca de un 19% con relación a los niveles de menopausia y es comparable a una reducción de la densidad ósea del 30% en mujeres que nunca han sido tratadas. Ese cambio de la densidad ósea reduce el riesgo de fractura en una tercera parte. Si una mujer r decide no tomar THS preventiva en la menopausia, esta decisión puede ser reconsiderada más tarde en la vida.

Así como la osteoporosis y sus secuelas se han convertido en un problema de salud, lo mismo que se puede decir de la enfermedad cardiovascular. La causa más común de muerte en la mujer post-menopáusica es el ataque cardíaco. Después de los 65 años de edad, por cada 5 mujeres americanas que mueren, 3 suceden por Enfermedad Cardiovascular y un poco menos de 1, por cáncer y la suma de otras causas. Muchos médicos se han sorprendido al descubrir que el tratamiento hormonal que ellos siempre habían prohibido en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular, ahora esta siendo recomendado para mejorar esta situación.

En la revisión de 12 estudios retrospectivos en los cuales se describen los resultados en 1.874 pacientes, se encontró una reducción de un 25% en el riesgo de enfermedad coronaria, en pacientes post-menopáusicas usuarias de estrógenos. Por otra parte basados en 10 estudios prospectivos que recopilaron un poco más de 80.000 mujeres, se encontró una reducción de un 20% para enfermedad coronaria y de un 15% para accidente cerebrovascular. Sin embargo, una recopilación de estudios hecha en Centros Epidemiológicos en los USA, estiman que la reducción en el riesgo de enfermedad coronaria puede ser de 45 a 0% en usuarios de estrógenos. Se ha observado que dentro de los 6 primeros meses de haber cesado la menstruación se produce un incremento en un 6% del colesterol total, se un 11% del LDL, de un 9% de los triglicéridos y una disminución gradual de la HDL. Con excepción de los triglicéridos, este perfil aterogénico puede ser revertido por la THS. Los cambios en los lípidos y lipoproteínas se han observado después de 6 meses de tratamiento con THS percutánea. Con THS oral los cambios han ocurrido casi inmediatamente.

Aunque la mayoría de las muertes por infarto agudo del miocardio ocurren entre los 70 y 79 años y 80 y 89 años de edad. Un grado sustancial de protección de muerte por esa causa se ha observado en las pacientes usuarias de estrógenos en esos grupos de edad.

La THS no parece aumentar la incidencia de hipertensión o gravar los 60 y 64 años, tuvieron una presión diastólica significativamente más baja que las no usuarias.

En mujeres con un promedio de edad de 65 años, un estudio retrospectivo no reveló un aumento del riesgo de trombosis atribuible a la THS. A pesar de todos estos estudios hay que continuar haciendo trabajos doble-ciego y control-placebo prospectivos para determinar el beneficio real de la THS en pacientes ancianas. Finalmente es imposible considerar el papel de los estrógenos aislado del contexto de otros factores de riesgo o de beneficio. No se le puede cargar toda la responsabilidad benéfica a la THS, pues existen otros factores como el ejercicio, la dieta, el hábito de fumar, alcohol, etc. Que definitivamente pueden contribuir a multiplicar los beneficios de la THS u opacarla completamente. Entre más podamos modificar la Educación Riesgo / beneficio de la THS a favor de los buenos resultados, los riesgos existentes de Cáncer de endometrio y Mama, serán minimizados, si se tiene en cuenta que la mortalidad ajustada a la edad por enfermedad Isquémica Cardiaca, es 4 veces la mortalidad combinada de cánceres de endometrio y mama.

BIBLIOGRAFÍA

1.Hurtado H. "Perfil Epidemiológico de la mujer menopáusica". Segundo Simposio Nacional sobre Menopausia, Santiago de Cali, mayo 7-9, 1993; 10.

2.Jacobs H.S., Loeffler F.E. "Psmenopausal hormone replacement therapy" BMJ, 1992; 305: 1403.

3.Hilton P., Stanton SL. "The use of intravaginal estrogen cream in genuine stress incontinence. BR. J. Obstet. Gynecol. 1983; 90: 940.

4.Lauritzen C. "The female climateric syndrome", significance problems and treatment. Act Obstet Gynecol Scand, supp 51. 1976.

5.Christiansen C., Chistiansen MS., Tranbol I. "Bone mass in pstmenopausal women after withdrawal of oestrogens/gestagen replacement therapy. Lancet 1981; 1: 459.

6. Lindsay R., Hart DM, MacLean A.-, Clark AC, Kraszewski A. "Bone response to termination of oestrogen treatment". Lancet, 1978; 1: 1325.

7.Notelovitz M. "Osteoporosis : screening, prevention, and management" Fertil Steril, 1993; 59:707.

8. Lindsay R., Tohme JF. "Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporisis" Obstet Gynecol, 1990; 76: 290.

9.Christiansen C., Riis BJ. "17 Beta-estradiol and continuous norethisterone: a unique treatment for established osteoporosis in elderly women". J. Clin. Endocrinol Metab, 1990; 71: 836.

10. Quigley ME., Martin PL., Burnier AM., Brooks P. "Estrogen Therapy arrests boen in elderly women" Am. J. Obstet, Gynecol. 1987; 156: 1516.

11. Nordin BEC., Need AG., Chatterton B., Horowitz M., Morris H, "The relative contributions of age and years since menopause to postmenopausal bone loos" J. Clin Endocrinol Metab., 1990; 70:83.

12. Felson D., Zhang Y., Hannan MT., Kiel D., Wilson P. "The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women" N.Engl. J. Med., 1993; 329: 1141.

13.Lufkin E., Wahner H., O'Fallon W., Hodgson S., Kotowicz M. "Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen" Ann Intern Med., 1992; 117: 1.

14.Riggs BL., Melton LJ. "The prevention and treatment of osteoporosis" N. Engl. J. Med., 1992; 327: 620.

15.Kiel DP., Felson DT., Anderson JJ., Wilson PWF., Moskowitz MA. "Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women: The Framingham Study. N. Engl. J. Med., 1987; 317: 1169.

16.Weiss NS., Ure CL., Ballard JH., Williams AR., Daling JR. "Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen" N. Engl. J. Med., 1980; 303:1195.

17.Paganini-Hill A., Ross RK., Gerkins VR., Henderson BE., Arthur M. "The menopausal estrogen therapy and hip fractures. Ann Intern Med., 1981; 95: 28.

18.Paganini-Hill A., Chao A., Ross RK., Henderson BE. "Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: The Leisure World study. Epidemiology, 1991; 2: 16.

19.Ettinger B., Grady D. "The waning effet of postmenopausal estrogen therapy on osteoporosis N. Engl. J. Med., 1993; 329:1192.

20. Bush TL. "The epidemiology of cardiovascular disease in older persons. Ageing, 1991; 3:3.

21.Jensen J., Riis BJ., Strom B., Nilas L., Christiansen C. "Long –term effects of percutaneous estrogens and oral progesterone on serum lipoproteins in postmenopausal women" Am J Obstet Gynecol., 1987; 156:66.

22.Henderson BE., Ross RK., Paganini-Hill"Am.J. Obstet. Gynecol. 1986; 154: 1181.

23.Hazzard W. "Estrogen replacement and cardiovascular disease: Serum lipids blood pressure effects" Am. J. Obstet. Gynecol. 1989; 161: 1847.

24. Barret-Connor E., Brown V., Turner J. "Heart disease risk factors and hormone use postmenopausal women. JAMA 1979; 241: 2167.

25.Devor M., Barret- CONNOR E., Renvall M., Feigal D., Ramsdell J. "Estrogen Replacement Therapy and the Risk of Venous Thombosis" JAMA, 1992; 92: 275.

26. Henderson B., Paganini-Hill A., Ross RK. "Estrogen replacement therapy protection from acute myocardial infraction" Am.j. Obstet. Gynecol., 1988; 159:312.

EFECTOS SECUNDARIOS DE LA TERAPIA HORMONAL EN LA POSMENOPAUSIA, Y SU MANEJO

Fabio Sánchez, M.D.*

* Profesor Titular y Ad-honoren de Ginecología. Universidad de Antioquia. Medellín.

La terapia de sustitución hormonal durante la menopausia tiene efectos benéficos no sólo a nivel del bienestar físico, sino también en el área sicológica y en su desempeño laboral y social, sin embargo este reemplazo hormonal puede producir efectos secundarios con el fin de prevenirlos o cuando se presenten darles un manejo adecuado.

Efectos a corto plazo

Las complicaciones más frecuentes a corto plazo son los trastornos menstruales y la mastodinia.

Trastornos menstruales. En ocasiones las pacientes consultan desde los primeros ciclos por la presencia de metrorragias y pintas intermenstruales asociadas o no a patología uterina. Con la ingesta de estrógenos se ha demostrado por ultrasonografía aumento del volumen uterino que pasa de 24,2 +-6.3 cm3 a 47,1+-8.2cm3 incremento del 100% y disminución en el índice de resistencia periférica a nivel de las arterias uterinas medido por el pulso de la arteria uterina que pasa de 3.11 a 0.93 en mujeres en menopausia hormonal, como si existiera una relación directa entre el crecimiento del útero y la disminución de la resistencia periférica.

Este mayor flujo sanguíneo se puede asociar a procesos hemorrágicos, especialmente si existe patología uterina asociada tal como miohipertrofia, miomas de localización intramural o submocosos y adenomiosis, en cuyo caso la conducta más adecuada para resolver este problema sería un su orden:

1- Suspender la medicación con los efectos secundarios que ello produce a corto y largo plazo, 2- Tolerar la hemorragia vaginal en el caso de que sea de baja intensidad y luego de descartar el carcinoma de endometrio por medio de una biopsia, y 3- Preferiblemente la histerectomía, conductas que deben ser tomadas con la paciente, previa y adecuada información por parte del médico.

En algunas oportunidades se diagnostica atrofia endometrial valorada por ecografía y complementada por biopsia de endometrio, en cuyo caso se suministraría una mayor concentración de estrógenos y se suspendería por unos días la administración de progestágenos; o se puede considerar la posibilidad de la ablación endometrial.

Cuando se diagnostica, por biopsia de endometrio, hiperplasia endometrial sen antipias se debe administrar una

mayor concentración de progestágenos y por un tiempo mayor a los 14 días por ciclo. Si hay atipias o Ca. de endometrio se debe practicar anexo histerectomía antes de continuar la terapia hormonal, la cual tiene más efectos benéficos que perjudiciales.

Mastodinia. La terapia hormonal puede desencadenar mastodinia que va de leve a severa e incapacitante, con aumento subjetivo y objetivo del volumen de la glándula mamaria. En ocasiones se acentúa el síndrome de Tietze, y la neuritis de los nervios intercostales que son los diagnósticos diferenciales para descartar.

La mastodinia de mejora con la ingesta de drogas depaminérgicas, principalmente bromoergocriptina y de progestágenos de familia de los noresteroides como es la noretisterona. Para la neuritis de intercostales es común utilizar tiamina 300 mg día y 150 mg de vitamina B6, durante un período de 2 a 3 meses, en tanto para el síndrome de Tietze se prescriben analgésicos, infiltraciones, ultrasonido y aún la calcitonina.

Efectos a largo plazo

Carcinoma de endometrio. Fue una de las mayores complicaciones que se describieron con la terapia de sustitución a mediados de los años 70, en mujeres con presencia de útero a quienes se les administraban estrógenos por más de 5 años sin progestágenos complementarios, presentaban riesgos relativos de sufrir la enfermedad que ascendían de 4 a 8 veces, riesgo que dependía de la duración y de la dosis de los estrógenos.

Aunque el Ca. De endometrio inducido por estrógenos es muy poco agresivo por ser diagnosticado en estadios iniciales, ser de bajo grado de malignidad y tener menor invasión miometrial, son de menor pronóstico a diferencia de los que se presentan en mujeres que no utilizan terapia estrogénica aunque puede ser impredecible su evolución.

Este riesgo de evita mediante la administración cíclica durante un mínimo de 14 días, o continúa con progestágenos con los cuales se llega a un riesgo relativo de 1.0.

La incidencia de Ca endometrial en USA para 1972 es el siguiente:

Años	Frecuencia
25-40	1: 25.000
40-50	1: 2.500
50-60	1: 1.500
>60	1: 1.100
Estrógenos	1: 100-250
NSW Cancer Registry, 1972	

Este mayor aumento en el riesgo relativo de Ca endometrio por encima de los 40 años de edad se le ha atribuido a la mayor incidencia de ciclos anovulatorios, efecto que se agrava con la terapia hormonal estrogénica no complementada con progestágenos durante la menopausia, además de dependiente de la dosis, tiempo y la concentración de estrógenos administrados.

Los progestágenos ejercen un efecto benéfico cuando se administra conjuntamente con los estrógenos disminuyendo el riesgo de carcinoma de endometrio por varios mecanismos: 1. Transforma el estradiol en estrona al aumentar la síntesis de receptores por estradiol a nivel del endometrio, y 3. Disminuye la hiperplasia e hipertrofia de las células endometriales.

Carcinoma de Mama. Muchas discuciones se tejen con respecto a esta patología y la terapia hormonal. Se calcula que en USA el 10% de las mujeres desarrollan cáncer de mama durante su vida y que la incidencia se eleva desde 27/100.000 de los 30 a 34 años a 423/100.000; de los 65 a 74 años, 15,66 veces más, independiente de la terapia hormonal.

La mortalidad anual calculada en mujeres entre 65 a 74 años es de 102 /100.000 en tanto que usuarias de estrógenos se incrementaría en 39 en 100.000, lo que equivale a un riesgo relativo de 1.39. En un estudio de meta-análisis en 50 publicaciones entre 1970 a 1991 el riesgo relativo (rr) osciló entre 1.06 para todos los artículos, 1.01 para casos y controles y 1.16 para cohortes.

Otro meta-análisis habla de un rr de 1,3 y refiere el estudio de enfermeras en USA de 1,11. Algunos investigadores como Gambrell considera que los estrógenos llegan aún a tener un efecto protector sobre la incidencia de Ca. De mama.

Con respecto a los progestágneos no hay evidencia que pueda ejercer un efecto protector sobre la incidencia del Ca. De mama.

Arterioesclerosis e Hipertensión Arterial: Con la administración de estrógenos sintéticos en los anticonceptivos orales, se han informado frecuentemente la presencia de múltiples complicaciones en el aparato cardiovascular tales como la hipertensión arterial y fenómenos tromboembolicos a dosis tan bajas como 10 a 20 ug de etinilestradiol, como consecuencia de la mayor síntesis de proteínas hepáticastales como el sustrato de denina que posteriormente dará origen a la angiotensina II, potente vasoconstricor que induce a la enfermedad hipertensiva y a los diferentes factores de coagulación, fenómeno que agrava la enfermedad tromboembólica.

Debido a que el etinilestradiol es un compuesto muy estable y más resistente que la degradación del estradiol endógeno, pero con la misma afinidad de los receptores en los órganos diana tal como órganos sexuales, hígado, hueso y cerebro. Como consecuencia se necesitan pequeñas dosis para ocupar los receptores y obtener así la máxima respuesta.

Este fenómeno que es ventajoso para los antisépticos orales no lo es para la terapia de sustitución hormonal pues es mayor el riesgo al alterar los factores de coagulación y la hipertensión como también la enfermedad hepática, cálculos biliares y Ca. De endometrio.

Por el contrario los estrógenos naturales y los conjugados son menos potentes que los estrógenos sintéticos, además de las dosis utilizadas aumentan discretamente el sustrato de renina, no modifican los factores de coagulación y por lo tanto no aumentan el riesgo de enfermedad tromboembólica.

Potencial relativa de los Estrógenos endógenos	
Estradiol	100
Estrona	10
Estriol	1-5
16 a hidroxi estrona	5
2 hidroxi estrona	1
Sulfato de estrona	0.5

La terapia hormonal con estrógenos naturales y conjugados y a las dosis recomendadas ejerce un efecto protector sobre la enfermedad hipertensiva con un rr de 0.5.

Este efecto protector es el resultado de que actúa en varios niveles: 1- A nivel vascular produce vasodilatación por aumento en la síntesis de prostaciclinas, óxido nítrico y por su efecto calcio antagonista. 2- A nivel hematológico disminuye la síntesis del tromboxano a nivel de las plaquetas y por lo cual disminuye la adhesividad plaquetaria. 3-A nivel de los lípidos aumenta la síntesis de HDL, y eleva los triglicéridos, efecto deletéreo que se entrola con la ingesta de la 17 hidroxi progesterona, efecto que potencia la acción protectora de la terapia de sustitución hormonal. 4- Y aunque se describen efectos negativos por su papel a nivel hepático sobre la síntesis de sustrato de renina, este efecto sólo se produce cuando se administran dosis elevadas de estrógenos por vía oral, no recomendadas en la terapia de sustitución hormonal.

Además hay evidencia del efecto protector que ejercen los estrógenos exógenos en mujeres que ya han sufrido enfermedad cardiovascular, efecto que es mayor que el que se presenta en mujeres sanas. En pacientes con diagnóstico angiográfico de enfermedad cardiovascular, el riesgo de enfermedad recurrente se redujo a 84%.

Los progestáneos ejercen un efecto benéfico sobre la enfermedad cardiovascular debido a que disminuyen la hipertrigliceridemis inducida por los estrógenos.

BIBLIOGRAFÍA

1.Piriionen, JP Vuento, Mil Makinen JL, Salmni, TA. Long term effects of hormone replacement therapy on the uterus and uterine circulation Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 168: 620-623.

2.Creasman, WT. Estrogen replacement therapy: is previously treated cancer a contraindication? Obstet. Gynecol. 1991; 77: 308-310.

3.Harlap, S. The benefits risks of hormone replacement therapy. An epidemiologic Am. J. Obstet. Gynecol. 1992; 166: 1986-1992.

4.Sillero-Arenas M., Delgado-R, M., Rodríguez –C, et al. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta análisis. Obstet Gynecol 1992; 79: 286-294.

5.Grady, D. Rubin, S. Pettitti, D. et al. Hormone Therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women Ann. Int. Medic. 1992; 117: 1016-1037.

6.Henderson, BE. Ross, RK. Lobo, RA et al. Re-evaluating the role of progestogen therapy after the menopause. Fertil Steril. 1988; 49(S): 9S 15S.

7.Nabulsi, AA. Folsom, AR, White, A et al. Association of hormone replacement therapy with various cardiocascular risk factors in postmenopausal women. N. Engl. J. Medic. 1993; 328: 1069.

8.Wren, BG. Oestrogen replacement therapy. The management J. Austral 1985; 142 S: S2-S14.

9. Sullivan, J}M. Bander, ZR. Hughes, JP et al. Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. Arch Int Medic. 1990; 150: 2557-2562.

COMO CONSEGUIR EL EMBARAZO EN MUJERES CON FALLA OVARICA. EXPERIENCIA Y RESULTADOS

Claudia Borrero, M.D.*

*Directora del Programa de Fertilización asistida por la Unidad de Fertilidad de la Clínica Country. Santafé de Bogotá.

La falla ovárica prematura ocurre en aproximadamente el 1% de la mujeres y se define como el cese de la función ovárica antes de los 40 años.

Muchas han sido las posibles etiologías de la falla ovárica, tales como: causas inmunilógicas, infecciosas, etc.

Hasta hace poco, con el fin de lograr embarazo el único posible tratamiento era la inducción de ovulación con altas dosis de gonadotropina menopáusica humana, incluyendo en algunos protocolos, dosis altas de corticoides. Sin embargo, las tasas de embarazo reportadas no alcanzaban el 5%.

El primer embarazo con donaciones de ovocitos fue reportado por Lutjen y colaboradores en 1984. Desde entonces, se han ampliado las indicaciones para el tratamiento con donación de ovocitos: cese de la función ovárica, pobres respondedoras, pobre calidad de ovocitos, portadoras de defectos genéticos letales.

Desde el primer reporte de Lutjen, la mayoría de los investigadores reportan tasas de embarazo del 25-45%, con donación de ovocitos y fertilización in vitro. Desde el primer momento, llamó la atención las elevadas tasas de embarazo, cuando fueron comparadas con la fertilización in vitro convencional.

En 1988, Asch y col reportaron los primeros casos de embarazo con la técnica de GIFT y donación de ovocitos. Igualmente Yovich y col recomendó la técnica del PROST (Transferencia por pronúcleos a la trompa de Falopio), debido a que en esa época, la vía tubárica ofrecía mejores tasas de embarazo.

Las pacientes aceptadas en el programa de donación de ovocitos son estudiadas en un ciclo previo al ciclo de tratamiento con el fin de descartar posible patología endometrial, la cual podría alterar el resultado. Durante este ciclo evaluatorio, se examina la respuesta endometrial a una dosis ascendente de estrógenos, ya que cada paciente responde de forma diferente a una misma dosis estrogénica.

Tanto la donante, como la receptora, son estudiadas de acuerdo con las sugerencias de la sociedad americana de fertilidad.

Durante el ciclo de donación, las receptoras reciben la dosis estrogénicas adecuadas en previos ciclos, y sincronizadas según las respuesta de la donante. Se administra progesterona natural a partir del día de la recuperación transvaginal de los ovocitos. De lograrse el embarazo, la suplencia se sostiene hasta el día 60 de la transferencia embrionaria.

Resultados

En el presente trabajo comparamos los resultados de nuestro programa de fertilización in-vitro convencional y la donación de ovocitos.

Desde enero de 1993 a septiembre de 1994, se realizaron 233 ciclos de fertilización asistida, de los cuales 25 fueron donación de ovocitos (10.7%).

Resultados-ciclos de Fiv-Et

		%A	%B	%C
A-Ciclos iniciados	208			
B-Ciclos aspirados	199	98%		
C-Ciclos transferidos	166	79.8	83.4%	
D- Embarazo clínico	36	17.3	18.1	21.6
E- Bebe en casa	33	15.8	16.5	19.9

Resultados-ciclos de Fiv-Et con donación de ovocitos

		%A	%B	%C
A-Ciclos iniciados	27			
B-Ciclos aspirados	25	92.5%		
C-Ciclos transferidos	25	92.5%	100%	
D- Embarazo clínico	12	44.4%	48%	48%
E- Bebe en casa	10	37%	40%	48%

Conclusiones: La donación de ovocitos es definitivamente una técnica muy efectiva en la consecución de embarazo, en pacientes con falla ovárica prematura, pobres respondedoras o portadoras de enfermedades genéticas letales.

Llama la atención las altísimas tasa de embarazo, en estas pacientes, cuando fueron comparadas con la fertilización in vitro convencional. Existirían varias razones para explicar este fenómeno: ciclos más seleccionados, endometrios mejor preparados, mejor calidad embrionaria.

REFERENCIAS

1.Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF, Incidence of prematuire ovariam failure. Obstet. Gynecol. 1986; 67:4.

2. Blumenfeld Z, Halachmi S, Peretz BA, Shmuel Z, Golan D, Makler A, Brandes JM. Premature ovarian failure the prognostic application of autoimmunity on conception after ovulation induction. Fertil Steril 1993;59:750.

3. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. Nature 1984; 307:174.

4.Check JH, Askari HA, Fisher CH Vanaman. The use of a shared donor cocyte program to evaluate the effect of uterine senescence. Fertil Steril 1994; 61: 252.

5.Meldrum DR. Female reproductive aging-ovarian uterine factors. Fertil Steril 1993, 59.1.

6.Asch RH, Balmaceda JP, Ord T, Borrero C, Cefalu E, Gastaldi C, Rojas F. Oocyte donation and gamete intrafallopian transfer in premature ovarian failure. Fertil Steril 1988; 49:263.

7.Yovich JL, Blackledge DG, Richardson PA, Matson PL, Turner SR, Draper R. Pregnancy following pronuclear stage tubal tranfer. Fertil Steril 1987;48:851.