

BIBLIOGRAFÍA

1. Kempers RD: Hormon Replacement Therapy: The Breast Cancer Controversy. *Postgraduate Obstetric & Gynecology*. Vol. 12, No. 6. March 1992.
2. Buller RE: Hormon Replacement Therapy Following Gynecologic Cancer. *Postgraduate Obstetrics & Gynecology*. Vol. 13 No. 7 March 1993.
3. Carr & Blackwell; Textbook of Reproductive Medicine Ch. 35. 1993.
4. Colditz GA et al.: Prospective Study of Estrogen Replacement Therapy and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. *JAMA* 1990;264: 2648-2653.
5. Colditz GA et al.: The Use of Estrogens and Progestins and The Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. *The new England Journal of Medicine*. Vol. 332. No. 24. Jun. 1995.
6. Wile AG, Diasia PJ: Hormons and Breast Cancer. *The American Journal of Surgery*. Vol. 157, April 1989.
7. Gump FE: Breast Cancer in High risk Patients. *Surgical Clinic*, January 1993.
8. Marchant DJ: Risk Factors. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. December 1994.
9. Zumoff B: Hormonal Prolifera in Women with Breast Cancer. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. December 1994.
10. Steinberg KK et al.: A Meta-analysis of the Effect of Estrogen Replacement Therapy on the Risk of Breast Cancer. *JAMA* 265: 1985-1990, 1991.
11. Dupont WD, Pag DL et al.: Influence of exogenous estrogens, proliferative breast disease, and other variables on breast cancer risk. *Cancer* 63: 948-957, 1989.
12. Bland & Copeland, III: *La MAMA*. De. Panamericana, 1993.

TERAPIA DE SUPLENCIA HORMONAL DURANTE LA MENOPAUSIA Y RIESGO DE CÁNCER: EXAMEN DE LA EVIDENCIA

William Cárdenas N.

Médico Internista, Magister en Epidemiología

Grupo Cardiológico de Occidente y Clínica de Occidente, Cali

La terapia de suplencia hormonal con estrógenos (TSH) para el tratamiento de los síntomas propios de la menopausia ha sido relacionada en la literatura médica con el riesgo de desarrollar dos tipos específicos de cáncer: Adenocarcinoma endometrial y Adenocarcinoma mamario.

La controversia relativa a carcinoma de endometrio realmente ya no existe y su examen reviste únicamente interés histórico, en tanto que la discusión sobre cáncer de mama sigue vigente y merece un examen más detenido.

CÁNCER DE ENDOMETRIO

Desde la cuarta y quinta década de este siglo se conocía la capacidad carcinogénica de los estrógenos sobre diversos tejidos y específicamente sobre el endometrio de los animales de laboratorio^{1,2}. Durante la década de los 60 hubo un aumento masivo en la utilización de estrógenos en los Estados Unidos; tanto así que el valor de las ventas de Premarin (Ayerst) se cuadruplicó entre 1962 y 1973.

A principios de los 70 aparecieron comunicaciones que sugerían un aumento en la frecuencia del carcinoma endometrial^{5,6}. Estas publicaciones y el trabajo de Siiteri, en el cual postulaba el papel de la estrona en la génesis del cáncer de endometrio⁷, condujeron a dos grupos de ginecólogos norteamericanos, uno en California y otro en Seattle, a realizar

sendos estudios de escasos y controles para examinar dicha hipótesis. Los resultados de ambos estudios fueron contundentes, con riesgo de cáncer endometrial 5 a 7 veces mayor en las usuarias de estrógenos que en las no usuarias. Estos trabajos fueron publicados en páginas adyacentes del *New England Journal of Medicine* en 1975^{8,9} y tuvieron un efecto dramático sobre la prescripción de estrógenos no anticonceptivos en los Estados Unidos: el número de fórmulas de estrógenos dispensadas disminuyó a la mitad entre 1975 y 1980.

Después de estas publicaciones la literatura se llenó de estudios similares que confirmaron los hallazgos y que mostraron además que la mayor parte de la enfermedad inducida por el estrógeno correspondía a tumores en estadios tempranos y de grado celular poco agresivo¹¹. La información sobre este riesgo influyó los patrones de formulación y los médicos comenzaron a agregar progestinas al régimen estrogénico. Puesto que esta práctica sólo se generalizó hasta el final de los sesentas, es una década después, a principio de los noventas, cuando ha sido posible evaluar su efecto y han aparecido estudios que demuestran que el tratamiento con progestina durante diez o más días de cada mes igual el riesgo de cáncer de endometrio en las usuarias de estrógeno con las mujeres que no lo toman.

CÁNCER DE MAMA

El adenocarcinoma mamario no sólo es más frecuente que el endometrial, sino también más letal y además genera en las mujeres un impacto emocional difícil de medir¹³.

Muchos estudios epidemiológicos han proporcionado datos sobre indicadores indirectos de la acción de las hormonas endógenas sobre el cáncer de mama: El tumor es 180 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres; la ooforectomía antes de los 35 años disminuye el riesgo en un 40% y la menarquia precoz lo aumentan, al igual que la menopausia tardía. El primer parto a edad temprana es un factor protector así como la multiparidad. Todos estos datos indican que el tumor es hormono-dependiente y que el número total de ciclos menstruales que una mujer tenga durante su vida puede afectar su riesgo de padecerlo^{13,14}.

Con respecto a las hormonas exógenas, existen numerosos estudios sobre TSH pero la evaluación de sus resultados es compleja debido a una serie de factores: cambios seculares en el tipo de hormona, dosis y régimen de tratamiento; variaciones por país, región, edad y clase social. Los estudios europeos muestran, en general, un mayor incremento en el riesgo de cáncer de mama que los estudios norteamericanos. No obstante, para cualquier lector de los estudios epidemiológicos es claro que el riesgo en el cual se incurre es modesto: entre 1,3 y 2 veces mayor probabilidad de desarrollar adenocarcinoma mamario para las mujeres que reciben TSH que para las que no la toman (riesgo relativo 1,3-2,0)^{13,14}. La magnitud de ese riesgo varía con la duración total del uso de la hormona, la condición presente o pasada del uso y con la edad cronológica de la mujer.

Puesto que el adenocarcinoma mamario es una enfermedad cuya frecuencia aumenta con la edad, la interacción entre aumento del riesgo con TSH y edad ha despertado controversia, porque no es lo mismo multiplicar por dos el riesgo de una mujer de 39 años (70/100.000).

En el primer caso, el aumento del riesgo se traducirá en 70 casos adicionales de la enfermedad por cada 100.000 habitantes por año, mientras que en el segundo serían 450 casos adicionales.

El informe de 16 años de seguimiento del Nurse's Health Study publicado hace unos meses¹⁵ confirma los niveles de riesgo que hemos mencionado y establece, sin lugar dudas, la interacción entre aumento de riesgo con TSH y edad de la paciente. Ofrece además información confirmatoria con respecto a un hecho del cual ya existía alguna evidencia. La adición de progestinas a la TSH sólo no protege contra el cáncer mamario sino que podría aumentar ligeramente el riesgo¹⁵.

Por otra parte, la misma cohorte del estudio de salud de las enfermeras, ha proporcionado datos acerca del efecto protector que tiene la TSH contra la enfermedad cardiovascular en las mujeres postmenopáusicas, datos que han sido corroborados por otros estudios de diversa índole¹⁶. Es necesario entonces examinar el riesgo incrementado de cáncer mamario a la luz de los beneficios cardiovasculares de la misma terapia.

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte para las mujeres mayores de 40 años en los países desarrollados. La tasa anual de mortalidad para ellas por dicha enfermedad, está alrededor de 300 muertes por cada 100.000 mujeres¹⁷. Ahora bien, la tasa de mortalidad por cáncer de mama está alrededor de 50 muertes por cada 100.000 mujeres por año^{13,17}. Si tenemos en cuenta que la protección ofrecida por la TSH contra la cardiopatía isquémica es alrededor de 50% (descenso a la mitad de la mortalidad) podríamos calcular el beneficio absoluto en términos de número de muertes.

TASA DE MORTALIDAD POR CÁNCER DE MAMA

50 muertes por 100.000 mujeres x año

= 5 muertes por 10.000 = 0.0005

Riesgo relativo de cáncer de mama en usuarias de TSH = 2.0

Entonces la mortalidad por cáncer de mama con TSH sería $0.0005 \times 2,0 = 0.001$; es decir, la tasa de mortalidad para las usuarias pasaría de 50 por cien mil a 100 por cien mil y estaríamos causando un exceso de 50 muertes por cáncer de mama.

Ahora bien, si a la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica le aplicáramos el efecto de la TSH, tendríamos:

**Tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica
300 muertes/100.000 mujeres x año**

Si redujéramos esta tasa a la mitad con TSH tendríamos:

**Tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica
con TSH 150/100.000 x año**

**Número de muerte evitadas con TSH = 150 por
cada 100.000 mujeres tratadas, por año.**

Si comparamos esto con el exceso de 50 muertes por cáncer de mama que ocasiona la terapia, tendríamos un beneficio neto de 100 muertes evitadas por cada 100.000 mujeres tratadas por año.

Naturalmente, este análisis hipotético, exclusivamente matemático y restringido a mortalidad, no refleja los múltiples fenómenos y eventos unidos a la enfermedad y al sufrimiento humano y además podría no ser aplicable a Colombia por estar basado en estadísticas foráneas. No obstante, es un ejercicio útil cuando se trata de tomar decisiones terapéuticas con implicaciones a largo plazo.

Siempre que se toma la decisión de usar el medicamento, los riesgos y los beneficios deben balancearse cuidadosamente. Esto resulta particularmente problemático cuando se trata de administrar terapia a individuos saludables y los beneficios potenciales están situados en un futuro lejano.

No creo que estén dadas las condiciones para recomendar TSH indiscriminadamente a todas las mujeres, pero si creo que ella tiene beneficios indiscutibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cook JW, Doods EC: Sex hormones and cancer-Producing Compounds. Nature 131: 205-206, 1993.
2. Meissner WA et al.: Endometrial hyperplasia, endometrial carcinoma and endometriosis produced experimentally by estrogen. Cancer 10: 500-502, 1957.
3. Shipments of Pharmaceutical Preparations, 1962 (US Bureau of the Census Current Industrial Reports, Series M28G[62]-1) Washington DC, Government Printing Office, 1963.
4. Ibid (Series Ma-28G[73]-1), 1975.
5. Kistner RW et al. Endometrial cancer: rising incidence, detection and treatment J. Reprod Med 10:1-9, 1973.
6. Shanklin DR. Endometrial Cancer: a worsening problem. Consultant 14: 94-99, 1974.
7. Siiteri PK et al. Estrogen receptors and estrone hypothesis in relation to endometrial and breast cancer. Gynecol Oncol 2: 228-238, 1974.
8. Smith DC et al. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma N Engl J Med 293: 1164-1167, 1975.
9. Ziel HK, Finkle WD. Increased Risk of endometrial carcinoma among of conjugated estrogens. N Engl J Med 293: 1167-1170, 1975.
10. Kenedy DL et al. Noncontraceptive estrogens and progestins: use patterns over time. Obstet Gynecol 65: 441-446, 1985.
11. Scheartzbaum JA et al. The influence of estrogen use on survival after diagnosis of endometrial cancer. Am J Epidemiol 126: 851-860, 1987.
12. Voigt L F et al. Progestagen of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. Lancet 338: 274-277, 1991.
13. Hulka B. Links between hormone replacement therapy and neoplasia. Fertil Steril 62 (Suppl 2): 168S - 175S, 1994.
14. Hulka B et al. Steroid hormones and risk of breast cancer. Cancer 74: 1111-1124, 1994.
15. Coldit GA et al. The use of estrogens and progestin and the risk of breast cancer in postmenopausal women. N Eng J Med 332: 1589-1593, 1995.
16. Barrett-Connor E. Fertil Steril 62 (Suppl 2) 127S-132S, 1994.
17. Duncan DS. An Atlas of myocardial infarction (The enciclopedia of visual medicine series). The Parthenon Publishing Group Ltd. London, 1995.

OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA: Etiología y Tratamiento

Guillermo Latorre Sierra, M.D.

Internista Endocrinólogo

Profesor Asociado III. Universidad de Antioquía

Definición: La osteoporosis (OP), es el más frecuente de los estados osteopénicos y de las enfermedades óseas metabólicas¹, se dan en ambos sexos pero de manera más pronunciada en las mujeres². Se caracteriza por la disminución absoluta de la masa ósea por unidad de volumen de tejido con una relación normal de mineral a matriz ósea para la edad y sexo del paciente^{1,3-8}. El hueso osteoporótico es histológico y mineralmente normal⁸, pero posee un deterioro de su microarquitectura que lo hace más frágil y por consiguiente con mayor riesgo de fracturarse luego de traumas mínimos o sin ellos^{1,3-8}.

Factores de riesgo en las mujeres: Son de dos tipos: 1) aquellos que inducen un bajo pico de masa ósea, por alteraciones en su acumulación y mantenimiento, y/o 2) los que conducen a una excesiva pérdida de la misma, luego de haberse obtenido el pico de masa ósea^{4,5,7}. En las mujeres se han identificado como factores de riesgo para OP: el envejecimiento y el déficit de estrógenos, la talla baja, pertenecer a las razas blanca y asiática, el bajo peso para la talla, amenorreas premenopáusicas, la menopausia prematura, el

reposo prolongado en cama y el uso de corticosteroides; y se han postulado como posibles factores asociados: la historia familiar de OP, la nuliparidad, la baja ingesta de calcio, la hiperprolactinemia, el uso de análogos de larga acción de la LH-RH, el bajo consumo de calcio, el alto consumo de proteínas y fosfatos, y el consumo de cafeína, licor y tabaco

Formas clínicas primarias en la mujer: El desarrollo de OP es un proceso insidioso que es asintomático hasta que se hace manifiesto por una fractura ósea^{3,8}. Con la consiguiente deformidad (cifo-escoliosis), pérdida de altura (estatura), pérdida dentaria e inhabilidades físicas con y sin dolor^{2,4,8}. La OP es la mayor causa de morbilidad, mortalidad y costo médico en todo el mundo^{2,4} afecta una de cada 3 mujeres postmenopáusicas (mayores de 65 años)^{2,4}. Las mujeres pierden a lo largo de su vida, alrededor del 30 a 50% de su masa ósea, mientras que los hombres sólo 2/3 de ésta cifra². En la mujer se pueden presentar las siguientes formas clínicas: OP idiopática juvenil, OP idiopática del adulto joven,

OP involucional tipo I o posmenopáusica (OPIP), OP involucional tipo II o senil (OPIS) u la OP involucional tipo III. Brevemente nos referimos a las tres últimas por se competencia de la Conferencia de Consenso sobre Terapia de Suplencia Hormonal durante la Menopausia.

1. OP involucional tipo I o posmenopáusica (OPIP) ocurre en mujeres dentro de los 15-20 años después de la menopausia², compromete especialmente el hueso trabecular y de ahí se manifieste en los cuerpos vertebrales (como aplastamientos), el radio distal y la mandíbula. En estos sitios la velocidad de pérdida ósea trabecular es 2-4 veces lo normal, especialmente en la fase inicial; pero la de hueso cortical solo ligeramente mayor que lo normal^{2,9,11}. El recambio óseo puede encontrarse aumentado (25% de los casos), ser normal (45% de los casos) o aún estar disminuido (alrededor del 30% de los casos); no obstante en el último grupo inicialmente hay una fase de recambio acelerado^{2,9,11}. Fisiopatológicamente se la ha considerado que existe un defecto del osteoblasto inducido por el déficit de estrógenos^{2,9,11}. Bioquímicamente se encuentra un metabolismo de la vitamina D secundaria o funcionalmente disminuido, una función paratiroidea y una absorción de calcio disminuidas; y una secreción de calcitonina aumentada^{2,6,9,11}. En general, se considera que es consecuencia directa del déficit de estrógenos que ocurre fisiológicamente con la menopausia^{7,16}.

2. La OP involucional II o senil (OPIS), ocurre en mujeres y hombres mayores de 70 años, con una relación 2:1 y se manifiesta principalmente por fractura de fémur y de cuerpos vertebrales (una cuña)^{2,9,11}. También son frecuentes las fracturas proximales de húmero, proximal y de pelvis². La OPIS virtualmente compromete a toda la población a medida que la fase lenta de pérdida ósea avance con el proceso de envejecimiento^{2,6}. En la OPIS se pierde de manera proporcional los huesos trabecular y cortical, con una velocidad de pérdida ósea que es solo ligeramente mayor que lo normal². Bioquímicamente se encuentra un metabolismo de la vitamina D primariamente disminuido, una función paratiroidea aumentada y una absorción de calcio disminuida^{2,6,9,11}. Lo más importante en este tipo OP es una disminución de la función de los osteoblastos con una disminución de la absorción del calcio (debida a bajas concentraciones de la vitamina D₃), con un hiperparatiroidismo secundario¹¹.

3. La OP involucional tipo III (OPI3), es poco reconocida y aceptada, no fue incluida en la clasificación inicial de Riggs BL y Melton LJ III^{2,6}. Se dice que es un subtipo diferente de la OPIP, que compromete al 10% de las mujeres postmenopáusicas con aplastamientos vertebrales y que se caracterizan por tener niveles elevados de Paratohormona y un alto recambio óseo¹¹. El tener niveles elevados de Paratohormona ha hecho que algunos autores la consideren una subclase de la tipo OPIS.

Pautas de manejo: La forma más frecuente de OP en la mujer es la OPIP y a ella nos referimos en especial, pero no exclusivamente, en éste capítulo; advirtiendo que sólo se presenta una visión introductoria ya que en la Conferencia de Consenso se hace énfasis en el manejo mediante la terapia de sustitución hormonal.

Este desorden es prevenible y en este campo donde realmente se deben intensificar las acciones para manejo racional de la enfermedad. Se pueden definir tres tipos de acciones para disminuir el riesgo de fracturas por OP, las dos primeras preventivas en sí de ella y del riesgo de fracturas; y la tercera, terapéutica para OP y así preventiva terciaria de fracturas¹⁰.

Prevención primaria: Obtención de una mayor masa ósea durante el proceso de adquisición en pico máximo, ésto se obtiene con una adecuada ingesta de calcio, con ejercicio, no fumando, no ingiriendo licor ni cafeína, corrigiendo estados patológicos y en lo posible no utilizando medicamentos que se asocian a un impedimento para la obtención del pico de masa ósea o que aumentan la pérdida de masa ósea durante la fase de adquisición de ella^{9,14}.

2. Prevención secundaria: Prevenir la pérdida ósea durante el período de tiempo que transcurre entre el pico máximo de masa ósea y el comienzo del hipogonadismo involucional de la mujer. Existen muchas evidencias que la terapia estrogénica previene la pérdida de masa ósea inhibiendo la resorción ósea si se inicia en el período de tiempo en que comienza la involución ovárica, aún antes que se presente la menopausia. También en éste nivel actúan los factores enunciados en prevención mamaria, pero el factor más importante es prevenir la aparición del hipogonadismo involucional; sólo esto ha demostrado que reduce inequívocamente las fracturas OP. Advirtiendo que al administrar sales de calcio, como medida antiresorción se reduce en un 50% la dosis de estrógenos que son necesarias para prevenir la pérdida ósea. En pacientes con contraindicaciones para el uso de estrógenos pueden usarse otras medidas antiresorción como la calcitonina, los esteroides anabólicos, la vitamina D y tal vez en un futuro próximo, de manera más amplia, los bifosfonatos^{2,4,7,9,11,13,15}.

3. Prevención terciaria: Una vez establecida la OP, existen múltiples maneras de prevenir fracturas óseas, de ellas tres claman una importancia vital; en primer lugar de nuevo los estrógenos ya que ha sido claramente demostrado que aumentan la masa ósea en mujeres postmenopáusicas. En segundo lugar está la administración de sales de calcio, las cuales actúan tardíamente en la postmenopausia, 5 a 7 años después convirtiéndose en este período de tiempo en el principal factor en la prevención terciaria, aún más importante que la sustitución estrogénica. En este momento de la enfermedad, ya básicamente se utilizan son regímenes que estimulen la formación ósea, como el fluoruro de sodio, la hormona paratiroidea y algunos factores de crecimiento tisulares^{2,4,7,9,11,13,15}. Y en tercer lugar, para prevenir fracturas en este nivel se encuentran aquellos que impiden la caída de los ancianos: mejorar la audición, la visión y el soporte corporal con apoyos tipo bastón.

REFERENCIAS

1. Mundy GR, Canalis EM, Raisz LG. Osteopenia: osteoporosis, osteomalacia, and other forms of decreased bone mass. *Conn Med* 1976, 40: 753.
2. Riggs BL, Melton LJ III. Involutional osteoporosis. *N. Eng J Med* 1986; 314: 1676-1686.
3. Aurbach GC, Marx SJ, Spiegel AM. Metabolic bone disease. En: Willson JD, Foster DW (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*, 8a. Ed. W.B. Saunders Co: Philadelphia, 1992; 1477-1517.
4. Conference Report: Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991, 90: 107-110.
5. Meuleman J. Osteoporosis and the elderly. *Med clin N A* 1989; 73: 1455-1469.
6. Riggs BL, Melton LJ III. Evidences for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am J Med* 1983, 75: 899-901.
7. Conference Report: Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993, 94: 646-650.
8. Wasserman SHS, Barzel US. Osteoporosis: The state of the art in 1987: a review. *Semin Nuclear Med* 1987, 17: 283-292.
9. Riggs BL. Overview of osteoporosis. *West J Med* 1991; 154: 63-77.
10. Wasnich RD. Bone mass measurement in diagnosis and assessment of therapy. *Am J Med* 1991; 91 (suppl 5B): 54S-58S.
11. Riggs BL. Osteoporosis. En: *Endocrinology*: DeGroot LJ, Besser GN, Cahill GF Jr (eds), 2nd DE, WB Saunders Co: Philadelphia, 1989, 3: 1188-1207.
12. Lindsay R. Hormone replacement therapy for prevention and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 95 (suppl 5A): 37S-39S.
13. Riggs BL, Melton III LJ. Drug therapy: The prevention and treatment of osteoporosis. *N England J Med* 1992; 327: 620-627.
14. Ott SM. Attainment of peak bone mass-editorial-. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 1982S-1082C.
15. Belchetz PE. Drug therapy: Hormonal treatment of postmenopausal women. *N England J Med* 1994; 330: 1062-1071.
16. Johnston CC, Slemenda CW. Pathogenesis of osteoporosis. *Bone* 1995; 17:2(suppl): 19S-22S.

PIEL - ENVEJECIMIENTO Y MENOPAUSIA

Stella Prada de C.

Dermatóloga

Universidad de Antioquía

La piel es un conjunto de tejidos que proporcionan al cuerpo una cubierta elástica y tensil, constituida en su parte externa por un epitelio escamoso estratificado, que asienta sobre tejido conectivo fibrilar y sobre tejido adiposo en la parte más profunda. La piel desempeña muchas funciones; nos sirve como órgano protector de injurias externas, de agentes tóxicos nocivos, de la invasión por múltiples microorganismos, evita la pérdida de líquidos y ayuda a regular la temperatura corporal, hace parte activa de nuestro sistema inmunológico, nos relaciona con el medio ambiente y con otros seres vivos, es nuestro principal órgano de comunicación no oral y finalmente es un tejido muy activo con importantes procesos metabólicos. Todas estas propiedades cambian con la disminución o cese en la producción de estrógenos por los ovarios, la cual está ligada íntimamente al proceso de envejecimiento natural, al que muy seguramente acelera en su expresión clínica.

CAMBIOS MORFOLÓGICOS - EPIDÉRMICOS

Los cambios más notorios en la piel son el adelgazamiento, la atrofia, las arrugas finas, la depigmentación y pérdida de la elasticidad normal.

Histológicamente la epidermis manifiesta adelgazamiento, heterogeneidad de las células basales, y aplanamiento de la unión dermoepidérmica. La atrofia es causada por la disminución en la proliferación epidérmica que acompaña en los que se demuestra una disminución de la incorporación de la tímida marcada y una franca disminución de la proliferación de queratinocitos, fibroblastos y melanocitos en cultivos de donadores seniles comparados con la piel de donadores jóvenes.

Esta menor actividad epidérmica no puede atribuirse al descenso de los estrógenos ya que hay estudios que demuestran el aumento del grosor epidérmico después de la terapia estrogénica y otros revelan disminución o ausencia de respuesta.

El aplanamiento de la unión dermoepidérmica debe ser considerado como uno de los marcadores del envejecimiento. La piel joven presenta los surcos interpapilares bien definidos; en la vejez ocurre un aplanamiento de la interfase dermoepidérmica lo cual se traduce en una menor resistencia a las tensiones y mayor susceptibilidad al trauma. Los componentes ultraestructurales de la membrana basal están preservados (lámina lúcida, hemidesmosomas, fibrillas de anclaje).

MELANOCITOS

Los melanocitos se encuentran normalmente intercalados con las células basales de la epidermis disminuyen cerca de un 50% en la piel envejecida. Ellos no sólo dan el color de la piel, sino que protegen las células de la acción deletérea de la radiación ultravioleta y además el pigmento melánico es un mecanismo de defensa para deshacernos de los radicales libres de oxígeno causantes del stress oxidativo y mediadores del daño a los ácidos nucleicos, proteínas, enzimas y membranas celulares.

CÉLULAS DE LANGERHANS Y LINFOCITOS T

La piel es considerada actualmente como un órgano linfóide periférico con elementos celulares que reconocen, procesa y presentan antígenos; las células de Langerhans son macrófagos intraepidérmicos que presentan antígenos a los linfocitos T. En la piel senil hay disminución marcada del número de estas células, las cuales presentan alteraciones morfológicas. Aparentemente este es el motivo por el cual la gente de edad tiene menor capacidad de sensibilizarse y presentar dermatitis de contacto alérgica. Los queratinocitos también sintetizan, como las células de Langerhans interleucina 1 (ETAF), la cual estimula la producción de interleucina 2 por los linfocitos T ayudadores aumentando sus respuestas proliferativas. Con la edad la producción de ETAF (Factor activador de timocitos) se disminuye. Todos estos cambios llevan a una disminución de la vigilancia inmunológica de la piel contribuyendo a la mayor susceptibilidad a las infecciones y a ciertos tipos de neoplasias.

CAMBIO MORFOLÓGICO EN LA DERMIS

La dermis es el soporte físico de multitud de estructuras anatómicas (capilares, venas, anexos, glándulas, terminaciones nerviosas). Está constituida principalmente por colágeno.

Histológicamente en la dermis envejecida se observa una disminución del grosor y de la celularidad de la misma. La disminución en el grosor se debe fundamentalmente a cambios en el conjunto de las fibras colágenas, elásticas y de la sustancia fundamental, todas ellas producidas por los fibroblastos.

FIBROBLASTOS

Son células derivadas de células primitivas mesenquimales pluripotenciales. Las células estromales que potencialmente se pueden transformar en fibroblastos, osteoblastos, adipocitos y células musculares se identifican en cultivos de médula ósea como células adherentes. Para que las células se diferencien originalmente de su microambiente se necesitan señales, muy probablemente provenientes de los factores de crecimiento. Así, por ejemplo, el osteoblasto se transforma a partir de la unidad formadora de colonias de los fibroblastos (CEU-F). Tanto el fibroblasto como el osteoblasto se asemejan en su origen, en la producción de colágeno de tipo I y

en poseer receptores para estrógenos, esteroides, hormona tiroidea, vitamina D y factores del crecimiento.

COLÁGENO DE TIPO I

El colágeno de tipo I es la más abundante en la dermis, el hueso, las articulaciones y los ligamentos. Está constituido por tres aminoácidos (glicina, prolina, hidroxiprolina). Representa el 80% del peso seco de la dermis. En la menopausia sufre cambios morfológicos, físicos y químicos. Presenta alteración de sus propiedades tintoriales, está disminuido cuantitativamente y aumenta su insolubilidad. Los fibroblastos en la dermis aparecen contraídos y de menor tamaño que en la piel joven, expresándole clínicamente en una disminución en la fuerza tensil de la piel.

FIBRAS ELÁSTICAS

A nivel ultraestructural sus modificaciones son muy prominentes. Presentan numerosas cavidades y lagunas dentro de ellas, dando una apariencia carcomida, algunas presentan fragmentación periférica y otras de generación granular. En la dermis papilar hay pérdida de estas fibras elásticas que se insertan en la membrana basal.

Estos cambios morfológicos se han descrito a nivel de la piel del glúteo de mujeres jóvenes con menopausia precoz, clínicamente y como manifestación de los cambios ritos hay pérdida de la elasticidad cutánea.

SUSTANCIA FUNDAMENTAL

Los proteoglicanos y glicosaminoglicanos son los compuestos sintetizados por los fibroblastos que histológicamente conforman la sustancia fundamental de la dermis. Son polisacáridos ligados covalentemente a las proteínas. Su función está relacionada con la retención hídrica ya que pueden retener hasta mil veces su peso en agua. Dan turgencia a la piel y sirven como amortiguadores de presiones externas. Durante la menopausia su contenido disminuye marcadamente pudiendo ser causantes del aspecto seco y arrugado de la piel.

MICROCIRCULACIÓN

Con la menopausia y el envejecimiento se detecta hasta un 30% de disminución en la microcirculación, estos cambios son más aparentes a nivel de las vénulas postcapilares y pueden ser causantes de frialdad en las extremidades.

PELO Las alteraciones en el ritmo del crecimiento del pelo son variables de una mujer a otra. No todas las mujeres presentan una disminución en el crecimiento del mismo. Por la falta de la progesterona puede ser más evidente la acción androgénica sobre el pelo del cuerpo y el cuero cabelludo, evidenciándose más la alopecia androgenética.

UÑAS El crecimiento ungueal disminuye con la edad y es mucho más lento en la menopausia. Las uñas son delgadas, sin brillo y tienden a presentar estriaciones en su superficie. La fragilidad está muy relacionada con la pérdida del contenido acuoso.

GLÁNDULAS SUDORÍPARAS

Hay disminución del número y de la capacidad secretora.

GLÁNDULAS SEBÁCEAS

Son andrógeno dependientes. En la mujer postmenopáusica su producción es la mitad de la de la adulta y dos veces menor que en hombres de su misma edad.

EFFECTOS DE LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO (THR)

La piel es el órgano blanco mayor de los estrógenos. El estradiol es captado por receptores nucleares a nivel de la epidermis, de los melanocitos, de los folículos pilosebáceos, de los fibroblastos y de las células endoteliales. Su acción es muy manifiesta a nivel de la dermis donde produce un aumento en el contenido de mucopolisacáridos, una disminución de la degradación del colágeno y un aumento en la polimerización de sus cadenas peptídicas lo cual conduce a un mayor contenido, también es conocida su acción proliferativa sobre la vasculatura dérmica; la acción sobre las glándulas endocrinas aún es incierta; en las glándulas sebáceas ejercen una acción supresora; estimulan los melanocitos en número, tamaño y actividad mitótica y a nivel del folículo piloso son activamente captados y metabolizados, por lo que presumiblemente des-

empeñan algún papel en el ciclo del crecimiento del pelo.

Hay cuatro índices importantes de medir en la menopausia que han sido objetos de numerosos estudios son: 1. Contenido de colágeno de la piel. 2. Grosor de la piel. 3. Índice metacarpiano. 4. Masa ósea del antebrazo. Todos estos parámetros disminuyen 1% a 2% por año con la menopausia y son prevenibles y recuperables con la THR. La correlación entre estos cuatro parámetros sugiere que hay una patología similar en la disminución del colágeno de la piel y el hueso.

En resumen, es necesario investigar y tratar el envejecimiento cutáneo asociado a la menopausia como una pérdida funcional que se presenta en una época de la vida donde las mujeres estamos activas profesional y socialmente y donde un aspecto deteriorado tiene indudables implicaciones psicológicas.

LECTURAS RECOMENDADAS

- 1.Castelo - Braco C. Durán M. Skin collagen changes related to ando hormone replacement therapy, Maturitas 1992.
2. Castelo - Branco C. Durán M y colabs. Tratamiento hormonal sustitutivo y cambios en el colágeno dérmico. Progresos de Obstetricia y Ginecología 34: 8 1991.

- 3.Dermatology in General Medicine. Fitzpatrick - fourth edition.
4. Shuster S, Black. The influence of age and sex on skin thikness, skin collagen and density. Br. J. Dermatol. 1975; 93: 639-643.

LÍPIDOS Y OBESIDAD EN LA MENOPAUSIA

Alfonso Mejía Vélez, MD

Médico Internista-cardiólogo

Profesor Titular, Sección de Cardiología, Departamento de Medicina Interna.

Universidad de Antioquía

Suficientes estudios epidemiológicos han permitido demostrar que hasta la edad en que comienza la menopausia, en el grupo de mujeres se presentan mucho menos episodios coronarios, cerebrovasculares e hipertensión arterial comparada con el mismo período en el sexo masculino; una vez se establece la menopausia los casos de morbi-mortalidad por estas misma causa se igualan en ambos sexos y 10 años después las mismas tasas se hacen mayores en la mujer respecto del hombre.

Múltiples factores llamados de riesgo se han involucrado en la etiopatogenia de la enfermedad vascular y se han clasificado en mayores y menores, modificables y no modificables.

Factores Mayores

- 1.Niveles elevados de colesterol de baja densidad (LDL)
2. Niveles elevados de colesterol total (CT)
- 3.Niveles disminuidos de colesterol de alta densidad (HDL)
- 4.Hipertensión arterial (T.A.)
- 5.Tabaquismo

- 6.Hipertrofia ventricular izquierda
- 7.Menopausia
- 8.Diabetes mellitus
9. Obesidad
10. Hipertrigliceridemia
- 11.Sedentarismo
12. Fibrinógeno elevado
13. Lipoproteína a -Lp(a)- elevada

Factores menores

- 1.Sexo masculino
2. Edad
- 3.Antecedentes familiares
- 4.Personalidad tipo A

Nota: Todos los factores mayores pueden ser modificados.

En la menopausia se presenta una disminución en el nivel de los estrógenos, lo que altera el perfil de los lípidos, además se presenta un incremento en los niveles de tensión, en el peso corporal y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. La disminución en los niveles de estrógenos induce una caída del colesterol de alta densidad (HDL) que por sí sólo se convierte en un factor de protección cardiovascular, lo mismo que un marcado incremento en el nivel de colesterol total (CT) y del colesterol de baja densidad (LDL) que al oxidarse induce la formación de la "célula espumosa", iniciándose así la placa aterosclerótica, además se elevan los niveles de fibrinógeno y de lipoproteína (a). Se presenta además una marcada tendencia hacia el sobrepeso y la obesidad con aumento en el índice de masa corporal (IMC) y de la relación cintura cadera mayor de 0,8.

La terapia de sustitución hormonal tan preconizada hoy en día en el manejo de la mujer menopáusica, tiene que ver con los efectos benéficos producidos sobre el aparato car-

diovascular, al disminuir la mortalidad por esta causa, osteoporosis y fracturas patológicas. Los estrógenos incrementan los niveles de colesterol de alta densidad (HDL) y de los triglicéridos -para lo cual se ha recomendado la administración de progesterona- disminuyendo los niveles de colesterol total y de colesterol de baja densidad.

Diagnóstico de las dislipidemias

Se debe solicitar un perfil mínimo para lo cual el paciente debe estar en ayuno de 12 a 14 horas y no haber ingerido bebidas alcohólicas en las últimas 24 horas, consta de: a) colesterol total (CT), b) colesterol de alta densidad (HDL), c) triglicéridos (TG).

Se puede calcular el colesterol de baja densidad (LDL) por la fórmula de Friedewall, $LDL = CT - TG/5 - HDL$. Esta fórmula es aplicable mientras los niveles de triglicéridos no sean mayores de 400 mg/dL. También se debe calcular el índice CT/HDL y LDL/HDL.

SISTEMA CARDIOVASCULAR Y MENOPAUSIA

Carlos José Jaramillo Gómez

Profesor Departamento de Medicina Interna

Facultad de Medicina, Universidad de Antioquía

El sistema cardiovascular en el proceso de envejecimiento y sus alteraciones en la mujer postmenopáusica merecen una consideración especial pues la enfermedad coronaria se instala como causa predominante de morbi-mortalidad. Los conocimientos recientemente adquiridos sobre la fisiopatología de la enfermedad, las medidas de prevención primaria y secundaria, los procedimientos diagnósticos y las diferentes estrategias para manejarla en sus múltiples manifestaciones, han sido obtenidas de estudios donde no se le ha dado participación a la mujer dejándonos la duda de si son válidos y aplicables a ellas.

La necesidad de disponer de una información de qué ocurre en la mujer, motivó al Instituto Nacional de Estados Unidos del Corazón, Pulmón y Sangre a citar a una conferencia sobre salud y enfermedad cardiovascular en la mujer, en enero del 92 en Bethesda.

Para recibir recomendaciones; de allí salieron pautas muy importantes para lograr cambios de actitud en la formación del personal de salud y de estimular diseños de investigación que den respuestas en los próximos años.

En este artículo se presentarán algunas particularidades que ayudarán a tomar decisiones prácticas a quienes manejan mujeres postmenopáusicas.

La enfermedad coronaria se manifiesta más tardíamente en las mujeres que en los hombres, es más frecuente que se presente como angina que como infarto; cuando una mujer consulta por dolor de pecho, en general, la actitud del médico es menos agresiva y exhaustiva que cuando está frente a un hombre, la morbi-mortalidad de la enfermedad es mayor en

las mujeres, posiblemente por la mayor edad al momento de la presentación y la asociación de otras alteraciones (obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, problemas osteomusculares), los resultados favorables de la trombosis son similares no así los procedimientos de revascularización, pues en general por el menor tamaño, las arterias son de menor calibre y dificulta más los procedimientos.

Respecto a los factores de riesgo parecen tener más importancia los niveles de HDL que los LDL, la obesidad es un riesgo independiente, el cigarrillo es un factor muy importante y vale la pena anotar cómo las mujeres se les viene convenciendo de iniciar el hábito tabáquico como una forma de mantenerse esbeltas y es importante el temor de engordar que evita que deje el cigarrillo cuando se le sugiere.

La aspirina y los β -bloqueadores son igualmente eficaces en la prevención de reinfartos en hombres y mujeres.

Se deja una recomendación de ser igualmente acuciosos en el enfoque diagnóstico de la mujer que presenta precordialgia, conociendo las limitaciones del EKG de reposo y la prueba de esfuerzo que son menos específicas que en los varones, pero se disponen de otros métodos diagnósticos que bien utilizados permiten tomar decisiones sólidas y oportunas.

El uso de reemplazo hormonal es el prometedor tanto en la prevención primaria como secundaria de la enfermedad coronaria en la mujer postmenopáusica, pues los estudios muestran una reducción del 50% de presentación de la enfermedad y aún un porcentaje mayor de disminución de reinfartos o complicaciones de enfermedad coronaria cuando ya está presente.

Se debe tener en cuenta que la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, no son contraindicaciones para el reemplazo estrogénico.

Finalmente, se debe insistir en la prevención primaria y estimular buenos hábitos en la mujer joven, en lo que se refiere a dieta, ejercicio, a no fumar, a mantener un peso adecuado, para que las mantenga también en el período postmenopáusico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wenger, Nanete; Seroff. Leon., Packard, B. Cardiovascular. Health and disease in women, New England J. Of Med. 329 (4): 247-256. 1993.
2. Gurwitz, J.H. Col NF, Avorn J. The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction, JAMA 1992; 268: 1417-1422.
3. Grady D. Rubin SM Petitti D.B. et al. Hormonotherapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann intern. Med. 1992; 117: 1016-1037.
4. Fiebach NH et al: Differences between women and men in survival after myocardial infarction. Biology or methodology? JAMA. 263: 1092, 1990.
5. Vaccarino, V. Krumholz, H. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased Risk for women? Circulation 1995; 91: 1861-1871.
6. Matthews, K; Meilahn. E. Et al. Menopause and risk factors for coronary heart disease. H. Eng. J. Med. 1989; 321: 641-646.

EFFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Antonio José Restrepo Peláez

Médico Internista

Universidad de Antioquía

Cada vez es más aceptado por la comunidad médica mundial el contundente argumento proporcionado por las estadísticas que muestran que la mujer pre o post-menopáusica que toma estrógenos naturales tiene entre un 40% a 50% de disminución de enfermedad arterial coronaria. Este resultado es consecuencia del impacto favorable de estos preparados hormonales en varios de los factores de riesgo que tiene la mujer en la menopausia. Analizaremos en esta revisión sus efectos sobre el sistema cardiovascular, descomponiéndolo en sus diferentes partes, a saber: elementos formes de la sangre y reología, sistema de coagulación, endotelio y sustancias vasoactivas así como facilitadoras o no de la proliferación de la placa, gasto cardíaco y hemodinamia.

Es importante aclarar que los efectos sobre cada uno de los anteriores tópicos son variables, dependiendo de la naturaleza del preparado hormonal, de la dosis, del tiempo y la vía de administración. En la menopausia se utilizan estrógenos naturales a bajas dosis así como progestágenos derivados de los 17 nor-esteroides, con efectos mucho menos desfavorables que los estrógenos semisintéticos utilizados en la anticoncepción por vía oral; los preparados de liberación transdérmica modifican en menor proporción la coagulación porque se evita un primer paso de la droga por el hígado, que lleva a mayor síntesis de proteínas, en este caso de factores de coagulación.

ELEMENTOS FORMES DE LA SANGRE Y REOLOGÍA SANGUÍNEA

Durante la etapa reproductiva de su vida, la mujer en comparación con el hombre tiene una menor cantidad de glóbulos rojos por centímetro cúbico, debido a la ausencia del estímulo andrónico, que se refleja en una hemoglobina y hematocrito de menor magnitud; en la postmenopausia por la pérdida de influjo estrógeno hay un incremento en el hematocrito que sumado al aumento en las concentraciones de fibrina, ocasionando lisis del coágulo ya formado. Existe además, un inhibidor del activador tisular del plasminógeno, llamado PAI (siglas en inglés) para impedir un estado "lítico no controlado". En la postmenopausia, con la privación hormonal estrogénica el perfil normal de coagulación y anticoagulación se altera facilitando un estado "pre-trombótico" con aumento en las concentraciones del factor VII, fibrinógeno, del PAI y disminución de la proteína C con aumento compensatorio de la antitrombina III. Todo lo anterior, sumado a los demás factores de riesgo que ocasionan injuria endotelial, facilita el proceso de aterosclerosis.

Con la administración apropiada de estrógenos naturales a dosis fisiológicas en la menopausia se logra revertir la tendencia anteriormente descrita, consiguiéndose disminuir las concentraciones elevadas de fibrinógeno, de PAI, y de Trom-