SEMINARIO INTERDISCIPLINARIO DE METABOLISMO OSEO-HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS - SANTAFE DE BOGOTA, D.C.Enrique A.A. Profesor Asociado de Medicina Internay Endocrinología, Universidad Nacional.

INTRODUCCION: Con el ánimo de estimular el estudio de los problemas relacionados con el metabolismo óseo se está llevando a cabo un seminario interdisciplinario orientado hacia el estudio y discusión de los aspectos de biología molecular del hueso y su aplicación en clínica.

Este se inició desde principios del año en la sede de la Unidad de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios de Bogotá todos los viernes de 7 a 8 am. En él participan endocrinólogos, reumatólogos, rehabilitadores, nutricionistas, ginecólogos y ortopedistas de los hospitales San Juan de Dios, Materno Infantil, Instituto Nacional de Cancerología, Fundación Santa Fé, apoyados por el grupo de genética del Instituto Nacional de Salud dedicado a la investigación en esta área.

Su objetivo primordial es servir como mecanismo de formación en los aspectos básico-clínicos de las enfermedades relacionadas y muy especialmente la osteoporosis, además del vínculo de unión entre los diferentes pares y estimular la investigación.

Desde esta columna de la Revista de la Asociación Colombiana de Menopausia queremos presentar los resúmenes de estos que estamos seguros serán de mucho interés para todos los lectores.

En el presente número presentamos los resúmenes correspondientes a cuatro seminarios, en uno de ellos el Dr. Carlos A. Cañas, Internista y Residente de Reumatología de la Universidad Nacional, nos expone un resumen de los trabajos discutidos en el Congreso Mundial de Osteoporosis reunido en la ciudad de Amsterdam en mayo pasado y en relación con los Mecanismos Moleculares y Celulares de la Pérdida Osea. Para los que no tuvimos la oportunidad de asistir a este evento, el presente resumen representa un documento interesante de actualización sobre este tema, es importante anotar de la dificultad que existe de poder agrupar en un seminario un consolidado de 39 trabajos de investigación, además que nos sitúa en el punto justo de lo que se "estila" a nivel internacional y dónde podríamos situarlo.

El siguiente resumen corresponde a el papel del ejercicio en la masa ósea. De vital importancia en el manejo y prevención de la osteoporosis, el Terapista Físico y Docente de la Universidad Nacional Edgar Cortés, nos pone en consideración dos artículos analizados en forma crítica que tratan sobre el mismo tema, pero con un manejo metodológico distinto y por supuesto una validez diferente.

La Nutricionista Nora Vergara, Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional nos presenta un artículo en relación con el consumo de cafeína y el riesgo de desarrollar osteoporosis, tema por supuesto de gran importancia en nuestro país, concluyendo que el riesgo si existe especialmente cuando el consumo es en exceso y la ingesta de calcio no llena los requerimientos recomendados para estos grupos etarios.

El último corresponde al presentado por la Dra. Galia Fonseca, médica del Departamento de Rehabilitación del Hospital San Juan de Dios en el cual se compara el efecto sobre el metabolismo óseo de dos tipos diferentes de corticoides en forma inhalada en pacientes asmáticos, el propinato de flucticasona y el dipropinato de beclomtasona, demostrando una potencia similar, pero con el primero no disminuyeron los marcadores de formación ósea como la osteocalcina, lo que si ocurrió con la beclometasona, por lo cual podría inferirse que éste último podría tener un efecto más deletéreo sobre el hueso.

MECANISMO MOLECULARES Y CELULARES DE LA PERDIDA OSEA(Aspectos que se trataron en el Congreso Mundial de Osteoporosisrealizado en mayo de 1996 en Amsterdam, Holanda) Carlos A. Cañas D. Residente Y de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

El día 19 de mayo de 1996, durante el Congreso Mundial de Osteoporosis que se celebró en Amsterdam (Holanda), y entre las 11:00 y 14:00 horas, se presentó una sesión de carteles sobre aspectos moleculares y celulares de la pérdida ósea. Un total de treinta y nueve trabajos os dan una idea de los aspectos y las tendencias que toman las investigaciones actuales a nivel mundial, en el tópico de las ciencias básicas relacionadas con el estudio de la osteoporosis (OP). Se realiza en el siguiente Club de Revistas de OP de la Unidad de Endocrinología Rmun del Hospital San Juan de Dios, el análisis general de estos trabajos.

Desde el punto de vista de la patología, se presentaron tres estudios, uno liderado por J. Goh de Singapur, donde demuestra in vitro una mayor fragilidad del hueso relacionada con disminución de su densidad mineral (DMO). Esto lo concluye luego de realizar en muestras de hueso de 20 fémures de cadáveres con antecedentes de OP, fuerzas mecánicas de intensidad creciente hasta inducir fracturas.

Se comparan estos hallazgos con la DMO obtenida in vitro al inicio del experimento. J. Moller y E.N. Ebbesen de Dinamarca, desarrollan una técnica para realizar un molde le lecho microvascular de muestras de hueso, encontrando en el caso particular de las vértebras de cadáveres con OP, un aumento de los diámetros de dichos vasos comparados con los normales. Estos resultados pueden tener importancia en la comprensión patogénica de la enfermedad y la participación de la parte vascular. El tercer trabajo sobre patología, describe como hallazgo de interés, un aumento de los adipositos en la interfase de la médula ósea y la superficie endostal trabecular (incremento de la médula amarilla en detrimento

de la roja), en muestras de hueso con OP. Según los autores (K. Abendrot y K. Abendrot de Alemania), estos cambios son consecuencia de una aumento en el recambio óseo.

Los estudios a nivel molecular fueron diversos. Se realizaron análisis de poliformismo de fragmentos de restricción (RFLP), en los genes de varias moléculas: B.L. Langdahl y E.F. Eriken de Dinamarca, no encontraron diferencias en el gen de la IL-1 Beta entre pacientes con OP postmenopáusica y controles sanos. R.W. Keen y K.C. Woodford de Inglaterra descartaron también posibles alteraciones en el gen del receptor de estrógenos en igual grupo de pacientes. En el trabajo de los japoneses, T. Hosoi, S. Hoshiro y col., encontraron cambios en el tercer exón del gen de la Hormona Paratiroidea (HPT), en el grupo de pacientes que presentan aumento de los niveles de dicha hormona relacionado con el envejecimiento, cambios éstos que pueden tener papel patogénico en la OP senil o Tipo II.

Los niveles séricos de las interleuquinas (IL) 1-Beta, 6 y del factor de necrosis tumoral-alfa (FNT-alfa), se encontraron significativamente más elevados en mujeres con OP postmenopáusica que controles, y dichos niveles se correlacionan con una disminución de la DMO (J.X. Zheng y col de Bélgica). La relación IL-1-Beta/il-1BetaR (R:Receptor), se encontró elevada en pacientes con OP, comparándola con controles sanos, relación ésta que podría ser buena predictora de la pérdida ósea cuando hay un aumento en el recambio (B. Abrahamsen y col., Dinamarca).

B. Batge y U. Seitzer de Alemania, demuestran cómo en la OP, existe una sobrehidroxilación de las cadenas Alfa del colágeno Y, que trae como consecuencia una disminución en la estabilidad bioquímica del hueso, efecto que es inhibido por el factor de crecimiento transformante-Beta (TGF-Beta). Estos hallazgos podrían tener importancia en la proteinquinasa C (PKC). G. Kim y sus colaboradores en Corea, demuestran cómo los estrógenos inhiben las IL-6, a través de un bloqueo en la señalización intracelular de la IL-1, inhibiendo las PKC. B.S. Moonga y D.W. Dawpster de los Estados Unidos, evalúan los efectos biológicos de varias fracciones de la PKC: el péptido comprendido entre los aminoácidos 530-558 (PKC 530-558), inhiben la resorción ósea osteoclástica. Este efecto fue reversible con la suspensión de la aplicación del péptido, o con la permanencia de éste en el medio por más de 36 horas. También se indujo tal reversión del efecto, al adicionar otro fragmento de la molécula de PKC, la PKC 19-36.

Con respecto a la función hormonal, se informa que en la OP existe una disminución en la reversa de Calcitriol (I.M. Dick y J.M. Lemmon de Australia), y de Calcitonina (X.N. Meng y Z.W. Zhan de China). Los niveles de Testosterona libre están disminuidos, y dicho descenso se correlaciona con una DMO baja, tanto cortical como trabecular en mujeres de edad (P. Geunsens y J. Vanhoof de los Estados Unidos). Dos representaciones, una de S. Hoidrop y A. Juul de Dinamarca, demuestran bajos niveles de hormona del crecimiento, también relacionados con a disminución de la DMO tanto cortical como trabecular en mujeres postmenopáusicas. K. Banova de los Estados Unidos, demuestra cómo la hormona tiroidea aumenta la formación de microfilamentos de actina en osteoblastos, hallazgos que explica parte de las modificaciones requeridas por estas células para la liberación de fosfatasa alcalina.

Se incluyeron en esta sesión de carteles algunos trabajos sobre sustancias terapéuticas en investigación. El Okano presenta en organogermanium (compuesto GE-132), una sustancia que aumenta la actividad de fosfatasa alcalina, el contenido proteico, el área calcificada y la concentración de calcio, en el estroma del cultivo de médula ósea. M.C. Kruger, N. Claassen y col de Sur Africa demuestran en ratas ooforectomizadas tratadas con ácidos grasos esenciales una estabilización del recambio óseo al evitar el ascenso de marcadores de resorción en la orina, comparados con ratas que no recibieron la medicación. El grupo de trabajo de K. Okano, presenta además dos investigaciones relacionadas con análogos de la vitamina D3, entre ellos el que más se destaca como posible agente terapéutico futuro, el 2-Beta (3 OH Propoci) - 1 Alfa-25 D (DE-71), el cual fue más efectivo que la molécula madre en aumentar la DMO en ratas ooforectomizadas, tiene una vida media más largas (dada su mayor afinidad con la proteína ligadora de vitamina D), tiene una tasa de catabolismo más bajo y utiliza las mismas enzimas catalíticas de la 1alfa-25 D3.

Carlos A. Cañas, MD., Reumatología U. Nacional.

EL EJERCICIO TERAPEUTICO EN LA PREVENCION DE LA PERDIDA DE HUESO. Preisinger E, Alacamlioglu Y, Pils K, Saradeth T, Schneider B. Therapeutic exercise in the prevention of bone loss: a controlled trial with women after menopause. Am J Phys Rehabil 1995; 74: 120-123.

RESUMEN: Para evaluar la eficacia del ejercicio terapéutico en la prevención de la pérdida de hueso, se reunieron 146 mujeres post-menopáusicas sanas que fueron controladas prospectivamente durante 3.0± 1.3 años en promedio.

En el estudio participaron 82 mujeres mayores 61.5± 6.1 años, el cual consistió en un programa de ejercicio (grupo 1) y 64 mujeres mayores, 59.1± 7.4, sirvieron como grupo control (grupo 2). Periódicamente, durante el período de estudio medimos la densidad ósea de las mujeres en dos regiones del antebrazo y se registraron sus actividades físicas. Debido a que la pérdida de hueso no fue significativa entre los grupos, fue necesario subdividir el grupo 1 en dos así: grupo 1a (de ejercicio regular) y grupo 1b (de ejercicio regular). Los resultados demostraron que sólo 39 mujeres (48%) del grupo 1 (grupo 1a.) realizaron el programa de ejercicio regularmente por el tiempo prescrito. La regresión descendente de la densidad ósea del antebrazo (scans distal y proximal) Vs el tiempo fue significativamente menos negativa ($P<0.05$) en el grupo 1a (-1.8% distal y-1.6% proximal por año), que en el grupo 2. (-1.7% distal y -1.9% proximal por año). Con respecto al entrenamiento de mujeres que están envejeciendo, se concluye que una actividad física pobre es uno de los principales facto-

res que provoca la falta de respuesta ante el tratamiento por medio del ejercicio en la prevención de la osteoporosis.

COMENTARIOS: Se presentan dos estudios. El primero analiza en forma por demás interesante cómo una actividad tradicionalmente denominada sin carga de peso (bicicleta estática), puede ser útil en mejorar la masa ósea de la columna lumbar al producir aumento en la fuerza muscular de los grupos musculares flexores de cadera y extensores de columna lumbar. Es un estudio metodológico y conceptualmente válido, pues tuvo en cuenta las características que requieren un programa de actividad física en términos de intensidad, frecuencia, duración, lo cual permite validar las conclusiones a las que llegó. Hace referencia tangencial a un hecho que debería ser considerado relevante y es el relacionado con la mejoría del VO2 como resultados del ejercicio de bicicleta estática.

El segundo estudio tienen importantes vacíos metodológicos, pues no estandariza los grupos, no presenta el protocolo de ejercicio aplicado y además no es específico en la región del antebrazo, sitio donde se realizaron las mediciones de densidad ósea. Ello explica que la conclusión esté dada en términos de atribuir a la falta de motivación (variable no cuantificada en el estudio) el ser la causante de pobres efectos de la actividad física de la mujer con osteoporosis postmenopáusica.

Edgar Cortés R., Terapia Física, U. Nacional

CAFEINA Y PERDIDA OSEA EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS SANAS **Harris S, Bess H. Caffeine and bobe loss in healthy postmenopausal women. Am J Clin Nutr 1994; 60: 573-578.**

Muchos estudios han ido mostrando una asociación entre el consumo de cafeína y el riesgo de fracturas en mujeres. Los estudios que incluyeron mujeres postmenopáusicas mostraron sólo efectos menores en la incidencia de fracturas en sitios específicos del esqueleto y en algunos se observaron que esta asociación no persistía cuando otros factores tales como el tabaco eran controlados.

Igualmente se ha sugerido que los efectos del consumo de cafeína con diferentes ingestas de calcio, analizando la pérdida ósea en columna lumbar y en masa ósea total, durante un año en mujeres sanas, no fumadoras, con un promedio de 13 años de menopausia.

RESULTADOS: El consumo de cafeína no tienen un efecto nocivo en los huesos de mujeres postmenopáusicas saludables con ingestas cercanas o por encima de las recomendaciones dietarias de calcio.

- Mujeres con ingestas de calcio pueden estar en riesgo de pérdida ósea si consumen por lo menos 2 a 3 tazas de café al día.
- No se han encontrado correlación entre la ingesta de cafeína y excreción urinaria de calcio.

En este artículo, por razones prácticas es importante analizar dos componentes relevantes del estudio: ingestas de calcio e ingesta de cafeína. En estudios sobre ingestas de calcio en diferentes poblaciones se ha observado que éstas no alcanzan a cubrir el 50% de lo recomendado.

El café es una bebida universal y de alto consumo en algunos países como Colombia, esto unido a bajas ingestas de calcio constituye un factor de riesgo para pérdida ósea.

Nora Vergara MD, U. Nacional.

EL PROPINATO DE FLUTICASONA NO INFLUYE EL METABOLISMO OSEO, EN CONTRASTE CON EL DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA **Bootsma G, Dekhuijzen N Colaboradores. Hospital Universitario Nijimegen, Instituto de Epidemiología. Universidad Erasmo Holanda. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 924-930.**

Mediante estudios previos se conoce que los esteroides inhalados (ICS) en dosis de 2000 ug/día, disminuyen el cortisol matinal, disminuyen los marcadores de formación ósea y aumentan los índices de resorción. Partiendo de estos hechos, este grupo de investigadores se propone como objetivo: comparar los efectos de dos esteroides inhalados, propinato de fluticasona 750 ug/día y Dipropinato de beclometasona 1500 ug/día, durante 6 semanas en pacientes asmáticos y su influencia en el cortisol y los marcadores del metabolismo óseo.

Participan 30 adultos asmáticos (aunque finalmente los resultados se limitan a 21 pacientes), no fumadores entre 18-55 años, mujeres premenopáusicas. Ningún paciente padecía otra enfermedad grave y no había tenido fracturas en los 3 años precedentes. Glaxo suministró la fluticasona.

En un estudio aleatorio y de ensayo cruzado, se desarrollaron 4 fases, 2 períodos de placebo de 3 semanas en manejo único ciego y otros 2 períodos de 6 semanas de tratamiento activo en manejo doble ciego. Las medidas basales se tomaron luego de los dos períodos de placebo.

En cada fase se midió función pulmonar (Curva flujo volumen, FEV1, PEFR), cortisol plasmático matinal, metabolismo, calcio y fósforo (calcio, fósforo, parathormona, dehidroxivitamina D3) marcadores de formación ósea (Fosfatasa alkalina, osteocalcina, P1CP), marcadores de resorción óseo (1CTP, calcio urinario, hidroxiprolina, Deoxipiridinolina).

Los pacientes inhalaron placebo, 375 ug Fluticasona, 750 ug de Beclometasona, todas 2 veces al día, se enseñó muy bien el uso de inhalados y se dio como droga de rescate Salbutamol 100 ug.

Análisis estadístico: tener en cuenta el efecto de reserva, se evidencia las diferencias entre los valores basales y los valores postratamiento, Test Wilcoxon.

Los resultados demuestran:

- Ambos medicamentos tienen similar eficacia clínica, aunque tiene doble potencia la flucticasona.

- No hay diferencias significativas entre ambas sustancias en el metabolismo con la blecometasona, pero no con la flucticasona. No hay cambios en la fosfatasa alkalina.

- El 1CTP disminuye con beclometasona pero no con la flucticasona.

- Los valores de cortisol no descendieron por debajo de los límites normales.

Se concluye que para el grupo estudiado los esteroides inhalados, beclometasona si disminuye los marcadores de formación ósea, en contraste con la fluticasona, además no hay influencia sobre los niveles de cortisol plasmático. Dicho efecto es reversible al suspender la beclometasona luego de 6 semanas.

Galia C. Fonseca, MD. Rehabilitación U. Nacional.

PAPEL DE LA INGESTA DE CALCIO EN LA MODULACION DEL INCREMENTO DE LA FUNCION PARATOIDEA Y DE LA RESORCION OSEA RELACIONADAS CON LA EDAD. **Mckane WR, Khosla S, Egan KS, Robin SP, Burrit MF, Riggs BL. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81(5): 1699-1703.**

INTRODUCCION: Con el envejecimiento de las mujeres se presenta una elevación de los niveles séricos de PTH y de la resorción ósea, contribuyendo esto a la pérdida ósea.

Además, con la edad se presenta una disminución de la absorción del calcio y la conservación renal de éste, aumentándose los requerimientos de calcio de la dieta.

Estudios previos cortos y sin tener en cuenta las variaciones circadianas (incremento nocturno de la PTH y de la resorción ósea) han demostrado de la suplementación de calcio oral. Basados en esto, y con la hipótesis de que el aumento de la actividad paratoidea y de la resorción ósea de mujeres de edad son causadas por una deficiencia relativa de calcio que puede neutralizarse por una alta ingesta de calcio se diseñó este estudio.

OBJETIVOS: Evaluar los efectos sobre la PTH, reserva paratiroidea y cambios en la resorción ósea resultantes de una dieta de alto contenido de calcio o usual, luego de 3 años en mujeres de edad.

Comparar los efectos de la ingesta de las mujeres de edad con un grupo de mujeres jóvenes normales.

MATERIALES Y METODOS: Se tomaron 28 mujeres de 69± 2 años de un estudio en curso, doble ciego, placebo controlado y destinado a evaluar el efecto de la suplementación de calcio en forma de citrato (1600 mg/d) administrado con cada una de las tres comidas y al acostarse. No se modificó la dieta. Se incluyeron mujeres postemopáusicas de más de 12 años sanas, que tenían una DMO normal, que no recibían medicamentos que alteraran el metabolsimo del calcio y que habían completado 3 años en el estudio. Se dividieron en 2 grupos uno de placebo, No 15 que recibía sólo el calcio de la dieta USUAL, y otro No 13 de suplemento de Ca que recibía una ALTA ingesta. Se compararon con 12 premenopáusicas JOVENES (edad 30± 4 años), que recibían Ca usual para evaluar el efecto de la edad sobre PTH y resorción ósea. Se realizaron mediciones de pTH en suero c/2 horas, y de deoxipiridinolina (Dpd) en orina c/ 4 horas, además de estudios circadianos y de dinámica de la secreción paratoidea por hipocalcemia inducida. Las diferencias entre los tres grupos se evaluó a través de análisis de varianzas (ANOVA) con ajustes.

RESULTADOS: La ingesta de calcio fue de 2414± 260 mg en ALTA vs 815± 289 mg/d en USUAL vs USUAL mostró valores muy significativos para PTH y Dpd de 36% y 25% menores. USUAL vs JOVENES PTH y Dpd de 70% y 30% mayores. El grupo ALTA era indistinguible del JOVENES en la pTH y los marcadores de resorción (Dpd). No hubo diferencias significativas en niveles de calcio, fósforo y vitamina D3 entre los 3 grupos. Se encontró un efecto tiempo y grupo significativo con niveles de PTH y de Dpd mayores para el grupo USUAL, La capacidad de secreción de la glándula paratiroides fue del 47% mayores en el grupo USUAL vs ALTA.

DISCUSION: Se encuentra que ancianas luego de ingerir más de 2 gramos/día de calcio por más de 3 años tienen valores de PTH y de marcadores de resorción ósea iguales a jóvenes con ingesta usual de 900 mg/d, mientras que las ancianas con 800 mg/d tenían niveles elevados de estas variables. La capacidad de secreción de la paratiroides es menor en el grupo de alta ingesta de calcio.

Se sugiere que las anormalidades relacionadas con la edad en la homeostasis de calcio en la función de la paratiroides y en a resorción ósea se pueden neutralizar por medio de una alta ingesta de calcio. Se apoya la recomendación de la NIH para mujeres postmenopáusicas de > 1500 mg/d, a diferencia de la R.D.A. de 800 mg/d.

Estaría pendiente por definir la ingesta mínima de calcio que prevendría la elevación de la PTH y resorción ósea relacionadas con la edad. El hallazgo del freno del incremento nocturno de la resorción sin abolición (con alta ingesta de Ca) está de acuerdo con estudio previo que sugiere que sólo parte de la resorción ósea es dependiente de PTH.

CONCLUSION: Se sugiere que la incapacidad de las mujeres ancianas de incrementar su ingesta de calcio para compensar los requerimientos aumentados relacionados con la edad contribuye substancialmente al desarrollo de una actividad paratiroidea aumentadas con resorción aumentada, mientras que una ingesta de calcio puede frenar ambas anormalidades. Estos hallazgos son relevantes tanto en la patogénesis como en la prevención de la pérdida de la masa ósea relacionada con la edad.

César A. Jiménez, MD. Reumatología U. Nacional.

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA, OBSTETRICIA Y REPRODUCCION HUMANA. Fundación Santafé de Bogotá. Jorge E. Medina M., MD.

TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE CANCER DE MAMA. UN ESTUDIO DE COHORTE.

Philip J. DiSaia, MD, Elizabeth AS Grsen, MD. Tom Kurosaki, MS, Maureen Guildea, BS, Beth Cowan, MD and Hoda Anton-Culver, PhD. Am J Obstet Gynecol 1996; 174(5): 1494-1498. División de Ginecología Oncológica, Departamento de Obstetricia y Ginecología y División de Epidemiología, Universidad de California. Irvine.

OBJETIVO: El propósito fue medir cualquier efecto adverso (si lo hay) de la administración de terapia de substitución hormonal a sobrevivientes de cáncer de seno.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Cuarenta y un pacientes de un grupo de 77 que recibieron terapia hormonal de substitución fueron comparadas con 82 pacientes que no recibieron terapia de substitución (teniendo en cuenta edad, estado clínico de la enfermedad y año del diagnóstico). Ambos grupos se tomaron del registro de Cáncer del "Cancer Surveillance Program of orange Country", Sus resultados comparados con relación a la supervivencia.

RESULTADOS: El análisis del tiempo de sobrevida y del tiempo libre de recurrencia demostró que no hubo diferencias estadísticamente entre los dos grupos.

CONCLUSIONES: No se encontraron efectos adversos obvios de la terapia de substitución hormonal en este estudio. Se justifica un estudio prospectivo aleatorio.

COMENTARIO: Cáncer de seno y THS es un tema de gran importancia en la práctica clínica a la que todavía no se le ha dado una respuesta adecuada. Vemos en el artículo de Couzi y col cómo la mitad de las pacientes con historia de cáncer de seno presentaron síntomas lo suficientemente severos que deseaban recibir THS, mientras que las pacientes sin síntomas vasomotores a quienes les explicaron las ventajas de utilizar THS para prevenir osteoporosis y enfermedades cardiovasculares prefirieron no utilizarlas por el temor al Ca de seno. El artículo de DiSaia y col estudiaron también pacientes que con historia de cáncer de seno tomadas del "Cancer Surveillance Program of orange Country", las dividieron en dos grupos comparables con la sola diferencia que un grupo recibió THS y el otro no. Al final del estudio no encontraron diferencias significativas entre los dos grupos con relación a sobrevida o recurrencia del tumor, concluyendo que no pudieron demostrar obvios efectos adversos del empleo de los estrógenos y que se necesita más investigación en este campo.

Si bien es cierto que con base en estos estudios no podemos dejar de considerar el cáncer de seno como una contraindicación para el empleo de THS, éstos dos artículos abren la puerta a futuras investigaciones para reevaluar el empleo de terapia estrogénica de substitución, considerándola como contraindicación relativa y no absoluta.

Así en pacientes con recurrencia del tumor si la sintomatología vasomotora es tan severa que interfiere con su calidad de vida, bien vale la pena ayudar a estas pacientes a llevar una vida más confortable ofreciéndoles THS, y a las pacientes que estén libres de tumor pero con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular u osteoporosis, bien se podría justificar el empleo de la THS. Queda el interrogante para futuras investigaciones.

PREVALENCIA DE LOS SINTOMAS MENOPAUSICOS EN MUJERES CON HISTSORIA DE CANCER DE SENO Y ACTITUDES HACIA LA TERAPIA DE REMPLAZOESTROGENICA.

Couzi-RJ, Helzlsouer-KJ, Fetting-JH. J Clin Oncol 1995; 13(11): 2737-2744. Departament of Medical Oncology, Johns Hopkins Mecical Institutions, Baltimore, MD.

OBJETIVO: Determinar en pacientes con cáncer de seno la prevalencia y severidad de diferentes síntomas principalmente vasomotores y ginecológicos, preocupaciones acerca de su salud, y creencias acerca de la terapia de substitución estrogénica (THS) y su deseo de recibir estrógenos bajo supervisión médica.

MATERIAL Y METODOS: Enttre 222 cuestionarios elegibles, 190 correspondieron a mujeres postmenopáusicas. La prevalencia de síntomas en estas mujeres fue la siguiente:

Oleadas de calor	65%
Sudores nocturnos	44%
Sequedad vaginal	48%
Dispareunia	26%
Dificultad para dormir	44%
Depresión	44%

Los dos últimos síntomas aumentaron en frecuencia con el aumento den la severidad de los síntomas vasomotores (P=.001).

Cuarenta y uno por ciento de las mujeres menopáusicas percibieron la aparición de los síntomas relacionados con la menopausia desde el diagnóstico de cáncer del seno. De estas mujeres el 50% manifestaron la necesidad de recibir tratamiento para estos síntomas y de todas el 31% de las post menopáusicas consideró la posibilidad de recibir estrógenos. Aquellas que acusaron problemas relacionados con la menopausia estuvieron más inclinadas a recibir estrógenos que aquellas que no percibieron estos síntomas (42% y 22%, P=.003). La proporción de mujeres que desean estrógenos disminuyen el riesgo de enfermedad cardiovascular y osteoporosis no se encontró asociado con el deseo de recibir estrógenos; por el contrario la creencia de que los estrógenos

aumentan el riesgo de cáncer de seno y de útero se encontró asociado con una disminución y el deseo de recibir estrógenos (P=.003 y .008 respectivamente).

CONCLUSION: Los síntomas vasomotores afectan significativamente la calidad de vida en pacientes con cáncer de seno. Se necesitan estudios clínicos para determinar la seguridad y la forma más efectiva de corregir estos síntomas.

NIVELES HORMONALES CIRCULANTES EN MUJERES QUE RECIBIERON DIFERENTES REGIMENES DE TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL.

Camil Castelo-Branco, MD. PhD. María J. Martínez de Osaba, MD, Albert Fortuny, MD, PhD, Xavier Iglesias, MD y Jesús González-Merlo MD, PhD. Hospital Clínico Provincial, Universidad de Barcelona, España. J Reproduc Med 1995; 40(8): 556-560.

OBJETIVO: Medir y comparar los niveles plasmáticos de hormonas sexuales después de la administración de diferentes regímenes de terapia hormonal de substitución.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Noventa mujeres con menopausia fueron seleccionadas en forma aleatoria en cinco grupos, para este estudio comparativo. Ochenta y cinco mujeres completaron un año de seguimiento.

El grupo 1(N=15) recibió 0.625 Mgmos/d de estrógenos conjugados en forma cíclica.

El grupo 2(N=17) recibió 50 Mgmos/d de estradiol E2 transdérmico en forma cíclica.

El grupo 3(N=17) 0.625 Mgmos/d de estrógenos conjugados en forma continua.

Estos grupos recibieron además 2.5 Mgmos de acetato de medroxiprogesterona en forma secuencial, durante los últimos 12 días de administración de estrógeno en cada ciclo.

El grupo 4 (N=19) recibió 0.625 Mgmos7d de estrógenos conjugados y 2.5 Mgmos de acetato de medroxiprogesterona en forma continua.

El grupo 5(N=22) constituyó el grupo de control sin recibir ningún tratamiento.

Se determinaron niveles plasmáticos de FSH, LH, estrona (E1), prolactina (PRL), testosterona (t) androestenediona (A4), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS-S) y (SHBG) antes de iniciar la terapia hormonal de substitución (THS), durante la última semana del sexto mes de THS y a los 12 meses e estar recibiendo THS entre los días 21 y 24 de la administración de estrógenos.

RESULTADOS: Después de la administración de THS encontraron disminución en los niveles de FSH, LH y PRL. Aumento de E2, E1 y SHBG y ninguna modificación en los niveles de T, A4 y DHEAS-S. No hubo diferencias significativas en los diferentes grupos en FSH, LH, E2, PRL, T, A4 o DHEAS-S.

E1 y SHBG se encontraron elevados en forma significativa en los grupos con estrógenos conjugados, lo cual se explica por el efecto del primer paso por el hígado.

Al final del estudio tomaron biopsias de endometrio, encontrando hiperplasia en 8 casos dentro de los grupos que recibieron 2.5 Mgmos/d de acetato de medroxiprogesterona en forma secuencial durante doce días.

CONCLUSION: Todos los cambios en los niveles de hormonas eran esperados con excepción de la disminución en los niveles de PRL. Para prevenir la aparición de hiperplasia endometrial dando 2.5 Mgmos de acetato de medroxiprogesterona, es necesario darla en forma continua.

CLINICA DEL CLIMATERIO. UNIDAD DE ENCOCRINOLOGIA GINECOLOGIA E INFERTLIDAD. DEPARTAMENTO DE OSBTETRICIA Y GINECOLOGIA.

Universidad del Valle. Laura Granados Md, Jorge Gutiérrez, MD, René Martínez, MD, Luis Silva, MD, Gustavo Gómea, MD.

ACETATO DE MEGESTROL PARA LA PREVENCION DE LAS OLEADAS DE CALOR.

Charles L. Loprinzi et al. Departamento de Oncología y Urología, Fundación y Clínica Mayo, Rochester, Minnesota EEUU The New England Journal of Medicine 1994; 331: 347-352.

Se hace un estudio con un agente progestacional (Acetato de Megestrol) en pacientes con contraindicación relativa para uso de estrógenos, en donde se presenta como una alternativa eficaz para disminuir con bastante éxito las oleadas de calor con escasos efectos adversos.

Los síntomas vasomotores (oleadas de calor), ocurren muy frecuentemente en mujeres menopáusicas y también como efecto adverso de la terapia antiestrogénica con drogas como el Tamoxifen. Además esto se ha reportado en hombres que son llevados a terapia de deprivación androgénica con cáncer de próstata metastásico.

Para el manejo de este problema se han usado varias sustancias no hormonales como la Clonidina, Metildopa y Alcaloides de Belladona; pero éstas no son muy efectivas.

El tratamiento más común de las oleadas de calor es la terapia de reemplazo estrogénica, sin embargo muchos médicos creen que esta terapia está contraindicada en pacientes con cáncer de mama porque puede promover el crecimiento del tumor.

Por tal razón, los autores se propusieron a diseñar un estudio prospectivo doble ciego randomizado orientado a evaluar la eficacia y la toxicidad a corto plazo del uso del Acetato de Megestrol en dosis bajas, como tratamiento de las oleadas de calor en mujeres con Cáncer de mama y en hombres sometidos a terapia de deprivación androgénica para el cáncer de próstata.

Entre mayo de 1992 y mayo de 1993 se incluyeron 97 mujeres con historia de cáncer de mama y 66 hombres que están siendo sometidos a terapia de deprivación androgénica por cáncer de próstata.

Todos los pacientes habían sufrido oleadas de calor con una mediana de 6.4 episodios por día para las mujeres y 8.4 para los hombres.

Todos los pacientes fueron estratificados de acuerdo al tiempo de duración de las oleadas de calor (<9 ó >9 meses) y al promedio diario de episodios (1-3, 4-9, ó > 10). Los hombres fueron estratificados de acuerdo al tipo de orquiectomía quirúrgica o médica y al tiempo de duración de la ablación androgénica (>4,4- 12, ó > 12 meses). Las mujeres también fueron estratificadas de acuerdo con la edad (< 50 años ó > 50 años) y al uso de tamoxifen:

Todos los pacientes se asignaron de forma randomizada en doble ciego y se dividieron en 2 grupos: Un primer grupo recibió inicialmente Acetato de Megestrol en una dosis de 20 mg 2 veces por día por un período de 4 semanas seguido de un placebo por otras 4 semanas.

A los pacientes se les suministró un cuestionario y la medicación con 2 códigos para las 8 meses de tratamiento. Fueron instruidas de tal manera que no tomaron ninguna medicación una semana previa al inicio de estudio pero que consignaran los datos sobre las oleadas de calor. Posteriormente tomaron la medicación durante las 8 semanas siguientes anotando en el cuestionario lo referente a la severidad y número de oleadas de calor, así como los efectos adversos (Cambios de apetito, retención de líquidos y problemas vaginales).

Después de 9 semanas los códigos se rompieron y los pacientes continuaron con acetato de Megestrol por 4 semanas si así lo deseaban, aumentando la dosis más baja mg/día con el fin de determinar la dosis más baja necesaria para el control de las oleadas de calor.

Los autores encontraron que después de 4 semanas, las oleadas de calor fueron reducidas en un 21% en el grupo que recibió el placebo y en un 85% en el grupo que recibió Acetato de Megestrol.

SE halló además que se necesitan 2 a 3 semanas de terapia con Acetato de Megestrol para alcanzar su máximo efecto y las oleadas de calor no incrementan hasta 2 a 3 semanas después de cambiar el Acetato de Megestrol por el placebo.

Cuando se analizó que pasó con los pacientes que reiniciaron Acetato de Megestrol, se encontró que la severidad de las oleadas de calor disminuían a los pocos días de reiniciada la medicación.

El único efecto tóxico que se evidenció fue sangrado vaginal en 15 de las pacientes (31%).

Los autores concluyen que el Acetato de Mesgestrol es bien tolerado y puede sustancialmente disminuir la frecuencia de oleadas de calor en hombres y mujeres.

EL USO DE ESTROGENOS Y PROGESTINAS Y EL RIESGO DE CANCER DE MAMA EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS. Colditz G, Huntar D, Manson J y colaboradores. Departament of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical Schooll, and the Departamentsof Epidemiology, Biostatistics and Nutrition, Harvard School and Harvard Boston. The New England Journal of Medicine 1995; 332: 1589-1593.

Las hormonas gonadales endógenas han tenido un importante papel como causante del cáncer de mama. La edad temprana de la menarca y tardía de la menopausia, aumenta el riesgo. El número y la época de los partos también afecta este riesgo. Además entre mujeres postmenopáusicas la obesidad está posiblemente asociada con concentraciones séricas de la incidencia de cáncer de mama y la mortalidad por esta enfermedad. Metanálisis y revisiones han evaluado la terapia hormonal postmenopáusica y el riesgo de cáncer de mama, pero incluyen resultados no resueltos del riesgo de asociar estrógenos y progestágenos, el riesgo de progestágenos solos y la variación del riesgo de acuerdo con la edad.

Estudios previos en danesas de 62 casos con terapia combinada reportan un riesgo relativo de 1.4. Otro estudio en mujeres suecas analiza 10 casos que recibieron estrógenos y progestágenos por largo tiempo con riesgo relativo de 4.4. Hallazgos semejantes para el uso de estrógenos solo y combinados se encontró en la Gran Bretaña. Sólo 4 estudios previos en Estados Unidos se han hecho, de los cuales 2 encontraron aumento del riesgo con la terapia combinada (comparado con el uso de hormonas).

METODOS: Para cuantificar la relación entre el uso de hormonas y el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas, extendimos nuestro seguimiento en las participantes del estudio de salud en Enfermeras desde 1976 a 1992. Las mujeres fueron interrogadas cada 2 años sobre su estado menopáusico, uso de preparados estrógenos más progestágenos, y algún diagnóstico de cáncer de mama invasor. Se excluyeron las mujeres en quienes se había reportado cáncer de mama u otro cáncer (excepto cáncer de piel no melanoma) y mujeres premenopáusicas. Se consideró mujer menopáusica aquella y histerectomía con ooforectomía bilateral. En ooforectomía bilateral se tomó cuando la menopausia llega naturalmente en el 90% de los casos (54 casos en fumadoras, 56 en no fumadoras).

El análisis estadístico se basó en el Riesgo Relativo definido como la incidencia de cáncer de mama en mujeres que tomaron hormonas dividido entre la incidencia en mujeres que nunca usaron esta terapia.

RESULTADOS: El riesgo de cáncer de mama se aumentó significativamente en mujeres que usaban actualmente sólo estrógenos (RR 1.32, intervalo de confidencia 95%, 1.15 a 1.74) comparado con mujeres postmenopáusicas quienes nunca habían recibido hormonas. Mujeres que actualmente tomaban hormonas quienes la usaron por 5 a 9 años tienen un RR ajustado de cáncer de mama de 1.46 (IC 95%, 1.22 a

1.74) así como aquellas que han usado hormonas por más de 10 años (IC 95%, 1.20 a 1.76). El riesgo aumentado de cáncer de mama asociado con 5 o más años de terapia hormonal postmenopáusica fue de mayor en mujeres de más edad (RR de mujeres entre 60-64 años 1.71; IC 95%, 1.34 a 2.18). El RR de muerte que habían tomado estrógenos por 5 o más años.

CONCLUSIONES: La adición de progestágenos a la terapia estrogénica no disminuye el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas. El incremento sustancial en el riesgo de cáncer de mama en mujeres mayores que tomaban hormonas sugiere que la relación riesgo/beneficio debe ser cuidadosamente valoradas. Las células ductales responden diferentemente a las células endometriales donde la adición de progestágenos contrarresta los efectos adversos de los estrógenos. No soportan el uso de progestágenos en mujeres con histerectomía. Estrógenos más progestágenos pueden aumentar la proliferación de células epiteliales de la mama. En mujeres con 55 años o más debe considerarse cuidadosamente el uso de esta terapia especialmente si va a ser por 5 o más años.

TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL Y FRACTURAS EN LA MUJER ANCIANA. Jane A, Cauley, Dr PH, Dana G. Seeley, PhD; bruce Ettinger, MD; et all. For the Study of Osteoporotic Research Group. Ann Intern Med 1995; 122: 9-16.

OBJETIVO: Determinar la relación existente entre la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos y las fracturas.

TIPO DE ESTUDIO: Estudio prospectivo de Cohorte.

LUGAR: Cuatro centros clínicos en el condado de Baltimore, Maryland: Mineapolis, Minnesota, Portland, Oregon y Monongahella Valley, Pensylvania.

POBLACION: Pacientes mayores de 65 años, blancas que estuvieran en disposición de al estudio, durante los períodos comprendidos entre septiembre de 1986 y octubre de 1988.

Los criterios de exclusión incluían:

Pacientes de raza negra.

*Pacientes incapaces de valerse por ellas mismas.

*Pacientes con prótesis bilateral de cadera

*Inicio de terapia con estrógenos 5 años antes de la menopausia.

El total de la población fue de 9.704 pacientes.

VARIABLES MEDIDAS

* Uso de estrógenos o progestágenos, su tiempo de uso y su relación con la presentación de la menopausia.

*Medida de la masa ósea en radio distal y calcáneo.

*Otras como: Tipo de menopausia, ingesta de alcohol, deportes practicados, ingesta de calcio, traumas o fracturas recientes, ingesta de medicamentos (tiazidas, hormonas tiroideas, ansiolíticos y sedantes), talla, peso y masa corporal.

ANALISIS: Uso corriente de estrógenos -uso previo comparado con los pacientes que nunca usaron estrógenos:

Se encontró una menor incidencia de fracturas no especiales y un menor riesgo de fractura de cadera que no fue estadísticamente significativo. Las pacientes usuarias de estrógenos en el pasado tenían un 20% de menor riesgo de fractura de muñeca.

HISTORIA DE OSTEOPOROSIS: No se encontró evidencia que mostrara efecto de los estrógenos en el riesgo de fracturas en mujeres con historia de osteoporosis. De otro lado se encontró una disminución estadísticamente significativa en el riesgo de fractura de cadera en pacientes usuarios de estrógenos frecuentemente quienes no tenían historia de osteoporosis, no así en mujeres con osteoporosis.

ESTROGENOS SOLOS COMPARADOS CON ESTROGENOS MAS PROGETSAGENOS: El efecto fue similiar, no se encontró diferencia en el riesgo de fractura de muñeca y todas las fracturas no espinales según la Asociación Medicamentosa.

EDAD: La asociación entre el uso de estrógenos y el riesgo para todas las fracturas no espinales fue similar en pacientes menores o mayores de 75 años notándose una disminución del 80% en el riesgo de fractura de cadera en pacientes mayores de 75 años.

USO DE ESTROGENOS CON RESPECTO A LA MENOAPAUSIA: Las usuarias quienes iniciaban terapia de reemplazo hormonal temprano en la menopausia, disminuía el riesgo de fracturas no espinales. La magnitud del efecto disminuía si el reemplazo se iniciaba después de cinco años de instalada la menopausia. (71% vs 23% en fracturas de muñeca).

El inicio temprano y larga duración del tratamiento se asocia con una disminución del 50% en el riesgo para todas las fracturas no espinales; no es así si el inicio de la terapia de reemplazo se empezó tardíamente en la menopausia.

CONCLUSIONES: El uso empezó de estrenos en la paciente postmenopáusica disminuye el riesgo de fractura. Estos resultados sugieren que para la protección contra las fracturas, los estrógenos deben ser iniciados temprano después que ocurre la menopausia y continuarlos indefinidamente.

En cuanto al uso de menoterapia o el uso de estrógenos más progestágenos asociados a los estrógenos no se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la disminución del riesgo relativo de fracturas.

EFECTOS A CORTO PLAZO DE LOS ESTROGENOS CONJUGADOS SOBRE LA PRODUCCION OSEA EN MUJERES ANCIANAS.

Karen Prestwoodt, Carol Pilbeam, Joseph Burleson. Universidad de Salud de Connecticut, Farminton, Connecticut 06030 y el Departamento de Medicina, Universidad de California y San Diego. **J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 366-371.**

ABSTRACTO: La terapia de reemplazo estrogénico previene la pérdida de hueso y las fracturas en mujeres con menopausia temprana, pero estos beneficios en mujeres sobre los 70 años no está determinado. Nosotros examinamos los efectos a corto plazo de la terapia estrogénica sobre los marcadores bioquímicos de la producción ósea en mujeres de edad. Once mujeres (media de 77 años) tomaron estrógenos conjugados (0.625 mg/día) por 6 semanas. Los marcadores bioquímicos en suero y orina fueron medidos sobre la línea base (2 muestras), 5 a 6 semanas antes de la terapia estrogénica y 5 a 6 semanas después de la terapia.

Marcadores de hueso en formación como osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea y un tipo de péptido procolágeno Y, fueron tomados en cuenta.

Los marcadores de reabsorción ósea como los hidroxiprolina total urinaria, piridinolina libre y total, el colágeno tipo Y cross-linked N-telopeptides.

Los datos fueron analizados por medición repetida, análisis de las multivariables de la variación de los estudios de terapia estrogénica sobre los marcadores bioquímicos.

Los marcadores de reabsorción ósea disminuyeron durante la terapia estrogénica y retornaron a la basal después de la terapia ($P<0.05$).

Nosotros concluimos que la terapia estrogénica reduce la producción ósea en mujeres ancianas y los marcadores de producción ósea pueden ser usados en evaluaciones de respuesta al tratamiento en este grupo de edad.

RESUMEN: Las fracturas aumentan la morbimortalidad en mujeres de 50 años. Se ha postulado que la prevención de las fracturas en mujeres de 50 años tienden a ser un factor benéfico para las mujeres de más de 70 años cuya incidencia de por sí aumenta con la edad, es decir si una paciente no ha sufrido fracturas en su etapa menopáusica, la incidencia de fracturas es menor en relación a aquellas que lo han sufrido.

Está documentado que la terapia estrogénica en la menopausia temprana previene la pérdida acelerada de masa ósea, el objetivo sería demostrar el efecto de la terapia estrogénica en mujeres sobre los 70 años.

Este estudio fue hecho sobre la hipótesis de que la terapia hormonal estrogénica a corto plazo reduce la producción ósea, tomando como medidas el suero y la orina en mujeres sobre los 70 años.

MATERIALES Y METODOS: Mujeres de 70 años de quince comunidades de ancianos.

CRITERIOS DE EXCLUSION: 1. Historia de fracturas. 2. Enfermedades sistémicas asociadas a desórdenes del metabolismo óseo. 3. Uso de estrógenos o vitamina D, 12 meses antes. 4. Estrógenos de uso por tres años postmenopausia. 5. Algunas contraindicación a terapia estrogénica. 6. Requerimientos de AINES a excepción de bajas dosis de ASA. 7. Uso de tiazidas, corticoesteroides o fenitoínas en los últimos 3 meses. 8. Uso de calcitonina, bifosfonatos o fluoruro sódico en los últimos 2 años. 9. Creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dl. 10. Mamografía anormal reciente. 11. Inhabilidad para deambular por la casa.

PRODUCTORES OSEOS Y HORMONAS MEDIDAS. Osteocalcina, fosfatasa alcalina y péptido procolágeno tipo I.

Marcadores de reabsorción ósea: Ca urinario, hidroxiprolina libre y total, pridonolina y deoxypiridinolina cross-link.

Se midió PTH. ODH, 1, 25-OH2D.CT, Ca ionizado y Fosforo.

RESULTADOS: 11 de 15 mujeres terminaron el estudio, la media de edad fue de 76,6 años. La media de densidad ósea de fémur proximal, espina limbar 0.705 gr/cm2.

MARCADORES DE ABSORCION OSEA CON ESTROGENOS A CORTO PLAZO

	Linea base	Tratamiento	Posttrat.
HYP (umol/mmol Cr)	9.7± 0.6	7.4± 0.6a	9.9± 0.9
PYR (10-3, umol/mmol Cr)	60.8± 5.8	42.7± 2.8 a	54.6± 5.6
DPYR (10-3, umol/mmol Cr)	9.9± 1.1	5.9± 0.6 a	7.2± 1.0
XL (10-3, umol/mmol Cr)	63.7± 6.5	52.9± 5.0 a	65.4± 4.9
NTX (pmol BCE/umol CR)	61.7± 5.5	38.2± 4.1 a	64.2± 6.5
TEL (ug/L)	5.5± 0.6	4.6± 0.5 a	4.5± 0.4b
Uca (umol/mmol Cr)	280± 36	173± 20 c	234± 40

ap < 0.001 comparado con la línea de base y post. Trat. Por análisis univariable

bp < 0.05 comparado con la línea de base por análisis univariables.

Cp < 0.01 comparado con la línea de base y post. Trat.

RESPONSABLES DE LA FORMACION OSEA

OC ug/L	9.65± 0.63	8.58± 0.38a	8.84± 0.44
AP uKat/L	1.6± 0.1	1.4± 0.1b	1.5± 0.1
BAP ug/L	14.9± 1.8	12.4± 2.1	10.8± 2.3c
PIPU g/L	194± 22	185± 21	162± 13c
RESPUESTA HORMONAL			
PTH	29± 2	39± 5	36± 2a
250HD	84± 5	109± 10	95± 7
1.25-OH2D	74± 4	82± 5	86± 4b
CT	6.0± 0.6	6.3± 0.4	6.8± 0.7
Ca Inonizado	1267± 0.012	1245± 0.012c	1256± 0.012
Fósforo	1.23± 0.03	1.10± 0.02d	1.22± 0.03

DISCUSION: El estudio demostró que la terapia reduce la producción ósea en mujeres de más de 70 años, es decir más de 20 años de menopausia, los marcadores disminuyeron.

CLINICA DE CLIMATERIO. UNIDAD DE BIOLOGIA REPRODUCTIVA.Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad Nacional. Instituto Materno Infantil. Santafé de Bogotá. Henry Cacedo B., Residente Endocrinología

LA OVULACION INCESANTE INCREMENTA EL RIESGO DE MENOPAUSIA. Daniel W, Cramer MD, ScD, Huijuan Xu, HPH and Bernard L. PhD. Boston Massachusetts. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 568-573.

OBJETIVO: Intentamos determinar si difieren las historias ginecológicas entre mujeres que han presentado menopausia precoz y las que no.

RESULTADOS: Las mujeres con menopausia precoz presentaron más probablemente la menarca en una edad menor o igual a 11 años, ciclos menstruales más cortos y menos embarazos con nacido vivo, también tuvieron cirugías pélvicas más frecuentes incluyendo ooforectomía unilateral y múltiples cesáreas. Igualmente este grupo de mujeres presentó mayor número de ciclos presumidamente ovulatorios, según se estimó por la edad de la menarca, la longitud promedio del ciclo y los años de ovulación asociados con embarazos y uso de contraceptivos orales. En un modelo multivariado incluyendo tabaquismo e índice de masa corporal, los ciclos ovulatorios fueron un predictor significativo de menopausia temprana, especialmente después de un estimado de 300 ovulaciones.

CONCLUSION: Las historias reproductivas de mujeres que experimentaron una menopausia temprana sugieren un patrón de pérdida de más rápida de oocitos (ovulación incesante).

LA OBESIDAD AFECTA LOS NIVELES DE ESTRADIOL CIRCULANTE EN MUJERES PREMENOPAUSICAS HIRSUTAS RECIBIENDO ACETATO DE LEUPROLIDE DE DEPOSITO. Daniel MD. Robert L. Matteri, Ph. D. Departamento de Ginecología y Obstetricia y Centro Regional de Investigación del primate de la Universidad de Winconsin. Int J Fertil 1993; 38(3): 139-146.

OBJETIVO: Investigar el efecto de la obesidad premenopáusica sobre los niveles circulantes de estradiol, estrona, testosterona libre, androstediona, sulfato de dehidroepiandrosterona, y FSH y LH inmuno y bioactivas.

PACIENTES Y METODOS: Mujeres hirsutas premenopáusicas, cuatro obesas y cuatro no obesas, recibieron acetato de leuprolide de depósito (L.D inyecciones mensuales de 7.5 mg I.M.) hasta que los niveles de estradiol disminuyeron a niveles menopáusicos; inyecciones mensuales de 15 y luego de 22,5 mg L.D se administraron si el estradiol permanecía más alto que en la menopausia después de tres meses.

RESULTADOS: Los niveles de estradiol de mujeres no obesas alcanzaron valores menopáusicas con 7,5 mg, y los de mujeres obesas no fueron significativamente reducidos con ninguna dosis de L.D. La estrona declinó a niveles menopáusicos con 7,5 mg, mientras que la testosterona libre de androstediona fueron disminuidos con 7,5 mg, pero no en mayor grado con 15 o 22,5 mg. La LH bioactiva y la relación bioactiva/inmunoactiva fueron máximamente suprimidas con 7,5 mg L.D.; sin embrago, el medicamento no cambió los niveles de FSH bioactiva ni la relación bioactiva inmunoactiva. Estos hallazgos no se relacionaron con la adiposidad.

CONCLUSIONES: La obesidad premenopáusica afecta los niveles de estradiol circulante de mujeres hirsutas que reciben L.D. El efecto no refleja diferencias relacionadas con el peso en los niveles circulantes de andrógenos o gonadotropinas bioactivas. La adiposidad premenopáusica en mujeres hirsutas puede influir el ambiente estrogénico asociado con desensibilización a la GnRH.

UN ESTUDIO POSPECTIVO A DOS AÑOS DE PROGESTINA EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS. EFECTO SOBRE LOS LIPIDOS Y OTROS PARAMETROS METABOLICOS. Florence A., Trèmollieres, MD, Jean Michael Pouilles, MD y Claude A. Ribot, MD.Toulouse Francia. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 85-89.

OBJETIVO: Se realizó un estudio controlado para valorar ele efecto a largo plazo de una progestina con muy baja potencia androgénica, dada sin estrógeno, sobre el perfil sipoproteico, sustrato de renina sérico, niveles de globulina de unión de esteroides sexuales y actividad de antitrombina III en mujeres postmenopáusicas tempranas.

DISEÑO: 35 mujeres postmenopáusicas tempranas, quienes no habían recibido ninguna forma de tratamiento hormonal después de la menopausia fueron asignadas ala zar a un régimen de dos años de 500ug de una progestina derivada de 19 norprogesterona (promegestrona) o placebo, por 21 días en ciclo de tratamiento de 28 días. Los niveles séricos de lípidos y lipoproteínas y otros parámetros bioquímicos se midieron en los dos grupos, buscando diferencias.

RESULTADOS: Después de dos años de tratamiento las mujeres de los dos grupos no mostraron variación estadísticamente significativa de los valores basales de ningún parámetro estudiado.

CONCLUSIONES: Una progestina con muy baja actividad androgénica, no tiene, según estos resultados, ninguna influencia sobre el perfil lipídico ni la síntesis hepática de varias proteínas en mujeres postmenopáusicas tempranas.

INICIO DE LA MENOPAUSIA EN MUJERES EXPUESTAS A DIETILESTILBESTROL IN UTERO.

Paige D. Hornsby; Ph D; Allen J, Wilcoxon, MD, PhD y Arthur L. Herbst, MD.Research Triangle Park, Carolina del Norte, Chicago, Illinois.

OBJETIVOS: Como parte de un gran estudio de salud, buscamos determinar si la exposición prenatal a dietilestilbestrol está asociada con un inicio temprano de menopausia o de síntomas menopaúsicos.

DISEÑO DEL ESTUDIO: En una entrevista telefónica con 52 mujeres cuyas madres participaron en una prueba clínica aleatorizada del uso de DEB en el embarazo en los 1950 tempranos, se determinó el diagnóstico de falla ovárica prematura y de síntomas de menopausia. La edad oscilaba entre 37 y 39 años en el momento de la entrevista. Se obtuvieron las historias clínicas para confirmar el diagnóstico de falla ovárica prematura.

RESULTADOS: La prevalencia de síntomas menopáusicos, específicamente oleadas de calor y sudores nocturnos, no difirió entre mujeres expuestas y no expuestas. Una mujer expuesta y una no expuesta tuvieron un diagnóstico médicamente confirmado de falla ovárica prematura.

CONCLUSIONES: La exposición al DEB prenatal no se relacionó con el diagnóstico o con síntomas de menopausia en este estudio. Para determinar si surge alguna diferencia entre los dos grupos cuando estas mujeres sean mayores, será necesario más seguimient