



Artículo de revisión

Perspectivas y actualidades endocrinológicas en el manejo de la mujer climatérica

Manuel Vadillo Buenfil,* Raquel Bañuelos Álvarez,** Nacu Caracas Portilla,***
David González Bárcena,**** Laura E García De León,*****

- * Jefe de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica y Departamento Clínico de Endocrinología.
- ** Médico Endocrinólogo: Departamento Clínico de Endocrinología.
- *** Endocrinólogo: Alumno de Maestría en Ciencias Médicas, (IMSS-CONACYT-UNAM).
- **** Jefe del Departamento Clínico de Endocrinología.
Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza", IMSS, México, D.F.
- ***** Médico Endocrinólogo: Hospital General de Zona No. 2, IMSS, Saltillo, Coahuila y Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila.

Correspondencia:
Dr. Manuel Vadillo Buenfil
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica y Departamento Clínico de Endocrinología (10° y 8° Piso, respectivamente)
Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza"
Seris y Zaachila S/N, col. "La Raza"
C.P. 02990 México, D.F.
Tel: 57-24-59-00 Ext 1931.
Fax: 58-87-65-36.
E-mail:mvadillo_2000@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: Marzo-2001
Fecha de aceptación: Abril-2001

Resumen

La menopausia constituye uno de los problemas de salud más importantes en la actualidad en el mundo entero. La falta de la terapia hormonal de reemplazo repercute en el correcto funcionamiento de varios aparatos y sistemas en el organismo, tales como el sistema nervioso central, cardiovascular, genitourinario, aparato digestivo y osteomuscular, entre otros. Su manejo integral va encaminado a evitar el deterioro de estos sistemas dándole mayor importancia al sistema cardiovascular y esquelético. Entre los fármacos que pueden ser utilizados durante esta etapa, están: los estrógenos y progestágenos, tibolona, raloxifeno, calcitonina, alendronatos, paratohormona y vitamina D. En el aparato digestivo hemos encontrado deterioro en los niveles séricos de gástrica así como en la calidad de respuesta a estímulos. Los estrógenos y progestágenos son básicos en el manejo de la mujer climatérica y consideramos que su administración es fundamental para la integridad de la mujer en estos años de la vida, evitando incrementar el problema de salud pública de la osteoporosis que actualmente aqueja considerablemente a la raza humana.

Palabras clave: Mujer climatérica, estrógenos, progestágenos, gastrina.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2001;9(1)Enero-Marzo.16-25.

Abstract

Menopause constitutes one of the most important health problems at the present time in all countries. The lack of hormone replacement therapy (HRT) affects the correct functioning of various systems of the human body such as the central nervous system, cardiovascular, urinary, digestive and skeletal systems. Its correct management is focused primarily to avoid further damage to these systems with more importance to the cardiovascular systems and bone. Among the therapeutic modalities considered are: estrogens, progestins, tibolone, raloxifene, calcitonin, alendronates, parathyroid hormone and vitamin D. With regards to the gastrointestinal system we have found alterations in the serum levels of gastrin in the basal state and in response to stimuli. Estrogens and progestins are the most important part of the medical treatment of menopause and we consider that their administration represents the founding of a complete and integrated management of women in this stage of their lives, in an effort to try to diminish the great problem that osteoporosis represents not only to women but to all human beings.

Key words: Menopause, estrogens, progestins, gastrin.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2001;9(1)Enero-Marzo.16-25.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La menopausia se define como el último sangrado menstrual de la mujer después de 12 meses de amenorrea. Es causada por una deficiencia progresiva en la producción ovárica de estrógenos y progesterona. La edad pro-

medio en que se presenta en Europa es a los 50 años según Admunsen y Diers¹ y en México es aproximadamente a los 47 años.² Este aspecto no ha variado en los últimos siglos, pero sí la expectativa de vida que en 1930 era de 36 años, en 1995 se incrementó a 72 años y en el año 2000 fue de 75.3 años según datos del Consejo Nacional de Población (CONAPO), México; dado

lo anterior la mujer pasará cerca de 30 años de su vida en estado de deficiencia hormonal.³ También, en nuestro país el número de mujeres mayores de 50 años se ha incrementado como puede apreciarse en el *cuadro I*. Múltiples investigaciones han demostrado que la ausencia de estrógenos y progestágenos en esta etapa de la vida ocasiona trastornos a diferentes niveles del organismo como son: en el sistema nervioso central, cardiovascular, genitourinario, aparato digestivo, osteomuscular, entre otros.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En el sistema nervioso central uno de los impactos de la deficiencia estrogénica es debida a una disminución en la unión de catecol-estrógenos lo que ocasiona bochornos, alteraciones del sueño y depleción de varios neurotransmisores modulados por la presencia de estradiol.⁴ Los bochornos se presentan hasta en un 75% de los casos. Un bochorno equivale a una readaptación repentina de la temperatura interna del organismo a un valor inferior, lo que provoca inmediatamente emisión de calor. Se produce una dilatación abrupta de los vasos cutáneos, sobre todo de la cabeza y mitad superior del cuerpo. La temperatura corporal se eleva de 2 a 5 grados centígrados acompañándose de taquicardia e hiperhidrosis.⁵ Por otro lado, una gran variedad de neuropéptidos cerebrales se encuentran bajo la influencia del 17-b-estradiol, por ejemplo, la somatostatina, neurotensina y sustancia P localizadas tanto en el núcleo ventrolateral como en el arcuato participando en la regulación del comportamiento sexual.⁶ Esta puede ser la causa del deterioro de estos neuropéptidos en el momento en que la mujer climatérica pierde sus estrógenos repercutiendo considerablemente en su conducta sexual. También se ha demostrado en animales de experimentación que el ambiente estrogénico puede modificar la respuesta de la dopamina a diversos agentes farmacológicos, ya sea durante la fase estrogénica del ciclo ovárico, en presencia de ooforectomía y durante la terapia hormonal de reemplazo.⁷ La terapia hormonal de reemplazo detiene los bochornos, mejora la respuesta de la dopamina a diversos agentes farmacológicos y modula la producción de varios neurotransmisores en el sistema nervioso central.

Cuadro I. Muestra el porcentaje de la población de 1950 al año 2000 donde se aprecia que el número de mujeres climatéricas va en ascenso, teniendo en la población que el 13% de ellas estarán en los años posmenopáusicos.

1950	1,560,733	(11% de la población)
1991	5,301,511	(12% de la población)
2000	7,446,701	(13% de la población)

SISTEMA CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular por la falta de hormonas ováricas son la causa más frecuente de muerte en la mujer climatérica en países industrializados. La mayoría de los reportes indican que el uso de estrógenos por cualquier vía de administración en la mujer menopáusica disminuye la mortalidad por enfermedad coronaria debido a su benéfica repercusión sobre las concentraciones de lipoproteínas, disminuyendo las de baja densidad (colesterol-LDL) y aumentando los niveles de las lipoproteínas de alta densidad (Colesterol-HDL).⁸ Sin embargo, estudios recientes indican que sólo las administraciones bucales incrementan las HDL-Colesterol.⁹ Con respecto a la hipertensión arterial, es más frecuente y de difícil control cuando estas hormonas están ausentes. La incidencia de nueva enfermedad hipertensiva en mujeres tratadas con estrógenos es del 16.3% contra 31.7% en mujeres sin tratamiento.¹⁰ Otros estudios donde se han sustituido a grupos grandes de población climatérica además de que disminuye la presión arterial han logrado disminuir también las cifras de glucosa plasmática.¹¹ Reforzando estos hallazgos, estudios Australianos e Ingleses demostraron que tanto la presión arterial sistólica y diastólica descienden con diferentes esquemas de tratamiento estrogénico durante la terapia hormonal de reemplazo.^{12,13}

SISTEMA GENITOURINARIO

En el sistema genitourinario de la mujer climatérica sin estrógenos, la vagina pierde su apariencia rugosa normal, se torna atrófica, se acorta la profundidad del introito vaginal y el tercio superior se contrae, cambios que favorecen la dispareunia, prurito, sensación ardorosa e infecciones urinarias repetitivas que mejoran con la administración de estrógenos por cualquier vía.¹⁴

APARATO DIGESTIVO

La gastrina y otras hormonas gastrointestinales serán de las más estudiadas en lo futuro en la mujer climatérica, tanto en los animales como en la raza humana. Pocos son los estudios conocidos acerca del estado de la gastrina en esta etapa de la vida de la mujer. Nosotros iniciamos hace 8 años los primeros reportes de nuestros resultados donde evaluamos los niveles basales de esta hormona y su respuesta a estímulos en grupos de mujeres climatéricas pre y posestrogenoterapia administrando estrógenos por vía bucal así como con su administración transdérmica. En el primer estudio administrando 0.625 mg de estrógenos conjugados naturales por vía bucal, apreciamos que los niveles basales de gastrina aumentaron con ten-

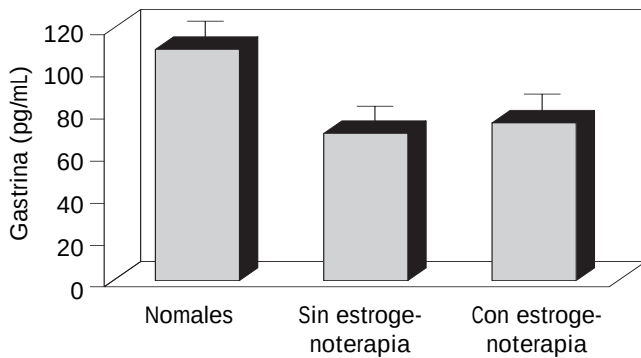


Figura 1. Niveles basales de gastrina en mujeres normales en edad fértil ($n=10$) y mujeres climáticas sin y con sustitución hormonal con estrógenos bucales después de un mes de su administración ($n=7$ y $n=7$), respectivamente.

dencia a la normalización después de 1 mes de tratamiento (Figura 1) así como también su capacidad de respuesta al utilizar calcio por vía bucal comparados con grupos controles sanos.¹⁵ Cuando administramos estrógenos transdérmicos apreciamos también mejoría de sus niveles basales de gastrina así como de su liberación. En 4 mujeres climáticas de este estudio se apreció este comportamiento posterior a un mes de tratamiento^{16,17} (Figura 2). Con respecto a la liberación de gastrina, el calcio mostró la existencia de diferentes patrones de respuesta en las mujeres estudiadas sin tratamiento observándose hipergastrinemia y en otras tendencia a la hipogastrinemia (Figuras 3 y 4) correlacionando que los patrones de

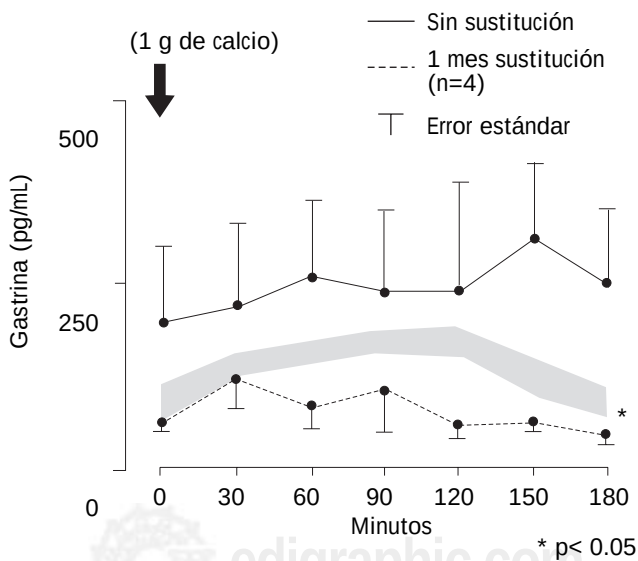


Figura 2. Niveles basales de gastrina así como su respuesta a la administración bucal de calcio en mujeres climáticas sin estrogenoterapia y al mes de manejo con estrógenos transdérmicos. (La banda sombreada corresponde a los valores normales del grupo de voluntarias sanas y en edad reproductiva).

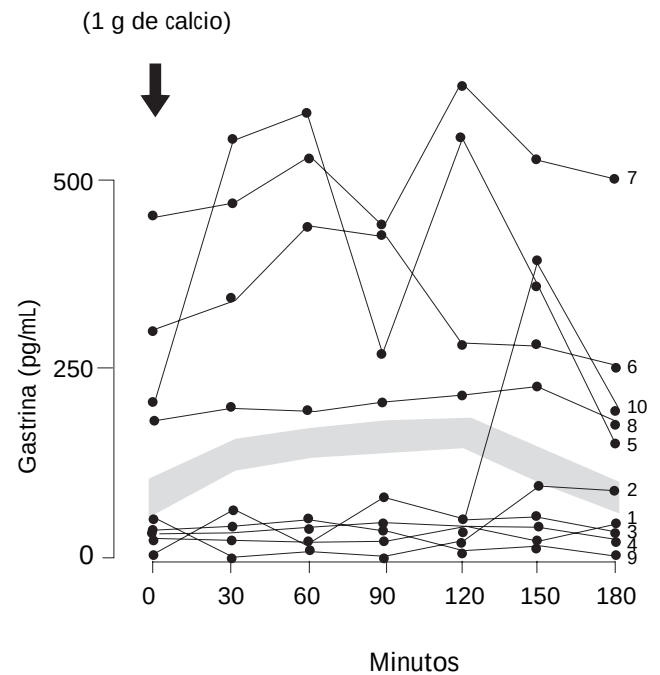


Figura 3. Variabilidad de respuesta de la gastrina ante una carga bucal de calcio en diez mujeres climáticas sin estrogenoterapia.

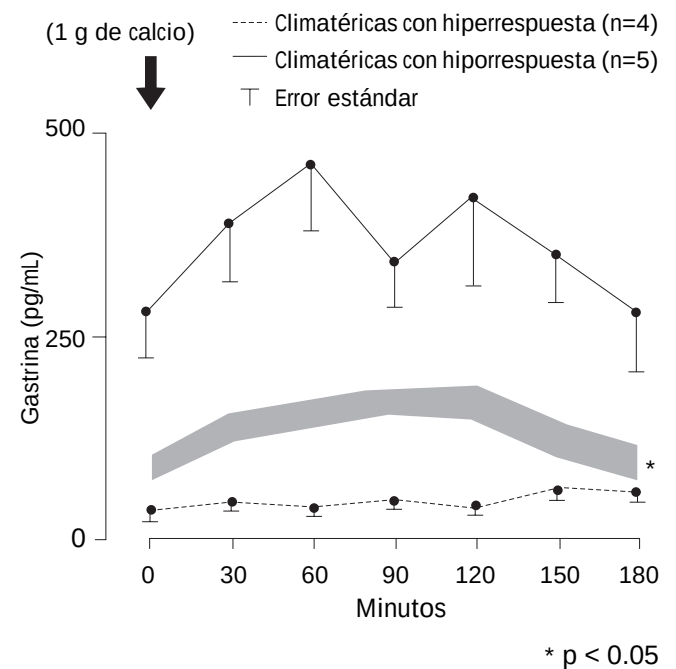


Figura 4. Respuesta de la gastrina a la administración bucal de calcio en pacientes climáticas sin estrogenoterapia donde puede apreciarse 2 grupos de pacientes con diferente magnitud de respuesta. (La banda sombreada corresponde a los valores normales del grupo de mujeres voluntarias sanas y en edad reproductiva).

respuesta de la gastrina dependían del tiempo de evolución del climaterio y que al ser sustituidas las pacientes sus niveles basales así como su liberación con el estímulo cálcico tendían a normalizarse. Con estos resultados preliminares demostramos que tanto la terapia hormonal de reemplazo por vía bucal como la transdérmica actuaban como moduladores de la producción de esta hormona.

SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

Con respecto al sistema musculoesquelético, la falta de estrógenos agrava uno de los problemas de salud pública más grave en el mundo como es la osteoporosis. Ésta se define, como una disminución de la masa ósea, lo cual incrementa el riesgo de fracturas durante este periodo. Estudios en Estados Unidos han mostrado que al menos un tercio de todas las mujeres mayores de 65 años tienen una o más fracturas vertebrales, las cuales pueden estar asociadas con dolor severo y crónico, además de impotencia funcional con deformidad esquelética y reducción de la estatura.¹⁸ Las fracturas de cadera afectan a una de cada 3 mujeres con una mortalidad del 12-20% aproximadamente dando como resultado un aumento de la dependencia a instituciones de salud en la mayoría de las sobrevivientes. El riesgo de sufrir fractura de Colles aumenta después de los 50 años y aunque tiene menos consecuencias a largo plazo, de todas maneras requiere de tratamiento intra y extrahospitalario.¹⁹ El costo anual por fracturas de cadera ha sido estimado en 7.3 billones de dólares en EUA, mientras que en Gran Bretaña es de más de 500 millones de dólares por año.²⁰ En todos los casos, el reemplazo con estrógenos previene la pérdida ósea cortical y trabecular tanto del esqueleto axial como el apendicular, constituyendo esta terapia una gran promesa en el metabolismo óseo y conservación del hueso en la mujer climática.²¹ En la actualidad, un tema que ha despertado gran interés lo constituye el papel de la hormona de crecimiento como factor responsable de los cambios observados en la mujer climática. Al respecto, se han iniciado estudios que demuestran que después de los 50 años existe una pérdida de 0.6% de la masa ósea por año, aunque el peso se mantiene estable por una expansión de tejido adiposo.²² Estos cambios estructurales se han considerado como inevitables resultantes de la edad. Después de los 30 años, la secreción diaria de hormona de crecimiento disminuye aproximadamente en un 14% por década, la vida media declina un 6% y hay disminución también del factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-I). Se ha implicado que la deficiencia de hormona de crecimiento contribuye a la desnutrición y debilidad que se observan en la edad senil ya que la terapia de 3 semanas con hormona de crecimiento humana biosintética mejoró el metabolismo protéico de estos pacientes.²³ Por otro lado, nosotros demostramos que

al llevar a cabo la sustitución estrogénica por vía transdérmica en la mujer climática la hormona de crecimiento aumentó en sus niveles séricos basales así como también la magnitud de respuesta al utilizar su estímulo más fisiológico el factor liberador de la hormona de crecimiento (GRF-1-29) por la vía intravenosa²⁴ (Figura 5). También, Fonseca y cols.²⁵ al utilizar terapia combinada de reemplazo bucal observaron en 50 mujeres climáticas que la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento insulinoide tipo-I se incrementaron así como la insulina disminuyó sin conocer aún la traducción clínica de este fenómeno; muy probablemente la tendencia a la normalización de estas hormonas tengan que ver con los efectos metabólicos relacionados con la edad. La terapia hormonal de reemplazo durante los primeros años de la posmenopausia así como medidas tales como el ejercicio, dieta y evitar el tabaquismo son de considerable importancia para la conservación de la masa ósea como para la prevención de fracturas en esta etapa de la vida de la mujer.

SISTEMA INMUNOLÓGICO

Varios estudios han mostrado la relación existente entre la deficiencia de la hormona de crecimiento y la activación disminuida de neutrófilos en la edad adulta, ya que en esta etapa hay deterioro de los mecanismos de de-

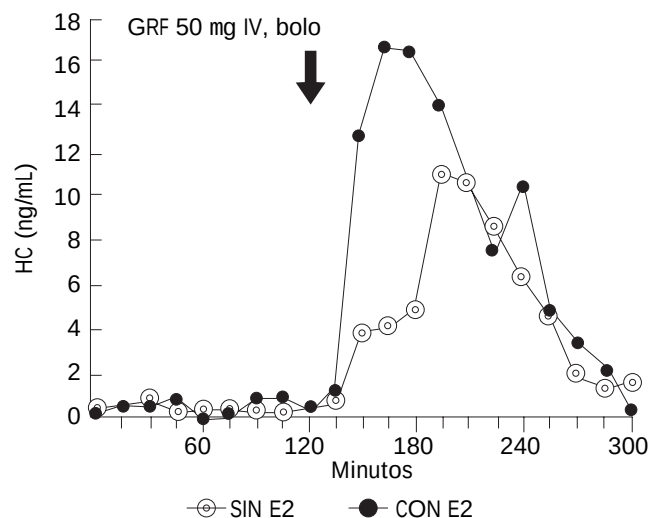


Figura 5. Respuesta típica en una paciente climática de los niveles séricos de hormona de crecimiento tomadas durante 5 horas cada 15' administrando el GRF inmediatamente después de las 2 horas del monitoreo de los pulsos basales y 3 horas después de aplicado el factor liberador. Los puntos suaves (○-○) corresponden a la dinámica de hormona de crecimiento sin tratamiento estrogénico y los puntos negros (●-●) indican los mismos parámetros pero 6 meses después de la sustitución hormonal con parches transdérmicos de 50 mg de 17β-estradiol.

fensa que causan gran susceptibilidad a infecciones bacterianas. La sangre de estos pacientes muestran leucocitos con capacidad fagocítica disminuida y alteración en la liberación de enzimas lisosomales. Cuando estos pacientes fueron tratados con hormona de crecimiento humana biosintética, la actividad de los polimorfonucleares pudo ser mejorada.²⁶ También, se ha podido demostrar que la hormona de crecimiento hipofisaria participa tanto en la actividad como en la modulación de la adhesión de los neutrófilos, reforzando los datos del conocimiento de la hormona de crecimiento y su relación con la edad.²⁷

HORMONA DE CRECIMIENTO Y SU PAPEL EN LA MUJER CLIMATÉRICA

Existen varios factores que regulan la liberación de hormona de crecimiento como el factor liberador de la hormona de crecimiento (GRF) y la somatostatina (SS), ambas producidas a nivel hipotalámico. Hay otros neurotransmisores implicados en la regulación de su producción y liberación como los noradrenérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos y gabaérgicos.²⁸ Los esteroides sexuales (estrógenos y andrógenos) también pueden incrementar la producción de la hormona de crecimiento actuando como sensibilizantes para la acción del factor liberador de hormona de crecimiento (GRF) sobre su receptor en el somatotrópo. Se ha documentado que la terapia con andrógenos o estrógenos normaliza la respuesta de la hormona de crecimiento a estímulos farmacológicos en hombres y mujeres incrementando el número y amplitud de los pulsos de hormona de crecimiento.²⁹ Nuevos conocimientos en su regulación en los años posmenopáusicos han surgido en la actualidad; por ejemplo se ha observado que la leptina juega un importante papel en la modulación de esta hormona.³⁰ Rudman y cols.³¹ en 1990 aplicaron 0.03 mg/kg de hormona de crecimiento biosintética humana por vía subcutánea durante 6 a 12 meses a 12 hombres sanos de 61 a 81 años de edad, observando una disminución en la masa adiposa en un 14.4% y un aumento en el grosor de la piel en un 7.1%, incrementando además la densidad ósea de las vértebras lumbares en aproximadamente un 1.6%. Estas observaciones apoyan la hipótesis de que la disminución de la secreción de hormona de crecimiento con la edad es la responsable de los cambios en la composición corporal observados en la edad avanzada. En base a estos resultados nosotros estudiamos en 1994 a 5 mujeres climatéricas antes y después de la terapia estrogénica transdérmica durante 1, 3 y 6 meses aplicándole su estímulo natural el GRF (1-29)-NH₂ (50 mg) IV, en bolo, donde pudimos apreciar que la administración de estradiol incrementa la magnitud de respuesta de la hormona de crecimiento, siendo directamente proporcio-

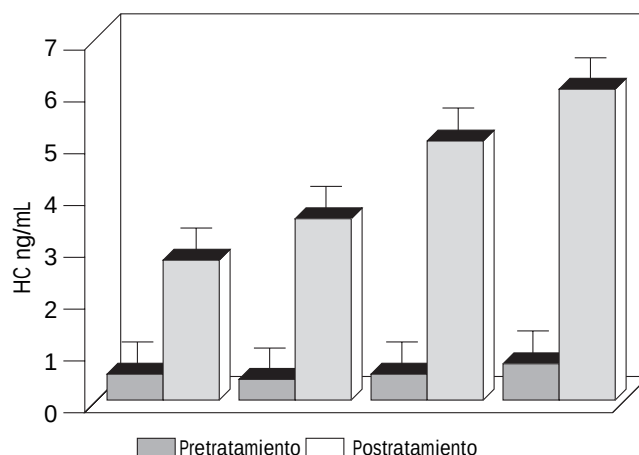


Figura 6. Niveles de hormona de crecimiento pre y postestímulo mediante la administración del GRF en 5 pacientes climatéricas antes y después de la sustitución hormonal con 17 β -estradiol transdérmico (basales, 1, 3 y 6 meses respectivamente de izquierda a derecha) ($\bar{X} \pm$ SEM).

nal al tiempo de su administración²⁴ (Figura 6). Por otro lado, se ha demostrado también que la administración de hormona de crecimiento en la mujer posmenopáusica incrementa los factores de crecimiento (IGF-I e IGF-II) así como las proteínas transportadoras 3 y 4 dependientes de dosis respuesta no así las proteínas transportadoras de factores de crecimiento 1 y 2 que son disminuidas.³² Estos resultados apoyan los conocimientos adquiridos que las proteínas transportadoras de los factores de crecimiento 3 y 4 son las responsables de su actividad biológica tanto en la vida adulta como en el climaterio femenino reguladas probablemente por las hormonas sexuales. La terapia estrogénica de reemplazo a largo plazo cada día es fortalecida por nuevos conocimientos, por ejemplo en 1998 Moe KE³³ publicaron que la hormona de crecimiento en un grupo de 24 mujeres posmenopáusicas sanas, se incrementa en relación con un grupo de mujeres climatéricas no tratadas, no así el IGF-1 que disminuye sus concentraciones séricas en el mismo grupo de pacientes.

Durante muchos años la terapia de reemplazo ha sido criticada por la posible influencia que tienen sobre la expresión de neoplasias malignas. Los factores de crecimiento han sido involucrados en este mecanismo como lo han publicado estudios japoneses en que los hombres con niveles altos de IGF-1 a través de los años expresan posteriormente cáncer de próstata;³⁴ este incremento se ha considerado un factor de riesgo no sólo para esta neoplasia sino también para otras, por ejemplo en el cáncer mamario, colorrectal y riñón. Estas publicaciones apoyan la terapia de reemplazo a largo plazo en la mujer climatérica ya que si los factores de crecimiento disminuyen, es poco probable que participen o

contribuyan a la expresión de tumores malignos en especial endometrio y mama.

TERAPIA ACTUAL DE LA MUJER CLIMATÉRICA

Estrógenos y progestágenos

Estas 2 hormonas benefician a la mujer en el climaterio reduciendo el índice de pérdida ósea peri y posmenopáusica. Sus mecanismos de acción incluyen normalización del aumento de la remodelación ósea, reducción de la actividad osteoclástica aumentando la producción de calcitonina y regulando la actividad de PTH e incrementando la absorción intestinal de calcio. También, se ha documentado inhibición de citoquinas que producen destrucción de hueso como la interleucina-1, el factor de necrosis tumoral α y la interleucina-6 así como también la regulación del IGF-1 y TGF- β que aumentan en la osteoporosis posmenopáusica.³⁵ La asociación de estrógenos equinos conjugados 0.625 mg y de acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg o de otro progestágeno es la forma más adecuada en la actualidad del manejo de reemplazo hormonal en la menopausia que permite, la protección del sistema cardiovascular, osteomuscular, sistema nervioso central, genitourinario, aparato digestivo, entre otros. Las presentaciones de estrógenos en el transcurso del tiempo han variado desde la forma bucal hasta la presentación en gel transdérmico. Esta preparación de 17 β -estradiol en una base alcohólica es usada sobre todo en pacientes con intolerancia gástrica a la medicación bucal o bien en aquellas pacientes histerectomizadas asociándola a un progestágeno en ambos casos. Se presenta en sobres monodosis con 0.5 g o 1g de gel conteniendo 0.5 mg o 1.0 mg de estradiol respectivamente en cajas de 28 ó 91 para uso mensual y 3 meses. Su administración es una vez al día sobre la piel del tronco o de los muslos cubriendo un área de aproximadamente 2 manos. La dosis de inicio recomendable es de 1 mg con ajustes posteriores según la respuesta de cada paciente.

Tibolona

La tibolona es un agente esteroideo con actividad estrogénica, progestágena y androgénica, con presentación oral de 2.5 mg y de administración diaria, utilizada para la prevención y tratamiento de la osteoporosis de la mujer posmenopáusica. Es bien absorbida en el tubo digestivo y metabolizada en el hígado con la posibilidad de que sus metabolitos (3 α y 3 β hidroxibitolona) participen también en sus efectos hormonales. Pueden presentar efectos adversos como cefalea, edema, ganancia ponderal y desórdenes gastrointestinales. Aún no está

claro, sus posibles efectos deletéreos sobre las lipoproteínas de alta densidad (HDL), efectos sobre el colesterol y apolipoproteínas A1. Prácticamente no tiene efectos endometriales, ventaja que posee sobre los estrógenos, que lo producen en forma importante, motivo por el cual esta forma de manejo debe administrarse en conjunto con un progestágeno. En estudios de la glándula mamaria prácticamente sólo el 5% de las mujeres posmenopáusicas presentaron incremento de la densidad mamográfica así como mastodinia en comparación con grupos de mujeres tratadas con estrógenos transdérmicos que fue del 53%.³⁶

Raloxifeno

Es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos en presentación oral de 60 mg y para administración diaria en una sola toma. Este compuesto ha mostrado incrementar en un 2 a 3% la densidad ósea mineral a nivel de columna y cadera después de administrados durante 2-3 años en mujeres posmenopáusicas tempranas sin osteoporosis. En las mujeres posmenopáusicas también se ha demostrado su utilidad sobre todo en la profilaxis de las fracturas vertebrales después de 2 años de su administración. El raloxifeno no produce estimulación del endometrio y del tejido mamario así como también mejora el perfil de lípidos en estas pacientes.³⁷

Calcitonina

Esta hormona es recomendable en pacientes posmenopáusicas sobre todo en aquellas de más de 5 años de evolución. Su principal efecto es en la columna vertebral reduciendo las fracturas y sin tener efecto sobre la cadera después de administrada durante 3 años. Sus efectos radican en el control de la reabsorción ósea actuando principalmente sobre los osteoclastos reduciendo tanto la cantidad como su actividad. Las presentaciones disponibles para su uso son la inyectable y la intranasal careciendo prácticamente de efectos secundarios; posee un poder analgésico periférico y central moderado, mediado por el aumento de la producción de b-endorfinas y acción directa sobre el hipotálamo, con efectos locales mínimos.³⁸

Alendronato: Potente inhibidor de la resorción ósea que incrementa la densidad mineral y reduce las fracturas por osteoporosis incluyendo las de cadera en la mujer posmenopáusica así como evita la pérdida ósea en aquellas mujeres posmenopáusicas sin osteoporosis.³⁹⁻⁴⁴ En la actualidad disponemos de 2 presentaciones orales de este bifosfonato. Una de 10 mg para uso diario y una segunda que tiene poco tiempo en el mercado con 70 mg administrados una vez por semana con la ventaja sobre la presentación inicial de la comodidad de la dosificación y

mayor apego al tratamiento por parte de los pacientes.⁴⁵ En su farmacocinética se ha documentado que permanece activo en la superficie de resorción ósea durante varias semanas después de la dosificación. Es eliminado por la orina o se incorpora a la matriz ósea mineralizada donde no tiene actividad farmacológica.⁴⁶⁻⁴⁹ Esta presentación ha demostrado los mismos efectos terapéuticos pero con menores efectos secundarios gastroesofágicos como lo han demostrado estudios en animales con el uso de dosis altas y durante 4 semanas en presencia de pH ácido no demostrando la producción de esofagitis a diferencia de la dosis diaria que en ocasiones la produce.^{50,51}

Parathormona

Otras formas de aumentar la masa ósea es utilizando dosis bajas de PTH así como la administración de la proteína relacionada con la PTH (PTH-rP). A dosis elevada, la PTH tiene un efecto catabólico sobre el tejido óseo como se aprecia en el hiperparatiroidismo primario que afecta en gran medida el hueso cortical; esta es la razón por lo cual dosis bajas de PTH y en forma intermitente logramos un efecto anabolizante en el tejido óseo. Fragmentos de PTH humana aumentan la masa ósea trabecular, la fuerza y la calidad ósea general estimulando la tasa de remodelamiento y del crecimiento del hueso laminar mineralizado.⁵²⁻⁵⁵

Vitamina D

Los 2 metabolitos activos y sintéticos de la vitamina D, el alfacalcidol y el calcitriol tienen un lugar importante en el manejo del climaterio femenino sobre todo en el metabolismo óseo. Tienen el efecto de mantener las concentraciones de calcio plasmáticos en niveles normales que serán utilizados en la placa neuromuscular para sus funciones como también, participan en la mineralización ósea, regulando la absorción intestinal de calcio y fósforo e incrementando la reabsorción renal de calcio; además, se ha demostrado que estos compuestos no sólo tienen estas funciones sino que también participan en el crecimiento y diferenciación celular ya que se les ha observado en una gran variedad de tejidos del organismo.⁵⁶ Su uso durante el tratamiento del climaterio femenino está justificado ya que ayuda a la mineralización del esqueleto, entre otras funciones.

DISCUSIÓN

No cabe la menor duda que los beneficios que se obtienen de la sustitución estrogénica son significativos. Dos son los objetivos primordiales durante el tratamiento del climaterio: a) conservación de la masa ósea y b) prevenir

las lesiones cardiovasculares que van de la mano con la edad ya que constituyen ambos, problemas graves de salud con repercusión económica de altos costos. La vía de administración de la hormonoterapia prácticamente posee los mismos efectos sistémicos como lo han demostrado varios estudios incluyendo los nuestros. Existe en la actualidad variedad de esquemas terapéuticos para el tratamiento de la mujer menopáusica pero el ideal, deberá adecuarse a las características clínicas de la paciente. Por ejemplo, si no existe contraindicación, la terapia combinada utilizando un estrógeno más un progestágeno consideramos que constituye el manejo óptimo para el reemplazo hormonal, ya sea en las pacientes que hallan sido sometidas a histerectomía o sin ella. Este esquema permite realizar prevención de una estimulación persistente del endometrio como de las glándulas mamarias. En la actualidad se sabe, que el tiempo de inicio de la sustitución hormonal de reemplazo deberá realizarse desde los años premenopáusicos. Sin embargo, este tiempo de inicio lo marca el acortamiento en días de la fase progestacional y por lo tanto una fase estrogénica persistente que se traduce en pérdida del ritmo del ciclo sexual así como cambios en las características de los ciclos menstruales, todo esto se presenta en forma recurrente en la mujer después de los 30 años de edad con periodos de control por medio de un progestágeno. El uso de una de estas hormonas en esta etapa permitirá evitar los efectos de su depleción y repercusión principalmente sobre la matriz ósea. Nosotros hemos evaluado el efecto de la terapia estrogénica bucal y transdérmica en la mujer posmenopáusica sana donde prácticamente el efecto es el mismo sobre la respuesta de la hormona de crecimiento a su estímulo más fisiológico como lo es el factor hipotalámico liberador de hormona de crecimiento. El efecto protector de la progesterona sobre la osteoporosis obligan a que el tratamiento de la mujer climatérica sea la administración combinada de estrógenos más una forma de esta hormona. Otros estudios concuerdan con nuestros resultados, por ejemplo, los publicados por Bellantoni MF y cols.⁵⁷ donde además de la hormona de crecimiento evaluaron el IGF-1 y su proteína transportadora tipo 3 (IGFBP-3) demostrando que los niveles de IGF-1 disminuyen durante el tratamiento. En la actualidad está en evaluación la importancia de mantener los niveles de hormona de crecimiento normales ya que como sabemos con la edad los niveles de esta hormona van en declive. El uso de la hormona de crecimiento en la posmenopausia aún está en evaluación y muy probablemente los estudios que vayan surgiendo nos darán la pauta para el uso clínico de esta hormona, en esta etapa de la vida de la mujer. Por otro lado, los resultados que hemos mostrado en el aparato digestivo en especial en los niveles séricos de la gastrina nos obligan a prescribir la terapia hormonal de

reemplazo a la brevedad posible ya que como sabemos la gastrina está involucrada en padecimientos hipertróficos, hipotróficos o de atrofia a todo lo largo del aparato digestivo. En numerosas ocasiones hemos destacado que la normalidad de esta hormona en este órgano es fundamental y que constituye un beneficio más de la terapia hormonal de reemplazo durante el tratamiento de la mujer climática. La tibolona, raloxifeno, calcitoninas, parathormona y alendronatos juegan también un importante papel en el manejo del climaterio. La mayoría de ellos tienen el objetivo de incrementar la densidad ósea mineral con diferentes resultados, disminuyendo el riesgo de fracturas en esta etapa de la vida de la mujer. Son tantos los beneficios de la terapia hormonal de reemplazo en esta fase de la vida que es considerado en la actualidad como irresponsabilidad y falta de ética el no administrar este tratamiento en el momento en que se haga el diagnóstico.

Reconocimientos

A la Srita. Claudia Orozco Huerta por su apoyo secretarial para la culminación de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- De Groot LJ. *Endocrinology*. 2a. Edition WB Saunders Company 1989: 2009-2018.
- García UA, Nava LE, Malacara JM. La edad de la menopausia en la población urbana de la Cd. de León Gto. *Rev Invest Med* 1989; 149: 133-138.
- Conapo. *Fuente de estimaciones y Proyectos del Consejo Nacional de Población 2000*, México.
- Bewley S, Bewley TH. Drug dependence with estrogens replacement therapy. *The Lancet* 1992; 339: 290-291.
- Ravinkar V. Physiology and treatment of hot flushes. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 35-40.
- Dufourny L, Warembourg M. Estrogen modulation of neuropeptides: somatostatin, neurotensin and substance P, in the ventrolateral and arcuate nuclei of the female guinea pig. *Neurosci Res* 1999; 313(3): 223-228.
- Díaz Véliz G, Benavides MS, Butrón S, Dussaubat N, Mora S. Behavioral effect of dopamine agonist and antagonist: influence of estrogen cycle, ovariectomy and estrogen replacement in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 62(1): 21-29.
- Stial M, Dupont A, Labre F. Changes in plasma lipoprotein and apolipoprotein composition in relation to oral versus percutaneous administration of estrogen alone or in cyclic association with uyrogestan in menopausal women. *Endocrinol and Metab* 1991; 73: 273-278.
- Ansbacher R. The pharmacokinetics and efficacy of different estrogens are not equivalent. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 255-263.
- Hammond CB, Jelovsek FR, Lee KL, Creasman WT, Parker RT. Effects of long term estrogen replacement therapy: I-Metabolic effects. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 525-536.
- Barret CE, Brown V, Turner J, Austin M, Criqui MH. Heart disease risk factors and hormone use in postmenopausal women. *JAMA* 1979; 241(20): 2167-2169.
- Wren BO, Routledge AD. The effect of type and dose of oestrogen on the blood pressure of postmenopausal women. *Maturitas* 1983; 5(2): 135-142.
- Lind T, Cameron EC, Hunter WM, Leon C, Moran PF, Oxley A, Gerrard J, Lind UC. A prospective controlled trial of six forms of hormone replacement therapy given to postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86(Suppl 3): 1-29.
- Raz R, Stamm W. A controls trials of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329: 753-756.
- Guerra AL, González BD. *Tesis: Climaterio. Dinámica de gastrina en mujeres en edad fértil y en climáticas pre y postestrogenoterapia*. Depto. Clínico de Endocrinología HECMR, (IMSS), 1991.
- Bañuelos-Alvarez R, González-Bárcena D. *Tesis: respuesta de gastrina ante una carga bucal de calcio en mujeres climáticas pre y postterapia con estrógenos transdérmicos*. Depto Clínico de Endocrinología HECMR (IMSS), 1992.
- Vadillo BM, González BD. Indicaciones y contraindicaciones del tratamiento hormonal en la perimenopausia. *Rev Med Inter Mex* 1992; 8(3): 148.
- Dempster D, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341: 797-805.
- Riggs L, Melton J. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 620-626.
- Compston JE. Osteoporosis. *Clinical Endocrinology* 1990; 33: 653-682.
- Joborn C, Ljunghalls L. Skeletal responsiveness to parathyroid hormone in healthy females relationship to menopause and estrogen replacement. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 335-339.
- Corpas E, Harman M, Blackman R. Human growth hormone and human aging. *Endocrine Rev* 1993; 14: 20-32.
- Kaiser F. Aging and malnutrition: Growth hormone therapy shows promise. *Geriatrics* 1992; 47: 88-90.
- García de León LE, Vadillo Buenfil M, González BD. *Tesis. Influencia de la administración transdérmica de 17 β Estradiol sobre la liberación de la hormona de crecimiento en mujeres climáticas*. Depto Clínico de Endocrinología, HECMR (IMSS); 1994.
- Fonseca E, Ochoa R, Galvan R, Hernández M, Mercado M, Zarate A. Increased serum levels of growth hormone and IGF-1 associated with simultaneous decrease of circulating insulin in postmenopausal women receiving HRT. *Menopause* 1999; 6(1): 56-60.
- Widermann Ch, Niedermuhlrichler, Beimbold H, Braunsteiner H. *In vitro* activation of neutrophils of the aged by recombinant human growth hormone. *J Infect Dis* 1991; 164: 1017-1020.
- Ryu H, Lee JH, Kim KS, Jeong SM, Kim PH, Chung HT. Regulation of neutrophil adhesion by pituitary growth hormone accompanies tyrosine phosphorylation of Jak2, p125FAK, and paxillin. *J Immunol* 2000; 165(4): 2116-2123.
- Casanueva F. Physiology of growth hormone secretion and action. *Endocrinol & Metab Clinics of North Am* 1992; 21: 483-509.

29. Murras N, Rogal AD, Veldhuis JD. Increased GH production rates after low dose estrogen therapy in prepubertal girls with Turner Syndrome. *Pediatric Research* 1990; 28: 626-630.
30. Roubenoff R, Rall LC, Veldhuis JD, Kehayias JJ, Rosen C, Nicolson M, Lundgren N, Reichlin S. The relationship between growth hormone kinetics and sarcopenia in postmenopausal women: the role of fat mass and leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(5): 1502-1506.
31. Rudman D, Feller A, Cohon L, Shetty K, Rudman I, Draper M. Effects of human growth hormone on body composition in elderly men. *Horm Res* 1991; 36 Suppl 1: 73-81.
32. Kassen M, Brixen K, Moselkill, Blum WF, Flyubjery A. Effects of growth hormone treatment on serum levels of Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins 1-4 in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (OXF)* 1998; 49(6): 747-756.
33. Moe KE, Prinz PN, Larsen LH, Vitiello MV, Reed SO, Merriam GR. Growth hormone in postmenopausal women after long-term oral estrogen replacement therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998; 53(2): B117-124.
34. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, Hennekens CH, Pollak M. Plasma Insulin-Like Growth Factor-1 and Prostate Cancer Risk: A Prospective Study. *Science* 1998; 279: 563-566.
35. Monolagas SC. Cytokines, hematopoiesis, osteoclastogenesis and estrogens. *Calcif Tissue Int* 1992; 50: 199-202.
36. Colacurci N, Mele D, De Franciscis P, Costa V, Fortunato N, De Seta L. Effects of tibolone on the breast. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80(2): 235-238.
37. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-years randomized clinical trial. Multiple outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637-645.
38. Gennari C, Agnusdei D, Camporeale A. Use of calcitonin in the treatment of bone pain associated with osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1991; 49(Suppl 2): S9-S13.
39. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW Jr., Dequeker J, Favus M, Seeman E, Recker RR, Capizzi T, Santora AC. II, Lombardi A, Shah R, Hirsch LJ, Karpf DB. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-1443.
40. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-1541.
41. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA* 1998; 280: 2077-2082.
42. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkij TJ, Qin-sheng G, Galich AM, Vondor-mael K, Yates AJ. Stych: Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporos* 1999; 9: 461-468.
43. Hosking D, Chilvers CED, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, McClung M, Balske A, Thompson D, Daley M, Yates AJ. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med* 1998; 338: 485-492.
44. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS, El Hajj Fuleihan G, Reda C, Yates AJ, Ravn P. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 253-261.
45. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, Felsenberg D, Recker RR, Tonino RP, Roux C, Pinchera A, Foldes AJ, Greenspan SL, Levine MA, Emkey AC, Santora II AC, Kaur A, Thompson DE, Yates J, Orloff JJ. Para el grupo de estudio de alendronato una vez a la semana. Equivalencia terapéutica de 70 mg de alendronato una vez a la semana y 10 mg de alendronato diarios en el tratamiento de la osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2000; 12: 1-12.
46. Rodan GA, Seedor JG, Balena R. Preclinical pharmacology of alendronate. *Osteoporos Int Suppl* 1993; (3): S7-12.
47. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Kline WF, Matuszewski BK, McCloskey EV, Beneton MN, Gertz BJ, Sci berras DG, Holland SD, Orgee J, Coombes GM, Rogers SR, Porras AG. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1700-1707.
48. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Porras AG. Clinical pharmacology of alendronate sodium. *Osteoporos Int Suppl* 1993; (3): S13-16.
49. Porras AG, Holland SD, Gertz BJ. Pharmacokinetics of alendronate. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 315-328.
50. Peter CP, Handt LK, Smith SM. Esophageal irritation due to alendronate sodium tablets: possible mechanisms. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1998-2002.
51. Bone HG, Adami S, Rizzoli R, Favus M, Ross PD, Santora A, Pahalada S, Daifotis A, Orloff J, Yates AJ. Weekly administration of alendronate: rationale and plan for clinical assessment. *Clin Ther* 2000; 22: 15-28.
52. Shen V, Dempster DW, Mellish RWE, Birchman R, Horbert W, Lindsay R. Effects of combined and separate intermittent administration of low - dose human parathyroid hormone fragment (1-34) and 17-estradiol on bone histomorphometry in ovariectomized rats with established osteopenia. *Calcif Tissue Int* 1992; 50: 214-220.
53. Hesch RD, Busch U, Prokop M, Delling G, Rittinghaus EF. Increase of vertebral density by combination therapy with pulsatile 1-38hPTH and sequential addition of calcitonin nasal spray in osteoporotic patients. *Calcif Tissue Int* 1989; 176-180.

54. Bradbeer JN, Arlot ME, Meunier PJ, Reeve J. Treatment of osteoporosis with parathyroid peptide (hPTH 1-34) and oestrogen: increase in volumetric density of iliac cancellous bone may depend on reduced trabecular spacing as well as increased thickness of packets of newly formed bone. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 282-289.
55. Reeve J, Arlot ME, Bradbeer JN, Hesp R, Mcally E, Meunier PJ, Zanelli J. Human parathyroid peptide treatment of vertebral osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1993; 3 Suppl 1: 199-203.
56. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of vitamin D endocrine systems in health and disease. *New Engl J Med* 1989: 980-991.
57. Bellantoni MF, Vittone J, Campfield AT, Bass KM, Harman M, Blackman MR. Effects of oral *versus* transdermal estrogen on the growth hormone/insulin-like growth factor I axis in younger and older postmenopausal women: A clinical Research Center Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2848-2853.