

6
2e



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO "LA RAZA"

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CLIMATERIO

DINAMICA DE GASTRINA EN MUJERES
EN EDAD FERTIL Y EN CLIMATERICAS
PRE Y POST ESTROGENOTERAPIA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA
DEPTO. CLINICO DE ENDOCRINOLOGIA

DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
C. M. LA RAZA

T E S I S



PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION

P R E S E N T A

DRA. LAURA MARGARITA GUERRA ARGUERO

DIRECTOR DE TESIS: DR. DAVID GONZALEZ BARCENA

Profesor Titular del Curso de Endocrinología y Nutrición

Jefe del Departamento Clínico de Endocrinología

MEXICO, D. F.

David Gonzalez Barcena

1994



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

a g r a d e c i m i e n t o s .

Con todo mi amor y agradecimiento a mis queridos padres Arturo Guerra A y Emma A de Guerra por su inmenso amor y apoyo en mi formación como hija y profesionista. Su imagen motivará siempre mis ideales.

A mis queridas hermanas: Ana, María, Celia, Emma y Dulce, pues su cariño alegra mis actividades.

A mi querido Esposo, Dr José Alfredo Gutiérrez - por su amor y ternura durante mi formación y apoyo para continuar mi desarrollo en todos los aspectos de mi vida.

A todos mis maestros, especialmente al Dr David González Bárcena, que supo infundir en mí amor y dedicación a la Endocrinología a través de su ejemplo.

Al Dr. Manuel Vadillo B por su confianza y motivación en la realización de mis metas.

A mi querido Tío Rubén Argüero por su - afecto paternal, su ayuda incondicional y su gran ejemplo.

I N D I C E.

| | |
|--------------------|----|
| RESUMEN | 2 |
| INTRODUCCION | 3 |
| ANTECEDENTES | 14 |
| OBJETIVO | 21 |
| MATERIAL | 22 |
| METODO | 24 |
| RESULTADOS | 25 |
| DISCUSION | 42 |
| CONCLUSION | 46 |
| BIBLIOGRAFIA | 48 |

R E S U M E N .

La expectativa de vida en la mujer ha aumentado en los últimos 20 años, lo que significa que un tercio de su vida será climatérica. Se conocen los efectos del hipogonadismo a nivel óseo, cardiovascular y sistema nervioso central entre otros, pero poco se sabe de su influencia a nivel gastrointestinal, en especial sobre la gastrina.

El objeto del presente trabajo fué estudiar la dinámica de gastrina en mujeres en edad fértil, edad promedio 30 años, eumenorreicas y en fase folicular (n=10); climatéricas (n=13) con FSH y LH elevadas, E2=ND, edad X=48 años con 2 años de evolución y 11 con 2 años, 7 de estas pacientes substituidas con estrógenos 0.625mg cada 24 h durante un mes. Se utilizó la administración bucal de un gramo de lactato gluconato y carbonato de calcio, se tomaron muestras seriadas de suero por tres horas cada 30 minutos para determinación de gastrina por RIA. De acuerdo a nuestros estudios previos con dieta sólida y líquida, el calcio demostró ser el más potente. La gastrina basal en las mujeres fértiles fué de 112.3 pg/ml, en las climatéricas sin E2 de 57 y en las substituidas de 70 pg/ml. En las mujeres fértiles el porcentaje de liberación fué de 160% en las climatéricas sin E2 de 89% y en las substituidas de 175%. Las pacientes climatéricas de 2 años de Dx tiene una respuesta similar a las mujeres en edad fértil.

I N T R O D U C C I O N .

La menopausia se define como el cese de manera espontánea de la menstruación, y ocurre como resultado de la depleción de los folículos ováricos, donde se encuentran las células de la granulosa y de la teca, que son los sitios de producción de estrógenos endógenos durante los años reproductivos de la mujer.

De los dos millones de folículos ováricos presentes a los 5 meses de vida intrauterina, solo 300 a 400 de ellos participan en el proceso de ovulación, pues el resto se pierden por atresia. Posteriormente la inhibición de la ovulación, ya sea por embarazo, lactancia o bien por la utilización de anovulatorios no tiene efecto alguno sobre el momento de aparición de la menopausia. Al declinar el número de folículos ováricos funcionantes, la secreción de estrógenos disminuye, dando como consecuencia disminución en la capacidad anabólica en los órganos donde se encuentra su receptor. (1.) (Tabla 1).

Son muy variados los sitios donde se ha comprobado la presencia de receptores para estrógenos, sin embargo llama la atención que tradicionalmente el tracto digestivo y específicamente el estómago no es considerado como órgano blanco de la acción estrogénica. Poco se ha escrito en relación a las hormonas sexuales y su efecto en la

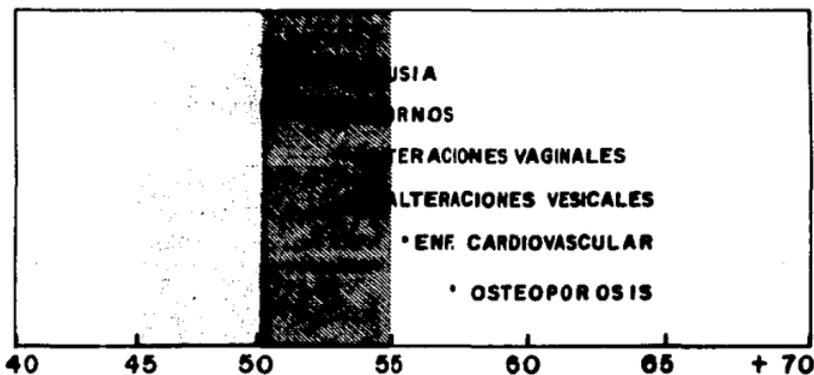
Tabla 1.

ORGANOS CON RECEPTORES A ESTROGENOS.

| UROGENITAL | OTROS |
|--------------------|-------------------------|
| Ovarios. | Piel |
| Utero | Sistema Nervioso Cental |
| Trompas de Falopio | Hipotálamo |
| Vagina | Hipófisis |
| Uretra | Colon |
| Vejiga | Páncreas |
| Mama | Hígado |
| | Suprarenales. |
| | Corazón y arterias |
| | Hueso. |

Tabla 2.

CLIMATERIO



fisiología gastrointestinal, y la información disponible trata principalmente de resultados obtenidos en investigaciones con animales de experimentación.

En la población Norteamericana, la menopausia aparece a los 49 años, mientras que en México se estimó en 1,558-mujeres que ocurre a los 48.2 ± 3.4 años. Estas cifras son semejantes a las encontradas en otros países y aparentemente, las diferencias raciales, sociales o geográficas no tienen relación con la edad de aparición de la menopausia.(2.,3.).

La expectativa de vida para la mujer en la actualidad es de 76 años y por lo tanto, un tercio de su vida será vivida en condiciones de climatérico, y conforme transcurre el tiempo, las manifestaciones se van haciendo más variadas e importantes.(4.).(Tabla 2).

FENOMENO VASCULO-ESPASMODICO.

El fenómeno vasculo-espasmódico es el síntoma más frecuente asociado a la menopausia, y aproximadamente el 75% de las mujeres post menopausicas lo padecen. En el 65% de éstas pacientes persiste por lo menos un año y en solo-20% continúan más de 5 años.(5.).

Los síntomas de inestabilidad vasomotora incluyen:

náusea, mareo, cefalea, palpitaciones, diaforesis, insomnio y sudores nocturnos. Durante el fenómeno se presenta vaso-dilatación, aumento de la temperatura y de la frecuencia-cardíaca. Ocurre predominantemente por las noches a intervalos de 10 a 30 minutos, una vez a la semana o más frecuente. (6.).

El mecanismo exacto que genera el fenómeno vasculoespasmódico aún no se ha determinado, actualmente se conoce que estos episodios se correlacionan con pulsos de secreción de LH y neurotransmisores involucrados en la liberación de LH-RH, especialmente la dopamina, que actúa tanto en la termoregulación como en el control neuroendócrino de la secreción de gonadotropinas. (5.). Es importante señalar que con el advenimiento de los antagonistas de hormonas liberadoras de gonadotropinas ha sido posible realizar observaciones complementarias. Al bloquear la secreción de gonadotropinas a nivel hipofisario utilizando dichas sustancias se provoca la aparición del fenómeno vasculoespasmódico, lo que sugiere que su génesis ocurre a otros niveles diferentes al hipotálamo. Otra teoría implicada en la presencia de estos episodios, postula que se presentan como resultado de la disminución en el estímulo de los receptores alfa adrenérgicos y para tal efecto se ha utilizado en la terapéutica

clonidina y alfa metil dopa.(7.).

Se ha intentado también su control con nuevos agentes como - el Veralipride, lofexedina y la naloxona, con beneficios par_ ciales, por lo que los estrógenos continúan siendo el trata_ miento de elección hasta el momento.(5.6.7.).

SISTEMA GENITO URINARIO.

El epitelio de la vagina y de la uretra son muy sensibles a la presencia o ausencia de estrógenos. En el climaterio, la - vagina pierde su apariencia rugosa normal, se torna atrófica; la profundidad del introito vaginal se acorta y el tercio - superior se contrae y en casos extremos es imposible locali_ zarlo. Los ligamentos de soporte del utero, y el tejido elás_ tico de la vagina pierde su fuerza tensil, de manera tal, que en ocasiones ocurren prolapso uterino, cistocele y rectocele. La vaginitis atrófica predispone a úlceras y sangrados, el - pH de la vagina aumenta y esto promueve el crecimiento - - bacteriano e infecciones de repetición.

Al igual que la vagina, el epitelio de la uretra se adelgaza, se hace atrófico y la presión de cierre del orificio uretral disminuye y como la presión dentro de la vejiga es mayor que en el exterior, da como resultado incontinencia urinaria y - uretritis de repetición.

Hasta el momento actual, se han hecho intentos para que ceda esta sintomatología con el uso de lubricantes y antimicrobianos potentes, sin mayores beneficios y el único tratamiento efectivo es la estrógenoterapia.(8.).

SISTEMA CARDIOVASCULAR.

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en la mujer climatórica en Estados Unidos. Los estudios Framingham muestran que antes de la edad de la menopausia, la enfermedad coronaria es predominante en hombres 9:3, pero a la edad de los 70, el índice es el mismo para ambos sexos y la mortalidad en la mujer aumenta.

Los efectos protectores de las hormonas ováricas en el sistema cardiovascular comprenden:

- A) Aumento en el flujo sanguíneo.
- B) Disminución en las LDL (Lipoproteínas de baja densidad)
- C) Aumento en las HDL (lipoproteínas de alta densidad)
- D) Regulación de neurotransmisores como catecolaminas, péptidos vasoactivos y prostaglandinas.

En los estudios Framingham y de Milwaukee se registraron más de 14,000 casos y no hay duda que aquellas pacientes que reciben terapia substitutiva con estrógenos, tienen la mitad del riesgo de padecer enfermedad oclusiva coronaria.(9.10)

Desde 1980 el porcentaje de mujeres que utilizan estrógenos se ha incrementado y esta situación ha reducido la incidencia de enfermedad coronaria, tanto por su efecto a nivel de las lipoproteínas como en la producción local endotelial de prostaciclina que se oponen a la agregación plaquetaria y favorecen la vasodilatación. (11.12).

El uso de la progesterona a dosis bajas en la terapia substitutiva, es necesaria para disminuir la hiperplasia endometrial que provocan los estrógenos, ya que su efecto está relacionado con el tiempo de exposición más que con la dosis administrada. Al conocerse el efecto benéfico de la substitución hormonal complementada con la progesterona, se utilizó el progestágeno levonorgestrel, sin embargo su uso provocaba disminución en la concentración de HDL, contrarestando los efectos benéficos de los estrógenos a este nivel. Este efecto no ocurre con la progesterona endógena, por ello actualmente se utilizan nuevos progestágenos, más afines a la hormona natural como el acetato de medroxiprogesterona a dosis de 2.5 mg que no tiene efecto alguno en la concentración de lipoproteínas séricas. (13.14.).

SISTEMA MUSCULOESQUELETICO.

La osteoporosis es una de las enfermedades más frecuentes - que afectan a la mujer al final de su vida.

En los Estados Unidos se estima que cada 20 minutos ocurre - una muerte por sus terribles consecuencias (fractura de - - cadera y colapso vertebral).(15.).

Hasta la edad de 30 años la mujer incrementa su masa ósea y posteriormente declina paulatinamente y no es sino hasta - la menopausia en que la pérdida de masa ósea es marcada.

Se pierde aproximadamente 5% del hueso trabecular por cada año de climaterio y en el momento en que la pérdida rebasa - el 35% comienzan a aparecer las fracturas a distintos niveles.

Esta disminución de masa ósea se acentúa debido a que con la edad, la absorción intestinal de calcio disminuye, aumenta la secreción de hormona paratiroidea y disminuye la reabsorción renal de calcio provocando hipercalciuria.(16.17.).

Una radiografía convencional no tiene la sensibilidad sufi_- ciente para el diagnóstico temprano de osteoporosis, ya que la enfermedad no puede ser detectada hasta que se ha per_- dido un 30 a 40% del mineral óseo.

Se prefieren los métodos diagnósticos actuales no invasivos como la tomografía computada cuantitativa y absorciometría - por fotones. Ambos métodos, especialmente el último ha recibi_- do más atención en los últimos tres años tanto para el - -

diagnóstico como para seguimiento.(18.).

Existen otros parámetros como la fosfatasa alcalina derivada de los osteoclastos activos y la excreción urinaria de - hidroxiprolina.

El estradiol juega el papel más importante en la integridad esquelética de la mujer.En un estudio multicéntrico de 20-años de seguimiento, observaron que el riesgo de fractura - de cadera es de 0.65 y se redujo a 0.35 cuando las pacientes recibieron estrógenos.(18.).

Un hecho interesante ocurrió en la población obesa que aunque parece paradójico,éste grupo presentó menor incidencia de - fracturas. Esto puede explicarse, ya que el tejido graso - - representa el sitio principal para la producción de estrona a partir de la conversión periférica de la androstenediona y aunque la estrona es un estrógeno débil, probablemente juega un papel protector a nivel óseo.El consenso mundial es que la estrógenoterapia debe iniciarse en cuanto comienzan las manifestaciones de climaterio y no esperar hasta que el pa- ciente tenga cambios irreversibles.(19.).

Aparte de la estrógenoterapia deben utilizarse medidas no farmacológicas que consisten en suspender el alcohol y el tabaco, y se recomienda hacer algún tipo de ejercicio.

El tratamiento debe ser individualizado, y en los casos que se acompañan de dolor intenso y que por algún motivo no son candidatos a la estrógenoterapia, existen agentes que inhiben la reabsorción ósea como la calcitonina (derivada del salmón) - cuya administración es intranasal y sus efectos benéficos son principalmente, la detención de la actividad de los osteoclastos y el aumento de un 15% de la densidad ósea.

Otra medida utilizada ha sido el uso de fluoruro de sodio - que estimula la función de los osteoblastos y reduce el riesgo de fractura vertebral hasta en un 40%.

Y en los últimos años se ha iniciado el tratamiento con hormona paratiroidea, que a dosis mínimas junto con la vitamina D, aumenta la formación de hueso. (18.19.).

A N T E C E D E N T E S .

Crean, en 1963 describió por primera vez las diferencias que existen entre los dos sexos en cuanto a la secreción gástrica y la enfermedad ácido péptica.

Truelove demostró que la mucosa gástrica en presencia de - - dietiletilbestrol más la terapia convencional de la enfermedad ácido péptica tuvo un proceso de cicatrización en menor tiempo. En 1968 Kauffman en la Universidad de Yale estudió 8 - pacientes con úlcera gástrica y 5 con úlcera duodenal; 4 de los pacientes fueron tratados con estrógenos conjugados a una dosis de 1.25 mg intramuscular. diariamente. Cada 2 semanas - hasta 12 semanas en que concluyó el estudio. Se les efectuó un exámen cuantitativo del jugo gástrico y se encontró que la - secreción ácida fué menor que antes de la terapéutica pero no significativo estadísticamente.(20.).

Existen diferencias en cuanto a la secreción gástrica en - - ambos sexos, sin embargo no hay ninguna evidencia en la - literatura que indique que las hormonas sexuales actúan a nivel de las hormonas gastrointestinales, a pesar de que en - 1978 Litchemberg demostró que las ratas ooforectomizadas - cursan con hipergastrinemia y al ser substituidas los niveles de gastrina se normalizan.(21.).

Hasta el momento actual se ha determinado que existen diferencias en el vaciamiento gástrico con dieta líquida y sólida entre hombres y mujeres .En Pittsburg, Hutson estudió 14 mujeres climatéricas sin sustitución hormonal, 8 sustituidas con estrógenos , 20 hombres jóvenes y 18 mujeres en edad fértil.

El vaciamiento gástrico a sólidos y líquidos en mujeres sustituidas y en mujeres en edad fértil ésta disminuido.

Mientras que en las mujeres climatéricas no sustituidas presentarán aumento en el vaciamiento gástrico similar al de los hombres.(22.).

En 1982 Ryan y Pellecchia demostraron que la progesterona en presencia y sin ella de estrógenos, afecta la actividad mecánica y eléctrica del músculo liso. In vitro, la respuesta contráctil está disminuida en el esófago, estómago, colon y vesícula biliar, e in vivo , la progesterona disminuye la presión del esófago únicamente.(23.24.).

Recientemente se ha descrito que en la primera fase del ciclo sexual, existe una correlación directa entre el nivel de estradiol sérico y los niveles de péptido inhibidor vasoactivo (VIP) y secretina. Durante la fase lutea existe un incremento del somatostatín y motilina, mientras que el polipéptido pancreático y la hormona de crecimiento no modifican su concentración,(25.).

Es indudable que los estrógenos inducen diversos cambios en los procesos de secreción y excreción en múltiples órganos. A nivel pancreático, disminuye la secreción de bicarbonato , y aumentan la secreción de amilasa y lipasa.

En modelos experimentales con mucosa gástrica de ratas,des_ - después de 7 días de administrar estrógenos , la secreción de ácido está disminuida, la población de células parietales - permaneció sin alteraciones y el resto de la mucosa no mostró cambios. Se desconoce el mecanismo de estos efectos pero se piensa que los estrógenos pueden tener acción directa sobre - las células de la mucosa gástrica o sobre las hormonas gastro intestinales para lograr los cambios descritos.(26.).

En cuanto a la Gastrina podemos decir que es una hormona - polipeptídica lineal que fué aislada y sintetizada en 1960 por Gregory.

Se han identificado tres moléculas de gastrina que en orden de actividad biológica son:

1. Gastrina pequeña (17 aminoácidos)
2. Gastrina grande (34 aminoácidos)
3. Minigastrina (14 aminoácidos)

Y tres derivados que son:

- a. gastrina gigante (PM20,000)
- b. Componente I
- c. Fragmento tridecapeptídico.

El extremo COOH - terminal es necesario para que manifieste su actividad. La gastrina es liberada en respuesta al estímulo de las fibras peptidérgicas del nervio vago sobre las células endócrinas de la mucosa, localizadas en el antro (células G), que también se encuentran localizadas en las criptas del duodeno proximal, aunque en menor cantidad. La gastrina es la hormona peptídica más claramente identificada como estimulante de la secreción gástrica de ácido. Otros estimulantes de la secreción gástrica son la acetilcolina y la histamina. La primera se libera en las neuronas eferentes del vago y se activa en la fase cefálica y gástrica de la digestión, mientras que la histamina estimula la secreción de ácido por un mecanismo parácrino. Sin embargo - en la actualidad, se han descubierto otros factores capaces de liberar ácido gástrico como el VIP, encefalina, bombesina, neurotensina, somatostatín, serotonina, prostaglandinas, colecistoquinina, péptido inhibidor gástrico y secretina. Los factores que afectan la secreción son los que se muestran en la Tabla 3. La aplicación tópica de acetilcolina a la mucosa pilórica y la hipoglucemia inducida con insulina liberan gastrina, simultáneamente algunas hormonas liberadas por el vago, inhiben la liberación de gastrina como el somatostatín y el péptido inhibidor vasoactivo.

Tabla 3.

FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA LIBERACION DE GASTRINA.

| Incrementan la secreción | Disminuyen la secreción |
|--------------------------|-------------------------|
| AMINOACIDOS | ACIDEZ |
| PEPTIDOS | HIPERGLUCEMIA |
| CALCIO | SECRETINA |
| BOMBESINA | GLUCAGON |
| PG _ E | GIP |
| HIPOGLUCEMIA | VIP |
| ACETILCOLINA | CALCITONINA |
| ATROPINA | |
| VAGOTOMIA | |
| BETA ADRENERGICOS | |

La mayor acción biológica está dada por la Gastrina de 17 aminoácidos, sin embargo la vida media de la gastrina G 34 es 8 veces mayor que la gastrina G 17.

Las acciones fisiológicas de la gastrina son:

- A) Incrementa la secreción gástrica de ácido y pepsina.
- B) Estimula el crecimiento de la mucosa gástrica secretora de ácido.
- C) Incrementa la secreción de enzimas pancreáticas.
- D) Incrementa la absorción de agua y electrolitos en el intestino delgado.
- E) Contrae el esfínter esofágico inferior, el estómago, - el intestino delgado y la vesícula biliar.
- F) Disminuye la absorción de glucosa en el yeyuno.
- G) Incrementa la secreción de insulina , acetilcolina, somatostatín y polipéptido pancreático.

(27.28.).

Las pruebas de provocación para la secreción de gastrina son muy utilizadas , especialmente en el diagnóstico de el síndrome de Zollinger Ellison (ZE).

Existen tres tipos principales de ellas:

- A. Infusión de secretina. que consiste en la aplicación de dos unidades por Kg de peso en 30 segundos.
Se toman muestras de suero a intervalos de cinco minutos durante 30 minutos y en los pacientes con síndrome de ZE la gastrina se eleva por encima de 400 pg/ml.
- B. Prueba alimentaria. consiste en la ingestión de pan 200 ml de leche, huevo y 50 g de queso. Se toman muestras de suero cada 15 minutos, 90 minutos y el incremento rebasa 150% del nivel basal en la misma patología.
- C. Infusión de calcio. consiste en la infusión de 1g de calcio y determinación de gastrina cada 30 min por tres - horas, en pacientes con ZE la gastrina es mayor de 1000pg/ml.
- E. Prueba con histamina. Cada vez menos utilizada debido a los riesgos de su utilización y a la superioridad demostrada de las otras pruebas.

Los valores basales de gastrina en mujeres sanas y bajo diversas condiciones patológicas, así como la respuesta secretora posterior al estímulo con alimentos sólidos líquidos y calcio bucal, ya han sido determinados en estudios realizados En nuestro Departamento, y éste último fué el más potente - para la liberación de gastrina. (29.).

O B J E T I V O

Conocer los valores basales de gastrina en -
mujeres jóvenes, en edad fértil durante la
primera fase del ciclo sexual y su respuesta
ante una prueba de estimulación con calcio -
por vía bucal.

Determinar los niveles basales de gastrina -
en mujeres climatéricas no substituidas y
sus niveles posteriores a la estimulación -
con calcio bucal, y determinar los valores-
basales de gastrina en climatéricas al mes
de substitución con estrógenos conjugados -
0.625 mg cada 24 h , y su respuesta ante el
mismo estímulo.

M A T E R I A L

Se estudiaron 10 mujeres normales en edad fértil, eumenorreicas, durante la fase foli_ cular del ciclo sexual, con edad promedio de 30 años; 13 climatéricas con edad promedio de 48 años (rango (4) a 60) con determina_ ción de FSH por arriba de 20 mIU/ml (20 a - 45 mIU/ml). LH promedio de 23 mIU/ml (24 a - 34 MIU/ml) y con estrógenos no demostrables.

Dos pacientes cursaban menos de dos años - de diagnóstico y 11 con más de 2 años de - evolución (rango 4 a 10 años) y sin subs_ - titución hormonal.

Siete de las 13 pacientes fueron sometidas posteriormente a substitución hormonal con estrógenos conjugados a una dosis de 0.625- mg cada 24h durante un mes.

Dos pacientes tenían menos de dos años de evolución y 5 más de dos años de evolución.

En el intervalo de tiempo que comprendió -
el estudio, las pacientes no mostraron - -
sintomatología originada en el tubo diges_
tivo, no ingirieron ningún tipo de medica_
mento y mediante un análisis clínico y de
laboratorio, se descartó la existencia de
alguna otra endocrinopatía.

M E T O D O .

Las pacientes fueron hospitalizadas en el Departamento Clínico de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza un día previo al estudio.

Con ayuno de 12 horas y en condiciones basales , fueron canalizadas con miniset # 19 conectado a una solución fisiológica al 0.9% para mantener la vía permeable, con lo que se evitaron punciones repetitivas.

Previa obtención de dos muestras basales para determinación de gastrina con intervalo de 30 minutos, se les administró una carga bucal de 1 gramo de lactato, gluconato y carbonato de calcio. Cada 30 minutos se obtuvo una muestra de suero hasta completar 180 minutos.

La Gastrina se determinó por Radioinmunoensayo con estuches comerciales CIS que permiten la medición de gastrina 17 y 34.

En las 7 pacientes substituidas , al término del primer mes , se realizaron las determinaciones hormonales ya descritas y las pacientes continuan con substitución hasta la fecha.

R E S U L T A D O S

En la figura 1 podemos observar las determinaciones basales promedio de nuestras pacientes. Las pacientes en edad fértil alcanzaron valores de 112.3 ± 50 pg/ml (rango normal de 28 a 115 pg/ml). Las pacientes climatéricas sin sustitución - tuvieron una determinación promedio de 57.1 ± 34.82 y una vez substituidas su determinación promedio fué de 70.0 ± 52.1 . Solo una de las pacientes climatéricas tuvo valores basales de gastrina muy superiores al valor normal (140pg/ml)(fig 4).

La figura 2 indica las determinaciones basales en pacientes en edad fértil y su respuesta a la estimulación con calcio-bucal y es evidente en esta gráfica la respuesta secretora intensa al estímulo , que aumenta casi 4 veces la concentración de gastrina.

En 6 pacientes en edad fértil la respuesta liberadora tuvo significancia estadística. (fig 3.).

Mientras que la respuesta liberadora de gastrina posterior al estímulo con la carga bucal de calcio no fué significativa en las pacientes sin sustitución (tabla 4)(fig 4.).

Las pacientes climatéricas substituidas como grupo, mostraron una respuesta liberadora significativa ($p < 0.02$) - cuatro de las pacientes una respuesta significativa, dos de ellas con menos de dos años de diagnóstico, una paciente con 4 años de evolución y otra con 10 años. El ejemplo más característico de la respuesta post substitución se muestra en la figura 5.

Las pacientes una vez substituidas elevaron su capacidad de respuesta liberadora de gastrina al estímulo con calcio entre 1.2 y 3.2 veces los valores antes de la substitución. (Tabla 5).

Pudimos observar que a menor tiempo de evolución del Síndrome climatérico, en términos generales su respuesta secretora es mayor. (fig 6).

La respuesta liberadora de gastrina en las mujeres fértiles (n=10) y en las climatéricas sin estrógenos (n = 13) expresada en porcentaje fué de 160% y 127% respectivamente como se muestra en la Tabla 6 y fig.7.

Mientras que en las climatéricas sin substitución fué de 90% y después de la substitución de 175% .(Tabla 7)(fig 8).

En resumen la respuesta secretora global de las distintas - pacientes se muestra en la figura 9.

Los picos de liberación máxima pueden observarse en la figura 10.

Las mujeres en edad fértil tienen una respuesta global superior al grupo de pacientes climatéricas, sin embargo con la substitución con estrógenos en estas pacientes - permite que la respuesta mejore a niveles muy cercanos a lo normal en cuanto al tiempo de respuesta y el pico de liberación máxima.

Fig. 1

NIVEL BASAL DE GASTRINA

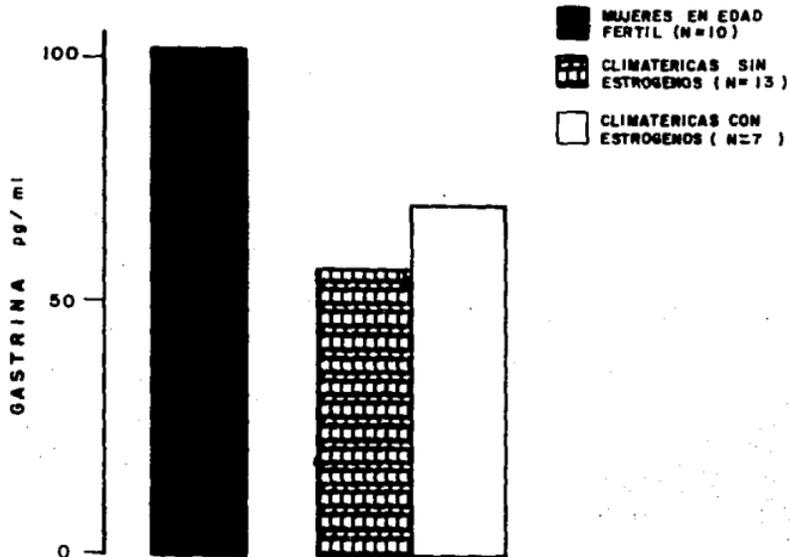


Fig. 2

RESPUESTA DE LIBERACION DE GASTRINA EN 10 MUJERES EN EDAD FERTIL

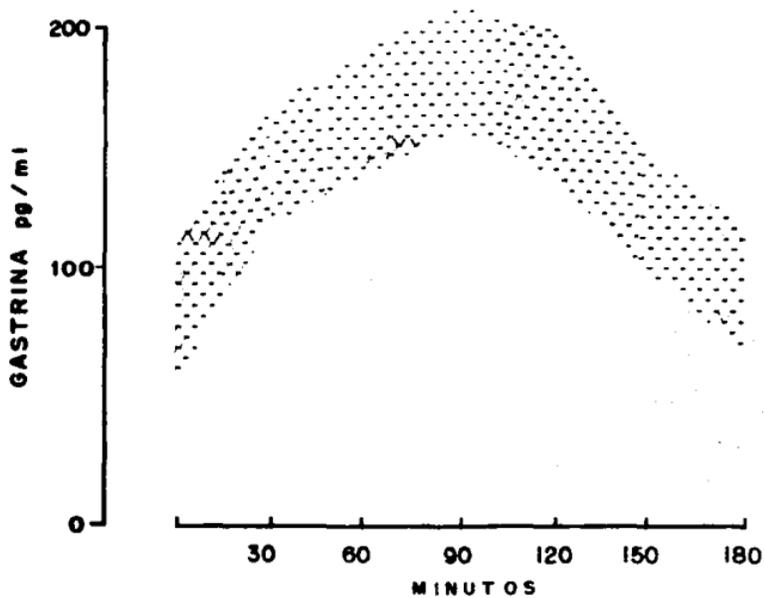


Fig. 3

NIVEL BASAL DE GASTRINA Y PICO DE LIBERACION
MAXIMA POST CARGA BUCAL DE CALCIO EN MU-
JERES EN EDAD FERTIL (n=10)

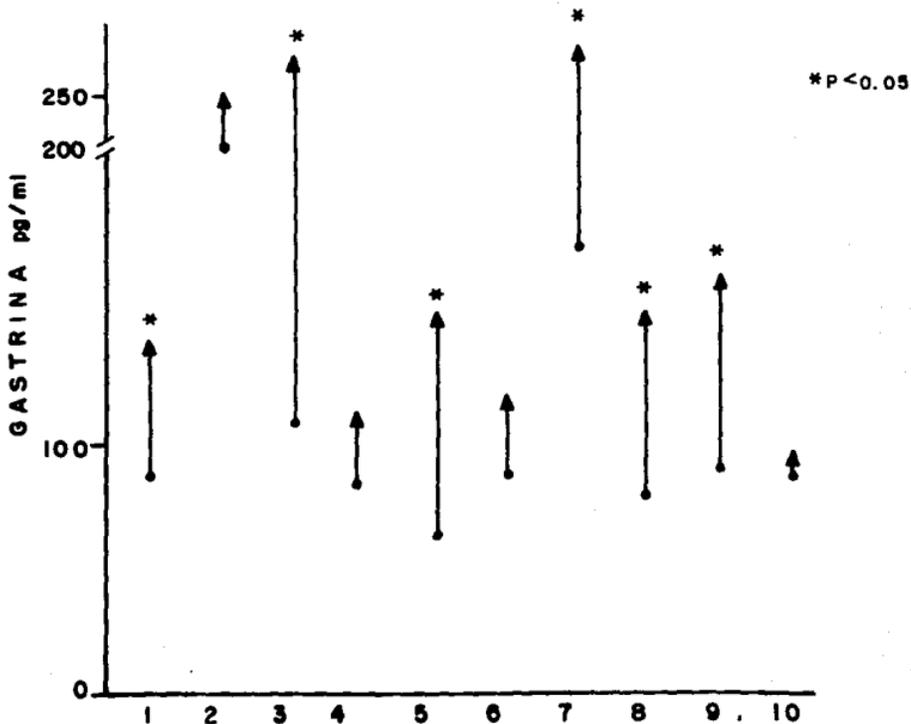


Tabla 4

**GASTRINA EN 7 CLIMATERICAS
SIN ESTROGENOS POST CARGA BUCAL Ig CALCIO**

| N | BASAL | 30' | 60' | 90' | 120' | 150' | 180' |
|---|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|
| 1 | 41.0 | 40.5* | 40.9 | 37.8 | 35.7 | 29.18 | 32.2 |
| 2 | 39.7 | 42.2 | 54.5* | 26.6 | 43.7 | 40.0 | 44.5 |
| 3 | 28.1 | 30.0* | 29.7 | 29.7 | 27.2 | 30.0 | 25.4 |
| 4 | 142.1 | 154.3 | 179.0* | 178.1 | 135.8 | 123.0 | 120.9 |
| 5 | 40.7 | 50.1* | 43.8 | 44.4 | 37.4 | 46.6 | 44.6 |
| 6 | 82.1 | 58.1* | 52.1 | 42.6 | 48.5 | 45.6 | 39.8 |
| 7 | 54.0 | 49.5 | 63.8 | 65.8 | 67.3* | 67.7 | 55.7 |

* PICO DE LIBERACION MAXIMA

Fig. 4

RESPUESTA DE GASTRINA A LA ADMINISTRACION
 BUCAL DE CALCIO EN CLIMATERICAS (n=7)
 SIN ESTROGENOS.

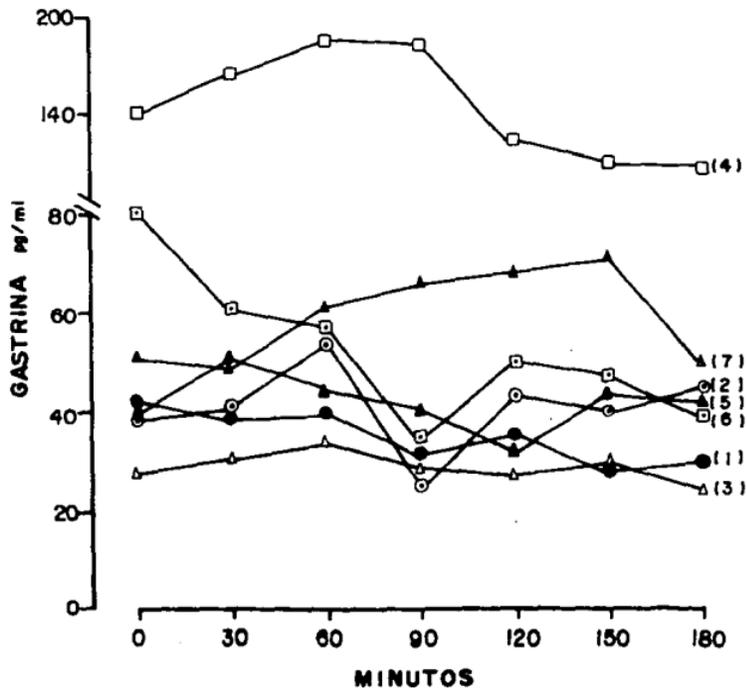


Fig. 5

RESPUESTA DE LIBERACION DE GASTRINA
A LA ADMINISTRACION DE CALCIO EN 1 MUJER CLIMATERICA

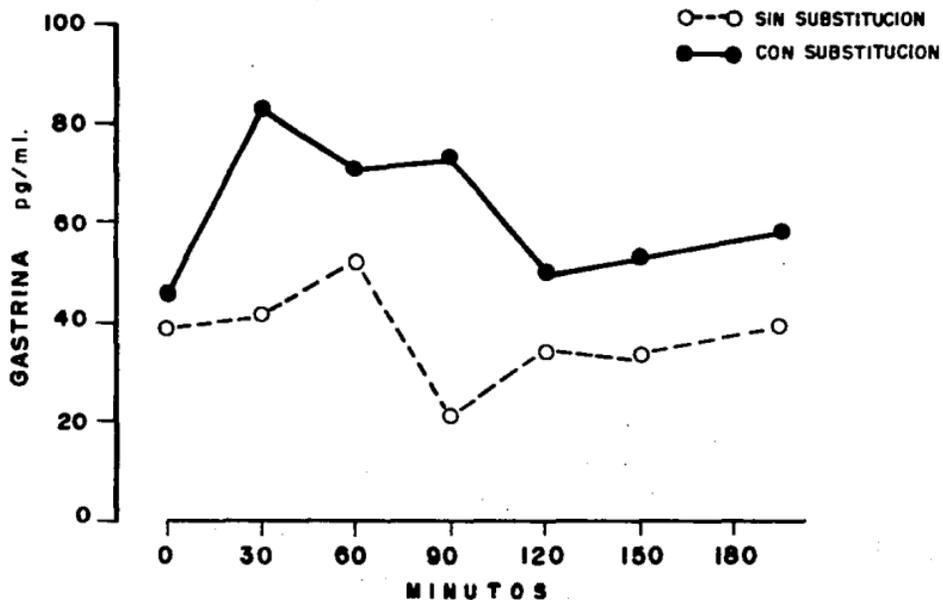


Tabla 5

**LIBERACION MAXIMA DE GASTRINA
POST CARGA BUCAL DE CALCIO**

| | | CLIMATERICAS SIN ESTROGENOS | CLIMATERICAS CON ESTROGENOS | |
|-----------------|------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| GASTRINA pg/ml. | 1.- | 179.9 | 215.6* | < 2 AÑOS DE EVOLUCION |
| | 2.- | 58.1 | 229.3* | |
| | 4.- | 54.5 | 116.3* | > 2 AÑOS DE EVOLUCION |
| | 4.- | 50.1 | 45.5 | |
| | 6.- | 40.5 | 57.4 | |
| | 8.- | 30.1 | 32.3 | |
| | 10.- | 67.3 | 123.5* | |

P < 0.05

Fig. 6

NIVEL BASAL DE GASTRINA Y PICO DE LIBERACION MAXIMA EN CLIMATERICAS SIN Y CON SUBSTITUCION

35.

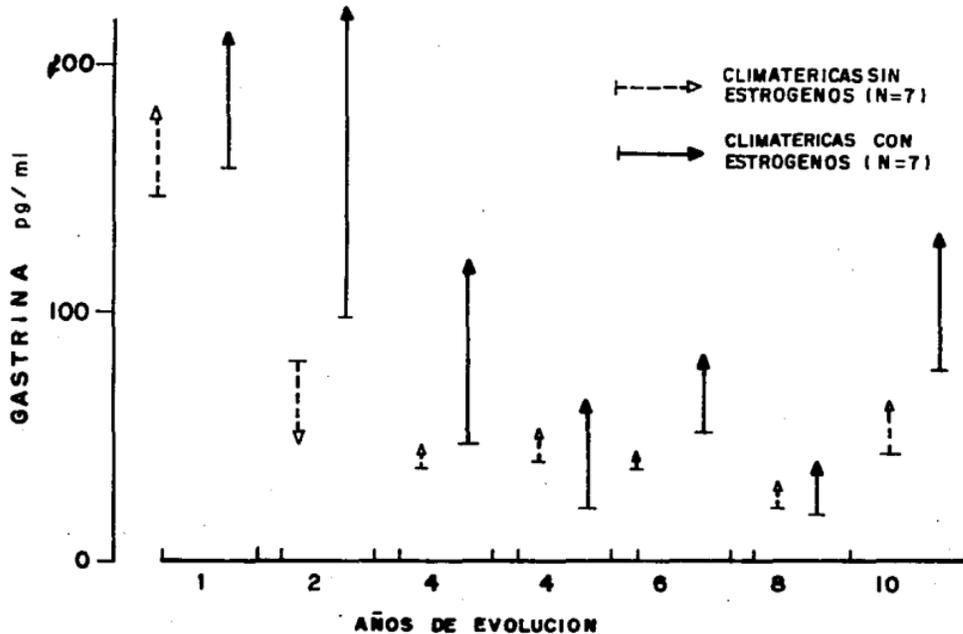


Tabla 6

**RESPUESTA DE LIBERACION MAXIMA
POST CARGA BUCAL DE CALCIO**

| | MUJERES EN EDAD FERTIL n=10 | CLIMATERICAS SIN ESTROGENOS n= 13 | |
|-----------------|--------------------------------|--------------------------------------|----------|
| % DE LIBERACION | 1 5 8 % | 1 3 9 % | < 2 AÑOS |
| | 1 2 2 % | 7 0 % | |
| | 2 6 8 % | 1 2 1 % | |
| | 1 1 6 % | 0 % | |
| | 1 7 1 % | 1 0 7 % | |
| | 1 1 9 % | 1 2 5 % | |
| | 1 8 4 % | 1 2 6 % | > 2 AÑOS |
| | 1 7 1 % | 1 2 3 % | |
| | 1 8 0 % | 9 8 % | |
| | 1 0 5 % | 1 1 8 % | |
| | | 1 4 5 % | |
| | | 1 7 8 % | |
| | | 2 5 1 % | |
| | \bar{x} 1 6 0 % | \bar{x} 1 2 7 % | |

Fig. 7

RESPUESTA DE LIBERACION DE GASTRINA

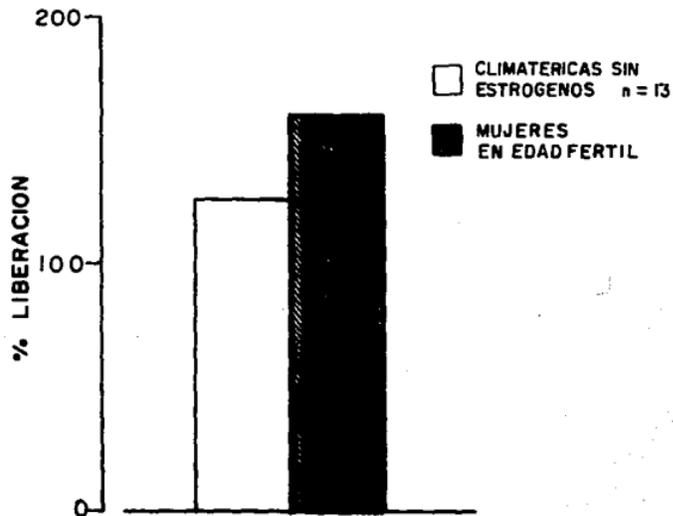


Tabla 7

**RESPUESTA DE LIBERACION MAXIMA
POST CARGA BUCAL DE CALCIO**

| | | CLIMATERICAS SIN ESTROGENOS | CLIMATERICAS CON ESTROGENOS | |
|-----------------|------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| % DE LIBERACION | 1.- | 139 % | 248% | < 2 AÑOS DE EVOLUCION |
| | 2.- | 70 % | 201% | |
| | 4.- | 0 % | 120% | > 2 AÑOS DE EVOLUCION |
| | 4.- | 107 % | 157% | |
| | 6.- | 125 % | 150% | |
| | 8 | 126 % | 133% | |
| | 10.- | 123 % | 220% | |
| | | | | |
| | | \bar{X} 98 % | \bar{X} 175 % | |
| | | DS \pm 48.8 | DS \pm 47.89 | |

Fig. 8

RESPUESTA DE LIBERACION POST 1g. BUCAL
DE CALCIO.

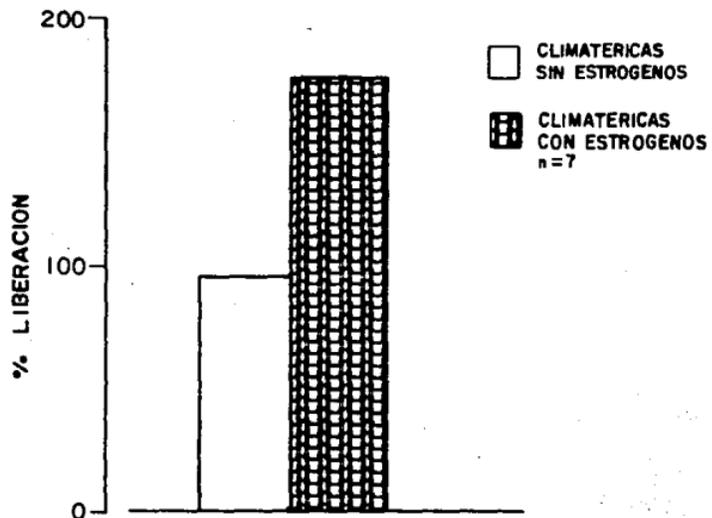


Fig.9

LIBERACION DE GASTRINA POST CARGA
BUCAL DE 1 g DE CALCIO

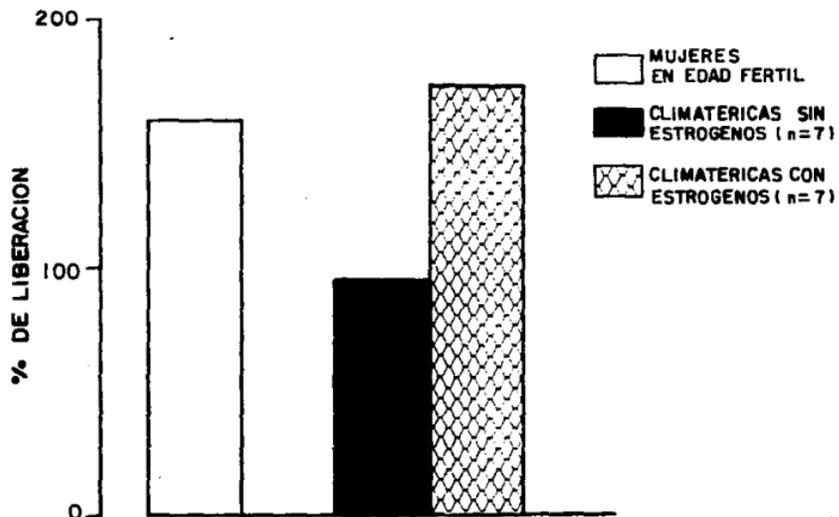


Fig. 10

TIEMPO DE LIBERACION MAXIMA
MINUTOS

| | |
|-----------------------------|-----------------|
| CLIMATERICAS SIN ESTROGENOS | \bar{x} 80.76 |
| CLIMATERICAS CON ESTROGENOS | \bar{x} 107.7 |
| NORMALES | \bar{x} 105.6 |

D I S C U S I O N .

Actualmente el síndrome climatérico es considerado como una endócrinopatía, y las condiciones patológicas que acompañan a esta deficiencia endócrina comprenden: osteoporosis, atrofia urogenital e inestabilidad vasomotora entre otras.

La substitución hormonal hasta hace algunos años constituía un dilema, pero conforme se describen las ventajas de su uso, se adquieren nuevos conocimientos y se desvanece el temor - respecto al cáncer de endometrio y mamario, al aparecer progestágenos más seguros, la utilización (especialmente de estrógenos y progestágenos con actividad fisiológica parecida a la del ciclo sexual normal) es cada vez más difundida.

En la década de los años 70s aparecieron reportes que demostaban que la utilización de los estrógenos disponibles en aquel tiempo aumentaban la incidencia de hiperplasia y carcinoma de endometrio, en directa proporción con el tiempo y la dosis a la que se administraron. Es hasta la siguiente década en que se decide utilizar progestágenos para antagonizar los efectos nocivos de los estrógenos y de esta forma se logró reducir significativamente el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial. En múltiples estudios realizados en esta misma época no se demostró que la terapia subs-

titutiva aumentara la incidencia del cáncer de mama, pero si fué evidente que los estrógenos aceleran el factor de crecimiento cuando el cáncer ya está establecido. Otro aspecto importante que se valoró fué la acción de los estrógenos a nivel de los factores de coagulación y quedó demostrado que a las dosis de sustitución , los estrógenos no afectan los factores de la coagulación, sin embargo continua en debate su utilización en mujeres climatéricas con antecedentes de tromboembolismo. (31.).

En esta época, son por demás conocidos los efectos benéficos de la terapia estrogénica en el climaterio, que ha logrado abatir la incidencia y gravedad de la enfermedad cardiovascular, urogenital y ósea en este grupo de mujeres.

Las formas de administración son muy variadas .Desde 1912 fué iniciada la administración parenteral de estrógenos en forma de extractos de ovario. Estas preparaciones oleosas se metabolizaban muy rápidamente y su efecto era fugaz , por lo que se abandonó su uso.

En la actualidad algunos médicos utilizan el valerato de estradiol intramuscular, que mantiene su actividad varias semanas después de la administración .(30.).

Otras rutas de administración que se utilizan son las cremas

tabletas, y soluciones vaginales. Su dosificación es difícil, sin embargo sus resultados son buenos debido a la gran capacidad de absorción del epitelio vaginal.

Recientemente la vía oral con estrógenos conjugados ha demostrado ser la más fisiológica, mejor tolerada y de fácil acceso. Existen diferentes programas de administración, pero el más usual es el utilizado en mujeres hysterectomizadas, en donde se administran en dosis de 0.625 a 1.25 mg por día 5 días a la semana y se suspenden el fin de semana, con lo que se obtienen muy buenos resultados.

En las pacientes hysterectomizadas se recomienda la utilización complementaria de progestágenos en la terapia substitutiva para disminuir la incidencia de neoplasias mamarias, independientemente de que se realice o no ooforectomía.

En los últimos dos años, la vía de administración transdérmica mediante parches, se ha beneficiado de un gran auge, pero aparentemente su efecto es el mismo que el obtenido con estrógenos por vía oral y la diferencia radica en la comodidad de su aplicación y en que se evita el paso metabólico del fármaco a través de el hígado. Estudios prospectivos realizados durante 2 años con esta vía de administración demuestran que los niveles séricos de estradiol son similares a los de la fase folicular temprana (45 pg/ml) y son -

suficientes para prevenir de manera adecuada la pérdida ósea y todas las otras manifestaciones del climaterio. (32.)

Conocemos los cambios que la terapia estrogénica ejerce en muchos órganos. Este trabajo constituye una aportación que complementa el conocimiento de las acciones estrogénicas - sobre la fisiología endócrina del tubo digestivo, y puede - considerarse una razón más para iniciar el manejo temprano con estrógenos en pacientes climatéricas.

C O N C L U S I O N .

Es un hecho, que la administración de calcio en forma de lactato, gluconato y carbonato por vía bucal, constituye un estímulo efectivo para la liberación de gastrina.

En base a nuestros hallazgos, parece ser que la secreción de gastrina, se encuentra disminuida en pacientes climatericas, lo mismo que su capacidad liberadora en respuesta a estímulos como la administración de calcio.

La administración de estrógenos naturales a dosis de sustitución aún en corto tiempo, como puede ser un mes, es eficiente para mejorar la respuesta liberadora de gastrina, sobre todo cuando el lapso entre la aparición de la menopausia y el inicio del tratamiento es menor.

Lo anterior sugiere que los estrógenos participan activamente en la liberación de gastrina, y su administración durante el climaterio probablemente contribuya a restaurar la integridad del tubo digestivo.

B I B L I O G R A F I A .

1. Brener, P.F., The Menopausal Syndrome .Obstet Gynecol. 1988.72(5).6-11.
2. García, U.A., Nava, L.E., Malacara, J.M., La edad de la Menopausia en la población Urbana de la Ciudad de León Guanajuato. Rev Invest Med. 1989. 133-6.
3. Kristi, J.F., Hoegh, C., Johnson, S., Estrogen Replacement Therapy. Arch Invest Med. 1989 149.133-8
4. Corn, B.R., Mc Donald, B., Estrogen Treatment of post-menopausal woman. An Intern Med 1983 28.491-508.
5. Ravinkar, V. Physiology and treatment of hot flushes. Obstet Gynecol 1990 75(4).3s 10.
6. Wilkin, J.. Flushing reactions:consecuences and mechanism. An Intern Med 1981 95. 468-76.
7. Andersen ,O. Engebresten, T. Solberg, V. Alpha Metildopa for climateric hot flushes. Acta Obstet Gynecol scand. 1986 65. 45-9.
8. Hammond, C.V., Mascan .W. Current status of estrogen - therapy for the menopause. Fertil Steril 1982 37(4)5-25.
9. Gruchow, H.W., Anderson, A.J., Barborik, S.D. Postmenopausal use of estrogen and occlusion of coronary arteries Am Heart Aso 1983 23(356) 20 31.

10. Lobo ,R.A. Cardiovascular implications of estrogen Replacement therapy Obstet Gynecol 1990 75(4) 18s- 25.
11. Sullivan,J.M. Vander,Z.L., Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis AnIntern Med 1988 108.358-63.
12. Paganini,H.A., Ross,R.K. Post menopausal estrogen treat - ment and stroke. Br Med J 1988 297. 519-22.
13. Ottoson ,V.B., Jhohanson B.G., Schalowitz,B.Subfractions of high density lipoprotein cholesterol during estrogen and natural progesterone Am J Obstet Gynecol 1985 151. 746-50.
14. Withead,M.I., Lobo,R.A. Progesterone use in postmenopausal woman. Lancet 1988 1243-4.
15. Ettinger .B. Prevention of Osteoporosis :Treatment of estradiol deficiency. Obstet Gynecol 1988 72(4)12s-17.
16. Kiel,D.P. ,Felson,D.T., Jendersol,J.J.,Wilson,P.W. , - Moskowitz ,M. Hip fracture and the use of estrogens in menopausal woman An Intern Med 1987(5).1169-73.
17. Wats N. Osteoporosis . Nat Ins Heal.1988 193 - 204.
18. Cummings,S., Black,D., Ribin,S., Lifetime risks of hip colles, or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal . Arch Int Med 1989 149.2445 -48.

19. Nordin, B.E. Osteoporosis with particular reference to the menopause. Ann Inter Med 1988 97. 699-705.
20. Kauffman, H.J., Spiro, H.M. Estrogen and gastric secretion Gastroent 1968 54(6) 913-17.
21. Litchemberg, L.M. Nance, D.M., Gorsky R.A. Sex related - difference in antral and serum gastrin levels in rat. Proc Soc Exp Biol and Med. 1975(151)785-88.
22. Hutson, W.R., Roehrkasse, R.L., Wald, A. Influence of gender and menopause on gastric emptying and motility. Gastroen 1989 96.11-7.
23. Ryan, J.P., Pellecchia, D. Effect of progesterone pretreatment on quinea pig gallbladder motility in vitro. Gastroen 1982 83. 81-3.
24. Gill, R.C. Bowes, K.L. Kingma, Y.J. Effect of progesterone on canine colon smooth muscle . Gastroent 1985.88. 1941-7.
25. Holst, N.Jenssen, P., Johnson, S. Plasma Gastrointestinal hormones during spontaneous and induced menstrual cycles. J Clin End and Metab. 1989 68(6)1160-7.
26. Pawine, P., Sretarsugasa, P., Sahaphorg, S. Effects of Estradiol treatment on the secretion and structure of gastric H₊. Res Com Chem Path and Pharm 1983.42(1) 81-91.

27. Williams, R.H. Tratado de Endocrinología 6 ed. Interamericana 1984. pag 748- 49.
28. Jensen ,S.K., Borch,R.L.Rehfeld,J. Progastrin processing during antral G Cell hipersecretion in humans.Gastroent 1989 96 1063-70.
29. Bañuelos ,A.R., Ochoa,R.A., Morán,L.S. González Bárcena D. Secreción de insulina en pacientes hipertiroideos con dieta sólida, líquida y carga oral de calcio. Memorias Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología 1990.
30. Stumpf ,P.G. Pharmacokinetics of Estrogen.Obstet Gynecol 1990 75(4) 9sç14.
31. Nachingall Lila. Enhancing patient compliance with Hormone replacement therapy al menopause. Obstet Gynecol 199 75(4) 77 s -83.
32. Morrie.M., Gelfand.M., Ferenzy,M. A prostpective 1 year study of estrogen and progestin in postmenopausal woman effects on the endometrium Obstet Gynecol 1990 75(4) - 398 - 401.