

11204



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

5
2ej

EFICACIA EN LA DENSIDAD MINERAL OSEA Y EN EL PERFIL DE LIPIDOS DE DOS ESQUEMAS DE TERAPIA, ESTROGENOS CONJUGADOS SOLOS Y ESTROGENOS CONJUGADOS CON MEDROGESTONA POR DOS AÑOS EN MUJERES CLIMATERICAS.

DR. ERNESTO CASTELAZO MORALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

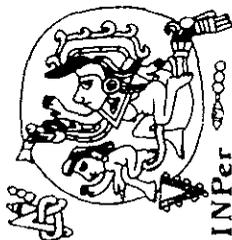
DR. ANTONIO ESPINOSA DE LOS MONTEROS M.
PROFESOR TITULAR

T E S I S

PROFESOR TITULAR

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN BIOLOGIA DE LA
REPRODUCCION HUMANA
P R E S E N T A :

DR. MARIO MARTINEZ REVELES



INPer

MEXICO, D. F.

ASESORES: DR. JAVIER SANTOS GONZALEZ

DR. GUILLERMO FEDERICO ORTIZ LUNA

[Handwritten signatures]
FEBRERO DE 1998.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

263013



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 esta 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.

AGRADECIMIENTO:

Quisiera hacer evidente mi agradecimiento al personal del Departamento de Climaterio y Osteoporosis por su apoyo y enseñanza para poder desarrollar mi formación en el área de Biología de la Reproducción, especialmente a la Dra. Mónica Martínez Martínez por tu cariño y amistad en esta etapa de nuestra vida

Al Dr. Javier Santos González y al Dr. Guillermo F. Ortiz Luna por su inspirada orientación en la integración de la Tesis.

A Srta. Enfra. Josefina Mendoza por su participación para en análisis y recolección de datos

Gracias.

DEDICADO A :

MIS PADRES

Sr. Francisco Martínez Solís y Estefania Reveles de Solís por su cariño y apoyo para la realización de mi especialidad.

A todos mis hermanos con cariño por su ayuda y aliento para seguir adelante.

INDICE		
		PAGINAS
A)	INTRODUCCION	5
B)	ANTECEDENTES	7
C)	JUSTIFICACION	12
D)	OBJETIVOS	13
E)	MATERIAL Y METODOS	14
F)	RESULTADOS Y ANALISIS	18
G)	CONCLUSIONES	42
H)	RESUMEN	43
I)	BIBLIOGRAFIA	45

Introducción

La prevalencia de osteoporosis es del 30% para las pacientes climatericas, y la alteración del metabolismo de los lípidos se relaciona entre el 20 y el 30% en esta etapa de la vida. Para el diagnóstico oportuno de estas dos alteraciones del síndrome del climaterio se requiere la realización de una densitometría ósea y de una bioquímica sanguínea ya que los dos eventos suceden en forma asintomática y el índice de masa corporal promedio es de el 40% para obesidad que predispone mayor riesgo cardiovascular .

El comportamiento metabólico del calcio, creatinina, hidropixiprolina y de la fosfatasa alcalina y los índices que se generan entre ellos han sido parámetros ampliamente utilizados para predecir la pérdida o formación acelerada de hueso. Se pretende realizar un análisis de estos parámetros de diagnóstico en nuestra población y concentrarnos en la etapa de la perimenopausia hasta un tiempo de seis años de menopausia, en donde en teoría la prevalencia de osteoporosis es menor y mayor la frecuencia de osteopenia así identificar a 6 años de la menopausia la prevalencia de alteraciones en la densidad mineral ósea (DMO) y en el metabolismo de los lípidos ya que ambos son los dos factores más importantes de riesgo relativo de mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) y por fracturas de cadera.

Por tal motivo se realizara un estudio ambispectivo descriptivo encaminado a determinar el porcentaje de aumento de la masa ósea determinado por Fotodensitometría (FDM) basal y a dos años en mujeres postmenopausicas, estudiadas en el Departamento de Climaterio y Osteoporosis del INPer, las cuales reciben Terapia Hormonal de Reemplazo (THR) con medicamentos como Estrógenos Equinos Conjugados (EEC) a dosis de 0.625 y en caso de tener útero se asocia una progestina del tipo de la medrogestona en forma secuencial además de calcio 600 mgr por día, según los protocolos de manejo del Departamento de Climaterio y Osteoporosis del INPer, esperando encontrar un aumento en la densidad ósea de hasta 5% posterior al tratamiento de dos años (40)

La osteoporosis postmenopausica es el mayor problema de salud publica afecta a 20 millones de mujeres en los Estados Unidos y a una de cada dos mujeres en la población de más 70 años de edad y es responsable de más de un millón de fracturas por año. La THR es efectiva para reducir la pérdida ósea en la mujer postmenopausica. Sin embargo, la intervención durante los años de la perimenopausia con el inicio de la THR puede retrasar o prevenir la pérdida ósea disminuyendo los riesgos de fracturas en dichos grupos de mujeres. (4,8)

En la actualidad en los EEUU solo una pequeña proporción de mujeres en la edad de la menopausia son usuarias de THR (alrededor del 14%) Este porcentaje debería ser aumentado en forma importante, mejorando la adherencia al tratamiento por largos periodos en donde juega un papel importante la educación del médico y de los pacientes. (12,13)

El Departamento de Climaterio y Osteoporosis, del Instituto Nacional de Perinatología, cuenta con una afluencia importante de pacientes en etapa perimenopáusica, así como de pacientes con falla ovárica prematura o menopausia precoz, dichas pacientes requieren de THR como método preventivo de osteoporosis, cada una de las pacientes es incluida en los protocolos de estudio en los cuales se incluye como parte del manejo la determinación de Densidad Mineral Osea (DMO) por medio de Densitometría anual, para valorar el grado de mejoría, de empeoramiento o falta de

modificación del contenido mineral óseo por la administración de THR.

Por tal motivo, y con el objeto de establecer cuales son las modificaciones que presentan las pacientes en la densidad mineral ósea, posterior a dos años de tratamiento con THR (EEC o EEC más medrogestona y calcio) de acuerdo a las características de las pacientes; se diseñó el presente protocolo, con el cual pretendemos, además de estimar la estadística propia del Instituto sobre pacientes climatéricas con osteoporosis, y determinar los posibles factores que pueden intervenir en la no respuesta de las pacientes.

Determinaremos también el grado de utilidad de la THR en la prevención de la pérdida de la densidad mineral ósea en las pacientes del Departamento de Climaterio y Osteoporosis. (2,14,17)

En los últimos años, con los programas de salud, la prevención de la pérdida ósea es de gran interés, y con el uso de la THR se mejora la densidad mineral ósea en 3.4%, con la disminución o suspensión de la resorción ósea demostrada por fotodensitometría, dando como consecuencia una disminución en el riesgo de fracturas patológicas secundarias a la pérdida de hueso, disminuyendo la morbi-mortalidad de la mujer menopáusica, abatiendo los altos costos del tratamiento y rehabilitación de estas pacientes (18,19)

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte de mujeres en la sociedad moderna, esta incidencia se ve incrementada por la edad, pero adicionalmente por la menopausia.(20) De esta manera se refiere casi 20% de mortalidad en premenopáusicas, pero después de la menopausia aumenta de manera exponencial hasta alcanzar un 46% la probabilidad de desarrollar ECV y cerca del 31% de morir por esta enfermedad en mujeres mayores de 50 años (21,22) . Este aspecto tiene importancia puesto que el estudio de Framingham entre otros estableció que la incidencia de muerte por ECV es significativamente más frecuente que la mortalidad por fracturas osteoporóticas, cáncer endometrial y de mama juntos (23) .

El segundo Informe del National Cholesterol Education Program estableció como factores de riesgo para ECV : Edad > 55 años o menopausia prematura sin tratamiento sustitutivo, antecedentes familiares de cardiopatía, tabaquismo, hipertensión arterial >140-90 mmHg; valor bajo de HDL <35mg-dl y diabetes mellitus. La obesidad e inactividad física no están incluidos (intervienen a través de otros factores) pero son considerados como objetivo de intervención terapéutica.(24) Desde este punto de vista se menciona que quizás un tercio de la incidencia de la ECV sería responsabilizado por estos conceptos tradicionales, y la importancia de otros factores se están incrementado en la morbilidad(25).

Estudios epidemiológicos en las pasadas 3 décadas han documentado la relación directa entre la dieta y los valores del colesterol con la importancia de su incremento como factor importante de riesgo cardiovascular, determinándose también que el perfil aterogénico de lípidos y lipoproteínas esta caracterizado por concentración disminuida de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y HDL2-colesterol, niveles incrementados de triglicéridos, y lipoproteínas de baja densidad (LDL) particularmente las partículas de pequeña densidad (26)

Los cambios anteriormente citados obedecen a una disminución de la función ovárica con declinación de los niveles de estrógenos los cuales alteran los factores anteriormente citados, llevando a un incremento de riesgo cardiovascular La administración diaria de estrógenos confiere

sustancial grado de protección y visto desde el pequeño pero definitivo riesgo de carcinoma endometrial los beneficios son mayores.

Aunque la muerte no puede ser pospuesta indefinidamente, la prevención de la mortalidad prematura y comprensión de la morbilidad deberían ser nuestro primer propósito en la atención de salud (25).

Antecedentes bibliográficos .

La menopausia es definida como la cesación permanente de la menstruación como resultado de la pérdida de la función cíclica ovárica, que ocurre espontáneamente a la edad promedio de 51 años. Más de 40 millones de mujeres americanas son menopáusicas, a las cuales se les debe imponer un tratamiento estrogénico substitutivo durante la próxima década, para prevenir las complicaciones del cese fisiológico de la función ovárica. (1,6)

La osteoporosis entre las mujeres ancianas es el mayor problema de salud pública. En la mujer postmenopáusica con baja densidad mineral ósea (DMO), la pérdida ósea puede ser disminuida o prevenida por ejercicio, suplemento de calcio o reemplazo estrógeno-progestacional. Después de la menopausia hay una rápida pérdida de hueso trabecular resultando un aumento en el riesgo de fracturas de uno a dos veces por osteoporosis. La THR previene la pérdida de tejido óseo y disminuye la incidencia de fracturas de un 50 a 60% . Un mínimo de 5 años es recomendado para obtener un beneficio significativo. La THR es extremadamente efectiva en aliviar los síntomas tales como bochornos, alteraciones del sueño, atrofia urogenital y ciertos síntomas psicológicos. Los efectos colaterales de esta terapia a largo plazo son leves y autolimitables. La Osteoporosis es una de la enfermedades más frecuentes en el mundo occidental y la THR a largo plazo podría prevenir su desarrollo en la mayoría de las mujeres postmenopáusicas.(2,3,7,15,)

Los estudios realizados a largo plazo sobre la medición del contenido mineral óseo (CMO) por *fotodensitometria* en forma basal, a los 6 y 12 meses después de iniciada la THR, con la determinación de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, excreción de hidroxiprolina y relación creatinina/hidroxiprolina para evaluar la remoción ósea por medio de estos marcadores bioquímicos han mostrado una gran eficacia para la en la disminución de la pérdida ósea. Después de 12 meses, el contenido mineral óseo *mostró un incremento significativo* en el grupo de tratamiento, mientras que en los grupos control no hubo cambios significativos en la masa ósea periférica. Los parámetros del metabolismo mostraron una *disminución en la excreción urinaria*, así como en la fosfatasa alcalina. Estos resultados demuestran que un año de THR cíclica de E/P (estrógenos/progestágenos) mejoran el CMO medido por *fotodensitometria* (FDM).(4,5,6) Este efecto parece ser inducido por una inhibición de la reabsorción ósea.(7,8,9) El CMO muestra un incremento de 0.5% a 4.5%, determinado por FDM en los grupos de *pacientes con THR continua por dos años* (10) Otros autores muestran un aumento del contenido mineral óseo en diferentes proporciones que van del 2 al 8 % siendo en forma mas marcado a nivel de columna lumbar que a nivel del cuello del fémur.

El primer estudio terapéutico para evaluar el tratamiento de los síntomas climatéricos por la administración de tejido ovárico fue reportado en 1886 antes de que la función ovárica fuera conocida o los estrógenos hubieran sido descubiertos. Esto fue seguido por investigaciones utilizando varios extractos de ovario, placenta, orina, implantación de tejido ovárico, y por su

sustancial grado de protección y visto desde el pequeño pero definitivo riesgo de carcinoma endometrial los beneficios son mayores.

Aunque la muerte no puede ser pospuesta indefinidamente, la prevención de la mortalidad prematura y comprensión de la morbilidad deberían ser nuestro primer propósito en la atención de salud (25).

Antecedentes bibliográficos .

La menopausia es definida como la cesación permanente de la menstruación como resultado de la pérdida de la función cíclica ovárica, que ocurre espontáneamente a la edad promedio de 51 años. Más de 40 millones de mujeres americanas son menopáusicas, a las cuales se les debe imponer un tratamiento estrogénico substitutivo durante la próxima década, para prevenir las complicaciones del cese fisiológico de la función ovárica. (1,6)

La osteoporosis entre las mujeres ancianas es el mayor problema de salud pública. En la mujer postmenopáusica con baja densidad mineral ósea (DMO), la pérdida ósea puede ser disminuida o prevenida por ejercicio, suplemento de calcio o reemplazo estrógeno-progestacional. Después de la menopausia hay una rápida pérdida de hueso trabecular resultando un aumento en el riesgo de fracturas de uno a dos veces por osteoporosis. La THR previene la pérdida de tejido óseo y disminuye la incidencia de fracturas de un 50 a 60% . Un mínimo de 5 años es recomendado para obtener un beneficio significativo. La THR es extremadamente efectiva en aliviar los síntomas tales como bochornos, alteraciones del sueño, atrofia urogenital y ciertos síntomas psicológicos. Los efectos colaterales de esta terapia a largo plazo son leves y autolimitables. La Osteoporosis es una de la enfermedades más frecuentes en el mundo occidental y la THR a largo plazo podría prevenir su desarrollo en la mayoría de las mujeres postmenopáusicas.(2,3,7,15,)

Los estudios realizados a largo plazo sobre la medición del contenido mineral óseo (CMO) por fotodensitometría en forma basal, a los 6 y 12 meses después de iniciada la THR, con la determinación de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, excreción de hidroxiprolina y relación creatinina/hidroxiprolina para evaluar la remoción ósea por medio de estos marcadores bioquímicos han mostrado una gran eficacia para la en la disminución de la pérdida ósea. Después de 12 meses, el contenido mineral óseo mostró un incremento significativo en el grupo de tratamiento, mientras que en los grupos control no hubo cambios significativos en la masa ósea periférica. Los parámetros del metabolismo mostraron una disminución en la excreción urinaria, así como en la fosfatasa alcalina. Estos resultados demuestran que un año de THR cíclica de E/P (estrógenos/progestágenos) mejoran el CMO medido por fotodensitometría (FDM).(4,5,6) Este efecto parece ser inducido por una inhibición de la reabsorción ósea.(7,8,9) El CMO muestra un incremento de 0.5% a 4.5%, determinado por FDM en los grupos de pacientes con THR continua por dos años. (10) Otros autores muestran un aumento del contenido mineral óseo en diferentes proporciones que van del 2 al 8 % siendo en forma mas marcado a nivel de columna lumbar que a nivel del cuello del fémur.

El primer estudio terapéutico para evaluar el tratamiento de los síntomas climatericos por la administración de tejido ovárico fue reportado en 1886 antes de que la función ovárica fuera conocida o los estrógenos hubieran sido descubiertos. Esto fue seguido por investigaciones utilizando varios extractos de ovario, placenta, orina, implantación de tejido ovárico, y por su

administración en cápsulas. Sin embargo, los fármacos hormonales aceptados razonablemente como tratamiento llegaron a estar disponibles hasta la tercera década del siglo. Esto tomo como mínimo 20 años, hasta que las investigaciones demostraron la necesidad del uso de medicamentos para el tratamiento de los síntomas climatericos y la prevención de complicaciones a largo plazo con el uso de THR, lo cual es altamente efectivo y práctico en la clínica. Los Estrógenos y los Progestágenos son ampliamente utilizados para el tratamiento y profilaxis de la osteoporosis con buenos resultados. (2,4,13,44)

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más importante y tiene lugar en el incremento de la carga de los sistemas de salud. Esta condición puede ser prevenida por la introducción de la THR; la finalidad de esto es conservar la microarquitectura del hueso, y por lo tanto su integridad mecánica, previniendo las fracturas.(13) Está bien documentado que la THR reduce el incremento en la remoción ósea inducida por la deficiencia de estrógenos y, como resultado ésta previene la pérdida ósea después de la menopausia. Se ha demostrado que este efecto lleva a una reducción significativa en los porcentajes de fracturas. La duración de la THR influye en el beneficio para la prevención de la osteoporosis y fracturas patológicas, después de suspender la THR, la pérdida ósea postmenopáusica continúa. Las mujeres toman THR por muchas razones, la mayoría para aliviar los síntomas postmenopausicos, y de 10-20% muestran sobre adherencia.(18,19,37)

Es claro que la THR es efectiva en la prevención y tratamiento de la osteoporosis por lo tanto debe incrementarse su prescripción para prevención en la menopausia.(36,39) Varios estrogénos y rutas de administración están disponibles. Una progestina es requerida para proteger al endometrio si la paciente tiene útero. El tiempo requerido de tratamiento es desconocido pero probablemente es mayor o igual a 10 años y puede ser a lo largo de toda la vida, sobre todo para las pacientes con la enfermedad establecida. Un esquema de estrógenos y progestágenos monitorizado para las pacientes puede ser establecido a lo largo de toda su vida.(35)

Las fracturas osteoporóticas causan mucha morbilidad y mortalidad y son la mayor carga sobre los recursos de cuidados de salud. Esta bien establecido que la THR reduce los riesgos de fracturas osteoporóticas; también es sabido que el inicio de la THR cuando se ha establecido una fractura osteoporótica reduce la incidencia de fracturas posteriores. El estilo de vida de las mujeres postmenopáusicas es muy peculiar: sedentarismo, obesidad, mala nutrición, tabaquismo; lo cual se puede considerar como factores de riesgo de osteoporosis y debe ser considerado para el inicio de la THR. (36)

La osteoporosis es causa de morbilidad y mortalidad en las mujeres ancianas. La clave para el manejo de la osteoporosis es reconocer que ésta es más fácil de prevenir que de tratar. Las medidas de prevención están enfocadas a incrementar el pico de masa ósea alcanzado en todos los individuos por la edad de 20 años ; el consejo para las pacientes mas jóvenes sobre los hábitos de estilo de vida y las medidas dietéticas que afectan el crecimiento óseo, y en una disminución de la rápida pérdida ósea relacionada a la edad que ocurre en la mujer postmenopáusica con el uso de la THR. Además, de los efectos sobre el hueso, el uso de THR también alivia los síntomas de la menopausia y reduce posiblemente los riesgo de muerte debido a enfermedad cardiovascular la relación entre los estrógenos y el cáncer de mama permanecen en controversia, pero un metaanálisis reciente sugiere que no hay un incremento en el riesgo de este cáncer entre las mujeres quienes reciben THR.(43)

Los avances en la tecnología hacen concebible que la osteoporosis, una alteración metabólica del hueso que lleva posteriormente a una verdadera enfermedad, puede ser *prevenida* en una amplia escala y eventualmente eliminada. La prevención efectiva requiere que los avances en los procedimientos de selección sean fácilmente accesibles para las pacientes en los sistemas de salud de tercer nivel, así como el conocimiento de la *patogénesis* de la osteoporosis y de los factores de riesgo, tales como herencia, estilo de vida, historia ginecológica, alteraciones de la alimentación, endocrinopatías, y escoliosis. Hay otros factores que pueden influir en la selección de pacientes con *mayor riesgo de osteoporosis* como son uso de la densitometría para valorar el estado óseo, el balance entre la formación y reabsorción ósea, valorado por marcadores bioquímicos, el cuidado primario de los médicos (Ginecólogos) juegan un papel importante en la *identificación* de las mujeres con mayor riesgo de fractura por osteoporosis; así como la importancia de alcanzar un pico máximo de masa ósea y lograr una mejoría en el control personal con ejercicio, nutrición y estilo de vida e inicio temprano de la THR. (40,45)

Giffilan y col. realizaron un estudio para *evaluar el papel de la densitometría* como predictor de riesgo de fracturas osteoporóticas, estudiando a 1935 mujeres con promedio de edad de 47 años, encontrando una disminución de la DMO con el número de años desde la menopausia aproximadamente del *0.5% por año*. El peso corporal tuvo una correlación positiva con el CMO en la mujer postmenopáusica. La duración de exposición a THR estuvo positivamente correlacionada con la DMO, y la magnitud de este efecto estuvo reducido a inicio de la THR. La DMO fue *significativamente menor* en la mujer postmenopáusica quienes reportaron fracturas después de la edad de 35 años, una disminución en la DMO es predictiva de una historia de fracturas pasada y puede por lo tanto, ser capaz de predecir riesgo de fracturas futuras. (43,44)

El tratamiento administrado con THR por 3 años se estudió en casos y controles, donde se determinó la DMO de la columna lumbar y del fémur proximal por FDM a intervalos de cada 6 meses. La remoción ósea fue valorada por determinación de los marcadores bioquímicos. A los 3 años la DMO tuvo una *disminución del 4%* en la columna lumbar y de más de 5% en el cuello del fémur en el grupo sin tratamiento. En comparación con el grupo que recibió THR en el cual la DMO incrementó en ambos sitios en forma significativa y la valoración de los marcadores bioquímicos *indican una reducción significativa* en la remoción ósea. Las mujeres con THR continuaron con una determinación de la DMO por FDM para valorar la eficacia del tratamiento. (44) McKeon sugiere que la THR debe ser ofrecida a todas las mujeres postmenopáusicas en quienes no hay contraindicación. Idealmente, cada mujer debe decidir si recibe THR después de valorar los riesgos y beneficios. Los estudios adicionales son necesarios para valorar los *efectos de las diferentes dosis*, tipo de estrógenos y progestágenos, y la duración del tratamiento, y cual de los esquemas de THR ofrece el mejor perfil de riesgo/beneficio. (38,41)

La osteoporosis es una de las principales características del proceso de la edad, alterando el estado de salud con fracturas patológicas y sus complicaciones, lo que se convierte en una gran *responsabilidad* de prevención en los países desarrollados donde las personas adultas aumentan en proporción continuamente. Las estrategias tempranas para la prevención en mujer postmenopáusica están basadas sobre el efecto antiosteoclástico de la THR. Varios estudios epidemiológicos han mostrado la prueba de su eficacia mostrando que en las poblaciones tratadas, *hay una reducción significativa* relacionada a las fracturas osteoporóticas en *cerca del 50%*. Aunque el efecto de la THR en la prevención de la osteoporosis postmenopáusica ha sido bien establecida. El papel de los estrógenos en la prevención de la osteoporosis se asume que es cerca

de 74.9%; la falta de ejercicio como un factor de riesgo para la osteoporosis se asume que es cerca de 29%.(36,37)

La osteoporosis y su tratamiento han atraído mucho la atención en los últimos años, especialmente desde que se conoció de su asociación con la menopausia. Las fracturas resultantes son una causa de morbilidad importante en los ancianos, y el costo actual de esos pacientes ha sido estimado en 500 millones de libras por año en el Reino Unido. Como las causas de la osteoporosis son bien conocidas, la patología puede ser prevenida aplicando métodos de detección como la densitometría y manejo de los factores de riesgo. La THR es un tratamiento preventivo el cual, ofrece el beneficio de disminuir la pérdida ósea y las probables fracturas secundarias para todas aquellas pacientes que la inician durante la perimenopausia.

Los progresos hechos en los años recientes en el campo de la densitometría particularmente en los relacionado a la densitometría de fotón dual, ha dado como resultado una técnica capaz de medir la DMO especialmente en la columna lumbar y cuello del fémur, mostrando un aumento de la densidad ósea de 5.3 mg/kg en columna lumbar y de 5.3 mg/kg en cuello de fémur después de un año de tratamiento de THR. Los estudios demuestran los beneficios de la THR sobre la densidad ósea determinada por densitometría, por lo que esta es eficaz para la evaluación de las pacientes que reciben THR y poder predecir el beneficio; con una disminución importante en los porcentajes de morbilidad provocados por la pérdida ósea durante la menopausia. (14,16)

Las estadísticas en países desarrollados ubican a la ECV como la principal causa de morbi-mortalidad en hombres y mujeres de edad avanzada, sobreponiéndose significativamente a otras causas como: cáncer, enfermedad cerebrovascular, enfermedades infecciosas, diabetes mellitus, suicidio, enfermedades renales y pulmonares. En la última década este tema se ha convertido en el foco de interés de ginecólogos por dos razones: 1.- Hay diferencia de género entre hombres y mujeres en la prevalencia de esta patología. 2.- La gran oportunidad de disminuir o prevenir en las mujeres con la prescripción diaria de terapia de reemplazo (27)

La prevalencia de la angina incluye casos de Síndrome X (Dolor de pecho, cambios positivos en el electrocardiograma (ECC) relacionados al ejercicio sugiriendo isquemia y arterias normales por angiografía), siendo de pronóstico favorable aunque con limitaciones en las actividades diarias debido al dolor.(6) Por otra parte la probabilidad de muerte en las mujeres durante la menopausia es del 23 al 31% contrastando con riesgo de cáncer de mama 4%, fracturas osteoporóticas 2,5% y neoplasias del tracto genital 2%.(27)

La mayoría de los estudios otorgan a los estrógenos efectos benéficos contra la aterosclerosis (28, 29) esto a partir de las observaciones de la incidencia baja de coronariopatías antes de la menopausia con cerca del 20% la cual se incrementa abruptamente después de la menopausia, sugiriéndonos un efecto protector hormonal, reforzándose esto por el hecho que la ooforectomía bilateral sin terapia substitutiva tiene el doble de riesgo de ECV.(21)

Existe consenso generalizado que la aterosclerosis es una factor importante para ECV, ahora bien varios procesos han sido implicados en su iniciación, incluyendo lesión endotelial o permeabilidad incrementada con flujo sanguíneo turbulento causando aumento de presión llevando esto a alteraciones endoteliales Una hipótesis unificada para el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas sugiere que el evento inicial más importante es la retención subendotelial de

lipoproteínas aterogénicas. Proteoglicanos arteriales junto con lipoproteinlipasa y esfingomielinasa son responsables para la retención intramural de LDL y posteriormente lipoproteína (a) incrementando estos la sensibilidad a la oxidación. Lipoproteínas oxidadas son quimioatrativos a monocitos, células musculares lisas, y linfocitos T las cuales son ávidamente tomadas para formar las células en espuma las que posteriormente progresaran desarrollando la placa ateromatosa (25,27)

En acuerdo con el *National Cholesterol Education Program* una serie de estudios y revisiones han identificado factores de riesgo cardiovascular y coronariopatía, mencionándose: edad, estado menopausico, tabaquismo, hipertensión arterial, perfil lipidico alterado (especialmente colesterol y HDL) (24,29,30).

En cuanto al índice de masa corporal (IMC) nace como producto del interés creciente en la estimación del tamaño y la composición corporal y su vinculación con factores de riesgo. Micozzi et al (31) utilizando los datos antropométricos en NHANES I y II con la finalidad de determinar características estadísticas y correlación biológica encontró que el IMC altamente correlaciona con el peso y refleja el tamaño y la composición corporal siendo independiente de la estatura, aunque Stanley et al (32) identifico tres limitaciones al IMC (proporción, composición del cuerpo y edad) consideramos que medir la talla y peso en adultos es generalmente confiable y tiene mínimos errores técnicos, siendo de esta manera ampliamente aceptada en la actualidad. ..

Con respecto al perfil de lípidos, revisaremos cada componente, sus variaciones durante la menopausia y cambios por efecto de la terapia de reemplazo.

Está ampliamente establecido que niveles altos de colesterol están asociados con incremento de riesgo cardiovascular y muerte en diferentes culturas.(33) En la menopausia se ha estimado un incremento cerca del 6%,(23) siendo la LDL responsable de la mayor porción de colesterol total plasmático y obviamente su incremento conduce a riesgo. En la menopausia la LDL además de IDL (lipoproteínas de densidad intermedia) son afectadas por receptores hepáticos, la saturación lenta de receptores lleva a incremento de LDL y en consecuencia vida media prolongada, haciéndola más susceptible a modificación o daño y de este modo a una mayor probabilidad de ser retenidas intramuralmente en las arterias.(27)

LDL comprende varias subclases, dependiendo en tamaño, composición química y densidad: la lipoproteína (a) contiene dos distintas apolipoproteínas: apolipoproteínas B y apolipoproteínas (a), este último es mutante del plasminógeno y es considerado como marcador de riesgo independiente siendo capaz de ser fácilmente retenido en arterias y ser potencialmente trombogénico. De acuerdo al tamaño se ha observado un incremento en la proporción de LDL de pequeña densidad (sub tipo B) , éstos también son aterogénicos por ser susceptibles a daño oxidativo.(25)

Proporcionando reemplazo estrogénico por vía: oral, transdérmica, percutánea o subcutánea se induce una disminución en el colesterol total entre 5-20 % dependiendo del tipo de estrógeno, vía y dosis. En cuanto a las progestinas está descrito que las C-19 y C-21 derivados parcialmente revierten éste efecto, a este respecto una revisión en 1700 mujeres estudiadas durante un año no confirman este hecho.(34)

Justificación :

La menopausia en la actualidad se ha considerado como una *endocrinopatía* caracterizada por un hipostrogenismo, lo cual va a llevar a la paciente menopáusica a pérdida acelerada de la masa ósea, produciendo un aumento en la fragilidad ósea y predisponiendo a fracturas patológicas con mayor frecuencia.

Por el aumento en la perspectiva de vida de la población en general, en las últimas décadas se ha observado un aumento de la población de mujeres mayores de 50 años, se ha estimado que el 75% de las mujeres entran en un estado de deficiencia estrogénica a los pocos años después del inicio de la menopausia. Todas las mujeres inevitablemente alcanzan esta fase excepto, para pocas afortunadas quienes tienen un origen de *estrógenos endógenos* disponibles para ellas.

La osteoporosis ha emergido como el mayor problema de salud que requiere de la intervención a nivel individual y en la comunidad; la osteoporosis se ha encontrado en las mujeres después de la menopausia con mayor frecuencia. El estado de la menopausia y la edad son factores predictivos de riesgo de fracturas óseas. El diagnóstico de la osteoporosis y la identificación de pacientes con mayores riesgo de fracturas debido a la osteopenia ha sido altamente facilitado por el desarrollo de la densitometría y la *determinación de marcadores bioquímicos*; una técnica simple, segura y altamente precisa para la medición de la densidad mineral ósea. En lo posible, las *estrategias de intervención* en osteoporosis han sido relacionadas al conocimiento acerca de la patogénesis de la pérdida ósea, especialmente del manejo de los *factores de riesgo modificables*. La deficiencia estrogénica da como resultado una aceleración de la remoción ósea, con un incremento en los porcentajes netos de pérdida ósea lo cual puede ser determinado por medio de la densitometría y marcadores bioquímicos. La THR puede controlar esta forma de pérdida ósea, alcanzando una ganancia significativa de masa ósea. Se considera a la THR como una estrategia pivote en la prevención y manejo de la osteoporosis.(42)

Los beneficios de la THR están bien establecidos por las diferentes vías de administración hoy en día se ha demostrado a través de todos los estudios longitudinales que la THR aumenta de forma significativa la DMO a nivel de columna lumbar y cuello de fémur determinado por *densitometría ósea* y *marcadores bioquímicos*, este incremento alcanza el 3-4% en los grupos tratados con THR y disminuye en 2 % en los grupos placebo, la prevención de la pérdida ósea y el mantenimiento de la misma disminuye la incidencia de fracturas osteoporóticas, disminuyendo la morbi-mortalidad en las pacientes adultas, y disminuyendo los costos de los sistemas de salud que son absorbidos por el cuidado de estos pacientes con fracturas

El avance tecnológico ha desarrollado la densitometría ósea como método de evaluación de la pérdida de masa ósea, y *junto con los marcadores bioquímicos* que determinan la disminución de la reabsorción ósea durante el tratamiento con THR; cada uno con utilidad en el seguimiento del *tratamiento de la osteoporosis*, la aplicación de estos métodos en la valoración de la osteoporosis al inicio y un año posterior a la THR no ha sido evaluada en forma adecuada, en cuanto a resultados de mejoría de la enfermedad.

Szejnfeld y col. realizaron un estudio de casos-control con THR y placebo con la realización de Densitometría ósea basal y cada año, demostrando un incremento en la DMO a nivel de la columna lumbar y cuello femoral.

El presente estudio esta encaminado a cuantificar la diferencia de la densidad mineral ósea, proporcionada por la administración de la THR después de dos años, determinada por densitometría, y compararlo con los resultados de los marcadores bioquímicos en cuanto a eficacia en la determinación de la disminución de pérdida de masa ósea y la disminución del riesgo de fracturas en las mujeres menopáusicas.

La densitometría es una técnica segura y exacta disponible para la medición de la DMO, la cual debe realizarse en todas las mujeres con menopausia y establecer los tratamientos adecuados para la prevención de fracturas osteoporóticas. Por tal motivo se decidió realizar un estudio retrolectivo para determinar la diferencia de la densidad mineral ósea determinada por densitometría y los porcentajes de diferencia entre los marcadores bioquímicos después de un año de THR; además determinaremos frecuencia e incidencia de la osteopenia y osteoporosis, en la población atendida en el Instituto Nacional de Perinatología.

De acuerdo con múltiples estudios está demostrado los beneficios que aporta la terapia con EEC sobre el riesgo cardiovascular y su respuesta variará dependiendo de la dosis, vía de administración y duración de la terapia, la cual conducirá a efectos múltiples y hasta cierto punto discordantes.(27) Por otra parte los progestágenos *contrarrestan* los efectos de los estrógeno dependiendo de la dosis, tipo y esquema de terapia, siendo su principal indicación en mujeres no hysterectomizadas con la finalidad de prevenir hiperplasia y cáncer endometrial.

Los estudios como fueron demostrados no guardan acuerdo entre ellos, obviamente el tipo de población, estilo de vida, dieta deben ser considerados, a este respecto la medrogestona tiene poca información destinada a evaluar sus efectos en el índice de masa corporal, presión arterial, glucemia y aún su influencia en el perfil de lípidos no está clara

Todo este conjunto y el hecho de no contar con datos que nos permitan evaluar los EEC solos y en combinación con la medrogestona en los factores de riesgo cardiovascular en nuestra población de pacientes se realizó el presente estudio.

Los hallazgos nos permitan comprender en forma real, la manera como interactúan éstos dos fármacos de reemplazo hormonal y su información será de utilidad para una mejor comprensión y tratamiento de pacientes que se encuentran en éste período.

Objetivos.

- 1.- Cuantificar la diferencia en la densidad mineral ósea determinada por densitometría en mujeres postmenopáusicas después de dos años de terapia hormonal de reemplazo.
- 2 - Evaluar la eficacia de la THR en mujeres postmenopáusicas después de dos años de terapia hormonal de reemplazo sobre la reabsorción ósea determinada por marcadores bioquímicos.
- 3 - Determinar cual de los dos parámetros antes mencionados determina en forma más exacta la mejor respuesta a la THR después de dos años de tratamiento en mujeres postmenopáusicas.

El presente estudio está encaminado a cuantificar la diferencia de la densidad mineral ósea, proporcionada por la administración de la THR después de dos años, determinada por densitometría, y compararlo con los resultados de los marcadores bioquímicos en cuanto a eficacia en la determinación de la disminución de pérdida de masa ósea y la disminución del riesgo de fracturas en las mujeres menopáusicas.

La densitometría es una técnica segura y exacta disponible para la medición de la DMO, la cual debe realizarse en todas las mujeres con menopausia y establecer los tratamientos adecuados para la prevención de fracturas osteoporóticas. Por tal motivo se decidió realizar un estudio retroactivo para determinar la diferencia de la densidad mineral ósea determinada por densitometría y los porcentajes de diferencia entre los marcadores bioquímicos después de un año de THR; además determinaremos frecuencia e incidencia de la osteopenia y osteoporosis, en la población atendida en el Instituto Nacional de Perinatología.

De acuerdo con múltiples estudios está demostrado los beneficios que aporta la terapia con EEC sobre el riesgo cardiovascular y su respuesta variará dependiendo de la dosis, vía de administración y duración de la terapia, la cual conducirá a efectos múltiples y hasta cierto punto discordantes.(27) Por otra parte los progestágenos contrarrestan los efectos de los estrógeno dependiendo de la dosis, tipo y esquema de terapia, siendo su principal indicación en mujeres no histerectomizadas con la finalidad de prevenir hiperplasia y cáncer endometrial.

Los estudios como fueron demostrados no guardan acuerdo entre ellos, obviamente el tipo de población, estilo de vida, dieta deben ser considerados, a este respecto la medrogestona tiene poca información destinada a evaluar sus efectos en el índice de masa corporal, presión arterial, glucemia y aún su influencia en el perfil de lípidos no está clara.

Todo este conjunto y el hecho de no contar con datos que nos permitan evaluar los EEC solos y en combinación con la medrogestona en los factores de riesgo cardiovascular en nuestra población de pacientes se realizó el presente estudio.

Los hallazgos nos permitan comprender en forma real, la manera como interactúan éstos dos fármacos de reemplazo hormonal y su información será de utilidad para una mejor comprensión y tratamiento de pacientes que se encuentran en éste periodo.

Objetivos.

- 1.- Cuantificar la diferencia en la densidad mineral ósea determinada por densitometría en mujeres postmenopáusicas después de dos años de terapia hormonal de reemplazo.
- 2.- Evaluar la eficacia de la THR en mujeres postmenopáusicas después de dos años de terapia hormonal de reemplazo sobre la reabsorción ósea determinada por marcadores bioquímicos.
- 3 - Determinar cual de los dos parámetros antes mencionados determina en forma más exacta la mejor respuesta a la THR después de dos años de tratamiento en mujeres postmenopáusicas.

• Hipótesis alternativa :

La THR aumenta la densidad mineral ósea de 3.5-5% en mujeres menopausicas determinada por densitometría a dos año de tratamiento.

La THR disminuye la resorción ósea en mujeres postmenopausicas después de dos años de tratamiento determinado por marcadores bioquímicos.

La densitometría es mejor para valorar la pérdida ósea en mujeres postmenopausicas después de dos años de tratamiento con THR.

• Hipótesis Nula :

La THR no modifica la densidad mineral ósea en mujeres menopausicas determinada por densitometría después de dos años de tratamiento.

La THR no modifica la resorción ósea en mujeres postmenopausicas después de dos años de tratamiento determinado por marcadores bioquímicos.

La densitometría es igual para valorar la pérdida ósea en mujeres postmenopausicas después de dos años de tratamiento con THR.

Material y métodos:

Se realizo un estudio longitudinal, analítico, retrospectivo, retrolectivo de 270 pacientes. se realizo análisis estadístico con T de estudents. y el nivel de significancia fue considerado menor de 0.05

Los procedimientos de recolección de datos y análisis se realizaron con computo electrónico con el programa de statgraphics, con descripción de las tendencias centrales para todas las variables y se realizó análisis de varianza

Se determinaron los porcentajes de osteopenia y osteoporosis después de dos años de tratamiento con THR. Al igual que la determinación de las medias de los diferentes valores después del tratamiento Con análisis de T student para las medias de los diferentes valores.

El estudio se desarrollo a dos años de tratamiento decidiéndose la incorporación de cada paciente climática exclusivamente en el criterio clínicos de tener o no útero. El análisis de resultados se realizo en tres etapas :

1ra.- Comparación de resultados basales de las variables dependientes e independientes para confirmar la comparabilidad de ambos grupos

2da - Comparación de las variables independientes intergrupo antes y después del tratamiento para valorar el impacto positivo de la terapia hormonal de reemplazo en el valor de t, en el perfil de lípidos y para confirmar la continuidad del tratamiento, la modificación de los niveles de

estrogénos y gonadotropinas en cada grupo.

3ra.- Se realizo una comparación de los resultados finales en ambos grupos para verificar el efecto positivo de la Terapia hormonal y la posibilidad de un efecto extra en la densidad mineral ósea por la adición de una progestina en el segundo grupo, además de la posibilidad de un efecto adverso en el perfil de lípidos ya que se ha dicho que la progestina resta el efecto benéfico del estrogéno sobre los lípidos.

Para esta fase del estudio subdividiremos los valores del índice de t y los valores del perfil de lípidos de cada variable en los rangos de normal y anormal y el grupo integro, y para la densidad mineral ósea en valores de normalidad , osteopenia y osteoporosis.

En el departamento de climaterio y osteoporosis del Instituto Nacional de Perinatología durante un periodo de dos años, a partir de 1995; se incluyo a 325 pacientes de las cuales se excluyeron 50 pacientes por no tener todos los parámetros requeridos 20 de ellas y otras 30 por tener un síndrome climatérico premenopausico asociado a una disfunción ovárica sin cumplir los requisitos de tener la hormona foliculo estimulante (FSH) por arriba de 15 mUI/ml y el estradiol (E2) menor de 30 pg/ml. Se realizo el estudio en 270 pacientes que tuvieron adherencia terapéutica en un promedio de dos años.

Se les realizo una historia clínica, exploración física excluyendo a pacientes con insuficiencia hepática y renal, alteraciones metabólicas del tipo de diabetes descontrolada y tiroidopatías; así como, confirmar una función paratorioidea normal a través de calcio, fósforo, y la presencia de neoplásias en mama y útero a través de una mamografía y Papanicolaou (citología vaginal).

A las 270 pacientes asistieron a consultas semestrales con una continuidad terapéutica en los dos esquemas de estrogénos conjugados a dosis de 0.625 mgs. y el segundo grupo agregado al estrogeno medrogestona

se le realizo una densitometría ósea (DMO) antes del tratamiento y a los dos años de columna lumbar, y cuello de fémur.

Se tomo perfil hormonal consistiendo en FSH, LH, y E2, para verificar el diagnóstico climatérico, y además al final del tratamiento para confirmar la adherencia del mismo con el esperado incremento del E2.

se realizaron estudios de bioquímica sanguínea incluyendo función hepática, perfil de lípidos, y cuantificación de calcio y creatinina urinarios, así como hidroxiprolina.

Se recibió el apoyo del departamento de endocrinología y laboratorio central. Las mamografías se realizaron en el departamento de imagen y las citología vaginales en el departamento de patología del Instituto Nacional de Perinatología.

La densitometría se realizo con un equipo Norland en el departamento de Climaterio y Osteoporosis del INPer, obteniendose DMO en gramos por centimetro cuadrado y el índice de t comparándolos con lo esperado para los 35 años de edad de la basa de datos de referencia, en dos regiones de L2-L4 y de cuello de fémur.

Se realizó la densitometría antes de iniciar el estudio y dos años después en las 270 pacientes, en un total de 1080 estudios (incluyendo el basal y final así como las dos regiones).

Todas las pacientes que ingresen a la clínica de climaterio y menopausia se incluyeron en el estudio con duración de dos años, la densitometría basal se realizó antes del inicio de la THR y una más posterior a dos años de tratamiento con THR, la cual se llevó cabo en el Departamento de Climaterio y Osteoporosis.

Después de un periodo de ayuno nocturno se tomó muestra sanguínea para determinar basal de FSH, LH, E2, fosfatasa alcalina, fósforo, calcio urinario y sérico, creatinina, hidroxiprolina, como marcadores bioquímicos para valorar grado de modificación de dichos parámetros posterior a dos años de THR.

De acuerdo a las características de cada paciente y a los antecedentes ginecológicos se estableció tratamiento convencional de TRH : EEC 0.625 mg c/24 hrs por 21 días, solos o en combinación con Acetato de medrogestona 2.5 mg cada 24 hrs por 12 días (del 15 al 26 día del ciclo), repitiendo cada mes a completar dos años.

El estudio se desarrolló a dos años de tratamiento decidiéndose la incorporación de cada paciente exclusivamente en el criterio clínico de tener o no útero. El análisis de resultados se realizó en tres etapas :

1ra.- Comparación de resultados basales de las variables dependientes e independientes para confirmar la comparabilidad de ambos grupos.

2da.- Comparación de las variables independientes intergrupo antes y después del tratamiento para valorar el impacto positivo de la terapia hormonal de reemplazo en el valor de t, en el perfil de lípidos y para confirmar la continuidad del tratamiento, la modificación de los niveles de estrógenos y gonadotropinas en cada grupo.

3ra.- Se realizó una comparación de los resultados finales en ambos grupos para verificar el efecto positivo de la terapia hormonal y la posibilidad de un efecto extra en la densidad mineral ósea por la adición de una progestina en el segundo grupo, además de la posibilidad de un efecto adverso en el perfil de lípidos ya que se ha dicho que la progestina resta el efecto benéfico del estrógeno sobre los lípidos.

Para esta fase del estudio subdividimos los valores del índice de t y los valores del perfil de lípidos de cada variable en los rangos de normal y anormal y el grupo íntegro, y para la densidad mineral ósea en valores de normalidad, osteopenia y osteoporosis.

Lugar y Duración :

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología, en el Departamento de Climaterio y Osteoporosis. Con la duración de dos años del 1 de Junio de 1995 a septiembre de 1997; y el análisis estadístico se realizó de septiembre al 18 de diciembre de 1997

Universo :

Determinado por todas las pacientes que ingresaron al Departamento de climaterio y Osteoporosis del INPer, en el periodo comprendido de dos años.

Unidades de observación :

Toda paciente con menopausia candidata a recibir THR establecido por el protocolo de manejo del Departamento de Climaterio y Osteoporosis.

Toda paciente que ingrese al departamento de climaterio y cumpla con los criterios de inclusión y completen el tiempo estipulado del estudio.

Criterios de inclusión y exclusión :

Criterios de Inclusión :

- Toda paciente femenino mayor de 35 años saludable.
- Paciente con menopausia establecida (ausencia de la menstruación por un periodo mínimo de 12 meses).
- Paciente con niveles séricos de FSH mayor de 15 mUI/ml.
- Pacientes con niveles séricos de estradiol menores de 30 pg/ml.

Criterios de exclusión :

- Pacientes con enfermedad de base conocida que afecten el metabolismo óseo.
- Pacientes con ingesta de drogas conocidas que afecten la densidad mineral ósea
- Pacientes con antecedentes de DM, enfermedades tiroideas, insuficiencia renal con diálisis peritoneal, enfermedades de la glándula hipófisis, hiperprolactinemia, anorexia nerviosa, hiperparatiroidismo, diarrea crónica, cálculos renales, cáncer uterino.
- Pacientes con ingesta de corticoesteroides, anticonvulsivantes, vitamina D, o fluoruro.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que no sigan el tratamiento
2. Pacientes en quienes se pierda su seguimiento
3. Pacientes en quienes se cambie de medicamento
4. Pacientes que no se realicen los estudios de densitometría y de marcadores bioquímicos.
5. Pacientes con información de expedientes incompleta.

Variabes en estudio :

Variabes dependiente :

Densitometría ósea : Contenido mineral ósea g/cm

ESTRADIOL pg/ml. determinado por radioinmunoanálisis

FSH mUI/ml determinados por radioinmunoanálisis.

LH mUI/ml determinados por radioinmunoanálisis.

Calcio sérico mg/dl

Calcio urinario mg/dl

Albumina mg/dl

Fosfato, fosfatasa alcalina, creatinina, hidroxiprolina/creatinina, todo en mg/dl.

Colesterol total

Lipoproteínas de alta y baja densidad

Índice aterogénico

Variables Independientes :

EEC0.625 mg
Acetato de Medrogestona 2.5 mg
Carbonato de calcio 600 mg

Variables Intercurrentes

Índice de masa corporal : IMC = peso kg/talla (m)²
Edad
Valores basales de las hormonas y marcadores bioquímicos.
Talla
Química sanguínea

Análisis y Resultados.

El estudio se desarrolló a dos años de tratamiento decidiéndose la incorporación de cada paciente exclusivamente en el criterio clínico de tener o no útero. El análisis de resultados se realizó en las tres etapas descritas en material y métodos.

ETAPA 1:

COMPARACION DE PROMEDIOS DE AMBOS GRUPOS CON SUS VALORES BASALES PREVIOS A RECIBIR LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO ASIGNADA PARA CADA GRUPO. LA DIFERENCIA ÚNICA ENTRE AMBOS GRUPOS ES LA ADHESIÓN DE PROGESTINA PARA PREVENIR LA HIPERPLASIA DE ENDOMETRIO POR LA ÚNICA DIFERENCIA CLÍNICA DE TENER O NO ÚTERO.

TABLA 1
COMPARACION DE VARIABLES INDEPENDIENTES DE LOS DOS GRUPOS DE PACIENTES CLIMATERICAS.

	GRUPO 1	GRUPO 2		
	n = 86	n = 184		
VARIABLE	MEDIA (±)	MEDIA (±)	t	p
EDAD	51 (6.5)	51 (7.3)	-0,1	0,9
MENOPAUSIA (años)	6,5 (6.5)	6,4 (5.08)	-0,01	0,9

t de Students

p = < 0.05

Tabla 1.- Variables dependientes de 270 pacientes climatéricas tratadas dos años con dos esquemas de terapia hormonal de reemplazo (THR).

El primer grupo de ellos 86 (32%) pacientes es tratado con Estrógenos Equinos Conjugados

(EEC) continuos, y el segundo grupo consta de 184 (68%) pacientes y esta tratado con estrógenos equinos (EEC) conjugados y medrogestona en forma secuencial; la razón de subdividirlo en dos grupos es la adhesión del progestágeno y ésta depende exclusivamente del criterio clínico por la presencia del útero y para evitar la consecuencia indeseable de hiperplasia de endometrio. En estos dos grupos tenemos variables dependientes, factores que pueden interferir en las características clínicas de las pacientes y repercutir en las características de la densidad mineral ósea, y del perfil de lípidos; dentro de estas variables dependientes vamos a considerar la bioquímica sanguínea y relaciones calcio/creatinina séricos y urinarios que caracterizan un metabolismo mineral óseo similar en ambos grupos.

En la tabla 1.- Describimos a la edad y la menopausia ambas variables son importantes porque están reflejando que ambos grupos tienen 6.5 años después de la menopausia y la edad de las pacientes es de 51 años en promedio y sin diferencia significativa. (tabla 1) Estos seis años en promedio de hipoestrogenismo reflejan como es de esperarse una aceleración de la pérdida de hueso trabecular que sobrepasa a los 10 años después de la menopausia generando la osteopenia.

TABLA 2.
VARIABLES BASALES INDEPENDIENTES DE AMBOS GRUPOS ANTES DE INICIAR LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO.

	GRUPO 1	GRUPO 2		
	n = 86	n = 184		
VARIABLE	MEDIA (±)	MEDIA (±)	t	p
PESO (kgrs)	64,9 (10.2)	61,9 (8.9)	2,4	0,01
TALLA (mts)	1,53 (0.06)	1,53 (0.06)	0,1	0,9
INDICE DE MASA CORPORAL	27 (4.4)	26 (3.9)	2,3	0,1

t de Students

p = < 0.05

Tabla 2.- La tabla dos nos habla de que el peso promedio de nuestras pacientes fue de 64 y 61 kg existiendo una diferencia significativa ($p=0.01$) en tres kilos; las tallas fueron de 1.53 mts. para ambos grupos, la relación entre el peso y la talla al cuadrado corresponde al índice de masa corporal y es de 23 y 27 respectivamente ambos grupos como es de esperarse en esta época de la vida se encuentra con un sobrepeso ($p=ns$). Tanto en tiempo de hipoestrogenismo como el peso de las pacientes se relaciona hacia la osteoporosis suponiéndose que a mayor peso contra gravedad, las pacientes forman más hueso hacia los 35 años y que la pérdida natural parte de mejores niveles llegando hacia la osteopenia y osteoporosis en épocas posteriores que las pacientes con un peso bajo. En nuestro grupo no hubo diferencia para esta variable tan relevante.

TABLA 3.
VARIABLES INDEPENDIENTES EN AMBOS GRUPOS DE PACIENTES,
PREVIOS AL INICIO DE TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO.

	GRUPO 1 n = 86	GRUPO 2 n = 184		
VARIABLE	MEDIA (±)	MEDIA (±)	t	p
MENARQUIA (años)	12,8 (1.5)	12,8 (1.4)	-0,06	0,9
AÑOS DE V.S.A.	22 (5.5)	21,3 (5.5)	0,9	0,3
GESTAS	3,7 (2.4)	4,2 (2.9)	-1,1	0.2
PARAS	2,6 (2.01)	3,1 (2.6)	-1,6	0.09
CESAREAS	0,3 (0.7)	0,3 (0.7)	0,9	0.3
ABORTOS	0,8 (1.1)	0,7 (1.1)	0,04	0.9

t de Students

p = < 0.05

Tabla 3.- Dentro de los antecedentes gineco-obstétricos las pacientes presentaron su menarca a los 12 años y su menoapusia a los 51 años dando un margen de vida reproductiva similar para ambos grupos, teniendo un promedio de 22 y 21 años de vida sexual activa para ambos grupos con una similitud de tres y cuatro gestas, tres partos para ambos grupos y el promedio de cesáreas de 0.3 y de abortos de 0.8. Lo que esta reflejándonos un impacto similar de la vida reproductiva y una conducta obstétrica sin diferencia para las dos pacientes esta reflejando un 10 % de cesáreas y un 24 % de abortos. Así también, en el fenómeno de osteopenia se ha insistido en diferentes artículos, que el número de embarazos y sus periodos relacionados de lactancia pudiesen tener una deficiencia de calcio mayor para algunas pacientes y en ambos grupos no hubo diferencia significativa.

TABLA 4
PERFIL HORMONAL GINECOLOGICO EN AMBOS GRUPOS,
VALORES BASALES PREVIOS AL INICIO DE THR.

	GRUPO 1 n = 86	GRUPO 2 n = 184		
VARIABLE	MEDIA (±)	MEDIA (±)	t	p
FSH (mUI/ml)	55 (18.4)	57,4 (24.5)	-0,5	0,5
LH (mUI/ml)	37 (17.7)	38 (19.1)	-0,2	0,8
ESTRADIOL (pg/ml)	25 (23.7)	27 (23.5)	-0,3	0,7

t de Students

p = < 0.05

Tabla 4.- La expresión clínica del climaterio a seis años promedio de su menopausia valorada a través de su expresión hormonal confirmando el síndrome climaterico con valores de hormona estimulante del folículo (FSH) de 55 y 57 mU/ml. Y llamando la atención que la hormona luteinizante (LH) fue menor a la anterior siendo de 37 y 38 mU/ml. Los niveles de estradiol (E2) sérico como debería de esperarse aun impacto mayor de gonadotropinas reflejan la disfunción ovárica con niveles tan bajos en promedio de 25 y 27 mU/ml para cada grupo; confirmando la elevación de gonadotropinas con la falta de respuesta ovárica evidenciada por niveles de estradiol bajos. Sin tener en ambos grupos diferencia significativa.

TABLA 5.
PROMEDIOS BASALES DE LA QUIMICA SANGUINEA EN EL GRUPO GLOBAL

	GRUPO 1	GRUPO 2		
	n = 86	n = 184		
VARIABLE	MEDIA (±)	MEDIA (±)	t	p
UREA (mg/dl)	29,9 (7.6)	29 (7.2)	0,9	0,3
CREATININA (mg/dl)	0,8 (0.16)	0,8 (0.12)	0,6	0,5
ACIDO URICO (mg/dl)	5,07 (1.5)	4,7 (1.2)	1,6	0,1
CALCIO SERICO (mg/dl)	9,2 (14.04)	9,2 (1.04)	0,09	0,9
MAGNESIO (mg/dl)	2,1 (0.3)	2,04 (0.5)	1,1	0,2
FOSFORO (mg/dl)	3,5 (0.7)	3,5 (0.7)	0,1	0,8
GLUCOSA AYUNA (mg/dl)	89 (15)	91 (18)	-0,5	0,5
GLUC. POST. (mg/dl)	93 (24)	91 (16)	0,9	0,3

t de Students

p = < 0 05

Tabla 5.- En la bioquímica sanguínea, además, de descartar fenómenos metabólicos relacionados con insuficiencia renal, hepática, diabetes y de hiperparatiroidismo en ambos grupos podemos encontrar valores para urea de 29, de creatinina de 0.8, calcio serico de 9, magnesio de 2, fósforo de 3.5, de glucosa en ayuna de 89 y 91, y de glucosa postprandial de 93 y 91 mg/dl. valores muy similares y sin diferencia significativa

TABLA 6
VALORES BASALES DE BIOQUIMICA
DE REMODELADO OSEO
DE 270 PACIENTES EN DOS GRUPOS DE THR

	GRUPO 1	GRUPO 2	t	p
	n = 86	n = 184		
VARIABLE	MEDIA (±)	MEDIA (±)		
FOSFATASA ALC. (U/l)	121 (60)	116 (54)	0,6	0,5
HIDROXIPROLINA	24 (18)	25 (17)	-0,3	0,6
CREAT. URINARIA (mg/dl)	88 (51)	87 (49)	0,15	0,8
CALCIO URINARIO (mg/dl)	11 (6.7)	13 (8.4)	-1,9	0,05
RELACION Ca./ Creat.	0,18 (0.15)	0,19 (0.17)	-0,2	0,7

t de Students

p = < 0.05

Tabla 6.- Para la interpretación del metabolismo mineral óseo interpretamos varios parámetros de la bioquímica sanguínea y la eliminación de ellos por vía renal así tenemos incrementada para ambos grupos la fosfatasa alcalina de 121 y 115, reflejando una elevación al doble de lo normal con lo que inferimos que existe una formación de hueso acelerado para tratar de compensar el incremento de la destrucción de hueso no evidente a través de la hidroxiprolina de 24 y 25 en rangos normales en ambos grupos; y una relación elevada de calcio urinario de 0.18 y 0.19 (valores normales por abajo de 0.15) entre creatinina urinarios lo que nos esta reflejando para ambos grupos una destrucción de hueso eliminación de calcio y formación ósea elevada través de estos tres parámetros indirectos.

TABLA 7.
DURACION PROMEDIO DEL TRATAMIENTO EN 270 PACIENTES PARA AMBOS
SUBGRUPOS DE TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO.

	GRUPO 1	GRUPO 2		
VARIABLE	MEDIA (±)	MEDIA (±)	t	p
MESES DE THR	28 (11)	25 (15)	1,3	0.1

t de Students

p = < 0.05

Tabla 7.- Variables independientes : El objetivo del estudio es analizar los resultados en 270 pacientes climatéricas antes y después de dos años de tratamiento con terapia hormonal de reemplazo, el tratamiento para ambos grupos tubo una media de 28 y 25 meses, con una desviación estándar de 11 y 15 meses respectivamente, sin diferencia estadísticamente significativa. El promedio de nuestra población es similar para ambos grupos y es superior a los dos años de tratamiento ya que nuestras pacientes se comparan con ellas mismas manejamos al grupo global sin hacer subdivisiones por periodos diferentes de tiempo. La diferencia de población en ambos grupos se explica aun 30% del total para aquellas pacientes del primer grupo ya que es el promedio de las pacientes climatéricas en la población de nuestra clínica que desarrollan un climatérico asociado a una histerectomía sin que necesariamente se relaciona con una menopausia quirúrgica sino al hecho de no tener el útero y que hormonalmente confirmamos que conlleva a una disfunción ovárica, este dato es importante porque si en la cirugía se conservaran los ovarios y la paciente ya tienen un climatérico por la exclusiva razón de no tener útero no amerita la asociación de una progestina.

El objetivo primario del trabajo es hacer evidente que con la terapia hormonal de reemplazo podemos detener el fenómeno natural de osteodestrucción acelerada por el hipoestrogenismo. El objetivo secundario es verificar que en aquellas pacientes del grupo dos en que se asocia la progestina al efecto del estrógeno no genera un impacto mayor en la formación de hueso como seria de esperarse al pensar que son dos hormonas que independientemente pueden detener el fenómeno natural de destrucción de hueso pero no así de formar hueso. Para llegar a estos dos objetivos se les realizo a las pacientes un estudio de densidad mineral ósea basal para determinar el grado de osteopenia en la población antes de iniciar el tratamiento de reemplazo hormonal, en la densidad mineral ósea analizamos el puntaje de t que es la comparación de la DMO de la paciente con el valor de referencia de los 35 años en que la mujer tiene mayor densidad mineral ósea y se expresa en desviaciones estándar.

TABLA 8.
DENSIDAD MINERAL OSEA DE 270 PACIENTES COMPARACION DE
PROMEDIOS BASALES DEL VALOR DE T .

	GRUPO 1 n = 86	GRUPO 2 n = 184		
VARIABLE	MEDIA (±)	MEDIA (±)	t	p
T LUMBAR	-1,1 (1.3)	-1,2 (1.3)	0,02	0,9
T DE FEMUR	-0,16 (1.8)	-0,26 (1.7)	0,4	0,6

t de Students

p = < 0.05

En la tabla 8 - Se expresa el valor de t para columna lumbar siendo de menos 1.1 y menos 1.2 haciendo evidente una osteopenia en la columna para ambos grupos sin diferencia significativa,

(se considera osteopenia abajo de una desviación estándar). Para el valor de t de fémur de menos 0.16 y menos 0.26 que se encuentran dentro de la normalidad (valores normales hasta menos una desviación estándar) esta fuera de lo esperado que la columna tenga osteopenia y el fémur este normal en el promedio de nuestras pacientes, lo habitual es encontrar los valores a la inversa. En ambos grupos el puntaje de t para columna y fémur no tienen diferencia significativa.

TABLA 9.
PERFIL DE LÍPIDOS.
GRUPO GLOBAL DE 270 PACIENTES, COMPARACION DE VALORES BASALES
PREVIOS A TRATAMIENTO DE AMBOS GRUPOS.

	GRUPO 1 n = 86	GRUPO 2 n = 184		
VARIABLE	MEDIA (±)	MEDIA (±)	t	p
COLESTEROL T (mg/dl)	233 (42)	233 (44)	-0,09	0,9
TRIGLICERIDOS (mg/dl)	192 (98)	177 (78)	1,3	0,1
HDL (mg/dl)	50 (16)	52 (15)	-1	0,2
LDL (mg/dl)	130 (36)	129 (27)	0,3	0,7
I.A	4,9 (1.6)	4,7 (1.6)	0,7	0,4

t de Students

p < 0.05

Tabla 9.- El objetivo terciario es confirmar que la terapia hormonal de reemplazo tienen un efecto importante en el metabolismo de los lípidos con una reducción hasta el 12% del colesterol, como de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y del índice aterogénico e incrementar las HDL y sin tener una modificación en los triglicéridos. En esta tabla para ambos grupos encontramos como niveles basales de colesterol 233 mg/dl, (arriba de lo normal de 200); triglicérido con un promedio de 192 y 177 ambos elevados (normal hasta 159 mg/dl). HDL de 50 y 52 mg/dl. LDL entre 130 y 129 mg/dl. ambos normales y un índice aterogénico que es la relación entre el colesterol total y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) de 4.9 y 4.7 ambos elevados con mayor riesgo para enfermedad cardiovascular (normal hasta 4.5). En los diferentes parámetros del perfil de lípidos no encontramos diferencia significativa en ambos grupos.

Ambos grupos exclusivamente tienen una diferencia en cuanto a la presencia de útero, además en el peso corporal con tres kilos de diferencia y en el calcio urinario siendo una eliminación mayor de 11 a 13, ambos grupos son diferentes en peso con una significancia de 0.01 y en calcio urinario siendo limitiformes en 0.05. El grupo es uniforme en el resto de los parámetros que incluyen edad, años de menopausia, menarquia, partos, menopausia, bioquímica sanguínea, bioquímica de remodelado óseo, perfil de lípidos, valor de t de las densitometrías de columna y cadera; así como, el

perfil hormonal ginecológico que confirma la disfunción ovárica en ambos grupos.

ETAPA 2:

COMPARACION INTERGRUPO DEL EFECTO DE TRATAMIENTO EN EL GRUPO 1 CON ESTROGENOS CONJUGADOS SOLOS Y EN EL GRUPO DOS DE ESTROGENOS CONJUGADOS CON MEDROGESTONA DE SUS NIVELES BASALES CON EL EFECTO DESPUES DE DOS AÑOS DE TRATAMIENTO.

GRUPO 1.- RECIBIO TRATAMIENTO SOLO CON ESTROGENOS CONJUGADOS CONTINUOS POR 2 AÑOS.

TABLA 10.
RESULTADOS DE TRATAMIENTO CON ESTROGENOS CONJUGADOS EN DOS AÑOS EN EL PERFIL HORMONAL GINECOLOGICO. n= 86.

VARIABLES	n =	GRUPO 1		t	p
		BASAL MEDIA (±)	FINAL MEDIA (±)		
FSH (mUI/ml)	86	55 18	34 (18.5)	7,6	< 0.001
LH (mUI/ml)		37 (18)	23 (12)	-5	< 0.001
ESTRADIOL (pg/ml)		25,9 (24)	115 (1.7)	-7	< 0.001

t de Students p = < 0.05

Tabla 10.- En la comparación de variables intergrupales tiene particular importancia el impacto de la terapia hormonal de reemplazo (THR) En el primer grupo encontramos un gran impacto por la THR con estrógenos que condiciona en la FSH una disminución de 55 a 34 (con una $p < 0.001$) para la hormona LH un cambio de 37 a 23 (con una p menor de 0.01) y para el E2 un incremento desde 25 hasta hasta 115 (con una p menor de 0.001), lo que hace evidente la absorción de los Estrógenos conjugados en el nivel de estradiol con una franca disminución de las gonadotropinas

TABLA 11.
COMPARACION DE DENSIDAD MINERAL OSEA
EN PACIENTES TRATADAS CON ESTROGENOS
CONJUGADOS DURANTE DOS AÑOS EN
84 PACIENTES.

VARIABLES	PAC n =	GRUPO 1		t	p
		BASAL MEDIA (±)	FINAL MEDIA (±)		
T LUMBAR	86	-1,19 (1.4)	-1,18 (1.07)	-0,1	0,9
BASAL > -1 NORMAL	29	0,29 (1.1)	-0,47 (0.96)	2,7	0,007
≤ -1; > -2.5 OATEOPENIA	45	-1,6 (0.3)	-1,3 (0.8)	-2,7	0,008
≤ -2.5 OSTEOPOROSIS	12	-2,9 (0.4)	-2,4 (0.58)	-2,3	0,02

t de Students

p = < 0.05

Tabla 11.- Comparando los resultados en el puntaje de t para el grupo 1 con estrógenos a dos años de tratamiento en el valor de t de columna el cambio fue de menos 1.19 a menos 1.18 (con una p NS), el efecto logrado a través de los dos años es mantener el equilibrio del metabolismo mineral óseo evitándose la pérdida progresiva por el hipostrogenismo, si consideramos aquellas pacientes que se encuentran, normales el valor de t (n=29:86) que corresponden a un 33% tuvieron una pérdida que no puedo evitarse por la THR de 0.29 a menos 0.47 de prácticamente 0.8 desviaciones standard (p=0.007), para aquellas pacientes con osteopenia fue de menos 1.6 a menos 1.3 (p=0.008) evitando la pérdida esperada como sucedió en las pacientes normales y de hecho mejorando 0.3 desviaciones standard. Para aquellas pacientes que presentaban osteoporosis (n=12:86, 14%) la modificación fue de menos 2.9 a menos 2.4 (p= 0.02) existiendo una recuperación de 0.5 SD que llevo a las pacientes de osteoporosis a osteopenia, y en esta forma podemos decir que en las pacientes normales la THR no evita la pérdida gradual anual y en las pacientes que presentan osteoporosis el objetivo es disminuirlo y mejorarlo.

TABLA 12.
 RESULTADOS DEL EFECTO DE ESTROGENOS CONJUGADOS A DOS AÑOS
 DE THR EN EL VALOR DE T DE CUELLO DE FEMUR. n= 86.

VARIABLES	n =	GRUPO 1		t	p
		BASAL MEDIA (±)	FINAL MEDIA (±)		
T FEMUR	86	-0,1 (1.8)	-0,03 (1.8)	-0,4	0,6
BASAL > -1 NORMALES	43	1,6 (0.4)	1,1 (1.55)	2,1	0,03
≤ a -1; y > -2.5 OSTEOPENIA	31	-1,6 (0.4)	-0,7 (1.2)	-3,8	< 0.001
≤ -2.5 OSTEOPOROSIS	12	-2,7 (0.1)	-2,3 (0.14)	-7,3	< 0.001

t de Students

p = < 0.05

Tabla 12.- En la tabla 12 para el valor de t de fémur en el grupo global (n=86:86) encontramos de menos 0.1 a menos 0.03 teniendo (p=0.6) manteniéndose sin modificaciones a través de los dos años en el mismo rango de normalidad; en aquellas pacientes (50 %) se encontraron dentro de la normalidad, el cambio fue de 1.6 a 1.1 (p=0.6), con una mejoría de 0.5 SD. Para aquellas pacientes con osteopenia el cambio fue de menos 1.6 a menos 0.7, con una (p menor a 0.0019) y en aquellas pacientes con osteoporosis (n=12:86, 14%) el cambio fue de menos 2.7 a menos 2.3 con una (p menos a 0.001) el cambio es similar en los tres grupos de pacientes con una mejoría de 0.5 SD. además de evitar la pérdida esperada por la edad sin tratamiento de THR.

TABLA 13
 PERFIL DE LIPIDOS ANTES Y DESPUES DE 2 AÑOS DE TRATAMIENTO
 CON ESTROGENOS CONJUGADOS EN 86 PACIENTES.

VARIABLES	n =	GRUPO 1		t	p
		BASAL MEDIA (±)	FINAL MEDIA (±)		
COLESTEROL (mg/dl)	86	233 (43)	205 (4.1)	4,4	< 0.001
< 200 NORMAL	16	177 (15)	156 (30)	2,4	0,02
>200 y ≤ a 240 HIPERLIPIDEMIA (mg/dl)	36	218 (1.1)	198 (24)	4,7	< 0.001
> 240 HIPERLIPIDEMIA (mg/dl)	34	274 (30)	235 (34)	5	< 0.001

t de Students

p = < 0.05

TABLA 13.- En cuanto al perfil de lípidos los cambios observados en el grupo 1 en el colesterol encontramos una reducción importante en el grupo global del 11% con un promedio de 233 a 205, en aquellas pacientes que tenían colesterol normal la modificación fue también de 177 a 156 ($p=0.02$) y en las que tenían una hiperlipidemia moderada de 218 a 198, y en las pacientes con hiperlipidemia mayor de 240 la disminución fue de 274 a 235 ($p < 0.001$) con una disminución de prácticamente el 20%. La evidencia de una mejoría en el grupo global de colesterol se hace más evidente en las que tienen una alteración más importante, y el cambio fue de 12% en las primeras y de 20% para las alteradas.

TABLA 14.
COMPARACION DE VALORES BASALES Y FINALES DE
TRIGLICERIDOS A DOS AÑOS DE THR CON ESTROGENOS CONJUGADOS

VARIABLES	n =	GRUPO 1		t	p
		BASAL MEDIA (±)	FINAL MEDIA (±)		
TRIGLICERIDOS (mg/dl)	86	192 (98)	165 (87)	1,8	0,06
≤ 150 NORMAL	37	109 (29)	110 (34)	-0	0,9
> 150 HIPERTRIGLICERIDEMIA (mg/dl)	49	254 (85)	207 (91)	2,6	0,009

t de Students

$p < 0.05$

Tabla 14.- En el grupo global de nuestras pacientes tenemos los triglicéridos elevados a 192 y se presentó una disminución a 165 no significativa. El efecto es similar en aquellas que tienen triglicéridos normales, los valores pre y post tratamiento fueron de 109 y 110, pero en aquellas pacientes que tenían los triglicéridos elevados de más de 254 se encontró una disminución franca hasta 207 con un impacto prácticamente del 20%. ($p=0.009$).

TABLA 15.
COMPARACION DE VALORES BASALES Y FINALES DE
LIPOPROTEINAS DE ALTA DENSIDAD A DOS AÑOS DE THR
CON ESTROGENOS CONJUGADOS

VARIABLES	n =	GRUPO 1		t	p
		BASAL MEDIA (±)	FINAL MEDIA (±)		
HDL (mg/dl)	86	50,2 (16)	55,2 (14)	-2,1	0,03
< 50	43	38 (7.9)	51 (13)	-5,1	< 0.001
≥ 50	43	62 (13)	58,6 (15)	1,1	0,2

t de Students p = < 0.05

Tabla 15.- Las HDL tuvieron un impacto global de un promedio de 50 a 55 esto representa un incremento del 10% (p=0.03) el efecto fue sobretodo en aquellas pacientes que tienen lipoproteinas de alta densidad abajo de 50, con incremento de 38 a 51 (p menor de 0.001) y en aquellas pacientes que tenían HDL altas con un promedio de 62 el cambio fue a 58 (p = ns); el 50% de las pacientes tuvieron las HDL bajas y en ellas fue donde se registro el efecto más importante.

TABLA 16.
COMPARACION DE VALORES BASALES Y FINALES DE
LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD A DOS AÑOS DE THR
CON ESTROGENOS CONJUGADOS

VARIABLES	n =	GRUPO 1		t	p
		BASAL MEDIA (±)	FINAL MEDIA (±)		
LDL (mg/dl)	86	130 (36)	117 (33)	2,4	0,01
< 150	59	111 (24)	109 (31)	0,3	0,7
≥ 150	27	172 (19)	135 (31)	5,2	< 0.001

t de Students p = < 0.05

Tabla 16 - Las lipoproteinas de baja densidad tendan a incrementarse por arriba de su valor normal de 150, en el 30% (n=27;86, 31%) evento que es similar al esperado en paciente

climáticas sin terapia hormonal. En estas 27 pacientes el cambio fue muy dramático con valores basales de 172 y a dos años de tratamiento disminuyó a 135 con una disminución franca del 20% de sus valores ($p = \text{menor a } 0.001$)

Cuando las lipoproteínas se encuentran en su normalidad abajo de 150 esto sucede en aproximadamente en el 50% de las pacientes ($n=59:86$, 68%) la modificación fue de 111 a 109 (1%) con una ($p=ns$). Si tomamos estas dos consideraciones que en la mayoría de las pacientes no hubo cambios o que en un 20 % hubo cambios con valores normales de lipoproteínas entonces el impacto en el grupo global en que el promedio de las pacientes se encuentra en rango de normalidad solo representa de un 10% en su disminución esto es con medias de 130 a 117 y esto es lo reportado en las publicaciones generales de una disminución importante en las pacientes con alteraciones en los niveles de lipoproteínas mayores a 150 y sin cambios evidentes en las pacientes con cifras normales de lipoproteínas.

TABLA 17.
COMPARACION DEL INDICE ATEROGENICO A DOS AÑOS DE
THR CON ESTROGENOS CONJUGADOS. $n = 86$.

VARIABLES	n =	INDICE ATEROGENICO			
		GRUPO 1		t	p
		BASAL	FINAL		
		MEDIA (\pm)	MEDIA (\pm)		
IA.	86	4,9 (1.6)	3,9 (1.3)	4,1	< 0.001
< 4.5	64	3,5 (0.5)	3,1 (0.7)	0,6	0,5
≥ 4.5	22	6 (1.4)	5,4 (0.9)	5,7	, 0.001

t de Students

$p = < 0.05$

Tabla 17.- Habiendo cambios muy evidentes en los niveles de colesterol y con las HDL y habiendo observado en las dos tablas previas (tabla 13 y 15) que el efecto es muy diferentes en las pacientes que tienen valores normales sin ser significativa, pero el impacto se observa en aquellas pacientes con valores alterados, en base los diferentes cambios consideramos que el índice aterogénico (IA) en el grupo global disminuyó en valor 1 (4.9 a 3.9) ($p=0.001$) y aquellas pacientes con IA normal ($n=64/86$, 74%) de 3.5 el cambio fue a 3.1 ($p=0.5$) y en el otro 20% de las pacientes en que el IA es alto con riesgo cardiovascular el cambio fue de 6 a 5.4 disminuyendo prácticamente en un 20% y llevando a todo el grupo a IA normal de 3.9. En esta tabla 17 podemos observar que el IA alterado baja en todas las pacientes de 4.9 a 3.9 ($p=0.001$) disminuyendo en esta forma para el grupo de pacientes con THR el riesgo cardiovascular.

TABLA 18.
COMPARACION DE VALORES DE LA QUIMICA SANGUINEA
A DOS AÑOS DE THR CON ESTROGENOS CONJUGADOS.

VARIABLES	n = 86	GRUPO 1		t	p
		BASAL MEDIA (±)	FINAL MEDIA (±)		
GLUCOSA (mg/dl)		89 (15)	97 (25)	-2,5	0,01
AC. URICO (mg/dl)		5,07 (1.5)	4,4 (1.2)	2,6	0,008
CREAT. URINARIA (mg/dl)		88,1 (51.7)	72,6 (39.8)	2,1	0,03

t de Students

p = < 0.05

Tabla 18.- En todos los parámetros de la química sanguínea y de la bioquímica de remodelado óseo solo tuvimos modificaciones significativas como era de esperarse en la glucosa de ayuno en donde hubo un incremento del 12% de valores de 89 a 97 siendo este uno de los factores secundarios a la THR en que hay una tendencia a incrementar la glucemia con una significancia de ($p=0.01$) y hubo una disminución en el ácido urico de 5 a 4.4 con significancia ($p=0.008$) y en cuanto a la creatinina urinaria una disminución de 88 a 72, y en el resto de parámetros de la química sanguínea así como en los índices de calcio/creatinina no hubo significancia que reflejara una disminución en los índices de osteodestrucción, osteoformación y de mineralización, y esta forma la única evidencia que tenemos que el cambio en el metabolismo óseo esta reflejado en la densitometría ósea.

GRUPO II

EFFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO EN 184 PACIENTES A DOS AÑOS DE TRATAMIENTO CON ESTROGENOS CONJUGADOS Y MEDROGESTONA SECUENCIAL EN AQUELLAS PACIENTES QUE CONSERVAN SU UTERO.

TABLA 19.
COMPARACION DEL EFECTO EN LAS GONADOTROPINAS CON THR A DOS AÑOS CON
ESTROGENOS CONJUGADOS Y MEDROGESTONA EN 184 PACIENTES

VARIABLES	GRUPO 2 n=184		t	p
	BASAL MEDIA (±)	FINAL MEDIA (±)		
FSH (mUI/ml)	57 (24.5)	36 (21.6)	8,8	< 0.001
LH (mUI/ml)	38 (19.1)	23 (13.7)	-8	< 0.001
ESTRADIOL (pg/ml)	27 (23)	108 (83)	-12	< 0.001

t de Students

p = < 0.05

Tabla 19.- (grupo 2) Los efectos que sucedieron asociados el estrógeno conjugado a una medrogestona con esquema secuencial por conservar el útero las pacientes, se aprecia un efecto similar disminuyendo las gonadotropinas de 57 a 36 mUI/ml (p menor de 0.001) para la hormona foliculoestimulante y de 38 a 23 (p< 0.001) en el caso de la hormona luteinizante y un evidente incremento en el estradiol desde 27 hasta 108 (p<0.001) que justifican la continuidad del tratamiento para la paciente.

TABLA 20.
COMPARACION DE LA DENSIDAD MINERAL OSEA
EN PACIENTES CON THR CON ESTROGENOS Y
MEDROGESTONA A 2 AÑOS DE TRATAMIENTO
EN 184 PACIENTES.

VARIABLES	n =	GRUPO 2		t	p
		BASAL MEDIA (±)	FINAL MEDIA (±)		
T LUMBAR	184	-1,2 (1.3)	-1,1 (1.2)	0,7	0,4
BASAL >-1	61	0,3 (1.08)	-0,1 (0.99)	2,7	0,06
≤ -1; > -2.5 OSTEOPENIA	95	-1,7 (0.3)	-1,2 (0.8)	-4,2	< 0.001
≤ -2.5 OSTEOPOROSIS	28	-2,9 (0.33)	-2,6 (0.59)	-2,8	0,006

t de Students

p = < 0 05

Tabla 20.- El efecto de esta terapia secuencial en que tenemos dos medicamentos con influencia directa sobre hueso para el grupo total tubo un promedio de -1.2 a -1.1 (p=ns) pero este efecto si se analiza en forma individual tenemos un cambio de -0.3 a -0.1 (p=0.06) para las pacientes normales (n=61:184, 33%) y en aquellas con osteopenia (n=95:184, 52%) el cambio fue de -1.7 a -1.2 y en las pacientes con osteoporosis 15% de las pacientes (n=28:184, 15%) el cambio fue de -2.9 a -2.6 reflejando en los tres grupos individuales no solo una estabilización en su metabolismo si no una mejoría significativa.

TABLA 21.
COMPARACION DEL VALOR DE T DE LA DENSIDAD MINERAL OSEA
EN PACIENTES CON THR CON ESTROGENOS Y
MEDROGESTONA A 2 AÑOS DE TRATAMIENTO
EN 184 PACIENTES.

VARIABLES	n =	GRUPO 2		t	p
		BASAL MEDIA (±)	FINAL MEDIA (±)		
VALOR DE T DE FEMUR	184	-0,2 (1.7)	-0,5 (1.8)	1,5	0,1
BASAL > -1	94	1,3 (0.56)	0,4 (1.75)	4,9	<0.001
≤ -1; > -2.5 OSTEOPENIA	66	-1,7 (0.4)	-1,3 (1.2)	-2,5	0,01
≤ -2.5 OSTEOPOROSIS	24	-2,7 (0.13)	-2,4 (0.36)	-3,7	< 0.001

t de Studentis

p = < 0.05

Tabla 21.- En la tabla 21 se describen los cambios para el valor de t de fémur en el grupo 2, el grupo global de 184 pacientes con un promedio de -0.2 a -0.5 en que existe una disminución de 0.3 no fue significativa (p=ns), si analizamos los grupos (n=94:184, 51%) individuales de aquellas pacientes normales el cambio es de 1.3 con una pérdida de hasta 0.4 prácticamente de una desviación etandard (p<0.01). Para aquellas pacientes que tienen osteopenia (n=66:184, 36%) hubo una mejoría de -1.7 a -1.3 (p=0.01) y en las que tienen osteoporosis el 10% de las pacientes, la mejoría fue de -2.7 a -2.4 la recuperación fue de 0.3 desviación estandard (p<0.01). A diferencia del lumbar en donde el hueso lumbar sigue perdiendo calcio y solo cuando tienen la osteopenia y la osteoporosis es cuando recupera en el caso del fémur también hay una estabilización en los dos años que no es significativa para recuperar o perder pero en los tres grupos por individual tanto en los normales como en osteopenia y osteoporosis existe una recuperación significativa pero mínima.

TABLA 22.
COMPARACION DEL COLESTEROL TOTAL
EN PACIENTES CON THR CON ESTROGENOS Y
MEDROGESTONA A 2 AÑOS DE TRATAMIENTO
EN 184 PACIENTES.

VARIABLES	n =	GRUPO 2		t	p
		BASAL MEDIA (±)	FINAL MEDIA (±)		
COLESTEROL (mg/ml)	184	233 (44.5)	206 (39.3)	6,1	< 0.001
<200	24	176 (21.6)	161 (22.3)	2,8	0,006
> 200, ≤240	82	221 (10.05)	197 (20.4)	9,5	< 0.001
> 240	68	277 (35)	241 (32)	6,2	< 0.001

t de Students

p = < 0.05

Tabla 22.- El efecto que se da en el perfil de lípidos se ve claramente demostrado en el colesterol total y esto tiene un efecto de disminución en el grupo total de 184 pacientes de 233 a 206 lo que equivale prácticamente a un 12% como sucede en el caso de las pacientes que tienen el colesterol en rangos normales (n=24:184, 13%) de 176 baja a 161 y esto equivale a un 10% y en los casos en que tenemos hiperlipidemia leve que es de (n=82:184, 45%) los valores pasan de 221 a 197 que es un 10% llegando a la normalidad y cuando tenemos la hiperlipidemia severa arriba de 240 los valores se mantienen anormales pero con un descenso del 20% desde 277 a 241 (p<0.001). El punto relevante es que a mayor hiperlipidemia mejor recuperación con el tratamiento y esto es similar cuando la terapia hormonal de reemplazo es solo con estrógenos. Existe un efecto negativo de la progestina sobre el efecto protector del estrógeno que es la información que se encuentra difundida en la literatura.

TABLA 23.
COMPARACION DE LOS TRIGLICERIDOS
EN PACIENTES CON THR CON ESTROGENOS Y
MEDROGESTONA A 2 AÑOS DE TRATAMIENTO
EN 184 PACIENTES.

VARIABLES	n =	GRUPO 2		t	p
		BASAL MEDIA (±)	FINAL MEDIA (±)		
TRIGLICERIDOS (mg/ml)	184	177 (78)	152 (64)	3,3	0,008
≤ 150	73	109 (24)	115 (48)	-0,9	0,3
> 150	111	222 (69)	176 (62)	5,2	< 0,001

t de Students

p = < 0 05

Tabla 23.- Las pacientes con este esquema secuencial de THR tienen un impacto en los lípidos con una mejoría de un 20% de 177 disminuye en a 152 (p=0.008), el mayor efecto se logra en aquellas pacientes que tienen los lípidos anormales de 222 a 176 con efecto de 20% de disminución. El efecto que estamos evidenciando es una disminución franca en las pacientes que tienen los triglicéridos anormales, con un aumento de las pacientes que tienen los triglicéridos normales de 109 a 115 (p=ns) esta idea ampliamente difundida de que la THR no tienen un impacto sobre los niveles séricos de triglicéridos se ve corroborada en nuestro trabajo sino que también tienen efecto positivo sobre todo si tienen los triglicéridos elevados sobre todo si analizamos aquellas pacientes con triglicéridos normales y triglicéridos elevados situación que es permisible por el número importante de pacientes que tenemos y nos da un grupo de 111 pacientes de 184 (60%) con triglicéridos anormales y otro grupo de (73:184, 40%) con triglicéridos normales para sustentar dicha afirmación.

TABLA 24.
COMPARACION DE LIPOPROTEINAS DE ALTA DENSIDAD
EN PACIENTES CON THR CON ESTROGENOS Y
MEDROGESTONA A 2 AÑOS DE TRATAMIENTO
EN 184 PACIENTES.

VARIABLES	n =	GRUPO 2		t	p
		BASAL MEDIA (±)	FINAL MEDIA (±)		
HDL (mg/ml)	184	52,4 (15.8)	58,3 (18.05)	-3,3	0,001
< 50	82	38 (50.9)	50,9 (11.8)	-8,1	< 0.001
≥ 50	102	63,7 (11.2)	64,2 (19.9)	-0,2	0,8

t de Students

p = < 0 05

Tabla 24.- Las HDL manifiestan el mismo efecto de corregir las lipoproteinas bajas y de no modificar las lipoproteinas en rangos normales arriba de 50, en 82 de 184 pacientes las HDL de 38 se modifican hasta 50.9 (p<0.001); y el grupo de 102 pacientes con HDL con 63 se mantienen en 64 después de dos años de tratamiento con (p=0.08 HDL), este mismo efecto de acción diferentes de la THR cuando los lípidos se encuentran normal y cuando esta francamente alterado que se corrige nos parece una observación importante y que se presenta en un grupo de pacientes grande.

TABLA 25.
COMPARACIÓN DE LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD
EN PACIENTES CON THR CON ESTROGENOS Y
MEDROGESTONA A 2 AÑOS DE TRATAMIENTO
EN 184 PACIENTES.

VARIABLES	n =	GRUPO 2		t	p
		BASAL MEDIA (±)	FINAL MEDIA (±)		
LDL (mg/ml)	184	129 (37)	118 (37)	2,6	0,008
< 150	127	109 (25)	109 (37)	0	1
≥150	57	172 (17.2)	139 (29.1)	7,3	< 0.001

t de Students

p = < 0 05

Tabla 25 - LDL Las LDL no tienen ninguna modificación cuando se encuentran abajo de 150, se mantienen en 109 en promedio (p=ns) en un grupo de 129:184 (70%) pacientes, el 30 % de

las pacientes tienen elevadas las LDL en 54:184 (29%) y tienen un cambio del 205 bajando el promedio de 172 a 139 ($p < 0.001$). Como vemos en las tablas anteriores en los lípidos prácticamente el 30% de las pacientes tienen alteración del colesterol y de las LDL y el 50% de nuestras pacientes tienen cambios importantes en los triglicéridos y en las HDL, en el estudio basal previo al tratamiento con una corrección a valores normales por la THR de triglicéridos y de lipoproteínas y solo una disminución de las hipercolesterolemia hasta niveles de bajo riesgo cardiovascular de 241 en promedio.

TABLA 26.
COMPARACION DE INDICE ATEROGENICO
EN PACIENTES CON THR CON ESTROGENOS Y
MEDROGESTONA A 2 AÑOS DE TRATAMIENTO
EN 184 PACIENTES.

VARIABLES	n =	GRUPO 2		t	p
		BASAL MEDIA (±)	FINAL MEDIA (±)		
I.A.	184	4,7 (1.6)	3,7 (1.2)	6,4	< 0.001
< 4.5	137	3,5 (0.5)	3,1 (0.7)	1,8	0,06
≥ 4.5	47	6,1 (1.49)	5.4 (0.9)	8,8	< 0.001

t de Students

p = < 0.05

TABLA 26.- Para las otras variantes del perfil de lípidos el resultado fue muy halagador esta disminución del 20% del colesterol total aunque no se llevo a la normalidad y el incremento en las HDL se reflejan claramente en el índice aterogénico. El grupo global de 184 pacientes el índice aterogénico se modifico de 4.7 a 3.7 disminuyendo y desapareciendo el riesgo cardiovascular en nuestras pacientes, en aquellas pacientes que no tenían riesgo cardiovascular abajo de 4.5 que eran 137:184 (74%), el cambio fue de 3.5 a 3.1 ($p = ns$) ya que si recordamos en las pacientes que tenían colesterol normal y HDL normales no se presentaron cambios significativos, y en las 47:184 pacientes que representan el 26% el índice aterogénico es de 6.1 y disminuyo a valores sin riesgo cardiovascular de 5.4 al final de los dos años de THR.

ETAPA 3.-

COMPARACION DE AMBOS GRUPOS AL FINAL DEL TRATAMIENTO DE DOS AÑOS DE DURACION.

TABLA 27.
COMPARACION DE AMBOS GRUPOS PARA EL PERFIL HORMONAL
AL TERMINAR LOS DOS AÑOS DE THR.

	Grupo 1 n= 86	grupo 2 n = 184		
	FINAL	FINAL	t	p
VARIABLES	MEDIA (±)	MEDIA (±)		
FSH (mUI/ml)	34 (18.5)	36 (21.6)	-0.7	0.4
LH (mUI/ml)	23 (12)	23 (13.7)	-0.3	0.9
ESTRADIOL (pg/ml)	115 (1.7)	108 (83)	0.5	0.5

t de Students p = < 0.05

En esta etapa vamos a presentar los resultados en forma global comparando los dos grupos de tratamiento cuya única diferencia fue la presencia o no de útero y que requirieron tratamiento el grupo 1 solo con EEC (estrógenos equinos conjugados) (n=86, 32%) que representa prácticamente el 32% de la población que tiene histerectomía del grupo global y el grupo 2 (n= 184, 68%) en aquellas pacientes con útero que requirieron tratamiento con EEC y una progestina en forma secuencial para proteger de cáncer de endometrio, que representa el 68% de nuestra población. En la tabla 27 encontramos los resultados finales para el perfil ginecológico sin ninguna diferencia en los dos grupos, ni en los niveles de estradiol que fueron altos en ambos, ni en la FSH y LH elevadas que están reflejando a las pacientes con climaterio y tratamiento, los promedios representan un tratamiento adecuado porque se encuentra por arriba de 100 pg/ml pero no hay diferencia entre los dos grupos.

TABLA 28.- COMPARACION DE DOS GRUPOS DESPUES DE 2 AÑOS DE THR.
EN 270 PACIENTES.

	GRUPO 1		GRUPO 2		
	FINAL		FINAL		
VARIABLES	n = MEDIA (±)	n =	MEDIA (±)	t	p
T LUMBAR	86 -1,18 (1.07)	184	-1,1 (1.2)	-0,5	0,5
BASAL > -1	29 -0,47 (0.96)	61	-0,1 (0.99)	-1,5	0,1
≤ -1; > -2.5 OSTEOPENIA	45 -1,3 (0.8)	95	-1,2 (0.8)	-0,1	0,8
≤ -2.5 OSTEOPOROSIS	12 -2,4 (0.58)	28	-2,6 (0.59)	0,7	0,4

t de Students p = < 0.05

Tabla 28.- En los valores para la densitometría para columna lumbar tampoco se presentó una diferencia significativa. En la tabla 29 tenemos el valor de t de fémur; para el valor de t de fémur tenemos una diferencia significativa en que existe en el grupo 2 una mayor descalcificación en las pacientes con osteopenia y en las pacientes con valores normales también se encuentra una diferencia significativa al igual que el grupo global que va de -0.3 a -0.5 si consideramos que en el análisis previo al tratamiento no había diferencia significativa, podemos suponer que la recuperación fue mejor con los estrógenos.

TABLA 29.
COMPARACION DEL VALOR DE T DE FEMUR EN LA
DENSITOMETRIA OSEA DE 270 PACIENTES EN DOS
GRUPOS DIFERENTES DE TRATAMIENTO.

VARIABLES	GRUPO 1		GRUPO 2		t	p
	FINAL		FINAL			
	n =	MEDIA (±)	n =	MEDIA (±)		
T FEMUR	86	-0,03 (1.8)	184	-0,5 (1.8)	2,2	0,02
BASAL > -1	43	1,1 (1.55)	94	0,4 (1.75)	2,1	0,03
≤ -1, > -2.5 OSTEOPENIA	31	-0,7 (1.2)	66	-1,3 (1.2)	2,1	0,03
≤ -2.5 OSTEOPOROSIS	12	-2,3 (0.14)	24	-2,4 (0.36)	0.7	0.4

t de Students

p = < 0 05

TABLA 29.- En la densitometría de cuello de fémur en el grupo global encontramos una pérdida de media desviación estandar que es significativa y para el grupo de pacientes no tuvieron osteopenia hubo una perdida de media desviación estandar , y además para las pacientes con osteopenia también perdieron media desviación estandar, pero aquellas pacientes que tienen osteoporosis se mantuvo de -2.3 a -2.4 desviaciones standard (p=ns)

TABLA 30.
COMPARACION DEL COLESTEROL TOTAL EN DOS GRUPOS
DE TRATAMIENTO DESPUES DE 2 AÑOS.

VARIABLES	n =	GRUPO 1		GRUPO 2		t	p
		FINAL MEDIA (±)	n =	FINAL MEDIA (±)	n =		
COLESTEROL (mg/ml)	86	205 (4.1)	184	206 (39.3)		-0,3	0,7
< 200 NORMAL	16	156 (30)	24	161 (22.3)		-0,6	0,5
200 hasta ≤ a 240	36	198 (24)	82	197 (20.4)		0,2	0,8
> 240 hiperlipidemia	34	235 (34)	68	241 (32)		-0,9	0,3

t de Students

p = < 0.05

TABLA 30.- Comparando los dos grupos después de haber terminado la terapia de dos años, no existió ninguna diferencia entre el grupo con estrógenos y el grupo con progestinas tanto en las que se encontraban con perfil de lípidos normal como en aquellas con hiperlipidemias, lo que hace sugerir que el efecto de la terapia hormonal de reemplazo es similar para ambos esquemas terapéuticos.

TABLA 31.
COMPARACION DE TRIGLICERIDOS A DOS AÑOS DE THR
CON DOS ESQUEMAS DIFERENTES . n= 270.

VARIABLES	n =	GRUPO 1		GRUPO 2		t	p
		FINAL MEDIA (±)	n =	FINAL MEDIA (±)	n =		
TRIGLICERIDOS (mg/ml)	86	165 (87)	184	152 (64)		1,4	0,1
≤ 150	37	110 (34)	73	115 (48)		-0,6	0,5
> 150	49	207 (91)	111	176 (62)		2,5	0,01

t de Students

p = < 0.05

Tabla 32.- En la tabla 27 se comparan los resultados finales después de 2 años de tratamiento del colesterol sin encontrar una diferencia significativa, sin embargo, para los triglicéridos (p=0.01) en la tabla 31 existió una mejor disminución cuando se asocio el estrógeno y la

progesterona, pero esta disminución también existió en las básales en donde también fue significativamente mayor el resultado para las pacientes del grupo 1; lo que invalida esta aseveración.

TABLA 32.
COMPARACION DE LIPOPROTEINAS DE ALTA DENSIDAD AL FINAL
DE 2 AÑOS DE TRATAMIENTO CON DOS ESQUEMAS DIFERENTES.

		GRUPO 1		GRUPO 2			
		FINAL		FINAL			
VARIABLES	n =	MEDIA (±)	n =	MEDIA (±)	t	p	
HDL (mg/ml)	86	55,2 (14)	184	58,3 (18.05)	-1,3	0,1	
< 50	43	51 (13)	82	50,9 (11.8)	0,3	0,6	
≥ 50	43	58,6 (15)	102	64,2 (19.9)	-1,6	0,1	

t de Students

p = < 0,05

TABLA 33.
COMPARACION DE LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD AL FINAL
DE 2 AÑOS DE TRATAMIENTO CON DOS ESQUEMAS DIFERENTES.

		GRUPO 1		GRUPO 2			
		FINAL		FINAL			
VARIABLES	n =	MEDIA (±)	n =	MEDIA (±)	t	p	
LDL (mg/ml)	86	117 (33)	184	118 (37)	-0,2	0,8	
< 150	59	109 (31)	127	109 (37)	-0,03	0,9	
≥ 150	27	135 (31)	57	139 (29.1)	-0,5	0,6	

t de Students

p = < 0,05

En la tabla 32 se comparara las HDL en los grupos globales con niveles normales y niveles bajos y no hay diferencias significativa entre los dos grupos de tratamiento. En la tabla 33 tenemos las LDL donde tampoco se reflejo ningún cambio significativo. El impacto de tratamiento fue similar para los dos grupos

TABLA 34.
COMPARACION DEL INDICE ATEROGENICO EN DOS GRUPOS DE THR
DE 2 AÑOS DE TRATAMIENTO CON DOS ESQUEMAS DIFERENTES.

VARIABLES	GPO. 1		GPO. 2		t	p
	n =	MEDIA (±)	n =	MEDIA (±)		
I.A.	86	3,9 (1.3)	184	3,7 (1.2)	1.2	0,2
< 4.5	64	3,3 (0.7)	137	3,1 (0.7)	1.3	0,1
≥ 4.5	22	5.8 (1.08)	47	5.4 (0.9)	1.4	0.1

t de Students p = < 0.05

Tabla 34.- En el índice aterogénico tampoco hubo diferencia significativa entre ambos grupos después de dos años de tratamiento con los esquemas diferentes de THR, los cambios fueron similares para ambos grupos, los dos manteniendo el índice aterogénico en 3.9 en el grupo global, para las pacientes que tenían el índice aterogénico por arriba de 4.5 se mantuvo elevado en 5.8 y 5.4 sin haber diferencia significativa es solo un 26 % de las pacientes

Conclusiones.

El objetivo primario del estudio es determinar los cambios en la densidad mineral ósea en pacientes climatéricas con THR.

Se estudiaron 270 pacientes por un periodo de dos años con una división de dos grupos en uno de los cuales el tratamiento fue con estrógenos (n=86) y el segundo grupo utilizó estrógenos y medrogestona secuencial (n=184).

Se realizó una segunda subdivisión considerando el valor de t tanto de columna como de fémur, dividiendo cada uno de estos dos grupos en tres:

- 1ro - Pacientes con densidad mineral ósea (DMO) normal.
- 2do - Pacientes con osteopenia.
- 3ro - Pacientes con osteoporosis.

El efecto en cada uno de los grupos individuales fue de perder una desviación estandar durante los dos años en las pacientes con DMO normal.

En aquellas pacientes con osteopenia y osteoporosis no solo se evito la pérdida esperada

TABLA 34.
COMPARACION DEL INDICE ATEROGENICO EN DOS GRUPOS DE THR
DE 2 AÑOS DE TRATAMIENTO CON DOS ESQUEMAS DIFERENTES.

	GPO. 1		GPO. 2			
		FINAL		FINAL		
VARIABLES	n =	MEDIA (±)	n =	MEDIA (±)	t	p
I.A.	86	3,9 (1.3)	184	3,7 (1.2)	1.2	0,2
< 4.5	64	3,3 (0.7)	137	3,1 (0.7)	1.3	0,1
≥ 4.5	22	5.8 (1.08)	47	5.4 (0.9)	1.4	0.1

t de Students

$p = < 0.05$

Tabla 34.- En el índice aterogénico tampoco hubo diferencia significativa entre ambos grupos después de dos años de tratamiento con los esquemas diferentes de THR, los cambios fueron similares para ambos grupos, los dos manteniendo el índice aterogénico en 3.9 en el grupo global, para las pacientes que tenían el índice aterogénico por arriba de 4.5 se mantuvo elevado en 5.8 y 5.4 sin haber diferencia significativa es solo un 26 % de las pacientes.

Conclusiones.

El objetivo primario del estudio es determinar los cambios en la densidad mineral ósea en pacientes climatéricas con THR.

Se estudiaron 270 pacientes por un periodo de dos años con una división de dos grupos en uno de los cuales el tratamiento fue con estrógenos (n=86) y el segundo grupo utilizó estrógenos y medrogestona secuencial (n=184).

Se realizó una segunda subdivisión considerando el valor de t tanto de columna como de fémur, dividiendo cada uno de estos dos grupos en tres:

- 1ro.- Pacientes con densidad mineral ósea (DMO) normal.
- 2do - Pacientes con osteopenia.
- 3ro.- Pacientes con osteoporosis.

El efecto en cada uno de los grupos individuales fue de perder una desviación estándar durante los dos años en las pacientes con DMO normal.

En aquellas pacientes con osteopenia y osteoporosis no solo se evitó la pérdida esperada

en dos años, sino que además mejoraron media desviación estandar.

El grupo global de las 86 y 184 pacientes mantuvo su misma desviación estandar con una p no significativa.

El resultado final para el objetivo primario se traduce en que tanto con el grupo uno y dos, se evita la desmineralización con THR; y comparando los resultados finales de uno y otro grupo entre si no existe diferencia con cualquiera de los dos esquemas terapéuticos a pesar que el segundo de ellos tienen dos hormonas esteroides.

El objetivo secundario del estudio se relaciona al impacto de la THR también en dos grupos con diferentes esquemas terapéuticos y la subdivisión en dos subgrupos de las pacientes que tenían valores normales y anormales analizados por separado para cada una de las variables del perfil de lípidos, el resultado inicial al terminar el tratamiento es que hay una mejoría significativa del 12% para el grupo global en relación al colesterol y a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y un incremento igual para las lipoproteínas de alta densidad (HDL), con una disminución del 12% en los triglicéridos. Llevando en esta forma el 50% de la población que tenía un índice aterogénico arriba de 4.5 a valores normales sin riesgo cardiovascular, en esta forma se puede concluir que el efecto protector cardiovascular de los dos esquemas de la terapia hormonal tienen resultados mejores que lo esperado. Es de llamar la atención que en aquellas pacientes el perfil de lípidos fuera de lo normal la mejoría tanto para el colesterol y las LDL fue de un 20%, lo que hace evidente que a mayor alteración metabólica para los lípidos mejor respuesta a la terapia hormonal. Para hacer esta aseveración es importante insistir en que el número de pacientes hace más significativo el resultado. El objetivo terciario en relación a la bioquímica sanguínea y de remodelado óseo no refleja ningún cambio significativo en estos dos años de tratamiento con ninguno de los dos esquemas, excepto para la elevación de 10 mg de la glucosa de ayuno y un incremento mayor del calcio urinario. Lo que le quita validez a la indirecta forma de valorar el metabolismo óseo a través de parámetro bioquímicos.

RESUMEN.

Se estudiaron 270 pacientes postmenopáusicas del Instituto Nacional de Perinatología, divididas en dos grupos: (n= 86:184, 47%) con única diferencia exclusivamente clínica de conservar su útero o no, por ser histerectomizadas, tratadas con estrógenos conjugados equinos y el segundo grupo que conservaban su útero tratadas con estrógenos conjugados y medrogestona. No presentaron diferencias significativas en sus variables tanto en edad de 51 años promedio, menopausia de 6 años, índice de masa corporal de 27, en sus niveles basales de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta y baja densidad e índice aterogénico. El efecto en cada grupo de sus niveles basales y finales fue de elevar el valor de T en media desviación estándar para columna y cuello de fémur exclusivamente en las pacientes que presentaban osteopenia y osteoporosis, en el grupo global se evito la osteodestrucción en dos años. El colesterol disminuyo sus niveles de 233

en dos años, sino que además mejoraron media desviación estandar.

El grupo global de las 86 y 184 pacientes mantuvo su misma desviación estandar con una p no significativa.

El resultado final para el objetivo primario se traduce en que tanto con el grupo uno y dos, se evita la desmineralización con THR; y comparando los resultados finales de uno y otro grupo entre si no existe diferencia con cualquiera de los dos esquemas terapéuticos a pesar que el segundo de ellos tienen dos hormonas esteroides.

El objetivo secundario del estudio se relaciona al impacto de la THR también en dos grupos con diferentes esquemas terapéuticos y la subdivisión en dos subgrupos de las pacientes que tenían valores normales y anormales analizados por separado para cada una de las variables del perfil de lípidos, el resultado inicial al terminar el tratamiento es que hay una mejoría significativa del 12% para el grupo global en relación al colesterol y a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y un incremento igual para las lipoproteínas de alta densidad (HDL), con una disminución del 12% en los triglicéridos. Llevando en esta forma el 50% de la población que tenía un índice aterogénico arriba de 4.5 a valores normales sin riesgo cardiovascular, en esta forma se puede concluir que el efecto protector cardiovascular de los dos esquemas de la terapia hormonal tienen resultados mejores que lo esperado. Es de llamar la atención que en aquellas pacientes el perfil de lípidos fuera de lo normal la mejoría tanto para el colesterol y las LDL fue de un 20%, lo que hace evidente que a mayor alteración metabólica para los lípidos mejor repuesta a la terapia hormonal. Para hacer esta aseveración es importante insistir en que el numero de pacientes hace mas significativo el resultado. El objetivo terciario en relación a la bioquímica sanguínea y de remodelado óseo no reflejo ningún cambio significativo en estos dos años de tratamiento con ninguno de los dos esquemas, excepto para la elevación de 10 mg de la glucosa de ayuno y un incremento mayor del calcio urinario. Lo que le quita validez a la indirecta forma de valorar el metabolismo óseo a través de parámetro bioquímicos.

RESUMEN.

Se estudiaron 270 pacientes postmenopáusicas del Instituto Nacional de Perinatología, divididas en dos grupos: (n= 86:184, 47%) con única diferencia exclusivamente clínica de conservar su útero o no, por ser hysterectomizadas, tratadas con estrógenos conjugados equinos y el segundo grupo que conservaban su útero tratadas con estrógenos conjugados y medrogestona. No presentaron diferencias significativas en sus variables tanto en edad de 51 años promedio, menopausia de 6 años, índice de masa corporal de 27, en sus niveles basales de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta y baja densidad e índice aterogénico. El efecto en cada grupo de sus niveles basales y finales fue de elevar el valor de T en media desviación estándar para columna y cuello de fémur exclusivamente en las pacientes que presentaban osteopenia y osteoporosis, en el grupo global se evito la osteodestrucción en dos años. El colesterol disminuyo sus niveles de 233

a 205 ($p < 0.001$) (disminución global de 12%) y en las pacientes con hiperlipidemia disminuyo de 274 a 235 ($p < 0.001$) (disminución global del 20%). Los triglicéridos con promedios de 192 disminuyeron a 165 ($p=ns$) y las paciente con triglicérido elevados ($n= 49$) el cambio fue de 254 a 207 ($p= 0.009$). En relación a las lipoproteínas de alta densidad aumentaron de 50 a 55 ($p < 0.03$), y las lipoproteínas de baja densidad disminuyeron de 130 a 117 ($p < 0.01$). En el segundo grupo los resultados fueron similares. Al comparar ambos grupos entre si en estas variables no encontramos diferencias significativas.

Referencias bibliográficas.

1. Cooper A, Whitehead M. MENOPAUSIA : Refining Benefits and Risks of Hormone Replacement Therapy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995; 7: 214-19.
2. Canto T. Hormonal Replacement Therapy in the Climaterium. *Rev Invest Clin* 1995;47:49-61.
3. Lobo R. Treatment of the Postmenopausal Woman. Raven Press New York 1994: 161-83.
4. Rozenberg S, Vandromme J, Kroll M, Passtijn A, Degueldre M. Osteoporosis Prevention with Sex Hormone Replacement Therapy. *Int J Fertil* 1994; 39: 262-71.
5. ACOG Technical Bulletin Number. Hormone Replacement Therapy. *Int J Gynecol Obstet* 1993; 41:194-202.
6. Lobo R. Benefits and Risks of Estrogen Replacement Therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 982-90.
7. Garnett T, Studd J, Watson N, Savvas M. A Cross-Sectional Study of the Effects of Long-Term Percutaneous Hormone Replacement Therapy on Bone Density. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 1002-7.
8. Tuppurainen M, Kröger H, Saarikoski S, Honkanen R, Alhava E. The Effect of Gynecological Risk Factors on Lumbar and Femoral Bone Mineral Density in Peri and Postmenopausal Women. *Maturitas*. 1995; 21: 137-45.
9. Tuppurainen M, Kröger H, Honkanen R, Puntila E, Huopio J, Saarikoski S, et al. Risk of perimenopausal Fractures a Prospective Population Based Study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995, 74: 624-28.
10. DeCherney A. Bone Sparing Properties of Oral Contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:15-20.
11. Theintz G, Buchs B, Rissoli R, Slosman D, Clavien H, Siconenko C, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1060-65
12. Rozenberg S, Gevers R, Pertz A, Vandromme J, Robyn C, Ham H. Decrease of Bone Mineral Density During Estrogen Substitution Therapy *Maturitas* 1993; 17: 205-10.
13. Bonjour J, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical Years and Stages of Puberty for Spinal and Femoral Bone Mass Accumulation During Adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 73: 555-63.
14. Notelovitz M. Osteoporosis: Screening, Prevention, and Management. *Fertil Steril* 1993; 59: 707-5.

15. Bonde M, Qvist P, Fedelius C, Riss B, Christiansen C. Application of an Enzyme Immunoassay for a New Marker of Bone Resorption (CrossLaps) : Follow-up on Hormone Replacement Therapy and Osteoporosis Risk Assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 864-8.
16. Riggs B. Osteoporosis Etiology, Diagnosis and Management 1995: 249-97. Second Edition; Ed. Lippincott-Raven.
17. Prince R, Smith M, Dick I, Prince R, Garcia P, Henderson K, Harris M. Prevention of Postmenopausal Osteoporosis. *New Eng J Med* 1991; 325: 1189-95.
18. Scrivenor P. Osteoporosis and Bone Density Measurement Methods. *Clin Orthop* 1991; 271: 149-3.
19. Branco C, Pons F, González J. Bone Mineral Density in Surgically Postmenopausal Women Receiving Hormonal Replacement Therapy as Assessed by Dual Photon Absorptiometry. *Maturitas* 1993; 16: 133-7.
20. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, and Mc Namora PM. Menopause and Coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1978; 89 : 157-161.
21. Walsh BW, Reposición de Estrenos y Cardiopatías. *Clin Obst gynecol.* 1992; 4 : 847-853.
22. Castelo-Branco C, Casals E, Sanllehy C, Fortuny A, Vanrell JA, and González-Merlo J. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy with low dose Medroxyprogesterone Acetate. *J Reprod Med.* 1995; 40 : 305-311.
23. Gaspard U, Gotal JM, and van den Brulle FA. Post menopausal Changes of Lipid and Glucose metabolism : a review of their main aspects. *Maturitas.* 1995; 21: 171-178.
24. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel in Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA.* 1993; 269 : 3015-3023.
25. Stevenson JC, Metabolic effects of the Menopause and Oestrogen replacement. *Baillie're's Clin Obstet Gynaecol.* 1996; 10 : 449-467.
26. Hazzard WR. Estrogen replacement and Cardiovascular disease : Serum Lipids and blood pressure effects. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161 : 1847-1853.
27. Gorodesky G, and Utian W. epidemiology and Risk Factor of Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women. In : Lobo R. Ed. *Treatment of the Postmenopausal Women.* New York Raven Press; 1994. 199-285.
28. Paterson M, Sturdee DW, Moore B, and Whitehead TP. The Effect of various Regimens off Hormone Therapy on Serum Cholesterol and Triglyceride Concentrations in Postmenopausal Women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980; 87 : 552-560.

29. Punnonen R, Jokela H, Heinonen P, Aine R, and Dastidar P. Hormone Replacement Therapy and Atherosclerosis. *J Reprod Med.* 1995; 40 : 267-272.
30. Micozzi MS, Albanes D, Jones Y, and Chumlea C. Correlations of body mass indices with Weight, Stature, and body composition in men and Women in NHANES I and II. *Am J Clin Nutr.* 1986; 44 : 725-731.
31. Garn SM, Leonard WR, and Hawthorne VM. Three Limitations of the body mass index. *Am J Clin Nutr.* 1986; 44 : 996-997.
32. Verschuren M, et al Serum total Cholesterol and long term Coronary heart Disease Mortality in Different Cultures. *JAMA.* 1995; 274 : 131-136.
33. Whitehead MB. Progestins and Androgens. *Fertil Steril.* 1994; 62, Suppl 2 : 1615- 1675.
34. Christiansen C, Riss B. 17 β -Estradiol and Continuous Norethisterone : A Unique Treatment for Established Osteoporosis in Elderly Women *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 836-41.
35. Watts N, Harris S, Genant H, Wasnich R, Miller P, Jackson R, et al. Intermittent Cyclical Etidronate Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 73-9.
36. Hammond C. Women's Concerns with Hormone Replacement Therapy Compliance Issues. *Fertil Steril* 1994; 62: 157s-60s.
37. Rozemberg S, Kroll M, Vandromme J Decision Factor Influencing Hormone Replacement Therapy *Br J Obstet Gynecol* 1996, 103. 92-8.
38. Marslew U, Overgaard K, Riss B, Christiansen C. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 202-10.
39. Riggs B, Hodgson S, O'Fallon M, Chao E, Wahner H, Muhs J, et al. Effect of Fluorine Treatment on the Fracture Rate in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 802-9
40. Christiansen C. The Different Routes of Administration and the Effect of Hormone Replacement Therapy on Osteoporosis. *Fertil Steril* 1994; 62: 152s-6s
41. Netter A, Janaud A Treatment of Menopause: A Simple and Inexpensive Treatment of Menopause: Prophylaxis of Postmenopausal Bone Loss *Hum Reprod* 1994; 9: 1801-02.
42. Stevenson J, Cust M, Gangar K, Hillard T, Lees B, Whitehead M. Effects of Transdermal versus Oral Hormone Replacement Therapy on Bone Density in Spine and Proximal Femur in Postmenopausal Women. *Lancet* 1990; 335: 265-69.
43. Udoff L, Langeenberg P, Adashi E Combined Continuous Hormone Replacement Therapy. *Obstet Gynecol* 1995; 86 306-16.

44. Gilfillan C, Siberberg, Scrivenor P, Griffiths R, McCloud P, Buerger H. Determinants of Forearm Mineral Density and its Correlation with Fracture History in Women *Maturitas* 1995; 20: 199-298.