11290

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
MAESTRIA EN CIENCIAS DE LA SALUD
ORIENTACIÓN: EPIDEMIOLOGIA CLINICA

"COMPARACION DE LOS NIVELES DE INTERLEUCINA 6 E INDICE DE MASA CORPORAL EN MUJERES MENOPÁUSICAS QUE RECIBEN TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO POR VÍA ORAL Y TRANSDÉRMICA".

QFB. RENATA PATRICIA SAUCEDO GARCIA

TUTOR:
DR. ARTURO ZARATE TREVIÑO

COTUTORAS:
DRA. LOURDES BASURTO ACEVEDO
DRA. GUADALUPE RICO ROSILLO

UNIDAD DE INVESTIGACION MEDICA EN ENFERMEDADES ENDOCRINAS,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL,
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Arturo Zárate Treviño por el apoyo brindado en la realización de este estudio.

A todo el personal de la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas del Hospital de Especialidades y al de la Unidad de Investigación de Inmunología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI por las facilidades otorgadas para la realización del proyecto.

A los revisores, quienes hicieron aportaciones valiosas para el enriquecimiento del trabajo.

En especial a la Dra. Basurto, Lupita, Raquel, Rosy, Carmelita y Angélica por la amistad que me han brindado.

DEDICATORIAS

A mis padres:

Por apoyarme en todo lo que me he propuesto.

A mis hermanas,

Gaby: por tu entusiasmo

Aurora: por tu ternura y comprensión

Mariana: por el carácter que imprimes a todo lo que realizas del cual he aprendido.

A Edgar:

Por los momentos de felicidad que me has regalado.

A mis compañeras de clase:

Anabel, Argelia, Gaby, Ale, Olga, Esperanza, Bety Flores, Bety Montaño y Claudia por su amistad y apoyo incondicional.

A mi pequeña Alhelí:

El angelito que Dios me ha enviado para iluminar mi vida.

La ignorancia es la noche de la mente:
pero una noche sin luna y sin estrellas.

Confucio (551-479 a.C.)

INDICE

		Página
1. 1	**RESUMEN**	1
1. 2	**ABSTRACT**	2
2.	**ANTECEDENTES**	3
2.. 1	Menopausia	4
2.. 2	Estrógenos y composición corporal	5
2.. 3	Interleucina 6	6
2.. 4	Terapia hormonal de reemplazo	9
3.	**JUSTIFICACIÓN**	13
4.	**PREGUNTA DE INVESTIGACION**	14
5.	**HIPÓTESIS**	14
6.	**OBJETIVOS**	14
7.	**MATERIAL Y MÉTODOS**	15
7. 1	Diseño	15
7. 2	Población y muestra	15
7. 3	Criterios de selección	16
7 .4	Definición de las variables	17
7. 5	Descripción general del estudio	19
7.6	Cálculo del tamaño de muestra	23
8.	Análisis estadístico	24
9.	Aspectos éticos	26
10.	Recursos	27
11.	**RESULTADOS**	28
12.	**DISCUSIÓN**	41
13.	**CONCLUSIÓN**	48
14.	**BIBLIOGRAFÍA**	50

15	**ANEXOS**	59
15.1	Anexo 1	59
15.2	Anexo 2	60
15.3	Anexo 3	61
15.4	Anexo 4	64
15.5	Anexo 5	67
15.6	Anexo 6	72
15.7	Anexo 7	73
15.8	Anexo 8	74

RESUMEN

COMPARACION DE LOS NIVELES DE INTERLEUCINA 6 E INDICE DE MASA CORPORAL EN MUJERES MENOPÁUSICAS QUE RECIBEN TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO POR VÍA ORAL Y TRANSDÉRMICA

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción: Las mujeres en posmenopausia tienen un riesgo incrementado de padecer osteoporosis, enfermedades cardiovasculares e hipertensión. El marcador de inflamación interleucina 6 (IL-6) puede ser un elemento determinante en estos padecimientos. Las concentraciones circulantes de IL-6 se incrementan con la edad y están relacionadas al incremento del tejido adiposo. Las mujeres en posmenopausia tienen mayor peso y masa adiposa total comparadas con mujeres en premenopausia. La terapia estrogénica de reemplazo (ERT) puede modificar las concentraciones circulantes de algunos marcadores de inflamación y la composición corporal en mujeres en posmenopausia. Sus efectos dependen de la ruta de administración.

Objetivo: Comparar el efecto de la ERT por vía oral y transdérmica sobre las concentraciones circulantes de IL-6 y el índice de masa corporal (IMC) en mujeres en posmenopausia con histerectomía.

Material y métodos: Se realizó un estudio clínico controlado en 55 mujeres en posmenopausia con histerectomía con una mediana de edad de 52 años. A un grupo de 27 mujeres se les administró diariamente estrógenos por vía oral y a un grupo de 28 mujeres se les administró estrógenos por vía transdérmica durante 6 meses. En la etapa basal y al final del estudio se les determinó el IMC y se midieron las concentraciones de 17β-estradiol (E2) e IL-6.

Resultados: Al inicio del estudio no hubo diferencia entre los dos grupos con respecto a edad, peso, IMC, hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH), E2 e IL-6.

Después de 6 meses de tratamiento no hubo diferencia en el IMC entre los dos tratamientos; sin embargo, en el grupo tratado con vía oral se observó una tendencia al incremento de dicha medición.

Los valores de LH y FSH disminuyeron significativamente en los dos grupos y los valores de E2 se incrementaron. Se observó una disminución de los valores de IL-6 en los dos grupos; sin embargo fue mayor la disminución en el grupo con tratamiento transdérmico (83.9%) que en el grupo con tratamiento oral (56.8%). El análisis inter-grupal no mostró diferencias. Los niveles de IL-6 se correlacionaron negativamente con los valores de E2 ($rho= -0.77$, $p<0.001$). Los niveles de IL-6 se correlacionaron positivamente con los valores de IMC ($rho=0.52$, $p<0.01$) en mujeres en etapa basal. Dicha correlación se mantuvo en mujeres con ERT ($rho=0.43$, $p<0.05$).

Conclusiones: En mujeres en posmenopausia con histerectomía la ERT por vía oral y transdérmica no modifica el IMC. Las dos vías reducen las concentraciones de IL-6. Las concentraciones de IL-6 tienen una correlación negativa con los valores de E2 y positiva con el IMC.

ABSTRACT

EFFECT OF ORAL AND TRANSDERMAL ESTROGEN REPLACEMENT THERAPY ON BMI AND CIRCULATING INTERLEUKIN-6 IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Introduction: Postmenopausal women are at increased risk to develop osteoporosis, coronary artery disease, heart failure, and hypertension. The inflammation marker interleukin-6 (IL-6) may be a pathogenetic element in these disorders. Serum IL-6 levels increase during aging and seem to be related to increased body fat mass. Postmenopausal women often undergo an increase in body weight and a change in body composition and fat distribution. Estrogen replacement therapy (ERT) can modify some markers of inflammation and body composition in postmenopausal women. The effects are dependent on its route of administration.

Objective: To compare the effect of oral and transdermal ERT on body mass index (BMI) and circulating IL-6 in postmenopausal women.

Material and methods: 55 hysterectomized postmenopausal women with a median age of 52 years were assigned to receive treatment with either oral (n=27) or transdermal estradiol (n=28) over a period of 6 months. At baseline and after 6 months BMI, 17β-estradiol (E2) and IL-6 were measured.

Results: There were no differences between the two groups at the beginning of the study with regard to age, weight, BMI, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), E2 and IL-6.
After a follow-up of 6 months there were no differences in BMI between groups; however, in the oral group there was a trend to increment this parameter.
In the two groups LH and FSH decreased significantly in parallel with an increment in E2. IL-6 concentrations were decreased in the two groups; however the decrease was higher in the transdermal treatment group (83.9%) than in the oral group (56.8%). The inter-group analysis showed no differences.
E2 and IL-6 values were negatively correlated (rho= -0.77, $p<0.001$). IL-6 was positively correlated with BMI (rho=0.52, $p<0.01$) at baseline, and this correlation was the same in women with ERT (rho=0.43, $p<0.05$).

Conclusions: The oral and transdermal ERT don't modify the BMI in hysterectomized and postmenopausal women. The two routes reduce the IL-6 values. The IL-6 concentrations have a negative correlation with E2 levels and a positive correlation with BMI.

ANTECEDENTES

En la última década la esperanza de vida de la población ha aumentado hasta cerca de los 80 años; este suceso ha tenido implicaciones biológicas, sociales, culturales y demográficas[1]. El número de mujeres en posmenopausia se ha incrementado, de tal manera que en 1990 había en el mundo alrededor de 467 millones de mujeres en posmenopausia y se calcula que esa cifra aumentará a 1200 millones para el año 2030[2]. En México hace 50 años la esperanza de vida era de 42 años y hoy en día es superior a los 73 años de edad, en las mujeres actualmente se estima que la esperanza de vida es de 77.6 años, de tal manera que al inicio de este nuevo siglo la esperanza de vida de la población femenina de 40 años de edad es de 40 años adicionales, lo que denota la importancia de los cuidados y atención a la salud que se requieren en esta etapa de la vida[3]. La magnitud de la población que requiere información y servicios se aprecia al considerar que en el año 2000 el número de mujeres mexicanas de más de 45 años se estimó en 11,779,071 (23% de la población femenina)[4], cifra que continuará en ascenso alcanzando 17,407,510 (30% de la población femenina) en el año 2010[3], de acuerdo a estimaciones del Consejo Nacional de Población.

Durante la etapa de la posmenopausia inciden con más frecuencia varios padecimientos crónico degenerativos como la osteoporosis, la enfermedad cardiovascular ateroesclerosa, la atrofia genitourinaria y algunas alteraciones neurológicas que originan deterioro de la calidad de vida e incremento de la morbilidad y mortalidad general, por lo que la OMS ha recomendado se examinen las consecuencias del rápido aumento que, según las proyecciones, experimentará el número de mujeres en posmenopausia para el año 2030, y les exhorta a preparar los servicios de salud y las actividades educativas y promocionales adecuadas para atender las necesidades de salud de las mujeres en sus años de posmenopausia[2].

MENOPAUSIA

La menopausia es el cese permanente de la menstruación después de la disminución de la actividad ovárica. La palabra menopausia se deriva de las palabras griegas *mén* (mes) y *pausis* (interrupción). Los años previos a la menopausia incluyen cambios de ciclos ovulatorios normales y es conocido como años de transición perimenopáusica, caracterizado por una irregularidad de los ciclos menstruales. La posmenopausia es el periodo que sigue a la menopausia y dura el resto de la vida[5].

En general, la menopausia se presenta entre los 45 y 50 años de edad y se caracteriza especialmente por un decremento progresivo en la producción de hormonas gonadales, en particular 17β–estradiol (E2), como resultado del agotamiento del aparato folicular ovárico; en consecuencia se observa una hipersecreción de las gonadotropinas hipofisarias: hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH). La producción de estrógenos por los ovarios se hace irregular y después sobreviene un déficit hormonal importante. La menopausia también aparece prematuramente como resultado de la extirpación quirúrgica, radiación o anormalidad de los ovarios[6-7].

El cambio en los niveles hormonales puede causar una variedad de manifestaciones, algunas mujeres experimentan múltiples síntomas severos, pero otras no refieren reacciones o mencionan que son mínimas. Las mujeres generalmente buscan asistencia médica por bochornos, condiciones atróficas y síntomas psicológicos. Las condiciones atróficas incluyen atrofia del epitelio vaginal, dispareunia, dificultades urinarias como incontinencia, uretritis y cistitis microbiana. Los síntomas psicológicos incluyen ansiedad, depresión, irritabilidad, insomnio y disminución de la libido[8].

El hipoestrogenismo progresivo también involucra a otras funciones como las del sistema cardiovascular, el metabolismo en general, el recambio óseo y la respuesta inmunológica; estos cambios determinan la salud y bienestar de las mujeres[8].

ESTRÓGENOS Y COMPOSICIÓN CORPORAL

Algunos investigadores han demostrado que la menopausia se asocia a incremento de peso, de índice de masa corporal y cambios en la distribución del tejido adiposo como son incremento de masa adiposa total y una distribución de tejido adiposo de tipo androide en el que la adiposidad se localiza predominantemente en el abdomen[9-13]. Se ha postulado que esto se debe a cambios en el estilo de vida, a una disminución del gasto energético ocasionado por una disminución de la actividad física y a una tasa metabólica basal disminuida que son parte del proceso de envejecimiento[14-19]. Sin embargo también se ha atribuido a la disminución de la producción de estrógenos, ya que éstos están vinculados en forma directa con el metabolismo del tejido adiposo[20]. Se ha observado que los estrógenos modifican la enzima lipoproteinlipasa, volviéndola más activa en la región glúteo-femoral, por lo que al disminuir éstos la distribución del tejido adiposo tiende a hacerse abdominal[10].

Los cambios en la composición corporal se han asociado a un incremento de riesgo de padecer enfermedades coronarias al influir negativamente sobre el metabolismo de lípidos y glucosa así como en la presión arterial[21-22]. De esta manera se ha visto que las tasas de enfermedades cardiovasculares en mujeres en posmenopausia son 2 a 3 veces las de las mujeres de la misma edad antes de la menopausia[23-24].

La consideración del incremento de peso en la menopausia es importante no solo por el riesgo de enfermedades cardiovasculares sino también por su relación con diabetes, hipertensión y cáncer de mama[25].

INTERLEUCINA 6 (IL-6)

La IL-6 es una citocina inflamatoria caracterizada por sus acciones diversas. Se secreta durante el proceso de inflamación inhibiendo la secreción del factor de necrosis tumoral α y de la interleucina 1, activa la producción de sustancias de fase aguda por el hígado y estimula al eje hipótalamo-hipófisis-suprarrenal para ayudar a controlar la inflamación, por lo que ésta actúa como una citocina proinflamatoria y antiinflamatoria. Es una citocina involucrada no solo en la inflamación, también participa en la regulación de diversas acciones metabólicas y endocrinas (Tabla I)[26].

Las concentraciones circulantes de IL-6 se incrementan con la edad, probablemente como resultado de una hipersecreción de catecolaminas y una hiposecreción de esteroides sexuales. También las concentraciones circulantes de IL-6 se correlacionan con la incapacidad funcional de las personas de edad avanzada [26].

El incremento de esta interleucina puede tener implicaciones importantes ya que se ha asociado a enfermedades relacionadas a la edad como osteopenia[27-28], ateroesclerosis[29-30], enfermedades coronarias[31-32], insuficiencia cardiaca[33-34], enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer[35]. Además se ha encontrado aumentada en el suero de pacientes con varios tumores y en las células del estroma del tejido neoplásico[36-37].

En las mujeres, concentraciones circulantes elevadas de IL-6 se asocian con un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares[38]. Se le ha propuesto como marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular al igual que la homocisteína, la lipoproteína (a) y la proteína C reactiva (PCR), ya que se ha encontrado asociación con el riesgo cardiovascular aun en individuos con perfiles lipídicos normales[39-40]. La IL-6 no solo genera niveles incrementados de PCR, también incrementa el fibrinógeno, la viscosidad de la sangre y la actividad y el número de

plaquetas y por otra parte concentraciones circulantes elevadas de IL-6 están asociadas con resistencia a la insulina, hipertensión y obesidad central, los cuales son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular[41].

Tabla I. Acciones principales de la IL-6.

Hematológicas
Proliferación de células progenitoras hematopoyéticas
Inmunológicas
Diferenciación y maduración de células B
Producción de inmunoglobulinas por células B
Proliferación y diferenciación de células T
Hepáticas
Estimulación de hepatocitos
Inducción de producción de sustancias de fase aguda de la respuesta inflamatoria (proteína C reactiva, fibrinógeno)
Neurológicas
Diferenciación de células nerviosas
Cardiacas
Hipertrofia del miocardio
Endocrinas
Inducción de termogénesis
Estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal
Estimulación de la secreción de vasopresina
Inducción de osteoporosis
Inhibición del eje tiroideo.

Papanicolaou DA. The pathophysiologic roles of IL-6 in human disease. Ann Intern Med 1998; 128: 127-37.

En un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de 28 000 mujeres en posmenopausia aparentemente sanas se encontró asociación de las concentraciones circulantes de IL-6 con un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares[42]. Otro estudio en 620 mujeres en posmenopausia reportó un riesgo mayor de mortalidad general en mujeres con concentraciones circulantes de IL-6 en el percentil 75 aun después del ajuste para potenciales confusores[43]. Las concentraciones de IL-6 fueron mayores en pacientes con enfermedad coronaria que en controles y aquellas con las concentraciones de IL-6 más elevadas tuvieron un mayor riesgo de muerte[43]. Altas concentraciones de IL-6 se asocian a diabetes tipo 2[44] y a tabaquismo[45], ambos importantes factores de riesgo cardiovascular. En el estudio Women´s Health Initiative (WHI) las concentraciones basales elevadas de IL-6 y PCR se detectaron en 304 mujeres que desarrollaron enfermedad isquémica coronaria comparadas con los controles[46].

Después de la menopausia hay un marcado incremento del riesgo de enfermedad coronaria[47]. Los efectos de la menopausia sobre los marcadores de riesgo cardiovascular han sido explorados como mecanismos potenciales para este incremento de riesgo. La evaluación de los efectos directos de los cambios hormonales sobre IL-6 es complicada por cambios concurrentes en el peso y sensibilidad a la insulina que se presentan en ese momento. Se ha informado un incremento de IL-6 en la menopausia natural[48] y post-quirúrgica[49].

El incremento de peso y tejido adiposo se acompaña de un incremento en las concentraciones circulantes de IL-6 ya que además de ser producida por células inmunes (monocitos, macrófagos, linfocitos), células del epitelio intestinal, de los testículos, del endometrio, de la hipófisis, se secreta también por el tejido adiposo. Es por ello que en los últimos años ha surgido una hipótesis que propone que las citocinas producidas por el tejido adiposo pueden ser responsables de la resistencia a la insulina que se presenta en la obesidad[50].

Se ha demostrado una correlación positiva entre las concentraciones circulantes de IL-6 y el IMC[51-52], de tal manera que el incremento del tejido adiposo se asocia a un aumento de las concentraciones de IL-6 y esta interacción puede ser relevante para las enfermedades relacionadas a la edad mencionadas anteriormente[27,37]. La asociación entre la masa corporal y la IL-6 en la posmenopausia puede ser aún más complicada por el hipoestrogenismo ya que se ha demostrado que los estrógenos inhiben la secreción de IL-6 de diferentes líneas celulares como osteoblastos y macrófagos[53-54] al inhibir mediante un efecto indirecto (mediado por el receptor de estrógenos) la expresión del promotor de la IL-6 probablemente a nivel de la transcripción[55-57]. Girasole y colaboradores estudiaron mujeres con histerectomía con y sin ooferectomía en el curso de 12 meses y observaron un incremento de IL-6 en un 20%[58].

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO (THR)

La terapia hormonal de reemplazo con estrógenos se utiliza ampliamente en mujeres en posmenopausia para aliviar los síntomas que aparecen al descender la concentración de estrógenos en la circulación (específicamente los síntomas vasomotores) y para evitar los problemas que pueden aparecer a largo plazo por la deficiencia crónica de estrógenos (osteoporosis). Los estrógenos más utilizados en la práctica médica son: el estriol (por vía oral y vaginal), el estradiol (por vía transdérmica y oral), la estrona (por vía oral) y los estrógenos conjugados[6].

La administración de estrógenos orales produce altas concentraciones hormonales en el hígado y promueve la síntesis de proteínas por el hígado; debido a este intenso metabolismo hepático o efecto de primer paso la estrona (E1) es el estrógeno predominante en la circulación. El incremento de la estrona plasmática produce una razón de estrona a estradiol cercana a 5[7].

Los estrógenos orales más utilizados son los estrógenos conjugados equinos (EEC, Premarín) que son una mezcla de estrógenos obtenidos exclusivamente de

fuentes naturales. Contiene las sales sódicas de los ésteres sulfatados, hidrosolubles de estrona, equilina y 17-alfa-dihidroequilina, junto con cantidades menores de 17-alfa estradiol, equilenina, 17-alfa-dihidroequilenina, 17-beta dihidroequilenina, 17-beta estradiol y delta-8,9-dehidroestrona. Sus efectos farmacológicos son semejantes a los estrógenos endógenos. En los tejidos de respuesta los estrógenos entran a la célula y son transportados al interior del núcleo. Como resultado de la actividad estrogénica se presenta una síntesis específica de RNA y proteínas. Los estrógenos conjugados son solubles en agua y se absorben en el tracto gastrointestinal. El metabolismo y la inactivación tienen lugar principalmente en el hígado y su excreción se efectúa a través de los riñones[7].

Aunque los estrógenos orales son la elección de tratamiento más utilizada, hay algunas razones para considerar una vía de administración alternativa: problemas con absorción, medicamentos concomitantes, enfermedades hepáticas, náuseas y dificultad en el control del sistema vasomotor[8].

La terapia estrogénica no oral provee una concentración constante de E2 que es más potente que la E1. El E2 administrado en forma transdérmica es convertido a E1 en la sangre, pero los efectos sobre hígado son sólo secundarios. Produce una razón E1-E2 cercana a 1, la cual es similar a las mujeres en etapa reproductiva. Su administración favorece el apego, ya que no es necesaria la administración diaria[8].

El estrógeno transdérmico contiene E2 en un parche adhesivo que se aplica en una zona intacta de la piel. Este sistema terapéutico aventaja a la ruta oral, ya que la dosis diaria de E2 es liberada directa y continuamente hacia la circulación sistémica (imitando los procesos naturales de la mujer en premenopausia), por lo cual se evita el efecto de primer paso del hígado que puede reducir el aporte de estrógenos, al tiempo que no se estimulan las enzimas hepáticas, reduciendo así el riesgo de eventos adversos. El estradiol se metaboliza principalmente en el

hígado. Sus metabolitos más importantes son el estriol, la estrona y sus conjugados (glucurónidos, sulfatos); estos son mucho menos activos que el estradiol. La mayoría de los metabolitos se excretan por la orina[7].

En la actualidad existe controversia del uso de la THR en mujeres en perimenopausia y posmenopausia debido al informe del estudio Women´s Health Initiative (WHI), en el que se sostuvo que a pesar de las evidencias acumuladas por décadas, el balance de riesgos y beneficios para el uso de hormonas en mujeres en posmenopausia sanas quedaba por resolver[59]. Este estudio que estaba planeado para finalizar en 2005, terminó en julio de 2002 para las mujeres que tomaban la combinación estrógeno-progestina por el incremento en el riesgo de cáncer de mama y porque el índice global estadístico encontró que los riesgos excedían los beneficios. Debido a que el balance de riesgos y beneficios en el componente estrógeno sin progestina (ERT) era incierto, se recomendó continuar dicho brazo del estudio. Sin embargo dicho brazo del estudio finalizó en febrero pasado por el incremento en el riesgo de padecer accidente vascular cerebral. Esta publicación ha tenido un impacto muy grande en el ambiente médico y en la población general.

THR Y PESO CORPORAL

Además de aliviar los síntomas de la posmenopausia algunos investigadores han demostrado que la THR previene el incremento del peso corporal y del tejido adiposo causado por la menopausia[60-66]. Un estudio prospectivo encontró que el uso de THR en la menopausia se asociaba con menor IMC[67]. En un estudio clínico controlado la mayoría de las mujeres que perdieron peso tomaban THR, mientras que la mayoría de las mujeres que incrementaron su peso tomaban placebo[68]. Sin embargo otros estudios no confirman el efecto de la THR; se han reportado un incremento de peso con este tipo de terapia o ningún efecto sobre esta medición[69-72]. El estudio clínico controlado Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI), encontró una ganancia de peso similar en el grupo tratado durante 3 años

comparado con el placebo[9]. Datos longitudinales del estudio Massachusetts Women´s Health Study tampoco encontraron relación entre el uso de THR y ganancia de peso[73]. Los estudios del efecto de la THR sobre la distribución de la adiposidad también son contradictorios[69-72]. La inconsistencia entre estos estudios se ha atribuido al tipo o dosis de estrógenos y progestinas utilizados y a su tiempo de administración. Pese a estas inconsistencias en un estudio clínico controlado doble ciego realizado en 110 mujeres en posmenopausia se determinó que la THR por vía transdérmica disminuye el peso y masa adiposa total en mujeres en posmenopausia de una manera más pronunciada que la vía oral, después de 12 meses de tratamiento[74]. Este estudio ha servido de referencia para investigaciones posteriores enfocadas al efecto de la terapia hormonal de reemplazo por vía transdérmica sobre sustancias relacionadas directamente con el tejido adiposo como la leptina (hormona secretada por el adipocito)[75-76] y el perfil lipídico[77-78].

En un estudio previo se determinó que los niveles de IL-6 son menores en mujeres en posmenopausia bajo terapia hormonal de reemplazo comparadas con mujeres que no reciben este tipo de tratamiento y que el índice de masa corporal se relaciona directamente con los niveles de IL-6 en mujeres que no reciben tratamiento[52]. Sin embargo este estudio fue retrospectivo, transversal y no se menciona la vía, la dosis y el tiempo de administración del estrógeno administrado a las mujeres, además de que se desconoce el comportamiento del peso durante la sustitución hormonal. Por ello es importante realizar un estudio clínico controlado en el que se determine el efecto de la ERT (estrógenos únicamente sin administración de progestina) sobre el IMC y las concentraciones circulantes de IL-6 por vía oral al ser la más utilizada por la población y por vía transdérmica, la cual ha mostrado mayor efecto sobre la disminución de peso en mujeres en posmenopausia para establecer si existe una interrelación entre el IMC, la IL-6 y la sustitución estrogénica.

JUSTIFICACION

Existe inconsistencia entre los estudios realizados para determinar el efecto de la ERT sobre el peso y masa adiposa total en mujeres en perimenopausia y posmenopausia que pueden ser atribuidas a las diferentes metodologías empleadas. Sin embargo se conoce que las mujeres en posmenopausia tienen mayor peso y masa adiposa total comparadas con mujeres en premenopausia por los cambios hormonales que se presentan en esta etapa de la vida o por cambios en el estilo de vida. El incremento de peso y masa adiposa total se ha asociado a un incremento de las concentraciones circulantes de IL-6 y puede estar relacionado a un mayor riesgo de padecer enfermedades coronarias.

Se ha demostrado que los estrógenos inhiben la secreción de IL-6 en diferentes líneas celulares, sin embargo se desconoce el efecto de la ERT sobre las concentraciones circulantes de esta interleucina y su relación con el IMC en estas mujeres por lo que es importante realizar un estudio comparativo para determinar el efecto del ERT por vía oral y transdérmica sobre las concentraciones circulantes de IL-6 y el IMC para establecer si existe una interrelación entre ellos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la diferencia de la terapia estrogénica de reemplazo según la vía de administración oral o transdérmica sobre las concentraciones circulantes de IL-6 y el IMC en mujeres en posmenopausia con histerectomía y ooferectomía?

HIPÓTESIS

La ERT por vía transdérmica en mujeres en posmenopausia con histerectomía y ooferectomía disminuye en mayor grado las concentraciones circulantes de interleucina 6 y el IMC comparado con el tratamiento por vía oral.

OBJETIVOS

1. Medir las concentraciones de E2, IL-6 y el IMC antes y después de la ERT en mujeres en posmenopausia, con histerectomía y ooferectomía.

2. Comparar el efecto entre la vía transdérmica y oral sobre E2, IL-6 e IMC.

3. Establecer la relación entre IL-6 e IMC.

4. Establecer la relación entre E2 e IL-6.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio: Estudio clínico controlado.

Población y muestra:

Población de estudio: Mujeres en posmenopausia con histerectomía y ooferectomía de 45 a 60 años.

Población accesible: Mujeres que acuden a la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI de octubre de 2001 a marzo del 2002.

Criterios de selección:

- **Criterios de inclusión:**

Mujeres con histerectomía y ooferectomía de 45 a 60 años.
Con demostración bioquímica de hipoestrogenismo (E2 <20 pg/mL) e incremento de LH (>30 mUI/mL) y FSH (>40 mUI/mL).
Con IMC menor de 30.

- **Criterios de exclusión:**

Mujeres con cáncer mamario y/o patología endometrial.
Con diabetes mellitus.
Con hipertensión arterial.
Inmunocomprometidas o infectadas.
Con várices y/o estados pretrombóticos.
Con procesos inflamatorios.

- **Criterios de eliminación:**

Mujeres que presenten efectos adversos a la administración de estrógenos (Anexo 1).

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Variable independiente: Terapia estrogénica de reemplazo por vía oral y transdérmica.

Definición conceptual: Tratamiento hormonal indicado para la sustitución fisiológica de estrógenos en mujeres en posmenopausia[7].
Definición operacional:
- Administración de estrógenos por vía oral: administración de una gragea diaria (administración continua) de EEC de 0.625 mg.
- Administración de estrógenos por vía transdérmica: aplicación de parches de 50 μg de E2 lunes y jueves.

Indicadores: oral y parches
Tipo: cualitativa.
Escala de medición: cualitativa nominal.

Variables dependientes: IL-6 e IMC.

Definición conceptual de IL-6: Citocina sintetizada por los fagocitos mononucleares, las células endoteliales vasculares, los fibroblastos y los adipocitos. Sus niveles se incrementan con la edad y se correlacionan con la incapacidad funcional de las personas de edad avanzada[79].
Definición operacional: Concentración sérica de IL-6 determinada por la técnica de ELISA (método inmunoenzimático) (Anexo 2).
Tipo: cuantitativa.
Escala de medición: cuantitativa continua.

Definición conceptual de índice de masa corporal (IMC): Es un valor utilizado para determinar la presencia y el grado de obesidad por medio del peso y la talla[80].

IMC: $\frac{\text{peso (kg)}}{\text{talla (m}^2)}$

Definición operacional: Se determina el peso y la altura de las pacientes en una báscula con estadímetro.

Tipo: cuantitativa.

Escala de medición: cuantitativa continua.

Indicadores: peso, altura

Categorías: Sobrepeso IMC mayor de 25

Obesidad: IMC mayor de 27

Variables confusoras: ingesta de alimentos, actividad física

Definición conceptual de ingesta de alimentos: Hábitos de consumo de alimentos.

Definición operacional: La paciente anota los alimentos y bebidas consumidos en las últimas 24 horas (Técnica de recuerdo de 24 horas para valoración de la dieta, Anexo 3) [81].

Tipo de variables: cualitativas

Escalas de medición: cualitativa nominal

Definición conceptual de actividad física: Movimiento rítmico que eleva la frecuencia cardiaca por encima de los niveles de reposo e implica el uso coordinado de varios grupos musculares[82].

Definición operacional: Se determina la actividad física de las pacientes solicitándoles que respondan el cuestionario de actividad física (CAF) de Laval (Anexo 4), instrumento ya validado en población mexicana[82].

Indicadores: acostado, sentado, de pie o actividad ligera, trabajo manual ligero, actividades deportivas ligeras, trabajo manual moderado, actividades deportivas moderadas, trabajo manual intenso, actividades deportivas intensas.

Tipo de variable: cuantitativa

Escala de medición: cuantitativa continua

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Visita inicial:

A las pacientes que acudieron al lugar de estudio se les tomó una muestra de sangre para la determinación de LH, FSH, E2 y se les efectuó una revisión clínica.

Visita subsecuente:

A las participantes que cumplieron con los criterios de selección se les efectuó una revisión clínica que incluyó la medición del peso, talla, aplicación del cuestionario de actividad física, de recuerdo de 24 horas para valoración de la dieta y la escala de climaterio de Greene para evaluar los síntomas de la menopausia (Anexo 5) [83]. También se les tomó una muestra sanguínea para la determinación de IL-6, LH, FSH y E2.

Se determinó el peso y la altura de las pacientes en una báscula BAME modelo 425, para lo cual se les pidió a las pacientes que subieran a la báscula con ropa ligera y sin zapatos, colocando los pies en la posición central de la plataforma, con los brazos extendidos a lo largo del cuerpo (posición erecta). El registro de estas mediciones se realizó por dos observadores en los que se determinó la concordancia intra e inter-observador por medio del coeficiente de correlación intraclase. En la concordancia intra-observador se obtuvo 0.89 para un observador y 0.92 para el otro, y en la concordancia inter-observador se obtuvo un valor de 0.86, indicando una buena reproducibilidad.

La actividad física de las pacientes se valoró con el cuestionario de actividad física (CAF) de Laval.

La dieta de las participantes se valoró con la técnica de recuerdo de 24 horas en la que las pacientes anotaron los alimentos y bebidas consumidos en las últimas 24 horas.

Método de asignación al tratamiento: Se realizó una asignación consecutiva secuencial, a la primera participante se le asignó tratamiento oral, a la segunda transdérmico y así consecutivamente hasta que se completó el tamaño de la muestra.

Terapia de reemplazo:

A las participantes se les administró durante seis meses:

- E2 por vía transdérmica utilizando parches disponibles comercialmente (Ginedisc 50), con los que se obtiene una dosificación diaria de E2 de 50 μg. Los parches se recambiaban cada lunes y jueves. La aplicación se realizó en la región lumbar (una zona limpia, seca e intacta de la piel, lugar donde la piel se pliega poco por los movimientos del cuerpo y no estaba expuesto a la luz solar por ser una zona cubierta normalmente por la ropa). La zona cutánea no debía estar grasosa ni irritada. Los parches no se colocaban dos veces seguidas en el mismo lugar de la piel.

- Estrógenos por vía oral: administración de una gragea diaria de EEC de 0.625 mg.

Visitas subsecuentes:

Cada 4 semanas hasta completar 6 meses de tratamiento a las pacientes se les realizó medición del peso, talla, aplicación del cuestionario de actividad física, de recuerdo de 24 horas para valoración de la dieta, la escala de climaterio de Greene y se les evaluó la tolerancia a la terapia estrogénica, la presencia de efectos adversos, se verificó la colocación del parche de estradiol, se realizó la cuenta de grageas y parches y se les tomó una muestra de sangre para la determinación de E2.

Muestra biológica:

A las participantes se les tomó una muestra de sangre venosa entre 7:30 y 8:30 h., después de un ayuno de al menos 10 horas y con 15 minutos de reposo previo a la punción venosa. La sangre se recolectó en 2 tubos sin anticoagulante. La muestra se centrifugó a 1500 rpm durante 10 minutos, a una temperatura de 4ºC; el suero se separó y se dividió en alícuotas de 500 μl que permanecieron almacenadas a –35ºC hasta la realización de los inmunoensayos.

Las determinaciones hormonales se efectuaron en el laboratorio de la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, de acuerdo a los protocolos específicos y con las condiciones de control de calidad. La determinación de IL-6 se realizó en la Unidad de Investigación de Inmunología del Hospital de Pediatría de CMN siglo XXI. Los métodos tuvieron una precisión y exactitud adecuada, con coeficientes de variación (CV) intra e inter-ensayo menores al l0% (Tabla II).

Tabla II. Control de calidad de los ensayos bioquímicos

	Sensibilidad	Precisión	
		CV intraensayo	CV interensayo
LH	0.7 mUI/mL	5.7%	9.6%
FSH	0.1 mUI/mL	6.4%	7.5%
E2	8.0 pg/mL	4.5%	9.2%
IL-6	8.0 pg/mL	5.0%	8.6%

Técnicas de laboratorio:

Las determinaciones de FSH y LH se hicieron por inmunoanálisis enzimático automatizado por quimioluminescencia (QLA), en el equipo IMMULITE de Diagnostic Products Corporation (Los Angeles, USA), con reactivos de la misma firma comercial (Anexo 6). Las mediciones de E2 se efectuaron por radioinmunoanálisis (RIA) de fase sólida, con reactivos de los laboratorios CIS-biointernational (Gif-sur-Yvette, Francia) (Anexo 7).

La determinación de IL-6 se realizó con la técnica de ELISA (método inmunoenzimático) utilizando estuches comerciales de Immunotech (Francia).

Enmascaramiento de la medición del desenlace:

Todas las muestras fueron procesadas y analizadas por la misma QFB. La QFB estuvo cegada en las determinaciones, habiendo recibido los tubos etiquetados con un número, ignorando a quien pertenecían. En su caso, los resultados se leían en forma computarizada a través del equipo y lector de RIA, ELISA y del equipo IMMULITE.

Medición del apego al tratamiento

El apego al tratamiento se determinó:

a) Valorando la disminución de la sintomatología por hipoestrogenismo, utilizando la escala de climaterio de Greene.

b) Contando el número de parches no aplicados y grageas no tomadas.

c) Midiendo las concentraciones séricas de E2.

Se consideró como APEGO AL TRATAMIENTO cuando las participantes cumplieron con los siguientes criterios:

a) Disminución en el puntaje de la escala de climaterio de Greene.

b) Aplicación de más del 95% de los parches o administración de grageas.

c) Incremento superior a 30 pg/mL del estradiol sérico.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

A partir de la fórmula para calcular el tamaño de muestra para comparar las medias de dos grupos independientes[74]:

$$n = 2\left[\frac{(z\alpha - z\beta)\,\sigma}{\mu 1 - \mu 2}\right]^2$$

Con $z\alpha$ de 1.96, $z\beta$ de 1.28, σ de 9.05, $\mu 1$ de 24.2 y $\mu 2$ de 25.99, tenemos:

$$n = 2\left[\frac{(1.96 - 1.28)\,9.05}{24.2 - 25.99}\right]^2 = 23.64$$

Más el 20% de pérdidas **n = 28 pacientes por cada grupo**

$\mu 1$= IMC grupo con tratamiento transdérmico[74].

$\mu 2$= IMC grupo con tratamiento oral[74].

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva:

El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS versión 11.

Se determinó el tipo de distribución de las variables calculando su sesgo y curtosis por el método de momentos que señaló el incumplimiento de las premisas de normalidad, por lo que todas las comparaciones se realizaron con pruebas no paramétricas.

A cada variable se le efectuó medidas de tendencia central y de dispersión, mediana (Md) y percentiles 25 y 75 (P25, P75).

Estadística Inferencial:

Se compararon las características basales de los dos grupos de estudio mediante la prueba U de Mann-Whitney.

Para determinar si hubo diferencia antes y después de cada uno de los tratamientos sobre los niveles de las variables estudiadas se utilizó la prueba de Wilcoxon.

Para determinar si hubo diferencia entre los dos tratamientos sobre las variables de estudio se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

Para determinar si hubo diferencia durante los 6 meses del estudio en la actividad física se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis y para valorar cambio en la ingesta de alimentos la prueba de Cochran.

Para determinar si el IMC de las participantes podría haber afectado la relación entre los niveles circulantes de IL-6 y E2 se realizó un análisis de covarianza (ANCOVA).

Se realizó un análisis de correlación de Spearman para relacionar los niveles de E2 con IL-6, IMC con IL-6 e IMC con E2.

Significado estadístico

Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

CONSIDERACIONES ETICAS

El protocolo se presentó ante el Comité de Investigación del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional siglo XXI para su valoración el mes de junio del año 2001 y fue aprobado con número de registro 2001-716-0143. Además la ERT con 17 β-estradiol transdérmico y EEC se ha utilizado ampliamente como tratamiento en la mujer en posmenopausia, conociendo a nivel mundial sus beneficios. El estudio se realizó en mujeres con histerectomía y ooferectomía no requiriendo por lo tanto la administración de una progestina. Se contó con una carta de consentimiento informado (Anexo 8) y se le explicó a cada paciente el efecto del tratamiento, respetando la decisión de cada una de ellas de participar o no en la investigación. Durante la participación de las pacientes en la investigación tuvieron una estricta vigilancia médica por un endocrinólogo de la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas quien las asesoró y atendió en el momento en que se requirió.

RECURSOS

Recursos Humanos.

Los médicos, químicos e investigadores de la Unidad de Investigación de Enfermedades Endocrinas del IMSS.

Recursos Materiales.

El equipo y material de laboratorio de la misma unidad.

Recursos Financieros.

El estudio se realizó con financiamiento brindado por el Fondo de Fomento a la Investigación (FOFOI-IMSS) con número FP2001/081.

Este estudio también contó con apoyo de la subdirección de posgrado del CONACYT y del IMSS a través de becas.

RESULTADOS

Características generales

La población de estudio consistió en 55 mujeres en posmenopausia con histerectomía y ooferectomía con una mediana de edad de 52 años. En el grupo con tratamiento oral 27 mujeres completaron el estudio y en el grupo con E2 transdérmico 28 mujeres. Una paciente del grupo con tratamiento oral decidió abandonar el tratamiento por razones personales.

Al inicio del estudio no hubo diferencia entre los dos grupos con respecto a edad, peso, IMC, LH, FSH, E2 e IL-6 (Tabla III).

Tabla III. Características principales de las mujeres en posmenopausia con histerectomía y ooferectomía en condiciones basales.

	Oral n= 27	Transdérmico n= 28	p
	Md (P25-75)	Md (P25-75)	
Edad (años)	53 (48-55)	51 (47-53)	0.436
Peso (kg)	58.5 (55.0-68.0)	58.0 (56.2-69.4)	0.614
IMC (kg/m^2)	24.9 (22.9-27.0)	24.5 (23.2-28.2)	0.892
LH (mUI/mL)	30.0 (19.2-62.3)	33.0 (30.0-39.0)	0.829
FSH (mUI/mL)	73.2 (35.6-97.8)	65.0 (54.0-81.0)	0.755
E2 (pg/mL)	9.0 (9.0-9.0)	9.0 (9.0-10.0)	0.744
IL-6 (pg/mL)	79.9 (46.0-119.0)	93.3 (29.5-132.5)	0.889

Apego al tratamiento

Mediante la determinación de los valores de E2 (mayor de 30 pg/mL), el conteo de parches y grageas y la calificación de la escala de climaterio de Greene todas las mujeres incluidas en el estudio se apegaron adecuadamente a los tratamientos (Tabla IV). Al inicio del estudio no hubo diferencia significativa en la sintomatología de los dos grupos estudiados, el grupo con tratamiento transdérmico tuvo 21 puntos en la sintomatología y el grupo con tratamiento oral 23 puntos. Se puede advertir que después de 6 meses de ERT con las dos vías de administración hay una disminución significativa de todos los síntomas específicos de la menopausia.

Actividad física y tipo de dieta

Al inicio del estudio no hubo diferencia significativa en la actividad física de las participantes del grupo oral comparadas con las del grupo con tratamiento transdérmico Md (P25-P75), 2896.92 (2626.65 – 3030.3) kcal/día VS 2824.6 (2476.6 – 3074.0) kcal/día. Durante la realización del estudio las participantes no modificaron la actividad física que realizaban. En el grupo con ERT transdérmica la actividad física basal 2824.6 (2476.6 – 3074.0) kcal/día no se modificó después de 6 meses de tratamiento 2928.62 (2543.4 – 3142.8) kcal/día, p NS. En el grupo con ERT oral la actividad física basal 2896.92 (2626.65 – 3030.3) kcal/día tampoco se modificó después de 6 meses de tratamiento 3064.89 (2679.28 – 3355.36) kcal/día, p NS. El tipo de dieta de las participantes no se modificó (p NS) durante la realización del estudio. Solo fue modificado por una paciente por padecer hernia hiatal, sin embargo su peso no se modificó.

Tabla IV. Síntomas descritos en la escala de climaterio de Greene después de 6 meses de terapia de reemplazo oral y transdérmica.

Síntomas	Grupo	Basal Md (P25-P75)	ERT Md (P25-P75)	p
Ansiedad	O	5.0 (4.0-8.0)	2.0 (1.0-5.0)	<0.001
	T	6.0 (4.0-9.0)	3.0 (1.0-6.0)	<0.01
Depresión	O	4.0 (1.0-9.0)	2.0 (1.0-5.0)	<0.01
	T	4.0 (2.0-9.0)	3.0 (1.0-6.0)	0.05
Somáticos	O	7.0 (4.0-10.0)	3.0 (1.0-4.0)	<0.01
	T	6.0 (3.0-12.0)	2.0 (1.0-5.0)	<0.01
Vasomotores	O	3.0 (2.0-6.0)	1.0 (1.0-2.0)	<0.001
	T	3.0 (2.0-5.0)	0.0 (0.0-1.0)	<0.001
Sexuales	O	1.0 (1.0-2.0)	1.0(0.0-1.0)	<0.05
	T	1.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-1.0)	<0.05
Total	O	23.0 (14.0-32.0)	12.0 (7.0-15.0)	<0.01
	T	21.0 (13.0-33.0)	10.0 (5.0-14.0)	<0.01

Respuesta hormonal

Después de los 6 meses de tratamiento en el grupo con E2 transdérmico no se observó una diferencia en el peso e IMC, en el grupo con tratamiento oral se observó un incremento de dichas variables (Tabla V). Sin embargo no hubo diferencia significativa del IMC entre el grupo oral y el transdérmico después de 6 meses de ERT (Figura 1).

Tabla V. Peso e IMC basales y después de 6 meses de terapia de reemplazo oral y transdérmica.

	Grupo	Basal Md (P25-P75)	ERT Md (P25-P75)	Cambio relativo (%)	p
Peso	O	58.5 (55.0-68.0)	62.6 (57.8-67.3)	7.0	<0.05
(kg)	T	58.0 (56.2-69.4)	58.2 (53.5-68.2)	0.3	NS
IMC	O	24.9 (22.9-27.0)	25.6 (24.9-27.9)	2.8	<0.01
(kg/m^2)	T	24.5 (23.2-28.2)	24.6 (23.4-28.3)	0.4	NS

NS: No hubo diferencia significativa

Los valores de p son de la prueba de Wilcoxon, comparados con los basales

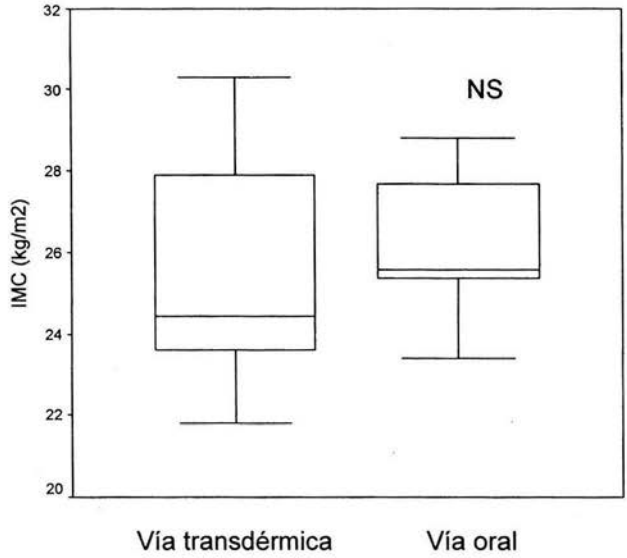


Figura 1. IMC de las participantes después de 6 meses de ERT.

Los valores de LH y FSH disminuyeron significativamente en los dos grupos y los valores de E2 se incrementaron (Tabla VI). No hubo diferencia significativa de LH y FSH entre el grupo oral y el transdérmico después de 6 meses de ERT, sin embargo hubo una diferencia significativa ($p<0.05$) de los valores de E2 entre el grupo oral y el transdérmico después de 6 meses de ERT. Los valores de E2 en el grupo con ERT oral son mayores a los valores del grupo con ERT transdérmica (Figura 2).

Tabla VI. Concentraciones de LH, FSH, E2 e IL-6 antes y después de 6 meses de reemplazo oral y transdérmico.

	Grupo	Basal Md (P25-P75)	ERT Md (P25-P75)	CR(%)	p
LH	O	30.0 (19.2-62.3)	21.9 (12.9-42.3)	-27.0	<0.001
(mUI/mL)	T	33.0 (30.0-39.0)	17.0 (8.1-29.0)	-48.5	<0.001
FSH	O	73.2 (35.6-97.8)	46.3 (26.8-59.0)	-36.7	<0.001
(mUI/mL)	T	65.0 (54.0-81.0)	34.0 (27.0-46.0)	–47.7	<0.001
Estradiol	O	9.0 (9.0-9.0)	52.0 (48.4-117)*	477.0	<0.001
(pg/mL)	T	9.0 (9.0-10.0)	45.0 (31.0-53.0)*	400.0	<0.001
IL-6	O	79.9 (46.0-119.0)	34.5 (22.0-41.5)	-56.8	<0.01
(pg/mL)	T	93.3 (29.5-132.5)	15.0 (1.0-63.0)	-83.9	<0.01

CR: Cambio relativo

Los valores de p son de la prueba de Wilcoxon, comparados con los basales

* $p<0.05$, prueba U de Mann Whitney, comparación entre los dos grupos

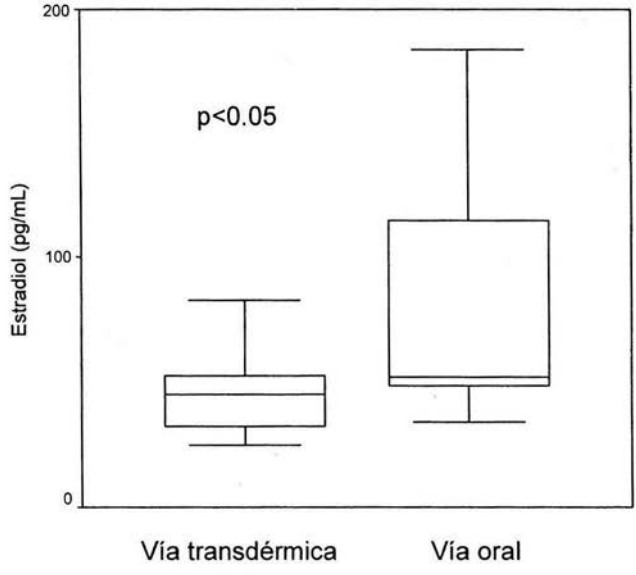


Figura 2. Concentraciones de estradiol después de 6 meses de ERT.

Se observó una disminución de los valores de IL-6 en los dos grupos, sin embargo fue mayor la disminución en el grupo con tratamiento transdérmico (83.9%) que en el grupo con tratamiento oral (56.8%) (Tabla VI). No hubo diferencia significativa de IL-6 entre el grupo oral y el transdérmico después de 6 meses de ERT (Figura 3).

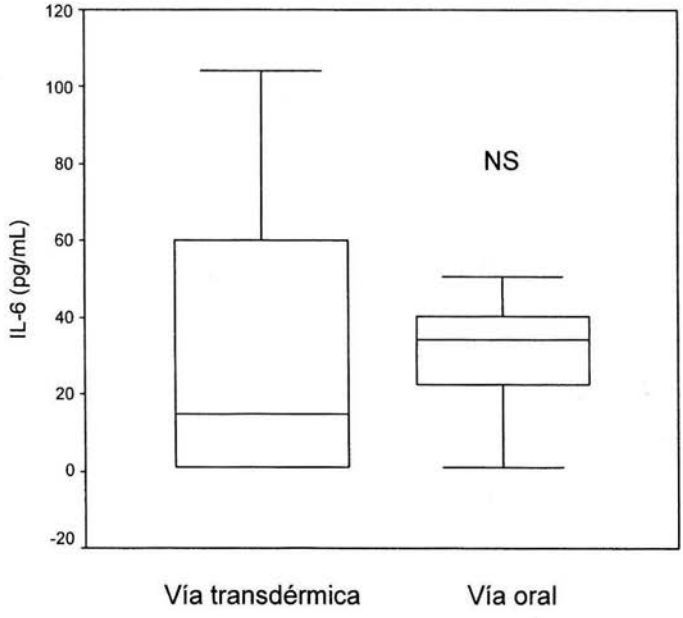


Figura 3. Concentraciones de IL-6 después de 6 meses de ERT.

Se realizó ANCOVA y después de realizar el ajuste a IMC se observó que persistía la relación entre las concentraciones circulantes de IL-6 y E2. Se encontró que en las participantes con IMC<25 y en las participantes con IMC>25 había una disminución de IL-6 con la ERT (Figura 4). En las participantes con IMC<25 la IL-6 disminuyó 58.8% y en las participantes con IMC>25 disminuyó 46.5%.

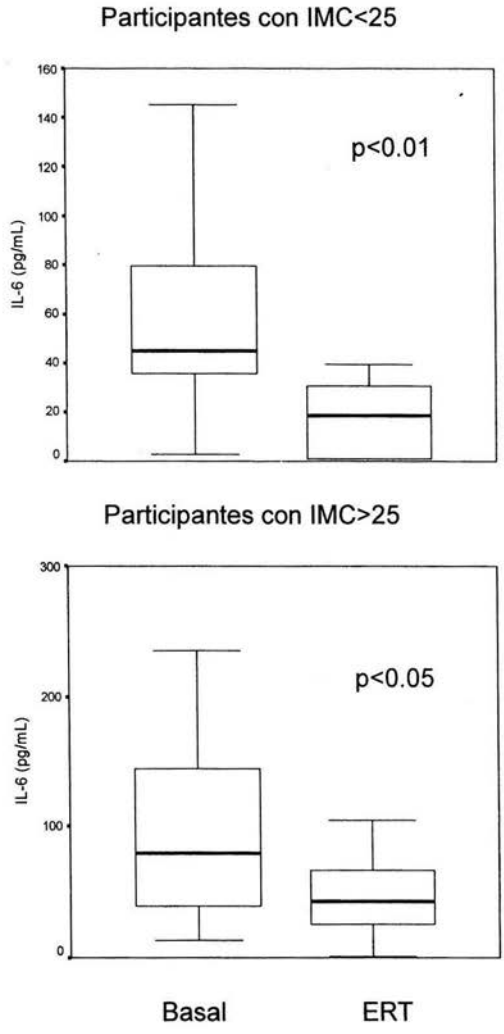


Figura 4. Concentraciones circulantes de IL-6 después de 6 meses de ERT en participantes con IMC<25 y en participantes con IMC>25.

Las concentraciones circulantes de IL-6 correlacionaron negativamente con los valores de E2. En el grupo con tratamiento transdérmico se encontró una rho de -0.43 con una $p<0.05$, en el grupo con tratamiento oral se encontró una rho de –0.77 con una $p<0.001$ y con los valores de todas las participantes del estudio se obtuvo una rho de –0.77 con una $p<0.001$ (Figura 5).

Las concentraciones circulantes de IL-6 correlacionaron positivamente con los valores de IMC. En el grupo con tratamiento transdérmico se encontró una rho de 0.404 con una $p<0.05$, en el grupo con tratamiento oral se encontró una rho de 0.104 con una p no significativa y con los valores de todas las participantes del estudio se obtuvo una rho de 0.337 con una $p<0.05$ (Figura 6).

Las concentraciones circulantes de IL-6 correlacionaron positivamente con los valores de IMC (rho=0.52, $p<0.01$) en las mujeres en la etapa basal. Dicha correlación se mantuvo en las mujeres con ERT (rho=0.43, $p<0.05$, Figura 7).

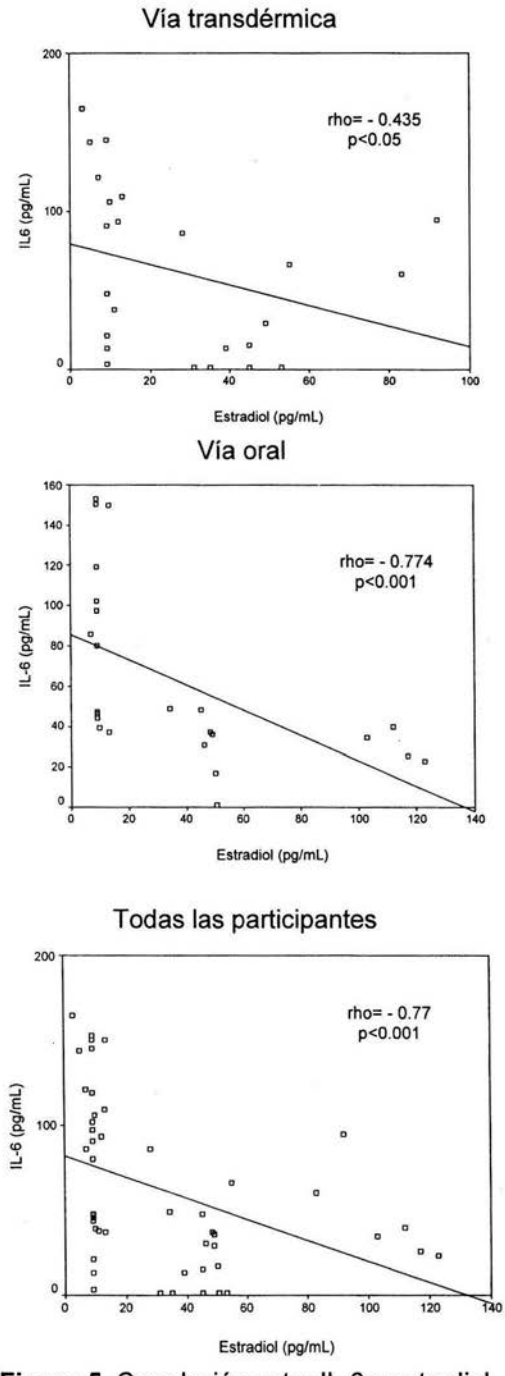
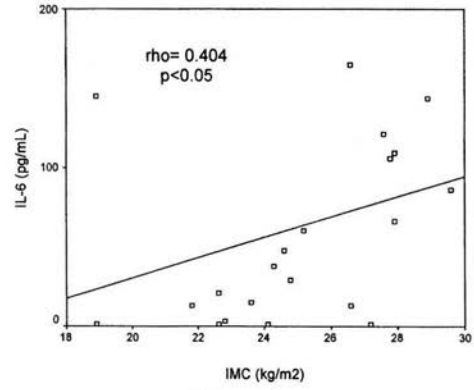
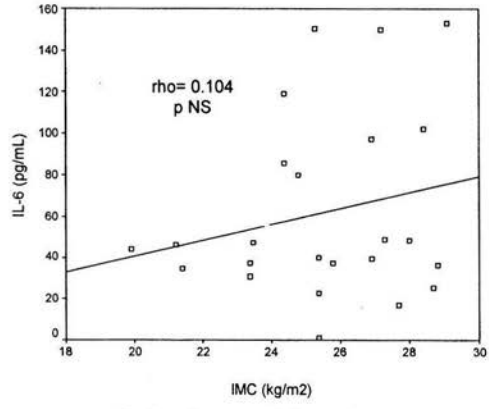


Figura 5. Correlación entre IL-6 y estradiol.

Vía transdérmica



Vía oral



Todas las participantes

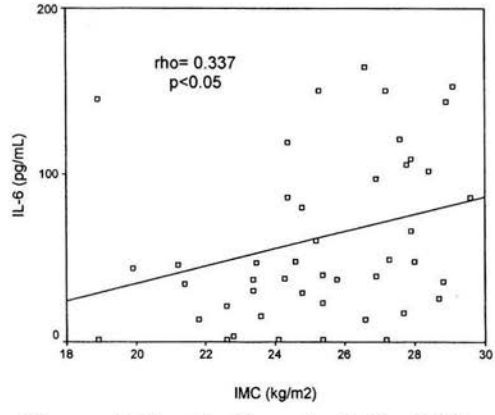
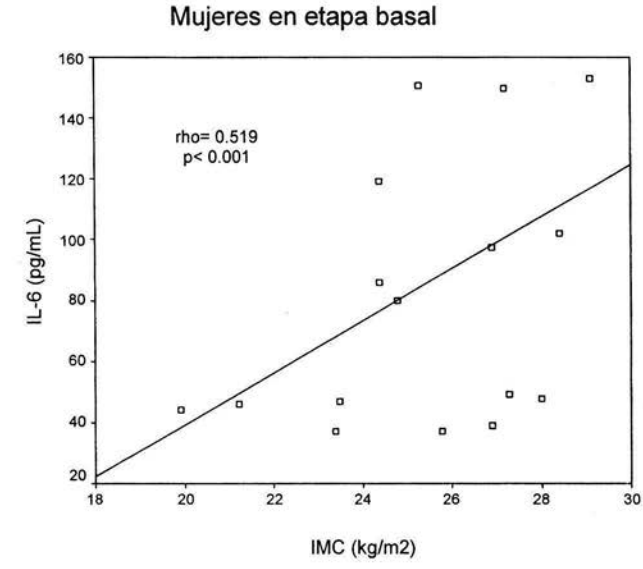


Figura 6. Correlación entre IL-6 e IMC.



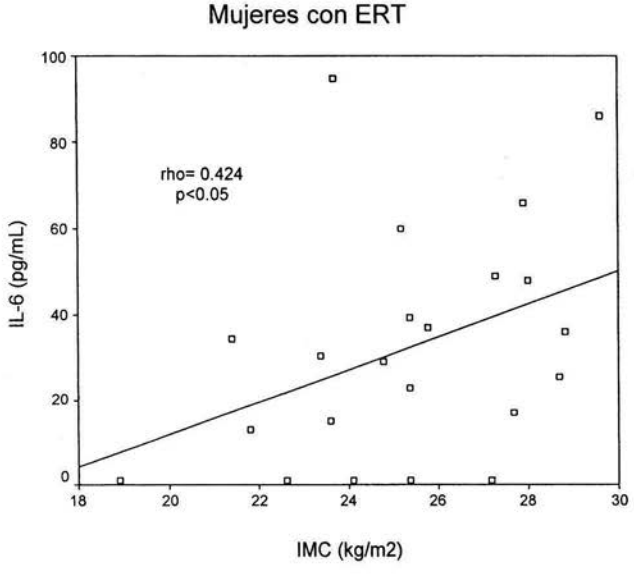


Figura 7. Correlación entre IL-6 e IMC.

DISCUSION

La menopausia se ha asociado a cambios en el peso corporal debido a la disminución de la secreción de hormonas ováricas y al envejecimiento[14-20]. Diversas investigaciones clínicas han confirmado un incremento de peso e IMC. La ganancia de peso se ha relacionado a un incremento de la adiposidad, especialmente en la región abdominal[9-13]. Se ha demostrado que los estrógenos pueden jugar un papel en el metabolismo del tejido adiposo y que pueden ejercer efectos metabólicos diferentes que son dependientes de la ruta de administración[84].

En el presente trabajo se encontró que la ERT oral y transdérmica no modificaba el peso ni el IMC. Sin embargo las participantes del grupo con tratamiento oral tuvieron tendencia a incrementar dichas mediciones. Los mecanismos responsables de los cambios en la composición corporal ocasionados por las diferentes rutas de administración no se conocen con exactitud, pero pueden surgir de consecuencias biológicas a largo plazo en la supresión crónica de la oxidación de lípidos. Este planteamiento se confirma con los resultados publicados por O´Sullivan y col.[84] quienes en un estudio clínico controlado de 24 semanas estudiaron el efecto de la administración de estrógenos por vía oral y transdérmica sobre la oxidación de sustratos y la composición corporal en mujeres en posmenopausia. No observaron un cambio del peso con los 2 tratamientos en el periodo de observación. Sin embargo se observaron diferentes efectos sobre la adiposidad. La terapia oral a diferencia de la transdérmica incrementó la adiposidad 1.2 $\pm$ 0.5 kg ($p<0.05$) equivalente a 4.9 $\pm$ 1.6%. Los análisis de cambios regionales revelaron que la adiposidad central se incrementó 3.1% durante la terapia oral, a diferencia de la transdérmica con la que tuvo una disminución del 1% (NS). La terapia oral ocasionó una supresión de la oxidación lipídica posprandial y un incremento recíproco de oxidación de carbohidratos. Se determinó que la oxidación de grasas disminuyó 900 mg después del alimento, que si se extrapola a 3 alimentos diarios equivale a una reducción de oxidación de

grasas de 2.7 g/día. A través de un periodo de 6 meses, representa una ganancia acumulada de ~500 g de grasa.

El incremento de peso inducido por la terapia oral contrasta a estudios donde mujeres con THR tienen menor peso e índice de masa corporal que las no usuarias y esta diferencia se ha atribuido al efecto de la THR sobre el tejido adiposo. Kristensen y col.[85] encontraron que la THR con estrógenos orales y progestina y la ERT con estradiol oral atenuaban el incremento de adiposidad en un 60% en mujeres en posmenopausia. Similar a lo encontrado por Haarbo[60] y Gambacciani[62] donde la cantidad de tejido adiposo se midió con absorciometría dual de rayos X (DEXA). Por otra parte, Aloia y col. [86] demostraron que la THR no prevenía el incremento de la adiposidad. La controversia en estos estudios se puede relacionar a los diferentes métodos usados para medir el tejido adiposo, a diferencias en el tipo y dosis de THR, a la duración del periodo de observación y al sesgo de selección inherente a diseños no prospectivos, no aleatorizados, en los que las mujeres usuarias son diferentes a las no usuarias con respecto a factores sociodemográficos y a factores relacionados al estilo de vida (hábitos higiénicos, dietéticos, estado socioeconómico, nivel cultural).

Los cambios en la composición corporal que se presentan en la menopausia pueden incrementar el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y la THR puede modificarlo. La THR se había asociado a un riesgo reducido de eventos cardiovasculares en estudios observacionales en mujeres en posmenopausia sanas[87-90] Sin embargo, algunos estudios clínicos, han descrito una incidencia incrementada de eventos cardiovasculares al inicio de la THR[91-92]. En el estudio Women´s Health Initiative (WHI) se demostró que la administración de la combinación estrógeno-progestina al igual que la de los estrógenos no prevenía las enfermedades coronarias. Con la combinación estrógeno-progestina se estimó un incremento de 29% de enfermedad cardiovascular, con 37 casos comparadas con el grupo placebo que tuvo 30 casos por 10,000 años persona[59].

Las razones de la incidencia incrementada de eventos cardiovasculares en mujeres en posmenopausia con THR no son claras; se ha sugerido que los efectos protrombóticos y proinflamatorios de los estrógenos pueden tener un papel de importancia.

Los estrógenos pueden iniciar o agravar la inflamación, la cual puede contribuir a la progresión de ateroesclerosis[93], ya que las lesiones de ateroesclerosis representan un proceso de inflamación crónica en la arteria que no se explica simplemente por la acumulación de lípidos[94]. La ateroesclerosis es el producto de una disfunción endotelial ocasionada por niveles elevados de LDL, radicales libres, hipertensión, diabetes mellitus, alteraciones genéticas, concentraciones plasmáticas elevadas de homocisteína, microorganismos infecciosos y/o una combinación de estos y otros factores. La disfunción endotelial produce una respuesta compensatoria que altera las propiedades homeostáticas del endotelio: incrementa la adhesión de leucocitos y plaquetas al endotelio y la permeabilidad del mismo. La respuesta inflamatoria es mediada por monocitos, macrófagos y linfocitos T y si no neutraliza o remueve efectivamente a los agentes que ocasionan el daño puede continuar indefinidamente provocando la migración de macrófagos y linfocitos de la sangre a la lesión. La activación de estas células ocasiona la liberación de enzimas hidrolíticas, citocinas (IL-6), quimiocinas y factores de crecimiento que pueden inducir un daño mayor y ocasionar necrosis focal alterando el flujo de la sangre[94].

Estudios observacionales y clínicos aleatorizados han demostrado que la terapia estrogénica con y sin progestinas incrementa las concentraciones séricas de PCR que es un marcador de inflamación y factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares en mujeres en posmenopausia sanas[40]. Sin embargo la relación de otros marcadores como la IL-6 y la ERT no se ha definido completamente.

En el presente estudio los niveles de IL-6 disminuyeron significativamente con la ERT por vía transdérmica y oral, sugiriendo que los estrógenos pueden modular la

secreción de esta citocina. Se ha demostrado en numerosos estudios in vitro que los estrógenos inhiben la secreción de esta citocina en cultivos de tejido, osteoblastos, monocitos y macrófagos al inhibir al promotor de la IL-6 por un efecto indirecto mediado por el receptor de estrógenos[53-57]. Sin embargo los estudios del efecto de la ERT sobre la IL-6 son inconsistentes.

Los resultados obtenidos con la terapia por vía oral concuerdan con los de Scheidt-Nave y col.[95] quienes al analizar el Estudio Prospectivo Europeo de Osteoporosis (EPOS) realizado en Alemania en cohortes desde el nacimiento durante 1910-40 y con una edad de 51 a 82 años en los participantes al momento del estudio, indicaron que las 21 mujeres que usaban THR tenían concentraciones más bajas de IL-6 comparadas con las 116 no usuarias ($p<0.001$). La diferencia permaneció después del ajuste por edad. Similarmente Straub y col.[52] en un estudio retrospectivo realizado en individuos que participaron en la cohorte de sobrevida MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease, Augsburg) encontraron que las concentraciones circulantes de IL-6 eran menores en mujeres con THR comparadas con mujeres sin THR y que esta diferencia era independiente de la edad, de terapia antihipertensiva, de la presión arterial y de los hábitos de tabaquismo. También Silvestri y col.[96] en un estudio clínico antes-después en 389 mujeres en posmenopausia con riesgo incrementado de enfermedades cardiovasculares observaron una disminución significativa de las concentraciones de IL-6 en un 12% después de 3 meses con tratamiento de estrógenos conjugados (EEC 0.625 mg) y medroxiprogesterona (MPA 2.5 mg) y una disminución del 14% después de 6 meses de tratamiento. De acuerdo con esta información Pradhan y col.[46] en un diseño de casos y controles del estudio WHI, para conocer si las concentraciones de IL-6 y PCR predecían eventos coronarios informaron que el uso de THR se asocia con una disminución de IL-6 y que las concentraciones de esta citocina son mayores en mujeres que desarrollan infarto al miocardio.

Sin embargo hay diversos estudios que no encontraron diferencia en las concentraciones de IL-6 con la THR. Zanger y col.[97] realizaron un estudio aleatorizado doble ciego en 10 mujeres de 66 años de edad en promedio con enfermedad arterial coronaria (EAC) documentada angiográficamente quienes mantuvieron durante todo el estudio el manejo médico de la EAC y observaron que después de un mes de THR con EEC 0.625 mg combinados con MPA de 2.5 mg diarios había un ligero incremento de IL-6 (3.04 $\pm$ 1.47 vs 4.33 $\pm$ 4.78 pg/mL, p= 0.283). Walsh y col.[98] en un estudio clínico controlado realizado en 6 meses con 39 mujeres de 59 años de edad en promedio observaron que la THR con EEC de 0.625 mg y MPA de 2.5 mg diarios incrementaba las concentraciones séricas de IL-6 en un 7% de manera no significativa. Kohl y col.[99] en un estudio clínico controlado de 6 semanas en 28 mujeres con una edad promedio de 57 años no encontraron modificación de las concentraciones de IL-6 con EEC de 0.625 mg. Cantatore y col.[100] en un estudio clínico controlado de 6 meses con 40 mujeres a la que se les administró estradiol natural (0.05mg/día) o estradiol natural (0.05mg/día) + MPA (10 mg/día) no observaron variación en las concentraciones de IL-6.

Hay estudios que inclusive informan que la IL-6 se incrementa con la THR. Herrington y col. [101] en un estudio clínico controlado de 6 semanas con 35 mujeres de 50 a 72 años a las que se les administró EEC (0.625 mg/día) encontraron que la terapia incrementaba la concentración de IL-6 en un 48% ($p<0.001$) y que este incremento era mayor en mujeres obesas comparadas con las delgadas.

La mayoría de los estudios realizados han sido en mujeres con menopausia natural sin histerectomía, por lo que ha habido la necesidad de administrar una progestina. Se sabe que el efecto de la THR depende de la ruta de administración y de la administración de una progestina. Aunque se han realizado pocos estudios para conocer el efecto directo de las progestinas de la THR, Wakatsuki y col.[102] en un estudio clínico controlado de 3 meses en 45 mujeres de 52 años de edad en promedio aleatorizadas para recibir ya sea EEC 0.625 mg, EEC (0.625 mg) + MPA

(2.5 mg diarios) o EEC (0.625 mg) + MPA (5.0 mg diarios) no demostraron un cambio en los niveles de IL-6 con EEC y dosis de progestina incrementadas. Cabe mencionar que el análisis de los efectos de las progestinas es complicado por diferencias en el tipo de progestina, la dosis, y el uso de regímenes continuos o secuenciales

A diferencia de la vía oral no se conocen bien los efectos cardiovasculares de la THR no oral. El estudio Papworth fue un estudio clínico controlado para conocer el efecto de la THR transdérmica sobre angina y muerte cardiovascular y encontraron 53 eventos en el grupo con tratamiento hormonal y 37 en el grupo control, con un RR de 1.49 (IC 95% 0.93-2.36)[103]. Sin embargo se ha observado que los estrógenos transdérmicos tienen poco o ningún efecto sobre los marcadores de inflamación al ser el estradiol transferido directamente a la circulación sistémica que conlleva a una inducción mínima de enzimas hepáticas, minimizando posibles consecuencias adversas. En un estudio previo informamos que la ERT por vía transdérmica disminuye las concentraciones circulantes de IL-6, sin embargo este estudio fue antes después sin grupo de comparación[104].

La población del presente estudio difiere de la de la mayoría de los demás estudios por ser mujeres en posmenopausia con histerectomía y no padecer enfermedad arterial coronaria, además de ser más jóvenes, tener menor tiempo de evolución de la menopausia y menor IMC. La formulación de la ERT empleada es diferente a la de varios estudios por no utilizar una progestina. No obstante Zegura y col.[105] al realizar el primer estudio clínico controlado para comparar los efectos de la ERT oral y transdérmica sobre marcadores de inflamación, coagulación y fibrinolisis en mujeres en posmenopausia después de 6 semanas de histerectomía con ooferectomía bilateral, encontraron que ninguno de los dos tipos de terapia tenían efecto sobre la concentración de IL-6 ni en el IMC. Cabe mencionar que la cirugía por sí misma puede influir en los marcadores de inflamación, por lo que el tiempo de la realización de la cirugía puede ser un factor en las diferencias con respecto a este estudio. En un estudio se determinó la influencia de la

histerectomía sobre la respuesta inmune sistémica y se observó un pico máximo de IL-6 a las 2 horas post-operatorias y permaneció significativamente elevada durante las 36 horas post-operatorias[106].

Un factor a considerar del presente estudio es los 6 meses de duración del tratamiento; sin embargo es en este intervalo de tiempo en el que se presentan con mayor frecuencia los eventos cardiovasculares en las mujeres que reciben ERT, además de que se había observado previamente que desde los 3 meses de ERT se presenta disminución de la concentración de IL-6[104].

Por otra parte, se ha demostrado que la obesidad puede estar asociada fuertemente con la inflamación subclínica y es un determinante importante del riesgo de enfermedades cardiovasculares en mujeres. La producción de citocinas mediada por el tejido adiposo visceral y subcutáneo es un mecanismo para la elevación sistémica de IL-6, ya que aproximadamente el 25% de esta citocina se origina en este tipo de tejido y se ha demostrado que esto puede modificar el metabolismo de lípidos y el peso corporal[50].

En este estudio se demostró una correlación positiva entre el IMC y los niveles de IL-6, resultados análogos a los de Straub[52] y Pradhan[46]. Sin embargo a diferencia del estudio de Straub la correlación se mantuvo aún después de la ERT.

La disminución de IL-6 observada durante la ERT puede reflejar una producción disminuida de esta citocina en los tejidos y sugiere que este tratamiento no necesariamente estimula una respuesta inflamatoria sistémica. Sin embargo se desconoce si este efecto persistirá o cambiará a través del tiempo y si estos cambios en niveles circulantes reflejan la actividad biológica en la pared endotelial. Falta establecer si al modificar las concentraciones circulantes de este marcador de inflamación se influirá en los eventos clínicos.

CONCLUSIÓN

Las mujeres en posmenopausia tienen mayor peso y masa adiposa total comparadas con mujeres en premenopausia por los cambios hormonales o por la modificación del estilo de vida. El incremento de peso y masa adiposa total se asocia a un incremento de las concentraciones circulantes de IL-6. Estas modificaciones pueden incrementar el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y la ERT puede modificarlo.

Se realizó un estudio comparativo para determinar el efecto de la ERT por vía oral y transdérmica sobre las concentraciones circulantes de IL-6 y el IMC para establecer si existe una interrelación entre ellos.

Se encontró que en mujeres en posmenopausia con histerectomía:

La ERT por vía oral y transdérmica disminuye las concentraciones de IL-6. La disminución en el grupo con tratamiento transdérmico fue mayor (83.9%) que en el grupo con tratamiento oral (56.8%). Sin embargo no hubo diferencia significativa en el análisis inter-grupal después de 6 meses de ERT.

La ERT por vía oral y transdérmica no modifica el peso ni el IMC, aunque con la terapia oral se presentó una tendencia a incrementar dichas variables.

Las concentraciones de IL-6 tienen una correlación negativa con los valores de E2 al ser los estrógenos inhibidores de la secreción de IL-6.

Los niveles de IL-6 tienen una correlación positiva con el IMC, ya que además de ser producida por células inmunes esta citocina también es secretada por el tejido adiposo.

Con la ERT por vía oral se alcanzaron mayores concentraciones circulantes de E2 que en la vía transdérmica.

La disminución de IL-6 durante la ERT no se afectó por el IMC de las participantes. Este decremento puede reflejar una producción disminuida de esta citocina en los tejidos y sugiere que este tratamiento no necesariamente estimula una respuesta inflamatoria sistémica.

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Envejecimiento en las Américas. Proyecciones para el siglo XXI. Washington: OPS/OMS 1999.

2. Organización Mundial de la Salud, Investigaciones sobre la menopausia en los años noventa, Serie de informes técnicos 866, Ginebra 1996.

3. Consejo Nacional de Población: Envejecimiento demográfico de México: Retos y Perspectivas. México: Talleres gráficos de México, 1999:17-22.

4. XII Censo General de Población y Vivienda 2000. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática.

5. Greenspan FS. Endocrinología básica y clínica. 2ª ed. México: Editorial El Manual Moderno, 1993: 512-5.

6. Zárate A, MacGregor C. Menopausia y cerebro. México: Editorial Trillas, 1997: 13-15, 64, 196-7.

7. Yen SC, Jaffe RB, Barbieri RL. Reproductive Endocrinology, physiology, pathophysiology and clinical management. 4th ed. USA: WB Saunders Company, 1999: 301-13.

8. Lobo RA. Treatment of the postmenopausal women. Basic and clinical aspects. 2nd ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins 1999: 1-8.

9. The Writting Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. JAMA 1995; 273: 199-208.

10. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B. Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 414-7.

11. Wing R, Matthews K, Kuller L. Weight gain at the time of menopause. Arch Intern Med 1990; 151: 97-103.

12. Young CM, Blondin J, Tensuan R. Body composition studies of "older" women, thirty to seventy years of age. Ann N Y Acad Sci 1963; 110: 589-607.

13. Ley C, Less B, Stevenson J. Sex-and menopause-associated changes in body fat distribution. Am J Clin Nutr 1992; 55: 950-4.

14. Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meihan EN, Plantinga PL. Weight gain at the time of menopause. Ann Intern Med 1991; 151: 97-102.

15. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Menopause and the risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1987; 316: 1105-10.

16. Crawford SL, Casey VA, Avis NE, McKinlay SM. A longitudinal study of weight and the menopause transition: results from the Massachusetts women´s health study. Menopause 2000; 7: 96-104.

17. Notelovitz M. Exercise and health maintenance in menopausal women. Ann N Y Acad Sci 1990; 592: 204-20.

18. Blair J, Kohl HW, Paffenbarger RS. Physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy men and women. JAMA 1986; 262: 2395-8.

19. Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. JAMA 1995: 273: 456-65.

20. Carranza LS. Atención integral del climaterio. México: McGraw-Hill Interamericana, 1997: 37-63.

21. Witteman JC, Grobee DE, Kok FJ. Incresed risk of atherosclerosis in women after the menopause. Br Med J 1984; 298: 642-4.

22. Kanell WB, Hjortland MC, Mc Nemara PM. Gordon T. Menopause and risk of heart disease: the Framingham Study. Ann Intern Med 1976; 85: 447-52.

23. van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, Eijkemans JC, Banga JD. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. Lancet 1996; 347: 714-8.

24. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, Colditz GA, Johnson M, Manson JE. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. Arch Intern Med 1999; 159: 1061-6.

25. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. Nature 2000; 404: 635-43.

26. Papanicolaou DA, Wilde RA, Manolagas SC, Chrousos GP. The patophysiologic roles of interleukin 6 in human disease.Ann Intern Med 1998; 128: 127-37.

27. Manolagas SC, Bellido T, Jilka RL. New insights into the cellular, biochemical, and molecular basis of postmenopausal and senile osteoporosis: roles of IL-6 and gp 130. Int J Immunopharmacol 1995; 17: 109-16.

28. Girasole G, Jilka RL, Passeri G. 17 beta-estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblast in vitro: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. J Clin Invest 1992; 89: 883-91.

29. Ikeda U, Ikeda M, Seino Y, Takahashi M, Kano S. Interleukin 6 gene transcripts are expressed in atherosclerotic lesions of genetically hiperlipidemic rabbits. Atherosclerosis 1992; 92: 213-8.

30. Loppnow H, Libby P. Functional significance of human vascular smooth muscle cell-derived interleukin 1 in paracrine and autocrine regulation pathways. Exp Cell Res 1992; 198: 283-90.

31. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. Circulation 1996; 94: 874-7.

32. Mendall MA, Patel P, Asante M. Relation of serum citokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. Heart 1997; 78: 273-7.

33. MacGowan GA, Mann DL, Kormos RL, Feldman AM, Murali S. Circulating interleukin-6 in severe heart failure. Am J Cardiol 1997; 79: 1128-31.

34. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 391-8.

35. Bauer J, StraussS, Schreiter-Gasser U, Ganter U, Schelegel P. Interleukin 6 and alpha 2 macroglobulin indicate an acute-phase state in Alzheimer disease cortices. Brain Res 1993; 629: 245-52.

36. Girault I, Lerebours F, Tozlu S, Spyuratos F, Tubiana-Hulin M, Lidereau R. Real-time reverse transcription PCR assay of CYP19 expression: application to a well-defined series of post-menopausal breast carcinomas. J Steroid Biochem Mol Biol 2002; 82: 323-32.

37. Jiang XP, Yang DC, Elliott RL, Head JF. Reduction in serum IL-6 after vaccination of breast cancer patients with tumour-associated antigens is related to estrogen receptor status. Cytokine 2000; 12: 458-65.

38. Taubes G. Cardiovascular disease: does inflammation cut to the heart of the matter? Science 2002; 296: 242-5.

39. Ridker P, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-rective protein, fibrinogen, homocysteine, lipoproten (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral artery disease: JAMA 2001; 285: 2481-2507.

40. Davison S, Davis SR. New markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2470-8.

41. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?. Atherosclerosis 2000; 148: 209-14.

42. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000; 342: 836-43.

43. Volpato S, Guralnik JM, Ferruci L, Balfour J, Chaves P, Fried LP, Harris TB. Cardiovascular disease, inetrelukin-6, and risk of mortality in older women. The Women´s Health and Ageing Study. Circulation 2001; 103: 947-53.

44. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6 and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 2001; 286: 327-34.

45. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. Am J Cardiol 2002; 89: 1117-9.

46. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CD, Rifai N. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease. JAMA 2002; 288: 980-7.

47. Mijatovic V, van der Mooren MJ, Stehouwwer CD, Netelenbos JC, Kenemans P. Postmenopausal hormone replacement, risk estimators for coronary artery disease and cardiovascular protection. Gynecol Endocrinol 1999; 13: 130-44.

48. Cioffi M, Esposito K, Vietri M, Gazzerro P, D´Auria A, Ardovino I.Cytokine pattern in postmenopause. Maturitas 2002; 41: 187-92.

49. Cantatore F, Loverro G, Ingrosso A, Lacanna R, Sassanelli E, Selvaggi L. Effect of oestrogen replacement on bone metabolism and cytokines in surgical menopause. Clin Rheunatol 1995; 14: 157-60.

50. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin 6, but not tumor necrosis factor-α, in vivo. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 4196-200.

51. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1313-6.

52. Straub RH, Hense HW, Andus T, Scholmerich J, Riegger GA, Schunkert H. Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and

body mass index in postmenopausal women: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1340-4.

53. Rogers A, Eastell R. Effects of estrogen therapy of postmenopausal women on cytokines measured in peripheral blood. J Bone Miner Res 1998; 13: 1577-86.

54. Pratelli L, Cenni E, Garnchi D, Tarabusi C, Ciappetti G, Pizzoferrato A. Cytokines of bone turnover in postmenopause and old age. Minerva Med 1999; 90; 101-9.

55. Stein B, Yang MX. Repression of the interleukin-6 promoter by estrogen receptor is mediated by NF-kappa B and C/EBP beta. Mol and Cell Biol 1995; 15: 4971-9.

56. Ray A, Prefontaine KE, Ray P. Down-modulation of ineterleukin-6 gene expression by 17 b-estradiol in the abscence of high affinity DNA binding by the estrogen receptor. J Biol Chem 1994; 269: 12940-6.

57. Pottratz ST, Bellido T, Mocharla H, Crabb D, Manolagas SC. 17 b-estradiol inhibits expression of human interleukin-6 promoter-reporter constructs by a receptor-dependent mechanism. J Clin Invest 1994; 93: 944-50.

58. Girasole G, Pedrazzoni M, Giuliani N, Passeri G, Passeri M. Increased serum soluble interleukin-6 receptor levels are induced by ovariectomy, prevented by estrogen replacement and reversed by alendronate administration. J Bone Miner Res 1995; 10: 160-6.

59. Writing Group for the Women´s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women´s Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-33.

60. Haarbo J, Marslew U, Gorfredsen A, Christiansen. Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. Metabolism 1991; 40: 1323-6.

61. Espeland MA, Stefanick ML, Kritz-Silverstein D, Fineberg E, Maclawiw MA, Grrendale GA. Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. J Clin Endocinol Metab 1997; 82: 1549-56.

62. Gambacciani M, Ciaponi M, Piaggesi L, De Simone A, Orlandi R, Genazzani AR. Body weigth, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 414-7.

63. Sayegh RA, Wurtman J, Deitch A, Chelmow D. Impact of hormone replacement therapy on the body mass and fat composition of menopausal women: a cross-sectional study. Menpause 1999; 6: 312-5.

64. Di Carlo C, Tommaselli GA, Pisano G, Nasti A, Rossi V, Palomba S. Serum leptin levels in postmenopausal women: effects of transdermal hormone replacement therapy. Menopause 2000; 7: 36-41.

65. Kritz SD, Barret-Connor E. Long term postmenopausal women hormone use, obesity, and fat distribution in older women. JAMA 1996; 275: 46-9.

66. Troisi RJ, Wolf AM, Mason JE, Klinger KM, Colditz GA. Relation of body fat distribution to reproductive factors in pre- and postmenopausal women. Obes Res 1995; 3: 143-51.

67. Stampfer MJ, Willet WC, Colditz GA, Rossner B, Speizer FE, Hennekens C. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. N Engl J Med 1985; 313: 1044-9.

68. Hart DM, Lindsay R, Purdie D. Vascular complications of long-term oestrogen therapy. Front Horm Res 1997; 5: 174-91.

69. Reubinoff BE, Wurtman J, Rojansky N, Adler D, Stein P, Schenker JG. Effects of hormone replacement therapy on weight, body composition, fat disitribution, and food intake in early postmenopausal women: a prospective study. Fertil Steril 1995; 64: 963-8.

70. Nachtigall LE, Natchigall RH, Beckman EM. Estrogen replacement therapy. II. A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. Obstet Gynecol 1979; 54: 74-9.

71. Jensen J, Christiansen C, Rodbro P. Estrogen-progestogen replacement therapy changes body composition in early postmenopausal women. Maturitas 1986; 8: 209-16.

72. Utia WH. Effect of postmenomausal estrogen therapy on diastolic blood pressure and body weight. Maturitas 1978; 1: 3-8.

73. Crawford SL, Casey VA, Avis NE, McKinlay SM. A longitudinal study of weight and the menopause transition: results from the Massachusetts women´s health study. Menopause 2000; 7: 96-104.

74. Hassager C, Christiansen C. Estrogen/gestagen therapy changes soft tissue body composition in postmenopausal women. Metabolism 1989; 38: 662-5.

75. Di Carlo C, Tommaselli GA, Pisano G, Nasti A, Rossi V, Palomba S. Serum leptin levels in postmenopasal women: effects of transdermal hormone replacement therapy. Menopause 2000; 7: 36-41.

76. Salbach B, Nawrth P, Kubler W. Serum leptin levels and body weight in postmenopausal women under transdermal hormone replacement therapy. Eur J Med Res 2000; 5: 63-6.

77. Bongard B, Ferrieres J, Ruidavets JB, Amouyel P, Arveiler D, Bingham A. Transdermal estrogen replacement therapy and plasma lipids in 693 French women. Maturitas 1998; 30: 265-72.

78. Balfour JA, Heel RC. Transdermal estradiol: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the tratment of menopausal complaints. Drugs 1990; 40: 561-82.

79. Stites DP, Terr AI. Inmunología básica y clínica. 7ª ed. México: El Manual Moderno, 1993: 100.

80. Campollo RA. Obesidad. México: Miguel Angel Porrúa, 1995: 11-12.

81. Icaza SJ. Nutrición. 2ª ed. México: Interamericana, 1981: 99-106.

82. López AJ, Reyes DS, Castillo ML, Dávalos IA, González BJ. Reproducibildad y sensibilidad de un cuestionario de actividad física en población mexicana. Salud Publica Mex 2001; 43: 306-12.

83. Greene JG. Scale for climacteric symptoms. Maturitas 1998; 29: 25-31.

84. O´Sullivan AJ, Crampton LJ, Freund J, Ho KK. The route of estrogen replacement therapy confers divergent effects on substrate oxidation and body composition in postmenopausal women. J Clin Invest 1998; 102: 1035-40.

85. Kristensen K, Pedersen SB, Vestergaard P, Mosekilde L, Richelsen B. Hormone replacement therapy affects body composition and leptin differently in obese and non-obese women. J Endocrinol 1999; 163: 55-62.

86. Aloia JF, Vaswani A, Russo L, Sheehan M, Flaster E. The influence of menopause and hormonal replacement therapy on body cell mass and body fat mass. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 896-900.

87. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. Prev Med 1991; 20: 47-63.

88. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. New Engl J med 1996; 335: 453-61.

89. Koh KK, Mincemoyer R, Bui MN. Effects of hormone replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. N Engl J Med 1997; 336: 683-90.

90. Koh KK, Cardillo C, Bui MN. Vascular effects of estrogen and cholesterol-lowering therapies in hypercholesterolemic postmenopausal women. Circulation 1999; 99: 354-60.

91. Hulley S, Grady D, Bush T. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin replacement study (HERS) research group. J Am Med Assoc 1998; 280: 605-13.

92. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormones and recurrence of coronary events in the Nurses´Health Study. Circulation 1999; 100: 871.

93. Cushman M, Legault C, Barret-Conner E. Effect of postmenopausal hormones on inflammation sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen Progestin Interventions (PEPI) study. Circulation 1999; 99: 354-60.

94. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-23.

95. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, Woitge H, Seibel MJ, Ziegler R. Serun interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2032-42.

96. Silvestri A, Gebara O, Vitale C, Wajngarten M, Ramires JA, Fini M. Increased levels of C-reactive protein after oral hormone replacement therapy may not be related to an increased inflammatory response. Circulation 2003; 107: 3165-9.

97. Zanger D, Yang B, Ardans J, Waclawiw MA, Wahl LM. Divergent effects of hormone therapy on serum markers of inflammation in postmenopausal women with coronary artery disease on appropiate medical management. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1797-802.

98. Walsh BW, Cox DA, Sashegyi A, Dean RA, Tracy RP, Anderson PW. Role of tumor necrosis factor-α and interleukin-6 in the effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein in postmenopausal women. Am J cardiol 2001; 88: 825-8.

99. Koh KK, Schenke WH, Waclawiw MA, Csako G, Cannon RO. Statin attenuates increase in C-reactive protein during estrogen replacement therapy in postmenopausal women. Circulation 2002; 105: 1531-3.

100. Cantatore F, Loverro G, Ingrosso A, Lacanna R, Sassanelli E, Selvaggi L. Effect of oestrogen replacement on bone metabolism and cytokines in surgical menopause. Clin Rheumatol 1995; 14: 157-60.

101. Herrington DM, Brosnihan B, Pusser BE, Seely EW, Ridker PM, Rifai N. Differential effects of E and droloxifene on C-reactive protein and other markers of inflammation in healthy postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4216-22.

102. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. Effect of medroxyprogesterone acetate on vascular inflammatory markers in postmenopausal women receiving estrogen. Circulation 2002; 105: 1436-9.

103. Clarke S, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield P. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. Br J Obstet Gynaecol 2002; 109: 1056-63.

104. Saucedo R, Rico G, Basurto L. Ochoa R, Zárate A. Transdermal estradiol in menopausal women depresses interleukin-6 without affecting other markers of immune response. Gynecol Obstet Invest 2002; 53: 114-7.

105. Zegura B, Keber I, Sebestjen M, Koening W. Double blind, randomized study of estradiol replacement therapy on markers of inflammation, coagulation and fibrinolysis. Atherosclerosis 2003; 168: 123-9.

106. Buchweitz ME, Muller-Steinhard M, Kressin P, Meyhofer-Malik A. Diedrich K. Prospective evaluation of the systemic immune response following abdominal, vaginal, and laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. Surg Endosc 2001; 15: 463-6

ANEXO 1

Efectos adversos a la administración de estrógenos

a) Por vía transdérmica

Piel y anexos:
Eritema e irritación pasajeros en el lugar de aplicación con o sin prurito.
En casos aislados: dermatitis por contacto, pigmentación postinflamatoria reversible, prurito y exantema generalizados.

Sistema endocrino:
Tensión mamaria (señal de efecto estrógenico, señal de sobredosificación)

Tracto gastrointestinal:
En ocasiones: náuseas, cólico, flatulencia.

Sistema nervioso central:
En ocasiones cefalea, migraña, raramente mareos

Aparato cardiovascular:
En casos aislados tromboflebitis, exacerbación de venas, aumento de la presión arterial.

Otros:
Raramente edemas y variaciones en el peso

b) Por vía oral

Sistema endocrino:
Hipersensibilidad de las mamas, agrandamiento y secreción

Sistema gastrointestinal:
Náuseas, vómito, calambres abdominales, meteorismo, ictericia colestática

Piel:
Melasma, exantema cutáneo

Ojos:
Intensificación de la curvatura corneal, intolerancia a los lentes de contacto.

Sistema nervioso central:
Cefalea, migraña, mareo, corea

Diversas:
Aumento o decremento ponderal, edema, alteraciones de la libido, agravación de la porfiria.

ANEXO 2

Determinación de interleucina 6 por la técnica de ELISA (ensayo inmunoenzimático) con estuches comerciales de Immunotech (Cedex, Francia).

1. Reconstituir el conjugado de IL-6 liofilizado con el volumen de agua destilada indicado en la etiqueta.
2. Reconstituir el diluyente 2 con el volumen de agua destilada indicado en la etiqueta.
3. Diluir la solución de lavado (20X) con 950 mL de agua destilada.
4. Reconstituir el estándar de IL-6 con el volumen de agua destilada indicado en la etiqueta. Esto dará un estándar de 10 ng/mL que debe ser alicuotado en tubos de plástico y almacenado a –20ºC si no es usado inmediatamente.
5. Reconstituir el suero control con el volumen de agua destilada indicado en la etiqueta.
6. Preparar una serie de estándares en tubos de plástico con el estándar de 10 ng/mL usando el diluyente 2:

Concentración del estándar	IL-6	Diluyente 2
1000 pg/mL	50 μL de Std. 10 ng/mL	450 μL
333 pg/mL	150 μL de Std. 1000 pg/mL	300 μL
111 pg/mL	150 μL de Std. 333 pg/mL	300 μL
37 pg/mL	150 μL de Std. 111 pg/mL	300 μL
12.3 pg/mL	150 μL de Std. 37 pg/mL	300 μL
0 pg/mL	——	300 μL

7. Adicionar 100 μL de estándar, control o muestra por duplicado a los pozos de la placa correspondientes, excepto a los primeros dos pozos que serán usados como blanco de sustrato.
8. Adicionar 100 μL de conjugado a cada pozo, excepto al blanco de sustrato.
9. Cubrir la placa con la tapa e incubar durante 120 minutos (± 5 minutos) a 18-25ºC con agitación constante a 350 rpm.
10. Reconstituir el sustrato con el volumen de agua destilada indicado en la etiqueta 10 minutos antes del término de la incubación.
11. Lavar los pozos incluyendo el blanco de sustrato 3 veces con la solución de lavado.
12. Adicionar 200 μL de sustrato a todos los pozos, incluyendo el blanco de sustrato.
13. Cubrir la placa con la tapa e incubar en la oscuridad durante 30 minutos a 18-25ºC con agitación constante a 350 rpm.
14. Después de la incubación parar la reacción con 50 μL de la solución stop a todos los pozos incluyendo el blanco de sustrato.
15. Leer a 405-414 nm en un lector de ELISA usando el blanco de sustrato como cero.

ANEXO 3

Valoración de la ingesta de alimentos por técnica de recuerdo de 24 horas

Instrucciones.

El objeto de esta encuesta es conocer su consumo diario de alimentos y bebidas. Anote con la mayor precisión posible todos los alimentos y bebidas consumidos en las últimas 24 horas. Puede empezar por el desayuno del día anterior y continuar hasta completar el recuerdo de la dieta del día entero. Anote los alimentos consumidos entre horas.

Escriba la calidad del alimento (leche entera o descremada, pan blanco o integral, tipo de carne: pollo, carne roja, pescado, etc) y estime la cantidad consumida en medidas caseras o en raciones (grande, mediana, pequeña).

No olvide anotar el aceite empleado en las preparaciones de la comida, el pan, el azúcar o las bebidas consumidas (refrescos y bebidas alcohólicas). Anotar el método de la preparación de la comida (cocido, frito, asado).

Para facilitar el recuerdo, escriba inicialmente el menú consumido en cada comida y luego describa detalladamente los ingredientes. Para ayudar a la memoria recuerde dónde comió, con quién, a qué hora, quién preparó la comida.

Nombre:
Fecha correspondiente al día de recuerdo:
Peso:
Talla:

DESAYUNO Hora:	Lugar:
Menús y método de preparación de la comida	Alimento y cantidad: Bebidas: Azúcar: Pan: Tortillas: Aceite:

COMIDA Hora:	Lugar:
Menús y método de preparación de la comida	Alimento y cantidad: Bebidas: Azúcar: Pan: Tortillas: Aceite:

MERIENDA Hora:	Lugar:
Menús y método de preparación de la comida	Alimento y cantidad: Bebidas: Azúcar: Pan: Tortillas: Aceite:

CENA Hora:	Lugar:
Menús y método de preparación de la comida	Alimento y cantidad: Bebidas: Azúcar: Pan: Tortillas: Aceite:

ENTRE HORAS	Hora: Lugar:
Menús y método de preparación de la comida	Alimento y cantidad: Bebidas: Azúcar: Pan: Tortillas: Aceite:

Una de las comidas anteriores ¿ha sido diferente por algún motivo?
Marque con una X
Si ( ) No ( )

Si su respuesta fue si indique por qué: _____

_____

_____

Indique si consume suplementos (tipo y cantidad): _____

_____

_____

ANEXO 4

Cuestionario de actividad física (CAF)

Instrucciones

Cada rectángulo situado a la derecha de la columna de horas corresponde a un periodo de 15 minutos. Cada hora esta fraccionada en cuatro periodos de 15 minutos. A partir de la lista de actividades de la siguiente página, escriba el número correspondiente a la actividad que usted practica durante cada periodo de 15 minutos. Si una cantidad es practicada durante un largo periodo (por ejemplo, dormir), usted puede hacer un trazo horizontal continuo en los rectángulos que siguen, hasta que se cambie de actividad.

Hora	Minutos			
	0-15	16-30	31-45	46-60
0 a.m.				
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12 p.m.				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				

Actividades físicas

Categoría de actividad	Ejemplo de actividades para cada categoría	Gasto energético aproximado (kcal/kg/15min)
1	Acostado: dormido o recostado en descanso	0.26
2	Sentado: escuchando clases, comiendo, escribiendo, leyendo, escuchando radio o TV	0.38
3	De pie o actividad ligera: lavarse, rasurarse, peinarse o cocinar	0.57
4	vestirse, bañarse, conducir un auto o caminar tranquilo	0.70
5	Trabajo manual ligero: de limpieza (barrer , sacudir, etc), panadero, zapatero, mecánico, electricista, pintor, oficinista, laboratorista, peluquero, trabajador de industria o granjero (alimentar animales), conducir moto o caminar moderadamente (ir a la escuela o de compras)	0.83
6	Actividades deportivas ligeras: volibol, béisbol, golf, boliche, bicicleta (paseo) o futbol colegial.	1.20
7	Trabajo manual moderado: obrero (industria o albañil), cargador, trabajo de plantación, forestal o de mina	1.40
8	Actividades deportivas moderadas: ciclismo (rápido), danza, gimnasia, caminata, natación, aeróbicos, tenis o trotar	1.50
9	Trabajo manual intenso: forestal (talar árboles), granjero o campesino (sembrar o arar los campos) Actividades deportivas intensas: carreras a pie, futbol, squash, básquetbol, salto de cuerda, boxeo	1.95

Evaluación del cuestionario:

Al tener completa la tabla de actividades de un día dividido en periodos de 15 minutos se verifica a que gasto energético aproximado corresponde el tipo de actividad puesto por la paciente, se suma el gasto energético hasta completar el realizado durante un día. La cantidad obtenida de esta sumatoria corresponde al gasto de energía diario (kcal/día). Para obtener el gasto de energía por kg de peso, se divide el gasto de energía diario entre los kg de peso de cada participante. Para convertir las kcal en KJ se multiplican por 4.1855.

ANEXO 5

ESCALA DE CLIMATERIO DE GREENE

La escala de climaterio de Greene es un instrumento para la medición de síntomas específicos de la menopausia. Fue desarrollado por JG Greene en Escocia en 1976 y fue modificada por este investigador en 1998. Este instrumento tiene 4 subescalas separadas que son mediciones de síntomas en términos de gravedad. Las subescalas son: síntomas vasomotores, somáticos, psicológicos subdivididos en ansiedad y depresión y sexuales.

La validez de dicho instrumento había sido establecida en una población diferente a la nuestra por lo que era necesario establecerla en nuestra población ya que los factores sociales, culturales y psicológicos influyen en los síntomas de la mujer en posmenopausia.

En pacientes que habían acudido a la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas que habían participado en estudios previos a esta tesis se determinó la validez de criterio del instrumento así como su homogeneidad interna, consistencia y su valor discriminante.

A las participantes se les solicitó el llenado del siguiente formato:

Nombre:_____ Fecha:_____

Por favor marque con una cruz en la casilla que corresponda, de acuerdo a la intensidad de los síntomas que presente en el momento actual.

Síntomas	Ninguno	Ligera o leve	Moderada	Intensa	Registro 0-3
Latidos rápidos o fuertes del corazón					
Sensación de tensión o nerviosismo					
Dificultad para conciliar el sueño					
Sensación de cansancio o falta de energía					
Pérdida de interés en las cosas					
Sensación de infelicidad o depresión					
Accesos de llanto					
Irritabilidad					
Sensación de mareo o debilidad					
Presión o tensión en la cabeza o el cuerpo					
Sensación de adormecimiento u hormigueo en el cuerpo					
Dolores de cabeza					
Dolores musculares y articulares					
Pérdida de sensibilidad en las manos o en los pies					
Dificultad para respirar					
Bochornos					
Sudoración nocturna					
Pérdida de interés en el sexo					

* No invada esta zona

Psicológica (1-11)=_____ Ansiedad (1-6):_____
Somática (12-18)=_____ Depresión (7-11):_____
Vasomotora (19-20)=_____ Sexual (21):_____

Los síntomas de la mujer en posmenopausia tienen componentes psicológicos, vasomotores, somáticos y sexuales que se encuentran descritos en la escala de climaterio de Greene, por lo que para determinar la validez de criterio del instrumento se relacionó el puntaje de la escala con las concentraciones circulantes de LH, FSH y estradiol.

En la correlación del puntaje de la escala de climaterio de Greene con las concentraciones de LH se obtuvo un valor de $r = 0.355$ con una $p<0.001$ (Figura 8).

En la correlación del puntaje de la escala de climaterio de Greene con las concentraciones de FSH se obtuvo un valor de $r = 0.384$ con una $p<0.001$ (Figura 8).

Finalmente en la correlación del puntaje de la escala de climaterio de Greene con las concentraciones de E2 se obtuvo un valor de $r = -0.360$ con una $p<0.001$ (Figura 8).

Estos resultados permitieron inferir que el instrumento tenía validez de criterio al encontrar asociaciones que se esperaban.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

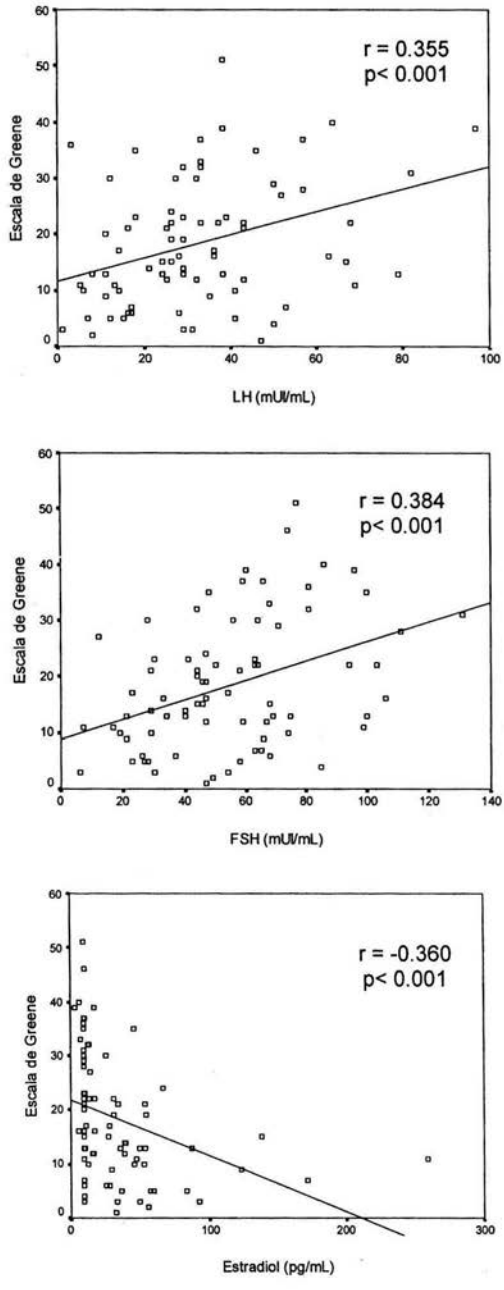


Figura 8. Correlación entre el puntaje de la escala de climaterio de Greene y las concentraciones de LH, FSH Y E2.

La homogeneidad interna del instrumento que sirve para conocer la inter-correlación de los componentes de la escala (síntomas psicológicos, vasomotores, somáticos y sexuales) se determinó mediante al cálculo del alfa de Cronbach obteniéndose un valor de 0.8003.

El valor obtenido es bueno y permite establecer que los componentes de la escala se correlacionan entre ellos, miden el mismo fenómeno, son homogéneos.

Para evaluar la consistencia del instrumento se solicitó a 10 mujeres en posmenopausia llenaran el formato y 7 días después se les solicitó nuevamente que lo llenaran para determinar la consistencia de las respuestas brindadas por las participantes mediante el coeficiente de correlación intraclase obteniéndose un valor de 0.89 que indica una excelente reproducibilidad.

Para evaluar el poder discriminante del instrumento se comparó el puntaje de la escala de climaterio de Greene de mujeres en posmenopausia sin THR contra mujeres en posmenopausia bajo THR, se realizó la prueba t de student para grupos independientes y se encontró una diferencia entre los grupos con una $p<0.001$ (Figura 9).

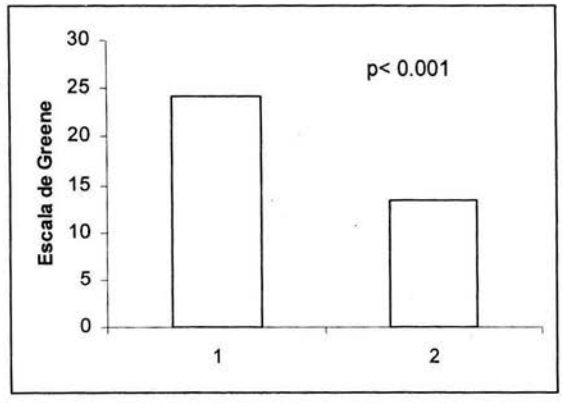


Figura 9. Promedio del puntaje de la escala de climaterio de Greene en 1) Mujeres en posmenopausia sin THR y 2) Mujeres en posmenopausia con THR.

Habiendo evaluado al instrumento con todas estas determinaciones se decidió aplicarlo a la población de este estudio.

ANEXO 6

Determinación de LH y FSH en el analizador automatizado para inmunoensayos enzimáticos con detección por quimioluminiscencia Mca IMMULITE de DIAGNOSTIC PRODUCTS CORPORATION (Los Angeles, USA).

1. Calibrar el equipo de IMMULITE siguiendo las indicaciones del programa que especifica el equipo.
2. Colocar los reactivos para la determinación de LH y FSH en el carrusel de reactivos del equipo y presionar **GO**.
3. Programar al equipo para la realización de la curva estándar de LH y FSH.
4. Colocar al menos 100 μL del estándar bajo de LH en una copa para estándar y 100 μL del estándar alto de LH en una copa para estándar.
5. Realizar el mismo procedimiento con los dos estándares de FSH.
6. Presionar **GO** para iniciar el análisis.
7. Cuando ya se obtiene la curva de calibración por el equipo se procede a correr las muestras y controles. Se colocan al menos 100 μL de estas muestras a sus copas correspondientes y se colocan en el equipo.

ANEXO 7

Determinación de estradiol por Radioinmunoanálisis (RIA) de fase sólida usando estuches comerciales de DIAGNOSTIC PRODUCTS CORPORATION (Los Angeles, USA).

1. Etiquetar dos tubos de polipropileno para las cuentas totales y dos para el enlace no especifico
2. Con los tubos del estuche cubiertos con el anticuerpo etiquetar 14 tubos para los estándares por duplicado: de la A a la G, etiquetar también por duplicado los tubos cubiertos con el anticuerpo para los controles y las muestras de los pacientes.

Estándar	pg/mL	pmol/L
A	0	0
B	20	73
C	50	184
D	150	551
E	500	1836
F	1800	6608
G	3600	13216

3. Pipetear 100 μL del calibrador cero A a los tubos del enlace no específico y a los tubos A, y 100 μl de cada estándar del B al G a sus tubos correspondientes.
4. Pipetear 100 μL de cada control y muestras de pacientes a sus tubos correspondientes. **Pipetear directamente al fondo del tubo.**
5. Adicionar 1.0 mL de ^{125}I estradiol a cada tubo y agitar.
6. Incubar durante 3 horas a temperatura ambiente.
7. Decantar todos los tubos excepto el de las cuentas totales.
8. Contar la radiactividad de cada tubo en un contador gamma durante 1 minuto.

ANEXO 8

Carta de consentimiento informado

Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI
Fecha:

Por medio de la presente yo_____ acepto participar en el proyecto de investigación titulado "Comparación de los niveles de interleucina 6 e índice de masa corporal en mujeres menopáusicas que reciben terapia hormonal de reemplazo por vía oral y transdérmica".
El objetivo de esta investigación es determinar los cambios que sufre la interleucina 6 (mensajero químico del organismo) y el índice de masa corporal (peso/altura^2) durante la menopausia y bajo el tratamiento con estrógenos.

Se me ha informado que el tratamiento habitual de la menopausia es la restitución de estrógenos. Se me han explicado todos los beneficios de este tratamiento (prevención de la pérdida ósea, eliminación de los bochornos, trastornos del sueño, atrofia urogenital, cambios en el estado de ánimo, etc) así como de sus efectos adversos (eritema e irritación de la piel, tensión mamaria, nauseas, cefalea, flatulencia, exacerbación de venas, aumento de la presión arterial, etc).

Se me ha explicado en caso de que decida aceptar la manera de administrarme los estrógenos, además se me han indicado las fechas en que debo acudir a consulta (una vez al mes durante 6 meses) o más veces si es necesario y las condiciones y fechas (una vez al mes)en que debo acudir para la toma de sangre.

Durante el desarrollo de la investigación seré asesorada y atendida por la Endocrinóloga Lourdes Basurto Acevedo de la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas. En el momento en que yo lo decida podré retirarme de la investigación y no será negada mi atención en la Unidad de Investigación. Se me ha explicado que toda la información que se obtenga de mi participación será confidencial y que durante la investigación y al término de la misma me darán a conocer la información obtenida. Ante cualquier duda podré comunicarme con la QFB Renata Patricia Saucedo García o con la Dra. Basurto al teléfono 56-27-69-13.

La QFB Renata Saucedo se ha comprometido a darme información oportuna acerca de mis resultados.

Nombre de la paciente:_____

Firma: _____

Nombre del testigo: _____

Firma: _____

Responsable: QFB Renata Patricia Saucedo García

Firma: _____

Fecha: _____

Gracias a la subdirección de apoyo al posgrado del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. Num. de registro de becario: 162825