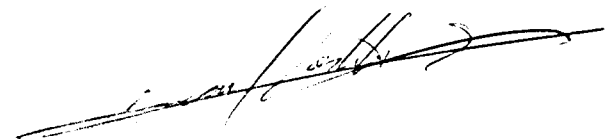


**EFECTES DE LA CASTRACIO I DEL
TRACTAMENT HORMONAL SOBRE EL
PERFIL LIPIDIC I HORMONAL
DE DONES MENOPAUSIQUES**



CAMIL-ANDREU CASTELO-BRANCO I FLORES

Direcció Tesi:

Prof. Dr. Jesús González-Merlo

Departament de Obstetricia i Ginecologia
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
Facultat de Medicina
Universitat de Barcelona

Barcelona, novembre de 1991

Als meus pares Emili i Nancy

A Silvia i Gerard

A Minuel

AGRAÏMENTS

Al Professor Dr. Jesús González-Merlo no sols per haver acceptat dirigir aquesta tesi, així com per el constant estímul per a la seva realització, sinò també per la dedicació i interès demostrat per la meva formació com a ginecòleg i obstetra al llarg dels anys de residència. Amb el seu exemple m'he imbuït d'esperit científic i interès per l'universitat, voluntat de docència i desig de realitzar l'assistència dia a dia més correcte.

A la Dra. María Jesús Martínez de Osaba del Laboratori d'Hormonal de l'Hospital Clínic de Barcelona per el seu recolzament en els temes d'endocrinologia i per el seu esperit de col.laboració al llarg d'aquest estudi.

A la Dra. Elena Casals i Font i a la Biòloga Sra. Carolina Sanllehy de Madariaga del Laboratori de Bioquímica de l'Hospital Clínic per el seu recolzament en els mètodes de laboratori i la seva col.laboració en les determinacions de lípids i lipoproteïnes plasmàtiques.

Al Dr. Carles Codina Jané, Cap del servei de Farmàcia de l'Hospital Clínic de Barcelona, per el suport en els aspectes farmacològics de la tesi i per la dispensació del 17- β -Estradiol transdèrmic.

Al Dr. Marià Sust per a la col.laboració oferta en l'estudi estadístic.

A Silvia, la meva muller, per les hores de lleure i d'esplai que hem deixat de compartir i per la tolerància demostrada al llarg dels mesos de redacció d'aquesta tesi.

Finalment i molt especial, a totes les dones que formen part d'aquest estudi que m'han estimulat constantment a seguir en el treball i en l'investigació d'un tema tant captivador com és l'estudi de la menopausa. Sense elles i llur interès aquesta tesi no hauria estat possible.

INDEX GENERAL

Títol	1
Agraiments	3
Index General	5
Pròleg	9
1.-INTRODUCCIO	
Perspectives actuals del problema de la menopausa	13
Fisiologia i canvis endocrins a la menopausa.I. Hormones	17
Fisiologia i canvis endocrins a la menopausa.II. Neurotransmissors	28
Clínica del climateri	34
Metrorràgies peri i post-menopàusiques	35
Alteracions del trofisme	36
Atròfia del sistema genito-urinari: Vagina	37
Atròfia del sistema genito-urinari: Uretra	38
Atròfia del sistema genito-urinari: Terra pelvià	39
Atròfia de pell i mucoses	40
Alteracions vasotòres i vegetatives	43
Alteracions metabòliques	44
Alteracions psicològiques	47
Altres canvis	50
Tractament de la menopausa	54
A qui tractar i quant de temps?	54
Selecció de pacients	54
Inici i durada del tractament	56
Tractament hormonal substitutiu a la menopausa	59
Vies d'administració i tipus d'estrògens	59
Gestàgens	64
Règims terapèutics	67

Contra-indicacions i efectes secundaris	73
Justificació i raons del tractament amb estrògens	90
Tractament de la menopausa quan els estrògens no es poden usar	92
Lípids i lipoproteïnes	94
Estructura dels lípids i de les lipoproteïnes	94
Característiques generals	94
Classificació dels lípids i lipoproteïnes	98
Propietats bioquímiques dels triglicèrids	100
Propietats bioquímiques del colesterol	102
Distribució dels lípids a les lipoproteïnes	103
Apolipoproteïnes	106
Metabolisme dels lípids i de les lipoproteïnes	110
Biosíntesi dels triglicèrids	110
Biosíntesi del colesterol	112
Absorció dels greixos	114
Transport de lípids a la sang	117
Paper dels lípids a la gènesi de l'aterosclerosi	121
Lípids i arteriosclerosi	121
Producció experimental d'aterosclerosi	124
Alteracions del metabolisme dels lípids plasmàtics	125
Efectes de la menopausa sobre el metabolisme lipídic i patologia cardi-vascular	127
Efectes de l'ooforectomia sobre els lípids plasmàtics	131
Efectes dels estrògens sobre el metabolisme lipídic	133
Tractament hormonal substitutiu i patologia cardi-vascular	140
2.- OBJECTIUS	
Hipòtesis de treball	146
Objectius de l'estudi	148

3.- MATERIAL I METODES

Població	151
Esquemes de tractament	153
Criteris d'exclusió	155
Criteris d'interrupció de l'estudi	156
Per motiu del tractament	156
Per motiu de la pacient	157
Càlcul de la mostra	158
Disseny de l'estudi	162
Disseny general	162
Distribució de la població en grups d'estudi	164
Taules de seguiment	165
Mètode experimental	167
Obtenció de les mostres	167
Determinacions del perfil lipídic	169
Determinacions hormonals	174
Anexes al mètode experimental	179
Formularis de consentiment de l'assaig i Formulari d'efectes secundaris	179
Fulls de recollida de dades	183
Característiques farmacològiques dels medicaments	192
Protocol de tractament de la menopausa	199
Mètode estadístic	210

4.- RESULTATS

Paràmetres clínics	213
Abandonament de l'assaig	213
Paràmetres clínics	213
Perfil hormonal	222
Pacients quirúrgiques	222
Pacients amb menopausa natural	235

Perfil lipídic	248
Pacients quirúrgiques	248
Pacients amb menopausa natural	259
Correlacions entre els perfils hormonal i lipídic	269
5.- DISCUSSIO	
Paràmetres clínics	284
Perfil hormonal	294
Efecte de la castració sobre el perfil hormonal	294
Efectes del tractament sobre el perfil hormonal	302
Perfil lipídic	319
Efecte de la castració sobre el perfil lipídic	321
Efectes del tractament sobre el perfil lipídic	326
Correlacions entre els perfils hormonal i lipídic	342
6.- CONCLUSIONS	
Paràmetres clínics	349
Perfil hormonal	351
Efecte de la castració sobre el perfil hormonal	351
Efectes del tractament sobre el perfil hormonal	353
Perfil lipídic	357
Efecte de la castració sobre el perfil lipídic	357
Efectes del tractament sobre el perfil lipídic	359
Correlacions entre els perfils hormonal i lipídic	363
BIBLIOGRAFIA	365
LLISTAT DE TAULES, FOTOGRAFIES I FIGURES	469

PROLEG

La menopausa és la conseqüència clínica de l'exhauriment dels fol·licles ovàrics (1-3). L'aturada del desenvolupament fol·licular es tradueix en una devallada a la producció d'estradiol i d'altres hormones (4-7). Després de la menopausa, la conversió perifèrica dels andrògens esdevé la principal ruta metabòlica de síntesi estrogènica (pell, fetge, ronyó, hipotàlem, però sobretot el teixit greix subcutani) (8-12). L'estrògen que es sintetitza en major quantitat en aquesta situació és l'estrona més que no l'estradiol (13-16) i els nivells d'estrògens totals al serum estan disminuïts (17-19).

Fruit d'aquesta manca d'estrògens apareix un seguici de simptomatologia relacionat amb la carència hormonal (19). Els símptomes més freqüents són els lligats a la manca d'estabilitat vasomotora (sufocacions, suors nocturnes, ...) així com els canvis atròfics de l'epiteli urogenital (20). Més tard augmenta el risc i la incidència d'osteoporosi i patologia cardiovascular (21-24).

El tractament hormonal substitutiu amb estrògens i gestàgens s'ha demostrat útil en el tractament d'aquesta simptomatologia (9,25-31) i eficaç en la prevenció i tractament de l'osteoporosi (32-37). Recents estudis epidemiològics suggereixen que de més a més els estrògens poden disminuir el risc de patir aterosclerosi i/o malaltia isquèmica

coronària (38-43), relacionant-se aquest fet amb les alteracions del perfil lipídic (44-46).

Tot i que la creença de què administrar estrògens a la dona postmenopàusica modifica les diferents fraccions del colesterol, augmentant les lipoproteïnes d'alta densitat (HDL) i minvant les de baixa densitat (LDL) és acceptada per la majoria dels autors, es copsen resultats dispars a les diferents revisions (47-56). Aquests canvis associats a l'hormonoteràpia estan subjectes a nombroses variables, com són el tipus d'estrògen i/o gestàgen utilitzat, les dosi i la via d'administració (47,49,50,54,57-59). Les alteracions al lipidograma que segueixen a l'administració d'estrògens semblen relacionar-se fonamentalment amb l'ingesta oral (40,47). La via transdèrmica estalvia la circulació portal pel que indueix menys alteracions a la síntesi hepàtica de lipoproteïnes i altres productes que l'administració oral (60-62), així la hipertigliceridèmia observada per alguns autors (48,49) a la via oral pot ésser fruit d'un augment a la síntesi hepàtica d'algunes lipoproteïnes, particularment, les de molt baixa densitat. A l'estudiar les fraccions del colesterol es troba normalment una reducció de la LDL a totes les sèries de pacients tractades (45,50-52), mentre que les xifres de HDL són molt més variables. En aquest punt cal insistir sobre la influència del tipus de gestàgen utilitzat, car alguns redueixen i inclús reverteixen les accions profitoses dels estrògens sobre les lipoproteïnes sèriques (53,54). Els dos grups més utilitzats són els 19-nortestosteroides i els derivats de la 17-hidroxi-

progesterona (59). L'efecte que poden tenir els nous gestàgens naturals (gestodene, desogestrel) o els antiandrògens (acetat de ciproterona) sobre els lípids plasmàtics d'aquestes pacients està encara per aclarir.

L'estudi de com els diferents esquemes terapèutics d'hormonoteràpia substitutiva modifiquen aquests processos i la importància d'aquests canvis constitueix un camp d'investigació amb importants implicacions clíniques i perspectives de futur (63).

CAPITOL 1

INTRODUCCIO

PERSPECTIVES ACTUALS DEL PROBLEMA DE LA MENOPAUSA

MENOPAUSE : L'ENFER DES FEMMES (64)

P. Roussel (1775)

Tant menopausa com climateri són dos mots d'origen grec que de voltes s'usen com sinònims, emperò etimològicament i conceptualment corresponen a dues entitats diferents. Menopausa procedeix de " Meno " (mes) i " Paus " (atur), i es refereix només al termini de les menstruacions. Per contra climateri deriva de " Klimater " (graó) referint-se a un període més o menys ample de la vida femenina que separa en l'edat adulta l'època reproductiva de la que no ho és.

En el climateri es produeixen modificacions hormonals que repercuteixen sobre l'organisme de la dona provocant manifestacions clíniques a la majoria dels casos, és la síndrome climatèrica.

Antropològicament el climateri és una conquesta de la civilització car de totes les espècies de mamífers només a l'humana la vida de les femelles es perllonga més enllà de la menopausa fins assolir aproximadament un terç del total (65). Endemés el promig de vida de l'humanitat ha augmentat en els últims 1.000 anys des dels 28 fins els 75 (66). Durant el segle XVII només el 28% de les dones arribaven a viure el climateri i sols un 5% assolien els 75 anys, avui el 75% arriben al climatèri i un 50% de les mateixes passaran dels 75 anys (67). Fruit d'aquesta millora en

l'espectativa de vida, les patologies degeneratives (arteriosclerosi, osteoporosi,...) han esdevingut la principal causa de morbimortalitat en la població d'edat avançada.

Socialment la menopausa és una qüestió primordial en els països desenvolupats doncs a ella es sumen una sèrie de circumstàncies importants. Per una banda l'augment exponencial de les dones que arriben a la menopausa en el món industrialitzat (envelliment poblacional) amb el paral·lel augment del gast sanitari al mancar una planificació addient. Per altre cantó la finalitat de la medicina a la menopausa és fonamentalment preventiva implicant de més a més una millora en l'educació sanitària de les pacients.

El paper del climateri a la societat s'ha modificat en els últims anys. Fins èpoques recents les dones vivien amb llurs famílies " portes endins " i només de mode excepcional alguna desenvolupava algun treball, dins d'aquest contexte el climateri i la seva profilaxi no tenien cap importància social. Actualment amb la plena introducció de la dona al món del treball i a una societat competitiva que espera de tothom el màxim rendiment la situació ha canviat, constituint el climateri una qüestió molt important per la societat i per la dona. Tant és així que per alguns autors aquest canvi d'actitut pot representar un impacte a la societat semblant a l'introducció de l'anticoncepció (68).

Però no sols l'evolució social ha donat importància al climateri, també ha participat el millor coneixement mèdic-científic d'aquest període de la vida de la muller. A 1919 Marañon en la primera edició de "Prólogo a la edad crítica" (69) escrigué: " Los recién licenciados tienen sólo una vaga idea de lo que significa (l'edat crítica) en la fisiología y patología humana ... sin embargo ... el problema de la menopausia surge cada día y en cada hora en el trabajo profesional de cualquier médico ".

Des de llavors molt ha canviat l'actitut dels metges i hi ha autors que proposen la necessitat de crear clíniques de menopausa (70) on el ginecòleg actuaría com a metge primari ocupant-se d'aquesta ginecologia geriàtrica (71). En aquest sentit un estudi del Col·legi Americà d'Obstetres i Ginecòlegs (72) demostrà que el 80% de les dones s'estimen més a l'obstetra i ginecòleg com a metge principal i que el 60% dels ginecòlegs nordamericans ofereixen una atenció generalitzada a llurs pacients.

Tanmateix la complexitat de la medicina moderna obliga a fer aquesta assistència mèdica integral en col·laboració amb metges d'altres especialitats, neixent així el concepte d'Unitat de Menopausa o de Gerontologia (73).

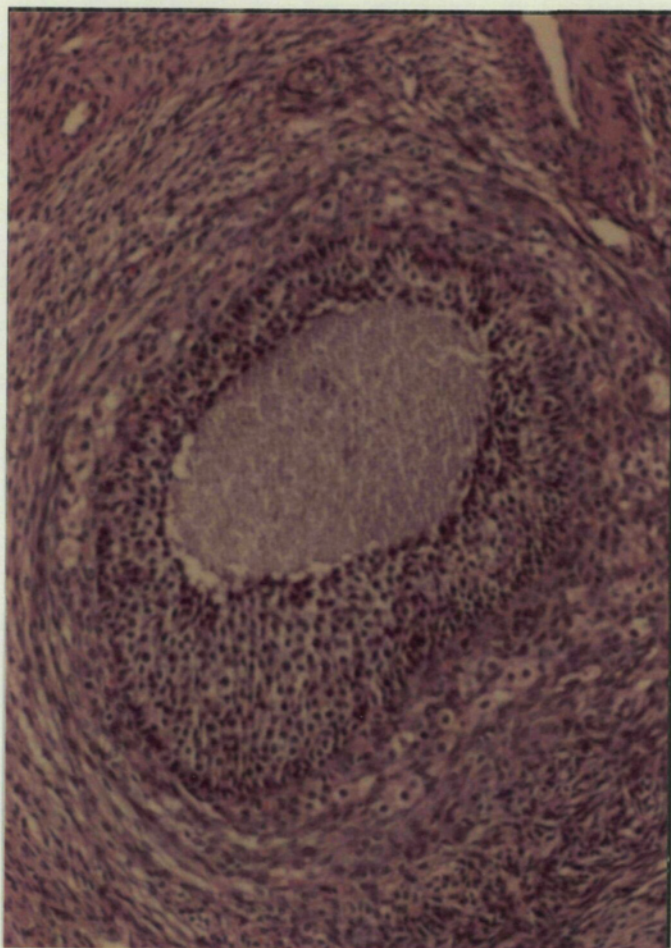
Aquestes Unitats de Menopausa no sols tenen una funció assistencial, sinò que també desenvolupen una tasca d'investigació sobre els interrogants que romanen en el

tractament substitutiu amb estrògens i gestàgens i una tasca docent amb els especialistes d'altres matèries (74).

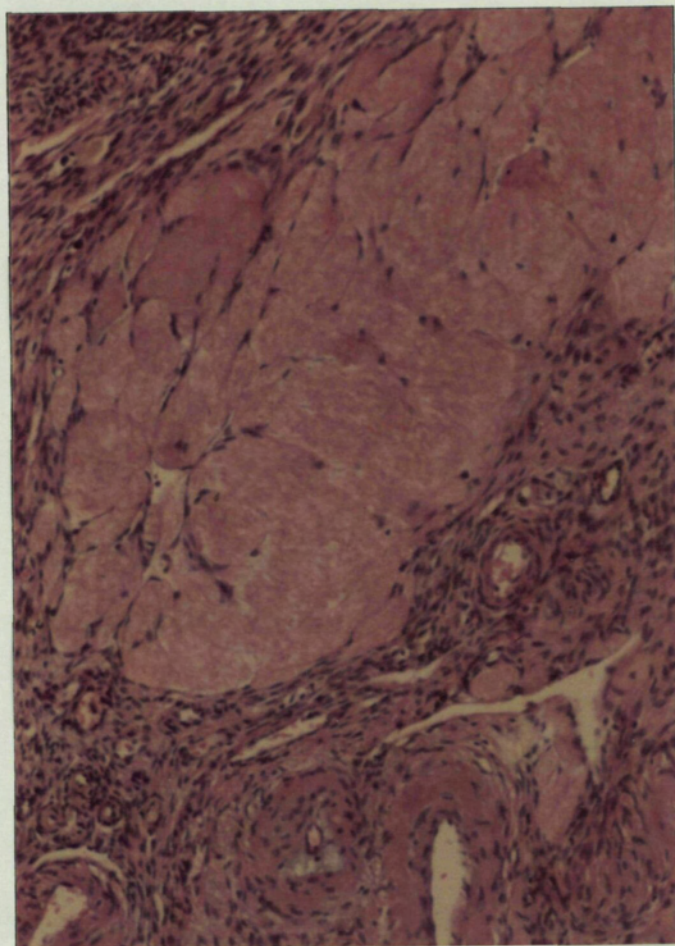
Amb tot l'anterior veiem que hi ha raons prou per justificar l'interés social i l'actualitat del climateri, emperò encara existeix un divorci entre els coneixements mèdics, la pràctica mèdica de costum, l'opinió pública i l'actitud social front la menopausa, éssent l'informació clara sobre el tema tant a professionals metges com a la societat en general el punt clau per solucionar aquest divorci.

FISIOLOGIA I CANVIS ENDOCRINS A LA MENOPAUSA (I): HORMONES**OVARI**

La menopausa i el climateri són deguts a la pèrdua de l'stock de fol·licles primordials i de llur exhauriment en la producció hormonal. A la dona el número d'oocits es fixa al voltant de la setmana 20 de gestació, edat a la termina l'activitat mitòtica de les cèl·lules germinals a la gònada primitiva. Al nèixer les dones tenen entre 700.000 i 2×10^6 fol·licles (Fotografia 1), quan esdevenen púbers el número de fol·licles es redueix a $300 - 400 \times 10^3$ (75, 76). Amb els cicles genitals succesius els fol·licles disminueixen gradualment, tot i que amb el procés de l'ovulació no perden més de 300 - 400. Es evident que la millor part dels fol·licles s'atresien sense assolir una maduració important. Block (77) va calcular que durant els anys reproductius cada dia s'atresiaven aproximadament 30 fol·licles pre-ovulatoris. Emperò si practiquessim una extrapolació linial del comptatge de fol·licles segons aquest estudi, hauriem de trobar a les dones de 50 anys més de 2500 fol·licles primordials a cada ovari, i tot i que en alguns estudis s'han trobat fol·licles primordials en pacients menopàusiques (78) no arriben ni de bon troç a presentar aquestes xifres. Un recent estudi de Richardson (1) va evidenciar l'acceleració de la pèrdua fol·licular a la perimenopausa i sobre tot en els anys de transició de la perimenopausa a menopausa (Fotografia 2).



Fotografia 1.- Fol.licle ovàric. Hematoxilina-eosina (x100)



Fotografia 2.- Cos albicans. Hematoxilina-eosina (x100)

Per això es evident que ni els anovulatoris paren aquest procés, ni l'ooforectomia unilateral que comporta la pèrdua del 50% dels oocits tampoc l'altera (79).

En definitiva la gènesi de la menopausa rau en l'esgotament fol·licular dels ovaris i el fet bàsic de la mateixa és que el Fol·licle Primordial i derivats (Cèl·lules de la Granulosa i de la Teca) degeneren o perden capacitat de resposta a les gonadotrofines endògenes. El fet histològic concorda en aquest cas amb els canvis endocrins: l'índex de producció d'estrògens que era superior a 0,074 mg/dia abans de la menopausa, esdevé inferior a 0,006 mg/dia després de la mateixa (80,81).

Les cèl·lules de la granulosa fonamentalment produeixen gestàgens (progesterona, 17- α -hidroxiprogesterona) a partir de l'acetat (Figura 1.1), però també poden sintetitzar estrògens. La teca produeix sobretot andrògens, (testosterona, dehidroepiandrosterona, i androstendiona) a partir de la progesterona i continuant la via biològica estrona i estradiol. Ambdues (granulosa i teca) treballen sinèrgicament. Les cèl·lules de l'estroma produeixen androstendiona, testosterona i dehidroepiandrosterona a l'ovari pre-menopàusic, i el procés continua a la post-menopàusa.

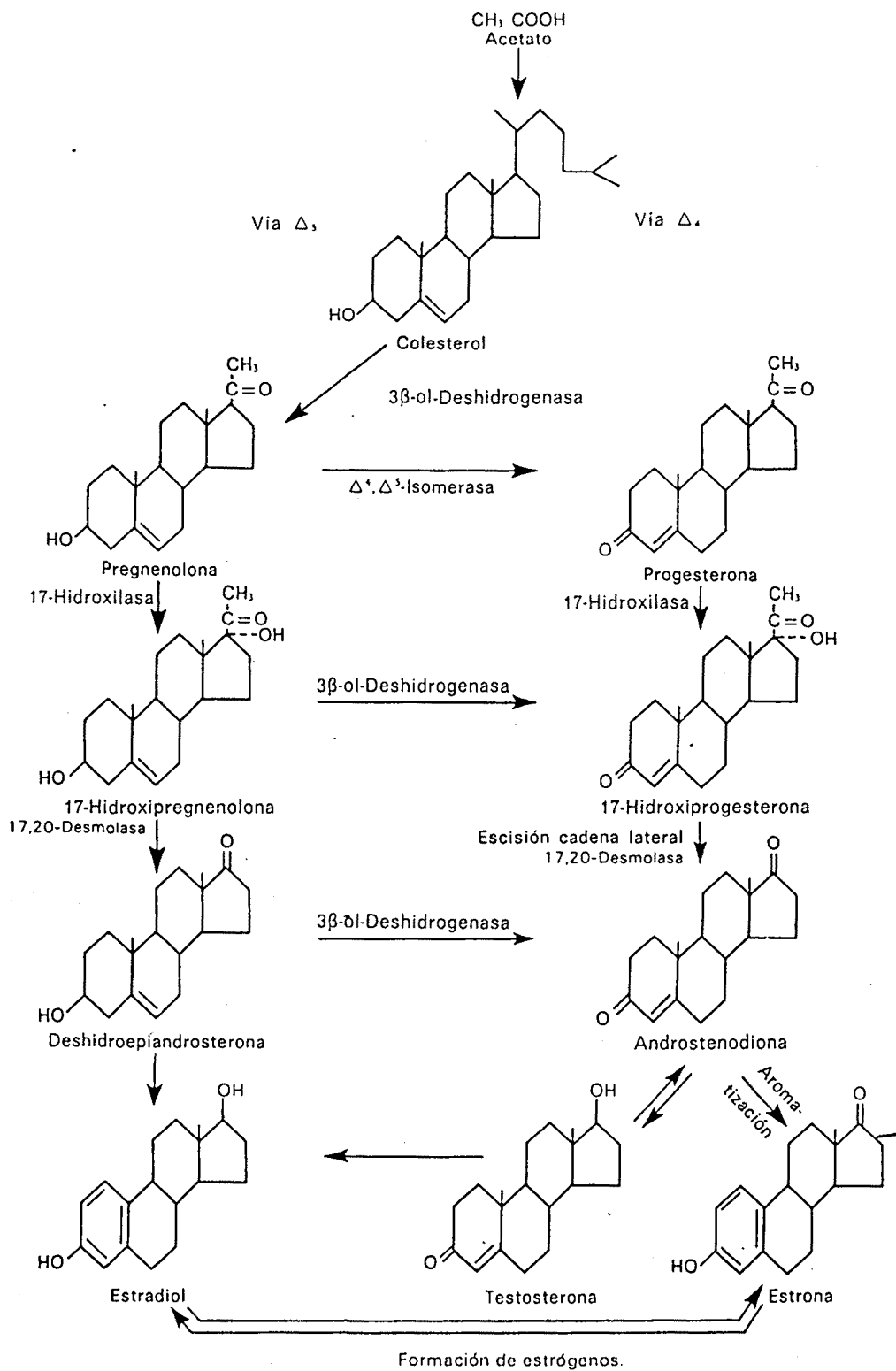


Figura 1.1.- Formaci3n dels estr3gens

Un altre producte de les cèl.lules de la granulosa és l'inhibina (INH). L'INH és una glicoproteïna formada per dues subunitats (α i β). A l'edat reproductiva es relaciona inversament amb la FSH. Quan es determinen les concentracions plasmàtiques de INH i FSH a dones amb cicles regulars i edats entre 45 i 49 anys s'observa una caiguda en els nivells d'INH i estradiol, un augment en els de FSH i practicament cap canvi en la LH. Durant la transició a la menopausa les fluctuacions detectades a l'INH, estradiol, FSH i LH suggereixen fases d'inactivitat ovàrica, seguides d'augment a les gonadotrofines i posterior estimulació de la producció d'INH i d'estradiol. Després de la menopausa els nivells d'INH són indetectables. Això explicaria que l'augment de la FSH (10 - 15 vegades els valors previs) superior al de la LH (4-5 vegades) sigui degut (vid. més endavant) no sols al declinar dels estrògens, sinò també i en part a la devallada en la producció de INH (82).

Quan arriba la menopausa les modificacions endocrines associades a la síndrome climatèrica s'atribueixen gaire bé del tot a la minva progressiva de la funció gonadal. El procés s'inicia al voltant dels 30 anys amb la disminució del pes ovàric tot i que en aquestes edats manté íntegre el seu funcionalisme. A les dècades següents la reserva fol.licular s'exhaureix gradualment augmentant l'estroma ovàric i disminuint progressivament la capacitat de resposta dels fol.licles primordials a les gonadotrofines. El fenomen s'accelera amb l'esclerosi vascular de l'ovari amb l'envelliment. Finalment la producció dels estrògens perd

ritme i fa una devallada des dels 300 - 1000 $\mu\text{g}/24$ hores fins 50 - 100 $\mu\text{g}/24$ hores (83). Més tard es perd la capacitat ovulatòria i mai més es torna a produir cossos lútics.

HIPOFISI-HIPOTALEM

La manca d'esteroides ovàrics i la pèrdua del feed-back hipofisari condueix a una gran producció de gonadotrofines amb nivells als de FSH (10 - 15 cops més alts) i de LH (4-5 vegades més alts) tant a plasma com orina. Aquesta producció exagerada tot i que és transitòria es manté a nivells elevats (no tant com al principi) al llarg de tot el climateri (Figura 1.2) , i es possible que aquesta secreció tant augmentada de gonadotrofines accentui l'esclerosi vascular ovàrica (84) formant un cercle viciós.

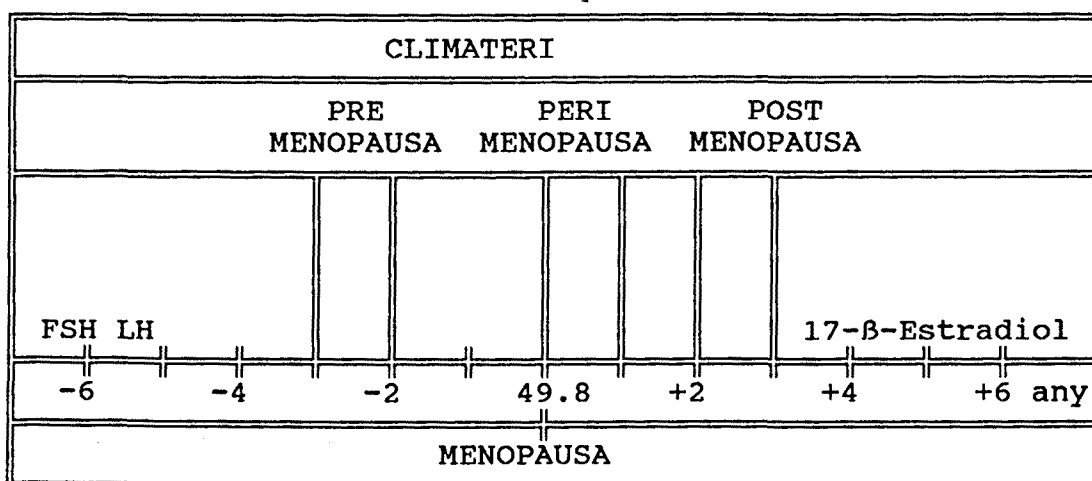


Figura 1.2.- Modificada de Schneider (126)

Per a explicar aquest comportament diferent de la FSH vers la LH es recorre per una banda a l'efecte més selectiu de la manca d'estrògens a nivell hipotalàmic i sobretot hipofisari que seria el responsable de la major secreció de FSH, i també com s'ha vist abans a la disminució de l'inhibina (85-88).

La freqüència dels pols de LH augmenta fins arribar a un cada 20 - 30 minuts, traduint això un augment en l'activitat hipotalàmica de síntesi de GN-RH (89). De més a més l'administració exògena de GN-RH comporta una resposta hipofisària més intensa en les dones menopàusiques i postmenopàusiques que a les pre i perimenopàusiques (85, 89-91). Això indicaria que les cèl.lules productores de gonadotrofines estan funcionant al màxim de la seva capacitat d'alliberació, però també de síntesi (89,91). Emperò quan la menopausa es d'origen quirúrgic els valors obtinguts després del test d'estimulació són encara un 30% superiors als detectats quan la menopausa és d'origen natural (92,93).

Encara que l'augment de la FSH i de la LH es clar a la menopausa, alguns estudis (94) han demostrat que no és infreqüent trobar augments d'aquestes hormones a pacients premenopàusiques, essent reflexe això de la devallada en la funció ovarica i del proper atur en la menstruació. Quan la producció estrogènica cau per sota del 10 $\mu\text{g}/24$ hores la proliferació estrogènica endometrial és inadient i apareix la menopausa (95).

L'augment de LH i FSH tal com hem fet esment anteriorment és conseqüència d'un augment en la síntesi de GN-RH. La GN-RH és frenada per un mecanisme de feedback per els estrògens. Quan s'atura la producció ovàrica d'aquests hi ha un augment important de GN-RH (89,96,97).

El paper dels neurotransmisors serà analitzat en el proper capítol.

SUPRARRENALS

Durant la post-menopausa l'eliminació estrogènica és mínima, llavors els ovaris a l'interstici i part fibrosa sintetitzen andrògens de poca potència i de voltes també testosterona (98). L'atresia dels fol·licles i la transformació dels cossos grocs en albicans (Fotografies 2 i 3), fan que a mida que envelleix l'ovari augmentin aquestes parts fibroses i intersticials del mateix (99) arribant a ser quantitativament les més predominants a la menopausa (100). Una transformació semblant també té lloc a les suprarrenals, on es detecta una hipertròfia de la capa reticular que és just on es sintetitzen testosterona, androstendiona i dehidroepiandrosterona. Aquests productes d'origen suprarrenal actuaràn com únics precursors d'estrògens a les dones castrades i junt als produïts per l'interstici de l'ovari a les dones quina menopausa fou natural. La producció diària de testosterona que a la dona premenopàusica de 30 a 40 anys és de 100 µg mentre que a la postmenopàusica de 55 anys és del doble (101). L'ovari, així com les glàndules suprarre-

sals, són a la menopausa òrgans primordialment androgènics (100, 102, 103). Varias estudis suggereixen l'importància de l'hormona luteïnitzant en l'estimulació del còrtex suprarenal (104).

Cosmògen han

la producció d

teixit d'aquest

suprarenal.

ca. fruit de

l'apoptosis

Alguns estudis

conduïts a la

menopausa

l'aromatizació

dient i de la

substància gras

demonstrat com

gruix vascular

blastè (117),

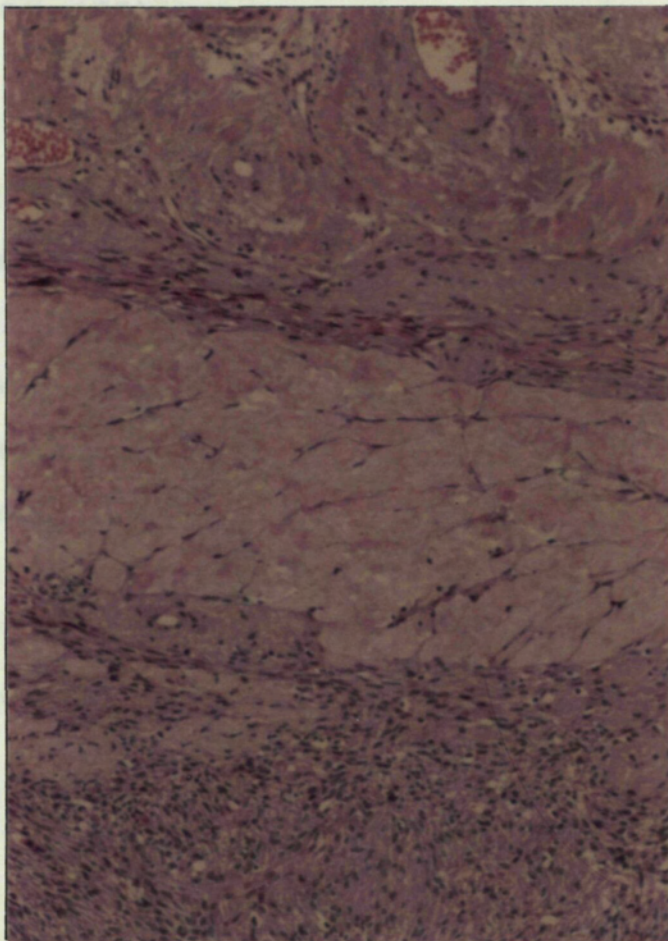
(118), el teixit

(119), el cervell

(120), el fetge

(121), i el coll d'os

capacitat d'aromatització



menopausa,

En la sín-

glàndules

(estrona)

ifèrica de

(106-112).

uir-se per

(13).

androsen-

al teixit

també s'han

acitat: el

(110) i fibro-

blastè (117),

per cel·lules estromals del teixit conjuntiu

(118), el teixit

(119), el cervell

(120), el fetge

(121), i el coll d'os

capacitat d'aromatització (123,124).

Fotografia 3.- Cos albicans. Hematoxilina-eosina (x25)

nals, són a la menopausa òrgans primordialment androgènics (100, 102, 103). Varis estudis suggereixen l'importància de l'hormona luteinizant en l'estimulació del còrtex suprarrenal (104, 105).

Quan han transcorregut més de 5 anys de la menopausa, la producció d'estrògens és inferior a 5 $\mu\text{g}/\text{dia}$. En la síntesi d'aquests estrògens participen sobretot les glàndules suprarrenals. L'estrogen principal d'aquesta edad (estrone) es fruit en més d'un 80% de l'aromatització perifèrica de l'androstendiona d'origen suprarrenal (8, 10, 12, 106-112). Altres estrògens; p.e. 17- β -estradiol, poden produir-se per conversió a la perifèria de la testosterona (98, 113).

L'aromatització o conversió perifèrica de l'androstendiona i de la testosterona te lloc fonamentalment al teixit subcutani greix de l'abdomen (11,109,114), però també s'han demostrat com orgues o teixits amb aquesta capacitat: el greix mamari (115), els cultius d'adipòcits (116) i fibroblasts (117), les cèl.lules estromals del teixit conjuntiu (118), el fol.licle pilós (119), el cervell (120), el fetge (121), i el moll d'os (122) entre d'altres. També certes neoplàsies poden tenir capacitat d'aromatització (123,124).

FISIOLOGIA I CANVIS ENDOCRINS A LA MENOPAUSA (II):

NEUROTRANSMISSORS

Els neuropèptids endògens són substàncies presents a les cèl.lules del sistema nerviós formades per llargues proteïnes que tenen com a base a la majoria dels casos la molècula de la pro-opi-melano-cortina (POMC).

Mitjançant un procés enzimàtic guiat per un m RNA els precursors esdevenen principis biològics actius (125). En el lòbul anterior de l'hipofisi es produeix a partir de la POMC la β -Lipotrofina (β -LPH) i l'hormona adrenocorticotropa (ACTH). Posteriorment part de la β -LPH serà processada a γ -LPH i β -Endorfina (β -END) (126). Al lòbul intermig l'ACTH es transforma en l'hormona estimulant dels melanòcits (α -MSH) i en el pèptid corticotropina-like del lòbul intermig (CLIP) (126,127). La γ -LPH i la β -Endorfina també tenen llur síntesi en aquest lòbul. Tant el lòbul anterior com el mig poden elaborar γ -MSH a partir del fragment N-terminal de la fracció de la POMC 16-K (128). Els pèptids predominants sintetitzats al sistema nerviós central (SNC) són la α -MSH, la ACTH i la β -Endorfina.

La destrucció de les cèl.lules productores d'aquests pèptids o les modificacions a la producció i/o processament dels precursors durant l'envelliment o el desenvolupament (infeccions, traumes, tòxics,...) pot ocasionar anormalitats conductuals i trastorns anatòmics o funcionals de l'organisme (129-132).

A l'envelliment sol afegir-se-l'hi la degeneració del teixit cerebral i la producció anòmala de neuropèptids (129,132). L'edat és el principal factor determinant de la pèrdua cèl.lular en el nucli supraquiasmàtic, on el nivell de l' α -amidació disminueix. L'envelliment afecta també altres llocs de producció de neuropèptids, així en un estudi experimental (133) es va trobar que a les rates velles el 35% de la r -END hipotalàmica era acetilada, mentre que només representa un 3% en els adults joves. També s'ha comprovat que disminueixen les concentracions de β -END, ACTH, i α -MSH en les rates velles (134,135).

L'atur de la funció reproductiva a l'especie humana resulta, com s'ha vist abans, de la devallada de la funció ovàrica. La menopausa espontània és un resultat irreversible de l'envelliment, essent l'atròfia dels ovaris i la pèrdua dels fol.licles els correlats anatòmics. Aquesta situació es precedeix d'un augment de les gonadotrofines, sobretot de la FSH, amb nivells estrogènics correctes (92,94). S'ha suggerit com a responsable d'aquest fenomen la desaparició d'una substància inhibina-like que suprimiria normalment la secreció de FSH i una disminució de la sensibilitat hipotalàmica a les hormones ovàriques relacionada amb l'edat.

La GnRH circulant es detecta més fàcilment i els seus nivells plasmàtics en dones menopàusiques estan més elevats (136).

Endemés dels signes físics, símptomes com les sufocacions, palpitations, mals de cap, dolors musculars, i d'altres trastors psicossomàtics relacionats amb la depressió, ansietat, pèrdua de la capacitat de concentració i memòria són típiques manifestacions de la síndrome climatèrica. Estudiarem a continuació els mecanismes de producció de les sufocacions i llur relació amb els neurotransmissors.

La disminució dels estrògens fou la primera explicació creïble, i hi ha moltes dades al seu favor: apareixen quan aquests disminueixen (castració, menopausa, deprivació d'estrògens en barons tractats per càncer de prostata,...) (137) i cal una impregnació hormonal per a que la manca d'estrògens produeixi clínica vasomotora (no tenen lloc a les disgenesies gonadals que mai han estat tractades) (138). Emperò no hi ha un paral·lelisme clar entre ambdues situacions. La relació dels estrògens amb les sufocacions queda clara en un clàssic treball de Cooper (139) on en un estudi creuat i a doble cec estrògen/placebo les dones tractades amb estrògens varen referir una molt important millora clínica, però quan deixaven el tractament els episodis vasomotors reapareixien ràpidament.

La següent hipòtesi fou l'elevació de les gonadotrofines fruit de la disminució dels estrògens al demostrar-se un sincronisme entre la producció de sufocacions i la secreció pulsàtil de LH (140 - 143). Emperò cada secreció pulsàtil de LH no s'acompanya sempre d'una sufocació (138) i la

freqüència i amplitud dels pols de LH no varien en les dones que tenen sufocacions de les que no en tenen (144). De més a més s'ha comprovat que l'hipofisectomia amb la consegüent absència de secreció de LH no impedeix les sufocacions (145). També s'ha demostrat que l'administració de substàncies antagonistes de la GnRH, que inhibeixen el pols de LH, tampoc modifiquen la freqüència de les sufocacions (140,146). Aquestes substàncies actuarien com antagonistes a nivell dels receptors per als opiacis endògens. Els símptomes vasomotors semblen ser doncs independents de la secreció pulsàtil de LH (146,147).

Com es vulgui que les neurones alliberadores de GnRH estan a l'hipotàlem anterior i nucli arqueat molt aprop dels centres de termorregulació (148,149) es suposa que serien els mateixos estímuls els que generarien el pols de LH i les sufocacions. Durant la transició a l'estatus menopàusic, d'alguna manera, els centres termorreguladors de l'hipotàlem estarien afectats per l'augment de secreció local de GnRH. Endemés els nivells de GnRH són més baixos a les dones amb carència d'estrògens perllongada, el que implica una disminució de la secreció de GnRH amb el temps (150). Això es correlaciona amb la disminució d'episodis vasomotors amb el temps tot i que roman l'estat d'hipergonadotropisme (151). De més a més es coneguda l'existència de receptors per a estrògens (152) i progesterona (153) a l'hipotàlem, així com el fet de que aquest inervi al gangli cervical superior que és el que distribueix l'àrea de les sufocacions (154).

Aquests estímuls comuns estarien produïts per neurotransmissors. La disminució dels estrògens induiria canvis al SNC a nivell hipotalàmic creant un desequilibri de neurotransmissors, sobretot de catecolamines i opiacis endògens. Tot i que molt probablement intervinguin els tres principals sistemes de neurotransmissors: I) el dopaminèrgic car els antidopaminèrgics són efectius en el tractament de les sufocacions (155,156); II) l'adrenèrgic car la clonidina que inhibeix la noradrenalina també disminueix la simptomatologia vasomotora (157); i III) els opiacis endògens car el nivell de les β -END s'ha trobat augmentat a les dones que presenten sufocacions i la naloxona ha demostrat ser capaç de disminuir el número de les mateixes (158,159). Emperò a mida que evoluciona la menopausa minven els nivells de β -END i de β -LPH (160). Aquesta disminució s'associa paral·lelament amb un llindar de dolor més baix. El tractament hormonal substitutiu augmenta aquest llindar així com els nivells plasmàtics de β -END i de β -LPH (161). Per altra banda a la menopausa amb l'absència crònica d'esteroids sexuals es perd el control mediat per opiacis de la secreció de gonadotropines, i quan s'administren gestàgens augmenta l'activitat dels pèptids opioïds endògens i es restaura el control d'aquests sobre l'alliberament de gonadotropines (162).

El tractament hormonal substitutiu amb gestàgens milloraria la síndrome climatèrica per un mecanisme que involucra l'activitat dels opiacis hipotalàmics, suggerint interac-

cions entre els esteroides sexuals, pèptids opiacis i GnRH al sistema nerviós central (163).

Aquestes interaccions o anomalies que afecten els mecanismes de regulació, de feed-back, i el control de l'homeostasi poden ser responsables o cofactors dels trastorns psicossomàtics de la menopausa, i de ser certa aquesta hipotesi es podrien resoldre mitjançant tractaments amb neuropeptids (164).

CLINICA DEL CLIMATERI

El climateri és un estat de deficiència hormonal i la etiopatogènia de la seva simptomatologia es fonamenta en les modificacions estructurals i funcionals dels òrgans, aparells o sistemes quines cèl.lules tenen receptors específics per a estrògens. Al canviar el medi hormonal aquests òrgans alteren llur resposta (18,165). Des d'aquesta perspectiva el climateri com qualsevol altre endocrinopatia requereix tractament.

Emperò alguns dels símptomes climatèrics no són deguts directament a la devallada estrogènica, p.e. les modificacions òssies amb l'hipoestrogenisme són ben conegudes i encara no s'han descrit receptors per a estrògens a l'os.

La concepció del problema actualment es fonamenta amb l'existència d'un estímul comú com seria un desequilibri de neurotransmissors (veure fisiologia).

Dividim l'estudi de la simptomatologia del climateri segons:

- * Metrorràgies peri i postmenopàusiques
- * Alteracions del trofisme
- * Alteracions vasomotores i vegetatives
- * Alteracions metabòliques
- * Alteracions psicològiques
- * Altres alteracions

METRORRAGIES PERI I POSTMENOPAUSIQUES

Les alteracions menstruals són molt freqüents en els anys que precedeixen a la menopausa, constituint l'anomenada perimenopausa (166). El 50 % de les hemorràgies uterines disfuncionals succeeixen en dones de 40 - 50 anys i el 75 % tenen lloc a partir dels 35 anys (167).

Aquestes alteracions són importants no sols per llur freqüència, sinò també per la seva etiologia, car cal descartar sempre la patologia orgànica. Aquesta situació és especialment important en quant a la metodologia diagnòstica i terapèutica. En efecte interessa tenir un diagnòstic etiològic d'aquestes alteracions menstruals, de la qual cosa dependrà l'agressivitat del mètode a usar i segons el resultat caldrà actuar en conseqüència, des d'un tractament mèdic fins un de quirúrgic (168).

La majoria dels trastorns menstruals perimenopàusics es deuen bé a una persistència fol·licular, bé a una anovulació, o bé a defectes de la fase lútia, tot i que també poden participar altres factors com ho són un increment de la fibrinolisi i un augment de les prostaglandines a nivell endometrial en les hipermenorrees i una disminució dels receptors estrogènics a l'amenorrea (169,170).

Com s'ha vist anteriorment (vid. Fisiologia I:Hormones) quan s'atura la funció ovàrica, la producció d'estrògens procedeix sobre tot de l'aromatització perifèrica dels

andrògens. Normalment els nivells d'estrògens en aquesta situació no són prou importants per a produir proliferació endometrial. Emperò en certes situacions clíniques pot tenir lloc un augment de producció d'estrògens mitjançant les fonts indirectes: obesitat (171), tumors d'ovari i hipertecosi ovàrica (124,172), malalties hepàtiques que comportin una disminució de l'aclariment metabòlic de l'androstendiona (173), l'hipotiroidisme on al disminuir la SHBG augmenten els estrògens lliures (174). En aquestes situacions l'endometri pot proliferar i aparèixer metrorràgies.

ALTERACIONS DEL TROFISME

Els esteroides sexuals, principalment els estrògens, participen en el funcionalisme i trofisme dels òrgans urinari-genitals, de la pell i de les mucoses. La seva manca produeix l'inici d'uns canvis regressius que si no s'aturen farmacològicament condueixen a l'atròfia dels teixits (175). L'importància d'aquest fenomen varia d'una pacient a un altra segons la conversió perifèrica d'androstendiona a estrona.

No s'ha delimitat exactament fins quin punt són responsables d'aquesta situació els estrògens (llur disminució) i fins quin ho és l'envelliment (18). Però independentment de l'edat aquestes modificacions tenen lloc a les dones a les que s'ha practicat una ooforectomia bilateral. Endemés aquests fenòmens regressius milloren amb el tractament substitutiu.

ATROFIA DEL SISTEMA GENITO-URINARI: VAGINA

L'epiteli vaginal és molt sensible tant a la presència com a l'absència d'estrògens. La vagina d'una dona sense estímulo hormonal perd les rugositats i esdevé pàl·lida i transparent. Amb el microscop òptic s'observa una disminució de la vascularització, la fragmentació de les fibres elàstiques així com la hialinització de les col·lagenes (vid. més endavant), també disminueix el volum citoplasmàtic i el contingut de glucògen de les cèl·lules de l'epiteli vaginal (20,176). La fondària de la vagina s'escurça i el terç superior escomença a constrènyer-se. Conseqüència de l'anterior apareixen les disparèunies i les vaginitis. El cervix en lloc de protuir a la vagina esdevé plà. Els lligaments de suport de l'úter i els teixits elàstics de la vagina perden la seva tensió apareixent llavors els prolapses, cistocels i rectocels.

El pH vaginal augmenta en els anys que segueixen a la menopausa facilitant el creixement de bacteris que normalment no ho farien a vagina, poguent resultar d'ací infeccions (177,178). Inclús s'arriben a diagnosticar veritables vaginitis atròfiques amb força clínica inflamatòria i sobre-infectades.

Els símptomes locals d'atròfia vaginal són: flux (o la seva absència), secor vaginal, cremor, disconfort, sangnat, vaginisme, disparèunia,... Secundàriament poden aparèixer símptomes conductuals com angoixa i disminució de la llibido.

ATROFIA DEL SISTEMA GENITO-URINARI: URETRA

Tant l'epiteli de l'uretra com el dels 2/3 distals de la vagina tenen el mateix origen embriològic (el si urogenital). Es doncs fàcil de comprendre que l'uretra respongui del mateix mode que la vagina als canvis hormonals (179).

Els motius de consulta relacionats amb la clínica urològica són: Incontinència, polaquiuria, micció imperiosa i/o disuria (180) (Taula II).

Tres factors que contribueixen al manteniment de la continència urinària a la dona són: La resistència per l'epiteli uretral, la localització intra-abdominal de l'uretra proximal i la contracció de les fibres musculars estriades periuretrals. A les pacients postmenopàusiques hi ha alteracions dels tres factors esmentats que afecten a la continència. En definitiva amb la combinació de l'atròfia de l'epiteli uretral, de l'ubicació extra-abdominal de l'uretra proximal i de la pèrdua de tensió de les fibres estriades, moltes dones menopàusiques perden llur continència (7).

Durant la menopausa són freqüents també els episodis de polaquiuria i imperiositat miccional amb disuria i sense detectar-se germens en el sediment o cultiu d'orina. Es el

que es coneix per síndrome uretral. Varis estudis han relacionat l'aparició d'aquesta síndrome amb l'hipoestrogenisme i han demostrat que millora amb tractaments estrogènics (181-183)

TAULA I

Incontinència	26,3%
Micció imperiosa (≤ 5 minuts)	14,9%
Polaquiuria (≥ 7 x/dia)	19,6%
Nocturia (≥ 2 x/nit)	17,6%
Disuria	10,5%
Antecedents de cistitis a l'últim any	10,1%

Freqüència de les manifestacions urològiques a la menopausa segons Rekers (180)

ATROFIA DEL SISTEMA GENITO-URINARI: TERRA PELVIA

La disminució dels estrògens afecta a la col.làgena (184-187) i aquesta és el principal component del teixit connectiu. Sembla doncs, lògic pensar que al desenvolupar la col.làgena una tasca en el manteniment de l'estàtica dels òrgans pelvians, la seva disminució afecti aquesta última. No hi ha però estudis definitius en aquest sentit (20,188).

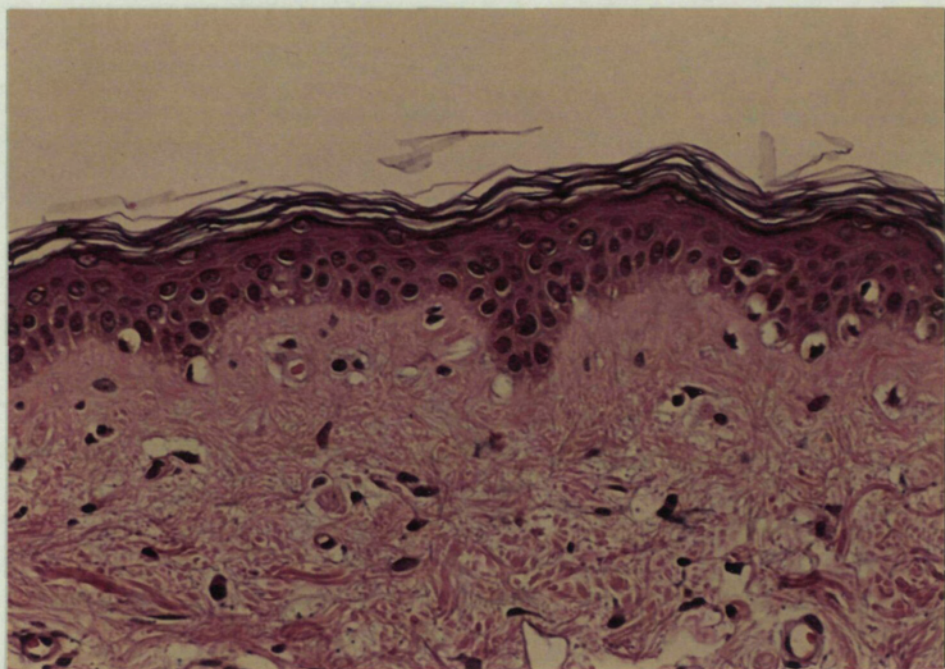
Tampoc no s'ha demostrat que el tractament estrogènic millori el tò del terra pelvià (189). L'única acció certa a aquest nivell de l'administració d'estrògens seria la de preparar els teixits per al tractament definitiu que és el quirúrgic.

ATROFIA DE LA PELL I DE LES MUCOSES

Amb l'envelliment la pell pateix canvis graduals vers l'aprimament i l'atròfia. Aquests canvis són generalment més pronunciats a les àrees exposades a la llum que no a les cobertes (190). L'agretament de la pell s'ha atribuït al dany causat per les radiacions solars sobre les fibres elàstiques i col.làgenes (191,192).

A l'estudi histològic d'aquestes pells es troben diferents graus d'esclerosi vascular que afecten la nutrició de l'epiteli de superfície (193). També participa en la gènesi de l'atrofia cutània la disminució d'activitat de les glàndules sebàcies (194). Emperò el fet més típic d'aquestes pells es la deshidratació (195,196).

Amb l'edat l'epidermis s'aprima i la capa basal esdevé més plana, potser de mode secundari a una atròfia de les papil·les dèrmiques (197) (Fotografia 4).



Fotografia 4.- Pell abdominal. Pacient de 58 anys.

(Hematoxilina-eosina x 100)

Aquests processos escomencen ja al voltant dels 30 anys (198) intensificant-se pels 40 - 50 anys (196,199) per a augmentar força amb l'envelliment. Tanmateix hi ha diferències individuals, trobant-se gent jove amb atròfia i gent d'edat avançada amb epidermis estructuralment normals.

La degeneració de les fibres col.lagenes i elàstiques fou establerta histològicament per Ejiri a 1937 (200) com un fenomen d'envelliment de la dermis. Els estudis posteriors de Ströbel (201), Ma i Cowdry (202), i Schneider (203) recolzen aquesta afirmació. Aquests canvis estructurals també apareixen als vasos sanguinis que augmenten de diàmetre però disminueixen en nombre i quan s'assoleixen els 70 anys són ben escassos (193,202) disminuint doncs la microcirculació dèrmica que alimenta l'epidermis.

Les conseqüències de la castració sobre la pell foren estudiades ja a 1937 per Loeser qui trobà una correlació entre els canvis a la pell i l'insuficiència ovàrica (204). L'efecte de la castració sobre l'activitat mitòtica epidèrmica s'ha estudiat en experimentació animal (205-209) i en humans (210,211), donant en tots els casos resultats de menor activitat. Tots aquests canvis s'instauren al mes de la castració, éssent màxims a l'any de la mateixa (196). Endemés hi ha estudis que recolzen l'idea de que el tractament estrogènic millora aquesta situació (187,198, 211-214).

ALTERACIONS VASOMOTORES I VEGETATIVES

Les sufocacions són el símptoma més típic i freqüent de la síndrome climatèrica (215), tant és així que per a certs autors és l'únic símptoma veritablement propi del climateri (216) i per a moltes dones és la referència amb la que marquen la fi de la seva vida reproductiva tot i que encara menstruïn (138). El mecanisme de producció de les mateixes ja s'ha descrit en l'apartat de fisiologia i neurotransmissors, motiu pel que no entrarem ací en detalls.

Aquests trastorns vegetatius s'acompanyen d'una constelació de símptomes i molts d'ells impliquen al sistema nerviós autònom. Les manifestacions clíniques poden ésser vasomotores com ara les sufocacions, suor nocturna, parestesies, palpitations, taquicardia, opressió precordial, mareigs,... i també secundaries a les anteriors com irritabilitat, ansietat, depressió (217). En un estudi recent (218) s'ha valorat la resposta vasoconstrictora digital a la aplicació de gel en dones amb sufocacions i sense (en absència de simptomatologia al moment de fer el test), observant-se que en el 90% de les dones amb sufocacions mancava la vasoconstricció. Aquesta prova suggereix l'existència d'una anomalia de funcionament del sistema nerviós autònom.

L'incidència de les sufocacions varia segons les estadístiques. Bates les xifra entre un 75 - 85% de les dones climatèriques (137). Parrilla i Abad en una revisió de

1987 les situen en canvi entre el 30% i 31 35% (219). En el nostre material (dades no publicades), un 82% de les dones climatèriques es queixaven de sufocacions. Les sufocacions apareixen tant a les dones amb menopausa espontània com a les que han estat castrades (137), essent la freqüència d'aparició de les mateixes molt variable, des de tenir poques a la setmana fins a més de 15 al dia (220). Poden aparèixer mesos o fins i tot anys abans de la menopausa i també es poden perllongar després de la mateixa.

ALTERACIONS METABOLIQUES

OSTEOPOROSIS: El ja clàssic estudi d'Albright sobre dones amb fractures per osteoporosi va permetre suggerir que aquestes són més freqüents a les dones postmenopàusiques i que la pèrdua de la funció ovàrica predisposava al problema (221). Diversos estudis han confirmat les observacions clíniques de que l'insuficiència ovàrica prematura de qualsevol etiologia (222-225) o l'ooforectomia bilateral en dones premenopàusiques afavoreixen l'aparició de l'osteoporosi abans d'hora (226-230). Les dades prospectives de l'estudi d'Aitken (221) permeteren concloure que l'osteoporosi té una ràpida pèrdua de massa després de l'ooforectomia i que disminueix l'intensitat d'aquesta en els 5-10 anys succesius però mai s'atura.

Les dones adultes no menopàusiques perden normalment 20 gr de calci element per dia procedent de l'esquelet, mineral que per els mecanismes d'homeostasi de l'organisme es recupera per absorció intestinal. A la menopausa la pèrdua

es multiplica per dos (231), i endemés l'absorció intestinal és menor (232) i hi ha un augment de la calciúria (233).

Al aturar-se la funció ovàrica augmenta el recanvi ossi, tant l'entrada com la sortida, però amb benefici de la segona resultant un balanç negatiu (234). La valoració bioquímica dels canvis que succeïxen després de l'interrupció del funcionalisme ovàric ha demostrat que els trastorns homeostàtics dels minerals depenen del temps de menopausa (235). Els paràmetres de remodelatge ossi arriben al seu màxim en l'any següent de la menopausa (236). En conjunt amb l'edat augmenta la velocitat de pèrdua de massa òssia que normalment escomença amb l'atur de la funció ovàrica, però que en alguns casos ja s'ha diagnosticat abans (237).

Tothom perd os amb l'edat, però front al 20% de massa òssia que perden els homes, les dones perden més del 35%, accelerant-se la pèrdua com sabem després de la menopausa (més del 20%) (32). Hi ha dues menes d'osteoporosi, la postmenopàusica i la senil (231). Emperò de més a més de la menopausa cal descartar altres causes d'osteoporosi quan aquesta es diagnostica abans dels 70 anys (hiperparatiroidisme, hipercorticalisme, hipertiroidisme, alteracions renals i/o digestives, neoplàsies, iatrogèniques,...) (238). Es evident que la massa òssia inicial també desenvolupa alguna tasca en la gènesi de l'osteoporosi postmenopàusica (219).

Amb el transcurs del temps i amb l'envelliment es produeix l'osteoporosi tipus II, on la pèrdua de massa òssia es deguda entre altres motius a la minva de la capacitat de formació d'os nou a l'ésser els osteoblastes menys eficaços i a l'aturar-se també el metabolisme de la vitamina D disminuint l'absorció de calç (231).

ALTERACIONS CARDI-VASCULARS I DEL PERFIL LIPIDIC: Es un fet conegut que l'incidència de patologia cardi-vascular per arteriosclerosi és més freqüent en l'home que en la dona a igual edat en els anys premenopàusics (239). La muller premenopàusica també te menys incidència d'aquest tipus de patologia que la postmenopàusica. Sembla existir una clara relació entre els estrògens i el metabolisme dels lípids (240) amb un augment del risc cardi-vascular durant el climateri al disminuir aquests esteroïds sexuals. La patologia coronària és poc freqüent en el sexe femení i abans dels 40 anys és de 5 a 10 cops menor que en el sexe masculí. Amb la castració i amb la menopausa, i en conjunt en totes aquelles situacions on disminueixen els estrògens, augmenta el risc de patologia cardi-vascular (241). Les dones amb més de 60 anys tenen el mateix risc que l'home de patir aquestes malalties. Emperò amb el tractament hormonal substitutiu el risc torna a minvar (242). Fruit de l'anterior es perfila l'hipòtesi de que els estrògens serien un factor protector front la patologia coronària i vascular en general a l'actuar sobre el perfil lipídic (243).

Els canvis del perfil lipídic en el climateri es caracteritzen per un augment en el colesterol i triglicèrids i per una redistribució de les proteïnes (244). La concentració i distribució de les lipoproteïnes varia amb l'edat. Abans de la pubertat el HDL-colesterol presenta percentatges idèntics tant al sexe masculí com al femení, després de la pubertat les xifres de HDL són més altes al femení i així es mantenen fins la menopausa quan tendeixen a baixar (54,240,243,245).

En els treballs on s'ha estudiat com els diferents esquemes de tractament substitutiu afecten el perfil dels lípids hi ha acord sobre la disminució de les xifres de LDL-colesterol, però no sobre les modificacions de HDL (246). Tots aquests aspectes es desenvoluparan amb més deteniment en el capítol de lípids i menopausa.

ALTERACIONS PSICOLOGIQUES

Durant el climateri de més a més de trastorns orgànics hi ha trastorns de caire psíquic (Taula II). L'intensitat dels mateixos és molt variable de pacient a pacient i afecten aproximadament a la meitat de les dones. Tanmateix cal tenir present que al voltant dels 50 anys moltes dones no sols pateixen els canvis hormonals, sinò que també se'ls desarticula l'entorn social i familiar (247).

Com s'ha detallat en l'apartat de fisiologia i endocrinologia de la menopausa d'aquesta revisió hi ha una relació entre certs símptomes de la menopausa i els neurotransmissors i entre aquests i els estrògens. La minva dels estrògens pot afectar a la psicologia femenina bé actuant directament sobre SNC i neurotransmissors o bé indirectament al produir símptomes (p.e. neurovegetatius) que afecten la vida relacional de la pacient.

Certa patologia psiquiàtrica (p.e. la depressió) és més freqüent en el post-part i en la perimenopausa, situacions ambdues on el nivell d'estrògens pot estar relativament baix. Hi ha estudis que demostren la millora de la simptomatologia amb el tractament substitutiu (248,249), tot i que cal considerar la possibilitat de que la millora psíquica sigui deguda a la millora dels altres símptomes orgànics i no per un efecte central directe.

TAULA II

CANVIS PSICOLOGICS DE LA DONA CLIMATERICA			
INTOLERANCIA	PERDUA	AUGMENT	CANVI
frustracions	concentració	tensió	introversió
soletat	energia	nerviosisme	inadecuació
conducta asocial	dinamisme	irritabilitat	humor
cancerofobia	rendiment	agressivitat	

Les formes clíniques d'aquestes alteracions poden englobar-se en el següent quadre (Taula III):

TAULA III: FORMES CLÍNIQUES DELS TRASTORNS PSÍQUICS AL CLIMATERI

	%	CLÍNICA
DEPRESSIO	30	pessimisme apatia pèrdua reaccions emocionals retard psicomotor
ANSIETAT	30	inseguretat por preocupació
NERVIOSISME IRRITABILITAT	50	inquietut mental - física excitabilitat anòmala
LABILITAT	10	canvis sobtats d'humor
INSOMNI	50	dificultat d'endormir-se despertar-se a mig son
TRASTORNS LIBIDO	7 51	entre els 40 - 50 anys entre els 60 - 65 anys
ALTRES		psicastènia, amnesia

Molts d'aquests símptomes són el resultat s'una sèrie d'interaccions entre els canvis endocrins i les modificacions del contexte social i individual de la propia dona. Es típica la síndrome del " niu buit " quan els fills marxen de la llar familiar (250,251). Moltes dones tenen por de perdre l'atractiu, altres cancerofòbia,... Tota aquesta suma de canvis poden produir reaccions psíquiques anòmales.

A l'avançar el climateri els canvis psíquics es fan menys variables, limitant-se a certs estats depressius, d'introversió o d'irritabilitat i al entrar en edats avançades l'organisme torna a estabilitzar-se i els símptomes observats al llarg del climateri desapareixen.

En totes aquestes modificacions del psiquisme de la muller intervenen múltiples factors i no poden atribuir-se doncs només a la menopauça: el trastorn hormonal, l'envelliment orgànic general i del SNC, l'ambient stressant, la situació soci-cultural, i finalment també la propia personalitat basal de la dona (252,253).

ALTRES CANVIS

Tiroides

Els estrògens augmenten les proteïnes de conjugació de les hormones tiroidees i s'han descrit alteracions en el PBI i la tiroxina (254,255), emperò aquests canvis ni són sobtats ni tenen repercussions importants en la funció tiroidea durant el climateri (18).

Sistema immunitari

Els estrògens actúen sobre el sistema immunitari influïnt la tasa de desaparició dels anticossos mantenint-los circulants durant cert temps (242).

Obesitat

En un 49% de les dones menopàusiques hi ha un augment de pes a partir dels 50 anys, augment que també te lloc després de la castració. Aquest increment és en un 20% de més de 2 1/2 Kg i en un 29% de més de 5 Kg.

L'origen d'aquesta obesitat és plurifactorial, intervenint des dels canvis metabòlics i la discreta disminució de la funció tiroidea i adrenocortical fins factors psicològics com la pèrdua de la propia imatge i socials com ho és el major sedentarisme d'aquestes pacients (256).

Virilització

En un percentatge alt de dones la virilització a nivell facial és més aviat discreta, però en altres arriben a ser tan evidents com veritables bigotis. Aquesta hipertricosi s'acompanya normalment d'un to

de veu més greu, d'una pell més seca i dura i molt sovint d'un augment del tamany del clítoris (257).

Aquests fenòmens s'originen al disminuir la producció d'estrògens a l'ovari i llur potencial anti-androgènic. La síntesi d'estrògens en aquestes circumstàncies es realitza a partir dels precursors androgènics d'origen ovàric o suprarrenal (androstendiona, DHEA) a nivell perifèric, i aquestes substàncies tenen accions virilitzants.

Altràlgies, Miàlgies

Dels estrògens es coneix la seva relació amb el to muscular i l'osteoporosi, i poden participar per aquests dos fets en la patologia múscul-articular. Aproximadament entre el 25% (258) i el 36% (259) de les dones menopàusiques es queixen de dolors ossi-musculars i aquesta simptomatologia millora amb els estrògens (242).

Alteracions a les sines

Les mamelles són un dels principals òrgans diana dels estrògens i gestàgens a tot el llarg de la vida (pubertat, edat adulta - cicles menstruals, vellesa) i endemés presenten molt freqüentment patologia relacionada amb els canvis hormonals. Així s'ha comprovat una disminució de la mastopatia fibro-

quística després de la menopausa, i el càncer de mama es redueix fins un 70% amb la castració en edat inferior als 35 anys (18).

No esta del tot definit el risc que comporta la terapèutica hormonal substitutiva a la menopausa sobre el càncer (260,261,262), ni sobre les patologies benignes de la mama (263,264).

Durant la menopausa disminueix el tamany dels pits al disminuir el teixit glandular que es substituït per teixit fibrós. També perden consistència al cedir elasticitat els lligaments de Cooper. Els mugrons deixen d'ésser erèctils i també redueixen llurs perímetres. Són en general una sèrie de trastorns tròfics.

TRACTAMENT DE LA MENOPAUSA

A QUI TRACTAR I QUANT DE TEMPS?

Selecció de pacients

Molts són els treballs on la terapèutica hormonal substitutiva a la menopausa ha demostrat la seva utilitat en el tractament i profilaxi de la simptomatologia climatèrica (265). Emperò tot i que són coneguts els efectes beneficiosos d'aquests tractaments, la seva utilització és encara minoritària (266). El principal motiu provablement sigui la por als possibles efectes secundaris; però també pot influir: que algunes dones postmenopàusiques no tinguin simptomatologia, que en algunes d'elles hi hagi contraindicació formal per a l'ús d'estrògens, i finalment que no s'utilitzi el tractament de substitució per manca d'informació de l'estat actual de coneixements sobre la menopausa i el seu tractament (265). Cal també recordar aquí una actitud massa freqüent a la nostra societat i es el pensar que la menopausa és un fenomen natural i que les coses naturals són necessàriament bones. La conclusió d'aquesta idea, més espiritual que no mèdica, seria que la menopausa no necessita cap tractament amb estrògens, i que els problemes que poden tenir les pacients amb resignació i voluntat desapareixeran amb el temps (267). Encara que això és prou dolent, pitjor és quan un cop diagnosticat un problema relacionat amb el climateri, es prescriuen antidepressius o tranquilitzants. L'ús d'aquests fàrmacs ha

d'ésser reservat per a depressions o neurosis d'ansietat i deuen ser estalviats a les pacients amb simptomatologia climatèrica.

La majoria de les pacients que són visitades a una clínica de menopausa són simptomàtiques, tot i que també hi ha una afluença de dones asimptomàtiques que recerquen consell i profilaxi de les complicacions a llarg plaç que comporta la manca d'estrògens.

Moltes dones es queixen de símptomes climatèrics, sobretot vasomotors, quan encara menstruen (258); sovint aquests episodis són més severs que els observats en dones ja declaradament menopàusiques. Aquestes dones que no són amenorrèiques, o no són considerades per al tractament o són tractades incorrectament com síndrome premenstrual, car per raons obvies el diagnòstic passa desapercbut. Els estudis endocrins seràn útils en aquests casos per a determinar si aquestes dones perimenopàusiques repondràn a l'estrogenoteràpia. En efecte, nivells alts de FSH en dones perimenopàusiques correlacionen positivament amb la capacitat de resposta al tractament hormonal amb estrògens (268).

Hi ha dones asimptomàtiques que recerquen tractament. Solen ser dones preocupades per l'estat de l'os, preocupació agreujada moltes vegades per una història familiar d'osteoporosi o per la presència d'un o varis factors de risc de patir-la. El tractament de les pacients sense simptomatologia i sense factors de risc d'ostoporosi o coronariopatia és

avui un tema controvertit. Els defensors del tractament recreen estrògens sobre l'evidència actual de que els avantatges són més que els inconvenients i els detractors afirmen que fa massa poc que s'usen aquests fàrmacs per a conèixer tots els seus potencials efectes secundaris.

Resumint serien doncs candidates al tractament hormonal substitutiu totes aquelles dones menopàusiques amb simptomatologia, així com aquelles que tot i ser asimptomàtiques recreen profilaxi front l'osteoporosi i altres patologies relacionades amb la manca d'estrògens. Les perimenopàusiques simptomàtiques també podrien beneficiar-se d'aquest tractament.

Inici i durada del tractament

El tractament hormonal substitutiu cal iniciar-lo el més d'hora possible un cop es te certesa de l'aturada del funcionalisme ovàric. S'accepta l'amenorrea de la menopausa com un indicador d'aquesta fallida, emperò hi ha evidències de que una fallida parcial de l'ovari ja te lloc uns anys abans de la menopausa (Figura 1.3). Aquesta pèrdua parcial es caracteritza per un augment de la FSH i un descens de l'estradiol plasmàtic (258), escomençant la pèrdua de massa òssia també en aquest temps (269). Iniciar el tractament substitutiu en aquest període perimenopàusic sembla doncs lògic sobre tot a les dones simptomàtiques o en aquelles que presentin risc d'osteoporosi.

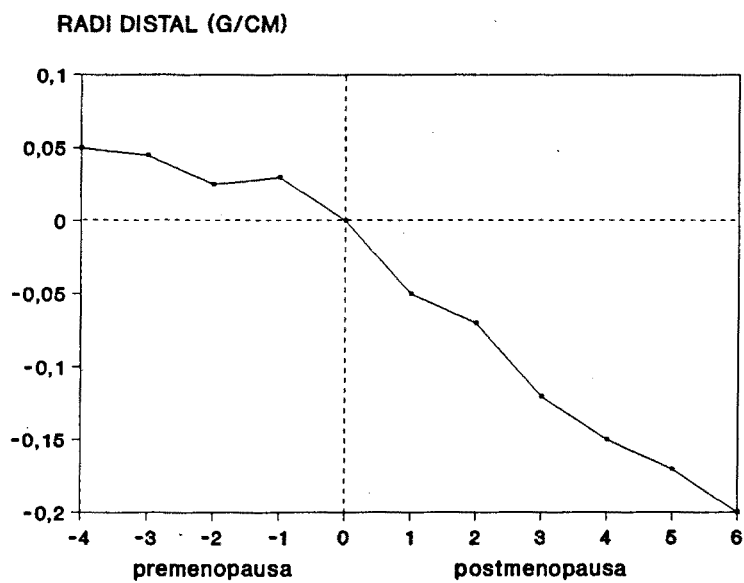
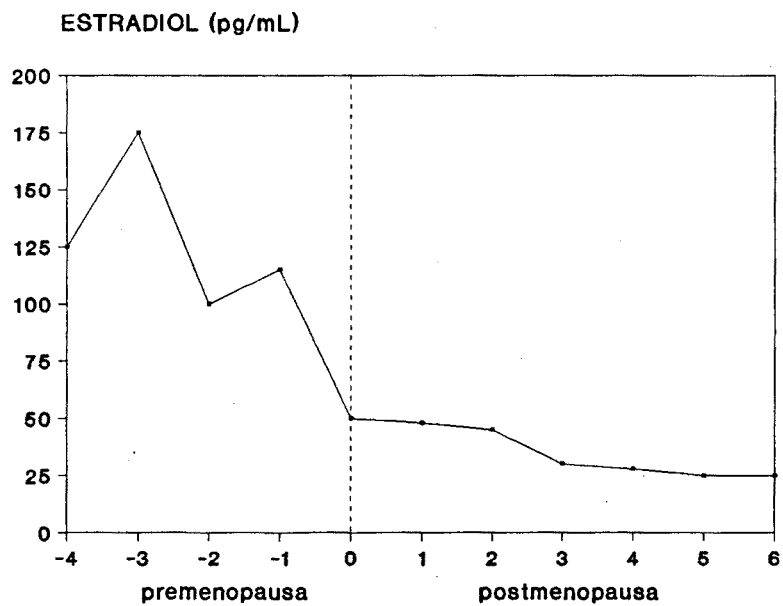


Figura 1.3.- Els canvis relacionats amb el descens dels estrògens escomencen abans de la menopausa. Modificat de Falch (269) i Ettinger B (272).

Hi ha acord en iniciar el tractament hormonal substitutiu aviat després de la menopausa, i molts metges (entre ells nosaltres: 265, 270, 271) accepten que són prou 6 mesos d'amenorrea en dones de certa edat i sobre tot si els nivells de FSH estan augmentats. Hi ha autors que suggereixen fer abans d'iniciar el tractament una prova de deprivació administrant gestàgens (p.e. 10 mg d'acetat de medroxi-progesterona durant 10 dies) i si es presenta una pèrdua al deixar el tractament proposen una biopsia d'endometri (272).

On hi ha menys acord és sobre la durada del tractament, hi ha que suggereix tractaments curts per a reduir la severitat dels símptoms aguts (sufocacions, suors,...) i hi ha que proposa tractaments llargs de 5 a 10 anys per a estalviar els risc de l'osteoporosi i patologia cardiovascular. Quan s'atura el tractament substitutiu la pèrdua òssia s'activa de nou i els lípids tornen als nivells previs al tractament, llavors sembla lògic continuar el tractament tant com sigui possible i no apareixin contra-indicacions.

Una situació també controvertida és si iniciar o no el tractament hormonal substitutiu en dones amb més de 10 anys de menopausa. Els estrògens aturaran la pèrdua òssia però en aquesta situació ja no recuperaran la massa òssia i de més a més s'ha associat un augment en el risc cardi-vascular quan s'usen estrògens en dones d'edat avançada (273)

TRACTAMENT HORMONAL SUBSTITUTIU A LA MENOPAUSA

VIES D'ADMINISTRACIÓ I TIPUS D'ESTROGENS

D'una manera general podem parlar de vies d'administració oral i parenteral (Taules IV i IV bis). Com varietats de la via parenteral s'inclouen: injectables, implants subcutanis (pellets), administració transvaginal (cremes, òvuls, tablettes, o anells de silastic), administració percutània (gel) i administració transdèrmica (pegats).

Via oral: Aquesta segueix essent la forma d'administració més utilitzada a molts llocs (274,275), tot i que no és necessàriament sempre la millor de les vies. Els estrògens per via oral són absorbits creuant la paret intestinal i entren al fetge per el sistema porta (276,277) fet que implicarà canvis metabòlics més o menys importants abans d'entrar a la circulació sistèmica. Per via oral només es poden fer servir comprimits, que poden ser d'estrògens conjugats, estradiol o estrona.

Estrogens conjugats equins: Els estrogens es detectaren fa més de 60 anys a l'orina dels animals, i els obtinguts a partir de l'orina d'eugues embarassades foren de les primeres hormones usades a la terapèutica humana. La farmacocinètica d'aquests preparats és complexa, car s'administren molts tipus de composts (sulfat d'estrona, equilina, equinilina,...) que a la seva vegada pateixen transformacions metabòliques al tub digestiu. Els estrògens conjugats

equins han demostrat ser efectius a la clínica a dosis de 0,625 i 1,25 mg/dia (278), presentant nivells d'estradiol i estrona semblants als detectats en cicles menstruals normals (277). Aquestes dosis s'associen a augments de certes proteïnes hepàtiques com pot ser el substracte de la renina i el HDL-colesterol.

Altres estrogens d'administració oral: L'estradiol per via oral s'absorbeix malament i es metabolitza ràpid; tanmateix l'ús d'estradiol micronitzat permet una millor absorció. L'estrona no ha demostrat tenir menys efectes secundaris que l'estradiol i l'etinil estradiol produeix un marcat efecte hepàtic, motiu per el que no s'usa a la postmenopausa. El quínestrol es un estrògen que s'emmagatzema al greix subcutani i s'allibera gradualment a la circulació, presenta l'inconvenient de que no es pot aturar el tractament de mode ràpid quan es desitgi.

Via parenteral: Els estrògens orals es venen prescribint des de 1940 (59) mentre que la recerca de noves vies d'administració que alliberin els estrògens directament a la circulació sistèmica és més recent (59,279-283).

Injeccions intramusculars: La seva utilització no és freqüent en part per l'incòmode de la via i en part per que els nivells obtinguts amb l'injectable intramuscular no són estables.

Implants subcutanis: aconseguen uns nivells d'estradiol i una relació estradiol/estrone apropiats dels fisiològics a la premenopausa (57,279).

Via vaginal: l'epiteli vaginal absorbeix ràpidament els estrògens, i l'ús de cremes (281) o d'anells de silastic (280) permet d'obtenir valors d'estradiol propis de la premenopausa. Emperò són valors inestables amb un pic després de l'administració i nivells més baixos i oscil·lants a continuació, quan del que es tracta en l'hormonoteràpia de substitució es de mantenir els nivells d'estrògens més o menys constants a diferència del que succeeix en els cicles normals on fluctuen (284).

Administració percutània i transdèrmica: aquestes vies han demostrat ser tant efectives com la via oral en el control de la simptomatologia climatèrica (62,285,286) i no alteren en canvi el substracte de la renina ni els factors de coagulació (61,283,287). Com es veurà més endavant aquesta via ofereix varies avantatges sobre la via oral: estalvia els efectes del primer pas hepàtic i evita l'intolerància gastro-intestinal, disminueix els efectes secundaris al presentar perfils concentració/temps a plasma més alts amb dosis més baixes, minimitza les variacions inter i intrapacient degudes al metabolisme hepàtic i renal, minimitza les interaccions amb altres fàrmacs i és fàcilment administrable i reversible (276,277,288,289). Els sistemes transdèrmics tenen però l'inconvenient de que produeixen amb certa freqüència fenòmens irritatius a la pell (28).

TAULA IV: ESTROGENS A LA PRACTICA CLINICA

	Dosis unitat (mg)
ORAL	
Estrona i derivats compostos d'	
Estrògens conjugats equins	0,3; 0,625; 0,9; 1,25; 2,5
Sulfat de piperacina	0,3; 0,625; 1,25; 2,5; 5
d'estrona, estropipat	
Estradiol i derivats	
Valerat d'estradiol	1,2
Estradiol micronitzat	1,2
Estriol i derivats	
Estriol	1,2
Hemisuccinat d'estradiol	1,2
Sintetics	
Etinil-estradiol	0,02; 0,05; 0,5
Quinestrol	0,1

TAULA IV (bis): ESTROGENS A LA PRACTICA CLINICA

	Dosis unitat (mg)
IMPLANTS	
Implants d'estradiol cristalli	25 mg/implant
INJECTABLE	
Benzoat d'estradiol	0,5 mg/ml
Fosfat de poliestradiol	40 mg/2ml
Estrògens conjugats equins	25 mg/ml
Estrona	1; 2; 5 mg/ml
Valerat d'estradiol	10; 20; 40 mg/ml
Cipionat d'estradiol	5 mg/ml
VAGINAL	
Estropipat	1,5 mg/g
Estrògens conjugats equins	0,625 mg/g
Dienestrol	0,01% en 90 g
Estriol	0,01%
17- β -Estradiol	0,1 mg/g
TRANSDERMICA I PERCUTANIA	
17- β -Estradiol (TTS)	0,025; 0,05; 0,1 (mg/dia)
17- β -Estradiol	1,5 mg/dosis

GESTAGENS

Els més usats a la pràctica clínica deriven de la progesterona, 17- α -hidroxiprogesteronona i de la 19-nortestosterona (Taula V). Els derivats de la 19-nortestosterona (estrans) s'han de transformar en noretisterona per ésser efectius. Els gonans, que no realitzen aquesta transformació, són els més antiestrogènics. Aquestes substàncies no sols actuen sobre els receptors de progesterona sinó també sobre els receptors d'andrògens i poden tenir també efectes androgènics (290). Els derivats de la progesterona també actuen sobre els receptors d'andrògens (inhibint o potenciament), de mineralcorticoids i de glucocorticoids (291). La progesterona micronitzada que ja ha demostrat la seva eficàcia per via oral (292), és més selectiva a nivell de receptors.

Un tema de controversia es la dosificació del gestàgen i la durada del tractament. Les tendències recents són d'administrar la dosi més baixa necessària per a obtenir la transformació secretora de l'endometri i estalviar l'hiperplàsia del mateix (293,294). En un estudi prospectiu i randomitzat realitzat en el departament d'obstetrícia i ginecologia de l'hospital clínic de Barcelona es va valorar la resposta endometrial a la terapèutica hormonal substitutiva a la menopausa; aconsellant-nos la nostra experiència a administrar dosis de com a mínim de 5 mg/dia d'acetat de medroxiprogesteronona (295). És important valorar la resposta individual, donat que baixes dosis de gestàgen poden

afavorir des de pèrdues irregulars fins estats d'hiperplàsia endometrial si l'estrògen no és prou compensat. En el que fa referència a la durada de l'administració de gestàgens, estudis recents suggereixen que com a mínim sigui de 12 dies (294). També els nostres resultats recolzen aquest suggeriment (295). Estudis anteriors ja havien demostrat que quan l'hormonoteràpia amb estrògens no es compensava amb gestàgens, l'índex d'hiperplàsies era superior al 30%, quan ho era durant 7 dies baixava al 4%, quan per 10 dies al 2% i quan era de 12 dies s'assolia el 0% (296).

Es especialment important l'elecció del gestàgen, car alguns ens contrarrestaràn els canvis favorables dels estrògens sobre el metabolisme. La progesterona natural i els derivats del carboni²¹ (17-OH progesterones) són els primers a considerar donat que tenen menys efectes adverses sobre els lípids plasmàtics que els 19-nor derivats (estrans).

Finalment comentar noves vies d'administració de gestàgens. La via transdèrmica, amb sistemes d'eliminació d'estradiol durant 14 dies i d'estradiol més acetat de noretisterona els altres 14 dies de cada cicle (297), ha demostrat en estudis preliminars la seva utilitat i efectes sobre l'endometri (298) i lípids (299). Una via nova d'administrar els gestàgens en el tractament hormonal substitutiu a la menopausa que també s'ha observat útil i segura es l'intrauterina (300).

TAULA V: GESTAGENS A LA PRACTICA CLINICA

	Dosis unitat (mg)	Dosis efectiva* (mg)
DERIVATS DE LA PROGESTERONA		
PROGESTERONA		
Progesterona micronitzada	100	200-300
Retroprogesterona	5; 10	20
17-OH PROGESTERONES		
Acetat de clormadinona	2; 5	10
Acetat de medroxiprogesterona	2,5; 5; 10	5-10
Acetat de ciproterona	2,5; 5; 10	10
19-NORPROGESTERONES*		
Promegestona	0,125-0,250	
Demegestona	0,5	
Acetat de nomegestrol	5	
Medrogestona	5	
DERIVATS DE LA TESTOSTERONA		
ESTRANS		
Noretisterona	0,35-5	0,7-5
Acetat de noretisterona	5-10	1
Diacetat d'etinodiol	2	
Linestrenol	0,5-5	
GONANS		
Norgestrel	0,075	0,150-0,5

* Dosi efectiva per a protegir l'endometri (mg/dia)

* Encara no es poden dispondre a la pràctica clínica i es desconeix la dosi efectiva.

REGIMS TERAPEUTICS

Varis estudis durant la dècada dels anys 70 van relacionar el tractament amb estrògens no compensat amb gestàgens i la aparició de neoplasies d'endometri (301-306). També quan no s'associen els gestàgens augmenta l'incidència de sangnats anormals i en conseq ncia el nombre de proves diagnòstiques i de cirurgies (307). Afegint un gestàgen al tractament substitutiu amb estrògens s'estalvien les complicacions abans esmentades (272,308-311).

L'administració de preparats combinats (estrògen + gestàgen al mateix comprimit) presenta varies avantatges. La primera és la seva facilitat de prescriure, dispensar i consumir. També com que les dues hormones són dins el mateix comprimit facilita el compliment del tractament, i tenim la seguretats de que el progest gen no serà oblidat arbitràriament. Emperò aquests règims combinats amb comprimit únic també tenen els seus desavantatges fruit de la seva manca de flexibilitat. Aix  les dones que reben tractament hormonal substitutiu no tenen una resposta uniforme, i en moltes ocasions podriam trobar-nos en situacions de dosificació insuficient de gestàgens (312). De m s a m s a aquests règims de comprimit únic els-hi és difícil d'acomplir tots els criteris d'una combinació  ptima (taula VI). A la taula VII hi ha els preparats combinats m s freqüentment citats a la literatura, cap d'ells emperò es pot obtenir lliurement al nostre país.

TAULA VI:

CRITERIS PER A UNA COMBINACIO ESTROGEN-PROGESTAGEN OPTIMA

-
- 1.- Dosi mínima efectiva de cada hormona
 - 2.- Dosi d'estrògens prou per a estalviar de la pèrdua òssia
 - 3.- Dosi de gestàgens prou per a transformar tot l'endometri
 - 4.- Alliberament d'estrògens més o menys continuat per a controlar els símptoms
 - 5.- Gestàgen que faci les mínimes alteracions metabòliques
 - 6.- Possibilitat de tenir diferents dosificacions
-

Modificat de Parker S. (313)

TAULA VII: PREPARATS COMBINATS

	composició
Cycloprogynova 1mg	Valerat d'estradiol 1 mg/ 21 dies + Levonorgestrel 0,25 mg/ 10 últims dies
Cycloprogynova 2mg	Valerat d'estradiol 2 mg/ 21 dies + Levonorgestrel 0,50 mg/ 10 últims dies
Estrapak	Estradiol 50 µg/24 hores (8 pegats:TTS) Acetat noretisterona 1mg/12 últims dies
Menophase	Mestranol 12,5 µg/ 5 dies Mestranol 25 µg / 8 dies Mestranol 50 µg / 2 dies Mestranol 25 µg+ Noretisterona 1mg/3d Mestranol 30 µg+ Noretisterona 1,5mg/6d Mestranol 20 µg+ Noretisterona 0,7mg/4d
Prempack-C 0,625	Estrògens conjugats equins 0,625/28 d Norgestrel 0,15 mg/12 últims dies
Prempack-C 1,250	Estrògens conjugats equins 1,250/28 d Norgestrel 0,15 mg/12 últims dies
Trisequens	Estradiol 2mg + Estriol 1mg/12 dies E ₂ 2mg + E ₃ 1mg+ Noretisterona 1mg/10 d Estradiol 1mg + Estriol 0,5mg/6 dies
Kliogest	Estradiol 2mg + Estriol 1mg/28 dies + Acetat de Noretindrona 1mg/28 dies
Pauseril	Etinil-estradiol 30 µg/14 dies + Etinil-E ₂ 30µg + Levonorgestrel 0,25/7d

Modificat de Parker S. (313) i Rozenbaum H. (314)

Quan cal una major flexibilitat en la dosificació (la millor part de les vegades), o quan ens trobem amb problemes relacionats amb les dosis i/o efectes secundaris, la dispensació combinada en preparat únic no és la solució, sent llavors imprescindible la selecció per separat de l'estrògen i el gestàgen així com les dosis i via d'administració. En aquestes situacions l'administració del tractament hormonal substitutiu en règim combinat de dos preparats presenta una sèrie d'avantatges (Taula VIII).

Els esquemes de tractament més utilitzats són els cíclics, caracteritzats per un descans en l'administració del gestàgen que sol acompanyar-se d'una hemorràgia per privació en la majoria de les ocasions. També hi ha l'opció d'administrar continuadament estrògens i gestàgens. En quant a la creació dels cicles artificials es pot optar per administrar l'estrògen de mode continuat o discontinuat (Figura 1.4). Nosaltres en l'administració del tractament hormonal aconsellem seguir el calendari, amb la qual cosa es facilita el compliment de les pautes per part de l'usuària. Així en les pautes discontinues recomenem administrar l'estrògen (oral, transdèrmic, o per qualsevol altre via) des del dia 1 fins el 24/25 de cada mes i el gestàgen des del 12 fins el 24/25. De vegades en els dies sense tractament d'aquesta pauta te lloc un rebrot de la simptomatologia o una situació semblant a la síndrome premenstrual, això es pot estalviar administrant l'estrògen continuament i el gestàgen en cicles que poden escomençar el dia 1 (des del 1

fins el 13/14 del mes) o el 18 (des del 18 fins el 30/31 del mes).

L'administració en cicles comporta com ja s'ha descrit amb anterioritat l'aparició d'hemorràgies per deprivació en un percentatge molt elevat de pacients, altres es queixaran de migranyes o de dolor amb la deprivació, en aquests casos pot estar indicada l'administració contínua d'estrògens i gestàgens. Són freqüents durant els primers tres mesos d'administració ininterrompuda els petits sagnaments, que de romandre són causa de que aproximadament un 30% d'aquestes pacients abandonin el tractament o retornin a règims cíclics.

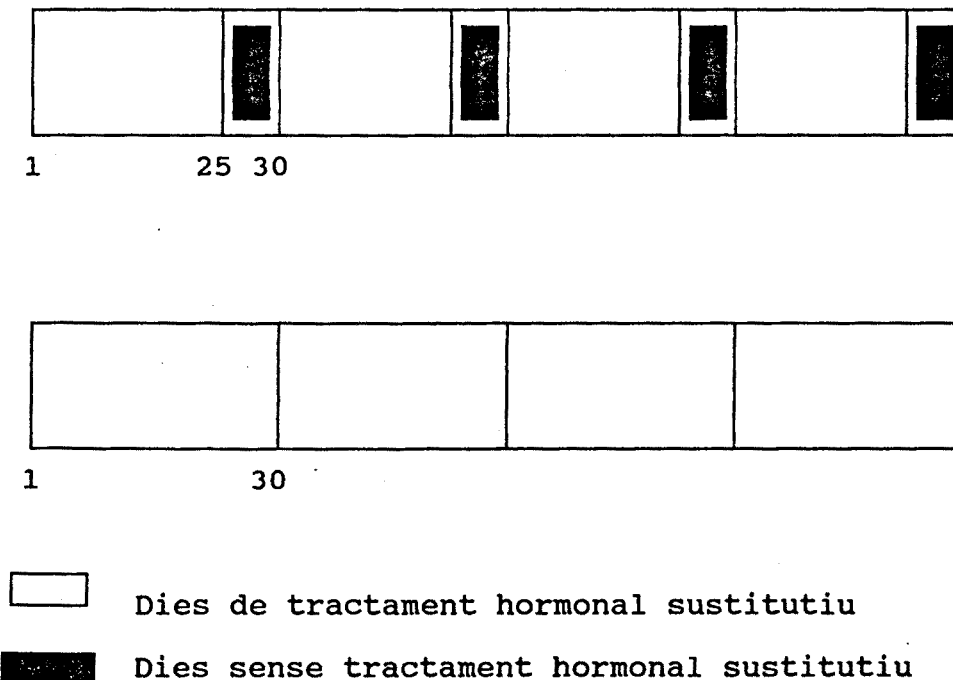


Figura 1.4.- Tipus de règims terapèutics, cíclics o continuats

TAULA VIII: REGIMS AMB DOS PREPARATS: AVANTATGES CLINIQVES

-
- 1.- Permeten seleccionar la dosi i tipus d'estrògen
 - 2.- Permeten seleccionar la dosi i tipus del gestàgen
 - 3.- Opció de decidir règims continuats o cíclics
 - 4.- Permet augmentar les dosis de l'estrògen si les inicials no solucionen satisfactoriament la clínica
 - 5.- Permet ajustar les dosis del gestàgen si les inicials no són suficients per transformar l'endometri
 - 6.- Els efectes secundaris deguts als estrògens poden obviar-se canviant de via d'administració
 - 7.- Els efectes secundaris deguts al gestàgen poden solucionar-se canviant el tipus de gestàgen.
-

CONTRA-INDICACIONS I EFECTES SECUNDARIS

CARCINOMA D'ENDOMETRI: EFECTE SECUNDARI

Als primers anys de la dècada dels 70 es va detectar un augment en l'incidència del càncer endometrial, i a mitjans de la mateixa varis articles van relacionar l'utilització d'estrògens a la menopausa amb l'aparició d'aquestes neoplasies (301-306, 315-326). En aquests estudis el risc relatiu comparat amb dones que mai havien usat estrògens oscil.lava entre 1,4 (327) i 15 (318), variant segons la dosi, temps d'administració i la presència o no d'altres factors de risc per les neoplasies d'endometri (301-303, 318,328-330). A la taula IX es detallen aquests estudis. Emperò aquestes pacients a qui es diagnosticar una neoplàsia d'endometrí després d'un tractament estrogènic el grau histològic i l'estadialtatge eren menys greus que en les dones que mai havien pres estrògens i també presentaven neoplàsies d'endometri (331), així mateix, els casos d'invasió miometrial són també menys freqüents (303,306,318,326). Per tot això no és d'extranyar que la supervivència d'aquestes dones sigui superior a les que amb una neoplasia del mateix origen no havien pres mai estrògens (332,333) i que considerant els altres beneficis del tractament amb estrògens com ho són la prevenció i tractament de l'osteoporosi i la profilaxi de la patologia coronària, la supervivència d'aquestes dones que havien pres estrògens i desenvoluparen un càncer sigui igual o inclús millor que la d'una altre dona que mai hagi pres estrògens (331). Però de més a més, els resultats de Nachtigall i col.laboradors en un estudi randomitzat, prospectiu i a

TAULA IX: RISC RELATIU DEL CANCER D'ENDOMETRI

ESTUDI	ANY	RISC RELATIU*	
		us ocasional	us llarg plaç
Smith et al ³⁰²	1975	4,5	---
Ziel et al ³⁰¹	1976	7,6	13,9
Mack et al ³⁰³	1976	5,6	8,8
Gray et al ³⁰⁵	1977	3,1	11,6
McDonald et al ³⁰⁶	1977	2,0	7,9
Wigle et al ³¹⁵	1978	2,2	5,2
Horwitz et al ³¹⁶	1978	12,0	---
Hoogerland et al ³¹⁷	1978	2,2	6,7
Antunes et al ³¹⁸	1979	6,0	15,0
Weiss et al ³¹⁹	1979	7,5	8,2
Hulka et al ³²⁰	1980	---	4,2
Shapiro et al ³²¹	1980	3,9	6,0
Jelovsek et al ³²²	1980	2,4	4,8
Spengler et al ³²³	1981	3,2	8,6
Stavraky et al ³²⁴	1981	4,2	14,4
Kelsey et al ³²⁵	1982	---	8,2
LaVecchia et al ³²⁶	1982	2,7	---
Henderson et al ³²⁷	1983	1,4	3,1

* Risc relatiu comparat amb dones que mai han usat estrògens
Taula modificada de: Peterson HB et al (329)

llarg plaç (308) donaren més raons al tractament hormonal substitutiu al demostrar que les pacients que havien rebut tractament amb estrògens i gestàgens tenien menys incidència de carcinoma d'endometri que aquelles que havien rebut placebo. Altres estudis posteriors van confirmar aquests resultats (310,334).

CARCINOMA D'ENDOMETRI: CONTRA-INDICACIO?

Durant molts anys el clínic pràctic mai ha receptat tractament substitutiu en les pacients menopàusiques que havien estat diagnosticades de neoplàsia d'endometri. Llibres de referència i altres publicacions fan esmet d'aquesta teòrica contra-indicació (265,270,271,335,336), però en cap d'ells es presenten cites bibliogràfiques o estudis propis que recolzin aquesta afirmació.

Els pacients intervinguts d'adenocarcinoma endometrial, sovint tenen intensos símptomes vasomotors i en ocasions desenvolupen veritables quadres d'osteoporosi a causa de l'ooforectomia bilateral. Aquesta simptomatologia millora en part amb el tractament amb gestàgens que s'ha demostrat útil sobre la massa òssia i en el tractament de les sofocacions (337,338). Emperò quan es perllonguen massa aquests tractaments apareix amb freqüència atròfia vaginal i disfunció sexual. Com a conseqüència de l'anterior en algunes dones tractades previament d'adenocarcinoma endometrial s'inicià el tractament substitutiu amb estrògens. Així en un estudi publicat a 1986 sobre una sèrie de 221 pacients

tractades per adenocarcinoma d'endometri amb estadiatge I entre 1975 i 1980, el 22% va rebre tractament estrogènic (339). En aquest estudi els dos grups (estrògens versus no estrògens) s'avaluaren per factors de risc. Cap dels factors pronòstics coneguts va presentar diferències significatives entre els dos grups (fondaria de l'invasió, grau histològic, metàstesi, afectació limfàtica, citologia peritoneal, receptors hormonals,...). Es van diagnosticar 26 recurrències entre les 174 pacients que no van rebre estrògens (14,9%) i només 1 entre les pacients que si els van pendre (2,1%). 16 d'aquestes 26 dones que no havien rebut estrògens van morir per la malaltia i 10 dones més per processos intercurrents directament relacionats, front només 1 pacient (la de la recidiva) en el grup que va pendre estrògens. De més a més el temps lliure de malaltia fou significativament més curt en les pacients que no havien pres estrògens ($p < 0,05$), així com el percentatge i el temps de supervivència. La presència de receptors estrogènics no afectava el temps de supervivència en cap dels dos grups. Aquest treball presenta un canvi al dictat que feiem esment a l'inici d'aquest apartat. Actualment l'efecte del tractament hormonal substitutiu sobre pacients tractats per un adenocarcinoma d'endometri no és clarament definit, mancant estudis prospectius, randomitzats i llargs que els estableixin amb claretat. L'evidència suggereix emperò que no són augmentades ni la mortalitat ni les recurrències en les pacients tractades previament per un adenocarcinoma d'endometri i a les que s'administra després tractament hormonal substitutiu. En això déu desenvolupar un paper important l'acció del gestàgen associat.

CARCINOMA MAMARI: EFECTE SECUNDARI

Molts estudis han avaluat la relació entre el tractament substitutiu a la menopausa i la posterior aparició de càncer mamari amb resultats contradictoris (260-262, 340-351). Alguns d'aquests treballs no van aconseguir relacionar el tractament substitutiu amb un augment del risc (260,261, 349-352), mentre que a d'altres es va detectar un augment del risc en certs subgrups de pacients que prenien estrògens o associacions estrògens-gestàgens (262,340-348). A la taula X es recullen aquest treballs. Valorant els factors de risc, en aquests diversos estudis, les dones prenedores d'estrògens tenien més risc de desenvolupar un càncer de mama que aquelles que no prenien quan eren nulíparas (344,346), quan tenien antecedents de patologia mamària benigna (344,347) o quan no en tenien (346), quan havien antecedents familiars de neoplàsies de mama (344,346), quan la menopausa va ser quirúrgica (344), quan va ser espontània (346,347,349) o independentment del tipus de menopausa (260, 340,351). A la taula XI es sintetitza la relació entre el tipus de menopausa, tractament hormonal substitutiu, i risc de neoplàsia mamària. A diversos estudis el risc sembla augmentar amb la dosi d'estrògen (344,347) però no en tots (261,346) (Taula XI). La durada del tractament també s'ha estudiat com a factor de risc, detectant-se augments (260), no canvis en el risc (344,261), o fins i tot descens del mateix (346). El paper dels gestègens també és contradictori, havent estudis on se li atribueix un efecte protector (353) que no s'ha demostrat en altres series (262,354).

TAULA X: RISC RELATIU DEL CANCER MAMARI EN PACIENTS QUE
HAN PRES TRACTAMENT HORMONAL SUBSTITUTIU

ESTUDI	ANY	RISC RELATIU*
Hoover et al 340	1976	↑ (1,3)
Sartwell et al 350	1977	↔ (0,82)
Ross et al 347	1980	↑ (1,1)
Jick et al 349	1980	↔ (0,9)
Hulka B 352	1980	↔ (0,8)
Gambrell et al 345	1981	↔ (0,34)
Brinton et al 344	1981	↑ (1,24)
Kelsey et al 351	1981	↔ (0,9)
Hulka et al 346	1982	↑ (1,2-1,3)
Hiatt et al 342	1984	↑ (1,9)
Kaufman et al 260	1984	↔ (0,8)
LaVecchia et al 343	1986	↑ (1,6)
Brinton et al 341	1986	↑ (1,4)
Hunt et al 348	1987	↑ (1,7)
Wingo et al 261	1987	↔ (0,8)
Bergkvist et al 262	1989	↑ (1,1)

* Risc relatiu comparat amb dones que mai han usat estrògens

TAULA XI: RISC RELATIU DEL CANCER MAMARI SEGONS LA DOSI,
TEMPS DE TRACTAMENT I TIPUS DE MENOPAUSA

	AUTOR	n CAS/CONTROL	EDATS	DOSI	RISC RELATIU OVARIS CASTRADES	
TEMPS (anys)	WINGO 261	805/993	25-54	<1	0,8	1,6
				1-4	0,9	1,3
				5-9	0,7	1,1
				10-14		1,5
				≥15		1,7
	KAUFMAN 260	671/762	<70	<1	0,9	0,4
				1-4	0,9	0,8
				5-9	0,7	1,1
				≥10	1,3	0,5
	BRINTON 344	802/781	35-74	<5	1,2	1,4
				5-9	1,2	1,6
				≥10	1,1	1,7
	HULKA 346	152/618	64	<3	2,1	-
				4-9	1,5	-
				≥10	1,7	-
	BRINTON 356	155/425	35-74	<5	0,9	-
				5-9	1,8	-
				10-14	0,6	-
				≥15	0,5	-
mg/mes (anys)	WINGO 261	724/886	25-54	<25	0,7	1,2
				25-49	0,8	1,9
				50-74		1,1
				75-99		2,4
				≥100		0,9
	KELSEY 351	327/1308	45-74	<50	0,9	0,7
				≥50	0,6	1,0

TAULA XI: RISC RELATIU DEL CANCER MAMARI SEGONS LA DOSI,
(bis) TEMPS DE TRACTAMENT I TIPUS DE MENOPAUSA

AUTOR		n CAS/CONTROL	EDATS	DOSI	RISC RELATIU OVARIS CASTRADES	
mg/dia	WINGO 261	788/960	25-54	<0,625	0,6	2,0
				0,625	0,8	1,2
				1,250	0,8	1,3
				≥2,500	0,7	2,6
	KAUFMAN 260	671/762	<70	<1,250	1,2	2,0
				≥1,250	0,7	0,5
	BRINTON 344	652/664	35-74	0,3	0,8	0,9
				0,6	1,2	2,1
				1,25	1,1	1,5
				2,5	2,5	1,2
	HULKA 346	133/585	64	≤0,625	1,9	-
				>0,625	1,0	-
	ROSS 347	123/247	50-74	≤0,625	0,9	0,3
				≥1,250	2,3	1,1

Finalment, el pronòstic de les dones que van desenvolupar un càncer mamari i havien pres previament o que estaven prenent estrògens en el moment del diagnòstic sembla ser millor que el d'aquelles en que havent-se detectat també un càncer mai n'havien pres (355).

De tot l'anterior només podem expressar la dificultat i complexitat que representa avaluar l'associació tractament hormonal substitutiu i aparició de neoplàsies de mama, no sols globalment, sinò també ja per grups de població als que tradicionalment s'han considerat de risc. De més a més els augments del risc detectats en tots aquests estudis són molt discrets (1,01 fins 2,3) i en un recent meta-analisi de 23 estudis sobre estrògens i càncer de mama (356) es va detectar un augment global de 1,01 i quan s'estudiaren només les dones postmenopàusiques el risc va ser inferior a 1 (0,96). Per tot això són molts els autors que avui en dia encara pensen que el tractament amb estrògens no té influència sobre el desenvolupament d'un subseqüent càncer de mama.

CARCINOMA MAMARI: CONTRA-INDICACIO?

Així com alguns ginecòlegs creuen ja que el carcinoma d'endometri previament tractat no és una contra-indicació per a un posterior tractament hormonal substitutiu, la pràctica totalitat rebutja l'idea d'administrar-lo en dones a qui previament s'ha diagnosticat i tractat d'un carcinoma mamari. També la majoria dels oncòlegs tenen fortes reticències a administrar aquests tractaments en aquestes

pacients, emperò no hi ha prou dades ni cap estudi raonat que recolzi el no usar tractament substitutiu en les pacients amb càncer de mama.

Els defensors d'utilitzar tractament hormonal substitutiu recolcen la seva actitud en tres situacions "naturals":

1.- Durant molts anys s'havia cregut que quan una dona tenia un càncer de mama estant embarassada el seu pronòstic era molt pitjor que el d'una dona de la mateixa edat sense estar embarassada. Emperò al corregir per edat i estadiatge de la neoplàsia, la supervivència de la dona embarassada amb càncer és semblant a la de la no embarassada (357).

2.- Existeix un cert rebutg a permetre noves gestacions a les dones que han estat tractades d'un càncer de mama per por a que els nivells d'estrògens elevats facilitin les recurrències. Tot i això en un estudi recent (358), les pacients que havien concebut de nou tenien millors índexs de supervivència que les que no ho havien fet.

3.- Estudis randomitzats han demostrat l'ineficàcia de la castració per perllongar l'interval lliure o la supervivència en pacients premenopàusiques amb neoplàsies mamaríes (359).

Un argument més: és molt propagada l'idea d'administrar tamoxifé en el càncer de mama a pacients postmenopàusiques. Però el tamoxifé és també un estrògen i tot i que dèbil, alguns estudis l'han relacionat amb un augment d'incidència d'adenocarcinoma d'endometri (360).

Per concloure podriem afirmar que no hi ha dades ni estudis clínics que corroborin que l'administració d'estrògens a la postmenopausa és absolutament contra-indicada a les dones amb càncer de mama. Hi ha evidències de laboratori que suggereixen no utilitzar-los en aquest tipus de pacient neoplàsic, però també hi ha evidències circumstancials de que amb certa probabilitat els estrògens no són contra-indicats. Emperò tampoc hi ha estudis que demostrin aquesta segona hipòtesi amb claretat. Caldrà doncs valorar acuradament en cada pacient amb carcinoma de mama la relació risc/benefici del tractament hormonal substitutiu i sobretot caldrà ser prudents.

HIPERTENSIO: EFECTE SECUNDARI, CONTRA-INDICACIO?

El risc d'aparició d'hipertensió va ser un dels principals arguments contra el tractament hormonal substitutiu a la menopausa. Aquest risc va ser establert en prenedores d'anticonceptius orals i es va relacionar fonamentalment amb l'estrògen (361-364). Més tard alguns articles l'associaren també amb l'us d'estrògens a la postmenopausa (365,366) En efecte 50 μ g d'etiniestradiol són prou per a produir una marcada inducció de síntesi proteica per el fetge, inclòs el substrate de la renina i hipertensió. Aquesta resposta es dosi dependent (367).

Actualment a la menopausa no s'administra etinilestradiol, i amb els estrògens "naturals" (sulfat d'estrone) i amb les noves vies que estalvien la circulació entero-

hepàtica (59,61) no s'ha observat aquest augment (61,365) i el que és més important, fins i tot s'han detectat disminucions dels valors tensionals en aquestes pacients. Aquestes modificacions s'atribueixen a efectes locals d'els estrògens sobre la paret vascular (Figures 1.5 i 1.6). Sembla ser que els estrògens potents, que tenen una elevada afinitat per al receptor estrogènic i són estables amb llur metabolisme aturat per canvis estructurals a llur molècula, indueixen la síntesi de proteïnes plasmàtiques per el fetge. Tanmateix no apareix hipertensió ni trombosi per un augment concomitant del sistema fibrinolític i un efecte vasodilatador dins l'endoteli. Emperò a dosi elevades els estrògens sintètics poden provocar una incidència més gran d'hipertensió i trombosi per una major inducció hepàtica. Els estrògens naturals, menys potents i fàcilment metabolitzables, tenen un efecte molt menor sobre la síntesi hepàtica, però encara influeixen sobre els endotelis vasculars produint vasodilatació, i en llargues sèries s'han detectat baixades en els valors de les xifres tensionals (365,368-370).

Amb tot l'anterior, es compren que els estrògens naturals no influenxen adversament la formació de trombos o d'hipertensió i poden administrar-se amb seguretat a dones "de risc", no podent considerar-se doncs com contra-indicació ni com efecte secundari. S'exclouen d'aquest comentari les hipertensions induïdes per estrògens que són més que un efecte secundari del fàrmac una reacció idiosincràtica de la pacient al tractament hormonal substitutiu.

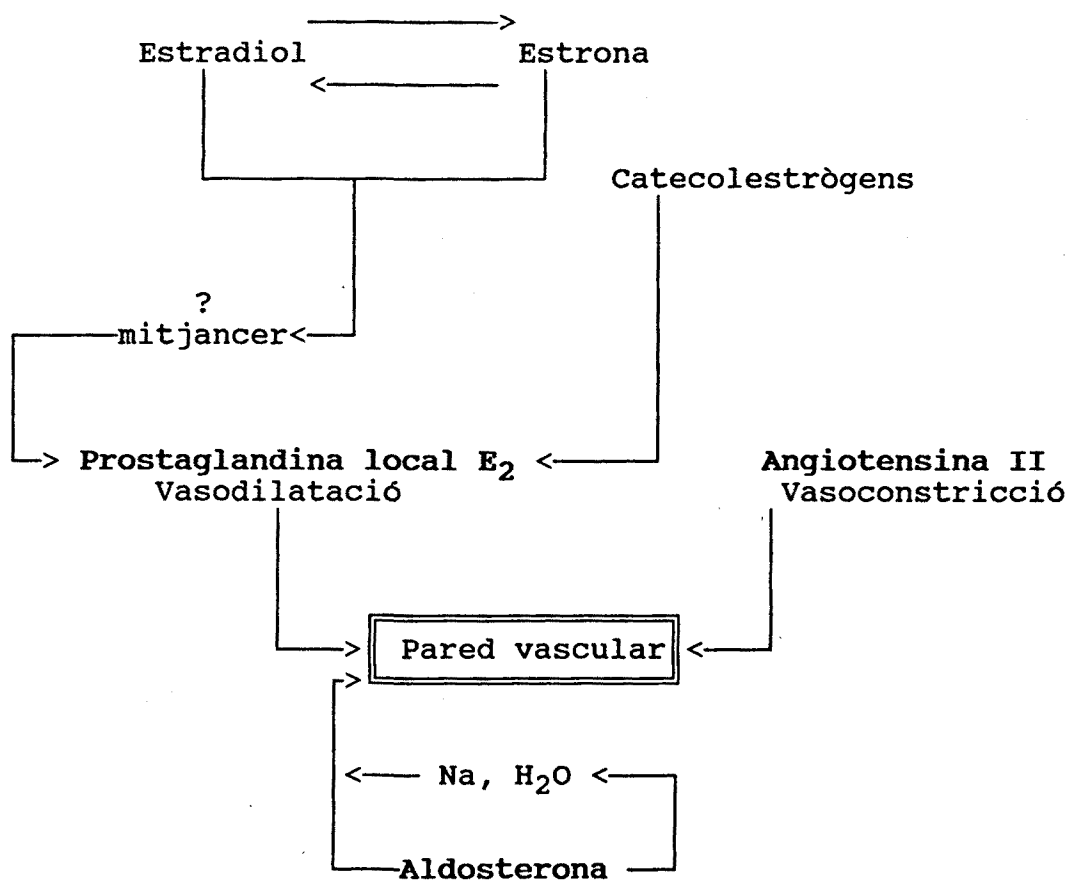


Figura 1.5.- Acció dels estrògens sobre la paret vascular i la gènesi de l'hipertensió

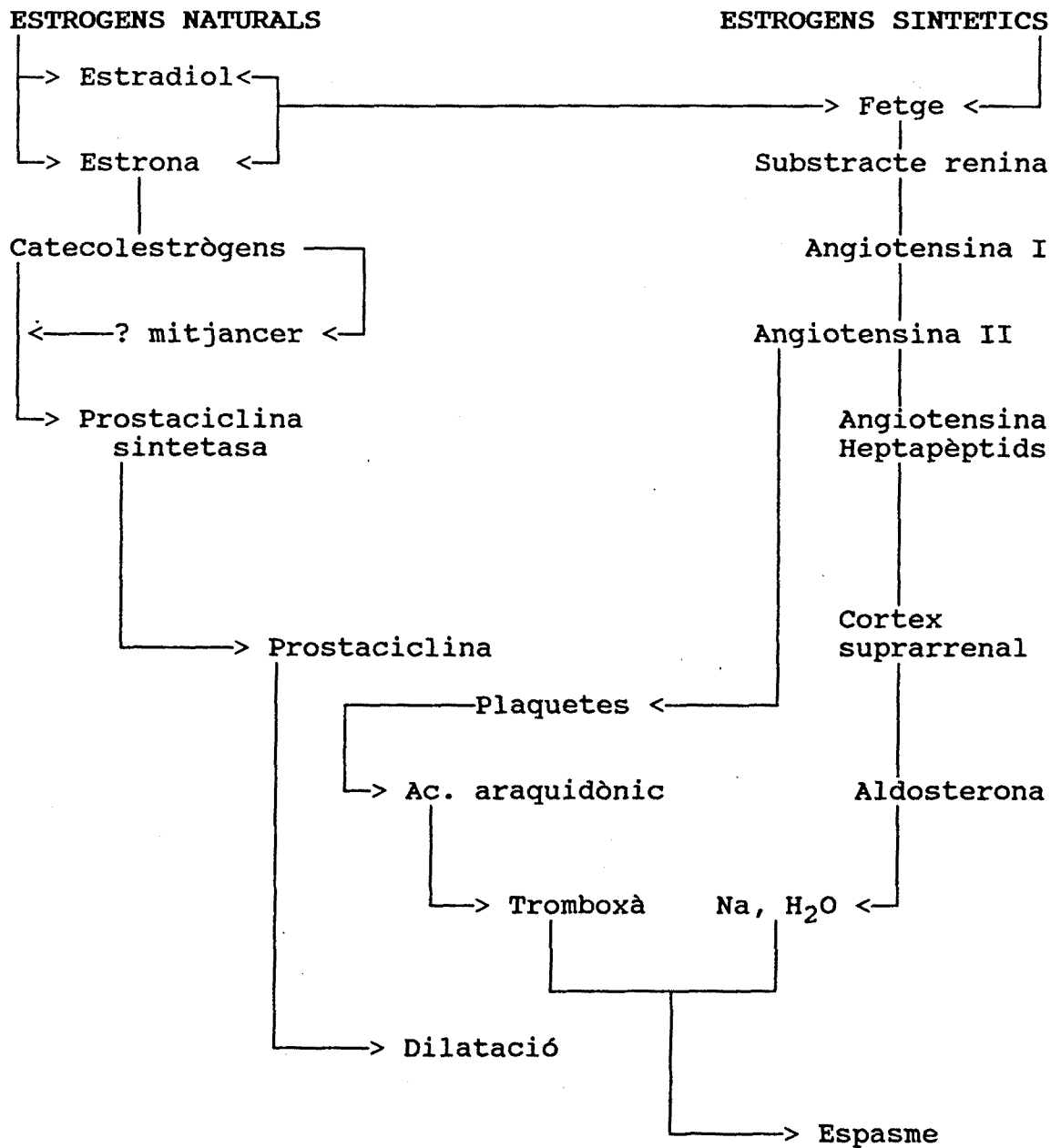


Figura 1.6.- Acció dels estrògens sobre la paret vascular i la gènesi de l'hipertensió

TROMBOSI: EFECTE SECUNDARI, CONTRA-INDICACIÓ?

La trombosi i el tractament substitutiu a la menopausa te una història semblant a l'hipertensió. Primer es va demostrar un augment d'incidència de malaltia tromboembòlica a les usuàries d'anticonceptius orals (371,372). El principal responsable d'aquesta situació és l'augment dels factors de coagulació sintetitzats per els hepatòcits (Taula XII). Aquest augment de la síntesi hepàtica també s'ha detectat amb dosi de 1,250 mg/dia d'estrògens conjugats equins (139), tot i que estudis posteriors no han confirmat aquesta troballa (373,374). De més a més s'ha demostrat un augment de l'activitat fibrinolítica amb l'hormonoteràpia substitutiva que contrarrestaria aquest risc (375).

Amb l'utilització de noves vies de tractament substitutiu que estalvien el pas hepàtic i amb les tendències actuals a administrar estrògens naturals en lloc d'etinilestradiol a la menopausa s'ha pogut obviar aquest problema (61,278,374, 375). Com ja havíem comentat en el cas de l'hipertensió, els estrògens, quant més potents, més indueixen la síntesi de proteïnes plasmàtiques per el fetge, tant de la coagulació com del substracte de la renina, i els estrògens dits "naturals", tenen un efecte molt menor sobre la síntesi hepàtica que els sintètics. De més a més no s'ha trobat cap associació entre l'ús perllongat d'estrògens naturals a la postmenopausa i una major incidència de malaltia tromboembòlica (40).

TAULA XII: INFLUENCIA DELS ESTROGENS EN ELS FACTORS DE LA
COAGULACIO I FIBRINOLISI *

Factors de la coagulació

Factor I	150%
Factor II	150%
Factor V	125%
Factor VII	150%
Factor VIII	200%
Factor X	150%
Antitrombina III	90%

Fibrinolisi

Plasminogen	120%
Adhesió de les plaquetes	Variable però augmentada

* 50 μ g etinilestradiol.
Modificat de Wren ⁵⁸

ALTRES POSSIBLES EFECTES SECUNDARIS I CONTRA-INDICACIONS

S'accepta que els estrògens poden produir alteracions de la tolerància a la glucosa quan s'administren a la menopausa. Aquesta alteració és més freqüent amb els estrògens sintètics com l'etinilestradiol (376) i un estudi de Thom (377) va demostrar que mentre que els preparats sintètics sí que tenien efectes diabetògens, els naturals no.

L'otoesclerosi és una malaltia molt poc freqüent però que pot agreujar-se molt i ràpidament amb el tractament amb estrògens, per això, per alguns autors és una contra-indicació absoluta (378).

L'endometriosi i els miomes són entitats que responen als estrògens, i poden per tant progressar si s'instaura un tractament. Es aquesta però una contra-indicació teòrica car els miomes es controlen molt bé per ecografia i l'endometri_o si un cop operada o bé no hi ha teixit susceptible a l'efecte estrogènic o bé es pot administrar un règim amb gestàgens continuat per evitar el creixement d'implants.

S'ha relacionat el consum d'estrògens a la postmenopausa amb un augment de la colelitiasi (379). Els estrògens poden alterar tests de funció hepàtica (380,381), essent aquestes modificacions més marcades per via oral que per transdèrmica o vaginal (382). També certs autors defensen que quan es separen les dones obesas, el tractament hormonal substitutiu no incrementa l'incidència de colelitiasi. Amb

tot front antecedents de patologia hepàtica d'aquesta mena escollirem vies alternatives a l'oral, però no ho considerarem com una contra-indicació absoluta al tractament.

Altres efectes secundaris menys importants com són els vòmits i les basques es presenten en el 6 - 10% de les dones sota tractament amb estrògens (265). També pot aparèixer edema, retenció hídrica i augment del pes (265)

JUSTIFICACIO I RAONS DEL TRACTAMENT AMB ESTROGENS

Molts estudis epidemiològics han demostrat ja l'utilitat del tractament estrogènic no sols en el tractament de les sufocacions i d'altres símptomes climaterics a curt i mig plaç com els relacionats amb l'atrofia cutani-mucosa, sino també en la profilaxi i tractament de l'osteoporosi i en la prevenció de la malaltia coronària. De més a més les dones que prenen estrògens a la postmenopausa tenen un índex de mortalitat general inferior a les que no en prenen (383-385) i en llargues sèries s'han detectat descens en totes les causes de mortalitat excepte en les relacionades amb el càncer (386), emperò aquestes últimes tampoc augmenten (387). L'opinió general és que el potencial carcinogènic del tractament substitutiu és mínim, sobretot si la terapèutica és combinada amb gestàgens, mentre que els avantatges de l'administració d'aquests fàrmac durant el climateri i la postmenopausa són múltiples. Caldrà doncs indicar-los sempre que sigui necessari, valorant acuradament totes les possibles

contra-indicacions i actuant amb prudència en tots aquells casos on la falta d'experiència i estudis definitius així ho aconselli.

Un altre enfoc del problema és la qüestió dels costos/beneficis del tractament hormonal. Només hi ha un estudi al nostre país on es valoren alguns dels aspectes dels costos/beneficis del tractament hormonal a la menopausa (388), però els treballs realitzats per Wren (389), per Schneider (390) i per Weinstein (391) són força il·lustratius, i les raons són clares: avui en dia, més del 90% de les dones arriba a la menopausa, més del 50% arribaran a edats superiors al 75 anys i més del 8% de la població femenina actual té edats per sobre dels 60 anys (74). Per altre banda, el 25% del gast sanitari és causat per dones amb edats superiors 60 anys i el 40% dels llits hospitalaris són ocupats per aquestes pacients (389). Les possibles causes d'aquesta situació són varies i entre elles la primera que la dona té una vida mitja superior en 7 anys de promig a l'home (més del 60% de la població de 60 anys és femenina, per a ser superior al 70% en edats superiors als 80 anys), però també la dona té més osteoporosi i fractures, i es detecta un augment de les cardiopaties a la menopausa (\approx home), a tot això s'ha d'afegir els problemes mèdics exclusivament femenins relacionats amb la manca d'estrògens. Amb el tractament hormonal substitutiu disminueix l'incidència d'aquestes patologies i de les complicacions amb elles relacionades produint un estalvi net important per a l'estructura sanitària del país.

TRACTAMENT DE LA MENOPAUSA QUAN ELS ESTROGENS NO ES PODEN USAR

La prudència ens aconsella no utilitzar els estrògens en aquelles situacions on els riscos no són prou definits o on pensem pot ser una clara contra-indicació per al tractament estrogènic. Per aquests casos hi ha actualment moltes possibilitats terapèutiques segons la simptomatologia.

Secor vaginal/disparèunia: Tradicionalment s'ha utilitzat lubricants en el moment de la relació sexual, però ni aconseguen baixar el pH vaginal ni alleugeren a llarg plaç la simptomatologia. Un recent avenç es un nou compost policarbofil mucoadherent que té accions perllongades i de més a més es capaç de disminuir el pH vaginal i restaurar la flora vaginal normal (392).

Simptomatologia vasomotora: Es potser el camp on s'han realitzat més assaigs terapèutics amb diferents grups de substàncies. El Naproxè en un estudi va demostrar disminuir en un 50% l'incidència de sofocacions (393). La Clonidina no sols disminueix la freqüència i intensitat de les sofocacions (157,394-396), sinó que també disminueix els nivells de LH (394) i l'amplitud i freqüència dels pols de la mateixa (395), els seus efectes secundaris no la fan però aconsellable en pacients normotenses (396). El Veralipride és potser el fàrmac més utilitzat i molts estudis han demostrat la seva utilitat (156,397,398). Altres fàrmacs

dels que s'ha fet us són: els β -bloquejants (399), els gestàgens (400,401), la Naloxona (402), la Metildopa (403), el clomifé (392), el Org OD 14 (404) i els andrògens (392, 405) entre d'altres.

Osteoporosi: Al igual que en les pacients on es poden usar els estrògens, cal utilitzar també totes les mesures addicionals de suport (dieta, exercici, educació sanitària,...) (406,407) i entre les opcions farmacològiques: els gestàgens (401,408-410), els fluorurs (411), el clomifé (412), l'ORG OD 14 (392,404), la Calcitonina (413), els andrògens i l'ergocalciferol (392). Altres terapèutiques com l'etidronat no semblen tenir molts addictes (414).

LIPIDS I LIPOPROTEINES

ESTRUCTURA DELS LIPIDS I DE LES LIPOPROTEINES

CARACTERISTIQUES GENERALS

Els lípids són un grup de molècules complexes que tenen en comú llur insolubilitat en solvents aquosos (415, 416), i la facilitat de separar-los de les membranes biològiques mitjançant disolvents no polars (benzé, cloroform...). Hi ha diferents classes de lípids amb diverses accions segons la natura hidrocarbonada de la porció principal de la seva estructura. Les principals accions biològiques dels lípids estan descrites a la taula XIII.

TAULA XIII: FUNCIONS BIOLOGIQUES DELS LIPIDS

- * Components estructurals de les membranes
- * Formes de magatzemament de combustible catabòlic
- * Formes de transport del combustible metabòlic
- * Combustible metabòlic
- * Agents emulsificants
- * Coberta protectora sobre la superfície corporal
- * Components de la paret cel.lular relacionats amb el reconeixement cel.lular, especificitat d'especie i immunitat tissular
- * Agents biològics: hormones, vitamines,...

Com resulta que en l'incorporació i us dels lípids a l'organisme participen diferents sistemes i òrgans (Taula XIV) cal que s'estructurin de manera que permetin el seu transport plasmàtic.

TAULA XIV: LLOCS DEL METABOLISME LIPIDIC

- * APORT:
 - Via exògena: dieta
 - Via endògena: síntesi (hepàtica)
- * EMMAGATZEMAMENT: teixit adipós
- * TRANSPORT PLASMATIC: lipoproteïnes
- * LLOC DE CONSUM: arreu de l'organisme

Colesterol, triglicèrids i fosfolípids són els lípids més abundants quantitativament a l'organisme i el seu transport es fet per les lipoproteïnes. Aquestes molècules tenen diferents estructures segons la ruta metabòlica (Figura 1.7)

Les lipoproteïnes tenen generalment forma esfèrica amb dues zones clarament diferenciades (Figura 1.8). Al mig d'elles hi ha una zona sense càrregues (no polar) on van els lípids que es transporten (esters de colesterol i triglicèrids), i envolcallant-la hi ha la zona perifèrica formada per elements polars (fosfolípids, colesterol lliure, proteïnes) que aïlla la zona central de l'entorn aquós permetent la seva solubilitat.

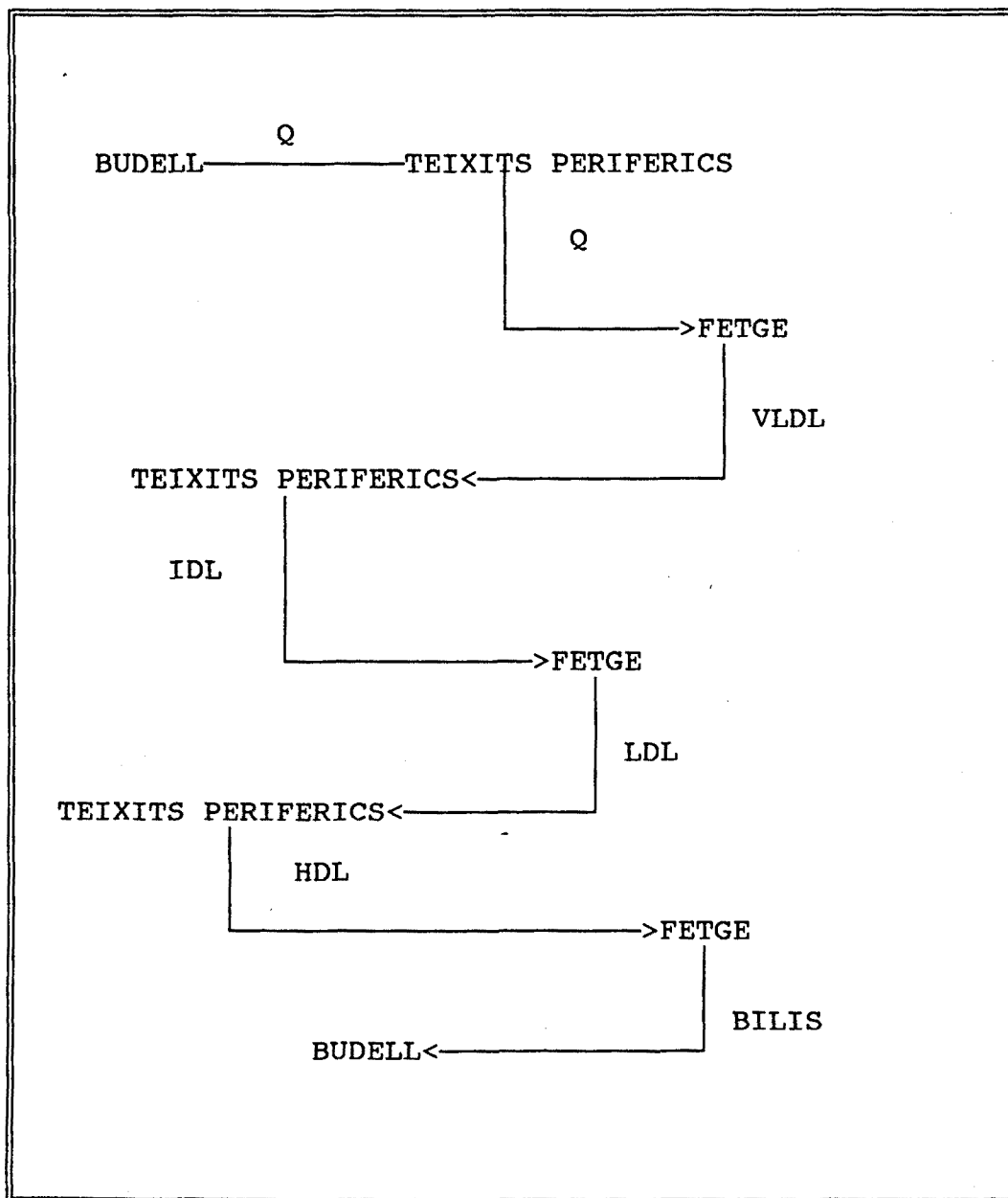
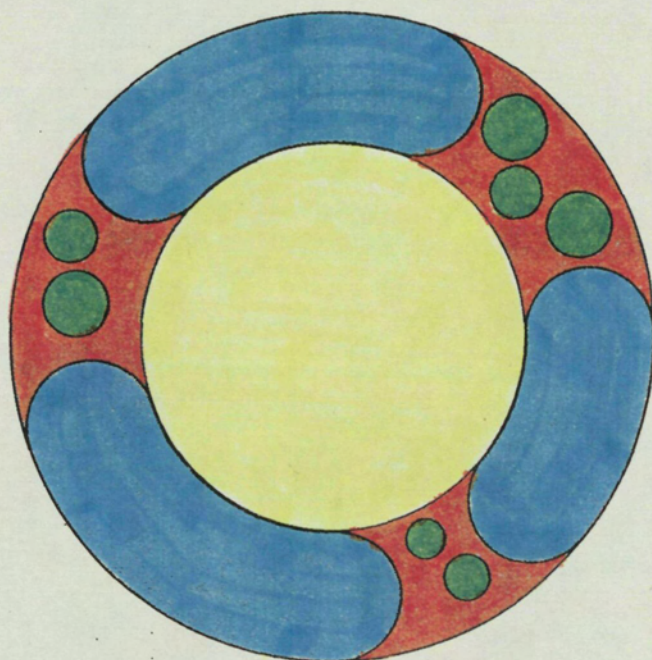


Figura 1.7.- Rutes metabòliques dels lípids

SECCIO



VISTA EXTERIOR

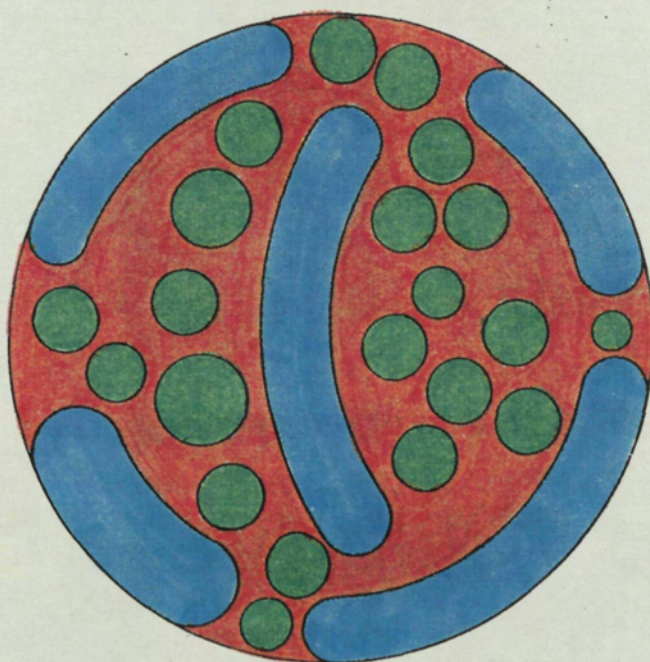






Figura 1.8.- Estructura d'una lipoproteïna

- | | | | | | |
|---|-------------------------------------|---|-------------|--|------------|
|  | Proteïnes |  | Fosfolípids |  | Colesterol |
|  | Esters de colesterol i triglicèrids | | | | |

CLASSIFICACIO DELS LIPIDS I LIPOPROTEINES

S'han classificat els lípids de moltes formes, emperò la classificació més satisfactòria és la que considera l'arquitectura de les seves molècules (417). Així els lípids poden ser complexos o saponificables i senzills o insaponificables (Taula XV). Per a la classificació de les lipoproteïnes s'ha utilitzat el fet de que al tenir dins la seva composició lípids en quantitat més o menys important, tenen una densitat diferent de la resta de les proteïnes plasmàtiques (418). Les diferències en la composició relativa de lípids i proteïnes, fa que les lipoproteïnes tinguin densitats diverses, permetent la seva classificació (Taula XVI).

TAULA XV: CLASSIFICACIO DELS LIPIDS

TIPUS DE LIPID	ARQUITECTURA
COMPLEXES (SAPONIFICABLES)	
Acilglicèrids	Glicerina
Fosfoglicèrids	3-fosfat gliceril
Esfingolípid	Esfingosina
Ceres	Alcohols no polars
SENZILLS (NO SAPONIFICABLES)	
Terpens	
Esteroids	
Prostaglandines	

TAULA XVI: CLASSIFICACIO DE LES LIPOPROTEINES

TIPUS DE LIPOPROTEINA	DENSITAT*	COMPOSICIO
QUILOMICRONS	$d < 0,95$	98% lípids 2% proteïnes
VLDL	$d < 1,006$	91% lípids 9% proteïnes
LDL	$1,006 > d < 1,063$	81% lípids 19% proteïnes
HDL	$1,063 > d < 1,210$	50% lípids 50% proteïnes

* grams/mL

De més a més de les anteriors hi ha altres grups de lipoproteïnes menys importants quantitativament en condicions normals, però que poden augmentar i esdevenir patològiques en algunes ocasions:

Lipoproteïnes de densitat intermitja: $1,006 > d < 1,019$ (IDL)
Lipoproteïna a: $1,055 > d < 1,085$

El punt de fusió dels triglicèrids el determina els àcids grassos de la seva molècula (augmenta amb el nombre i longitud dels mateixos). Tots els triglicèrids són insolubles en l'aigua i no presenten tendència a formar micel·les, mentre que els mono i diglicèrids al tenir grups hidroxil·liures són polars i poden formar micel·les.

Els triglicèrids s'hidrolitzen per reacció amb àcids o bases (saponificació), o per l'acció de les lipases (p.e. les produïdes per el pancrees) (Figura 1.10). Aquestes molècules, els triglicèrids, es separen i identifiquen mitjançant tècniques de cromatografia de capa fina.

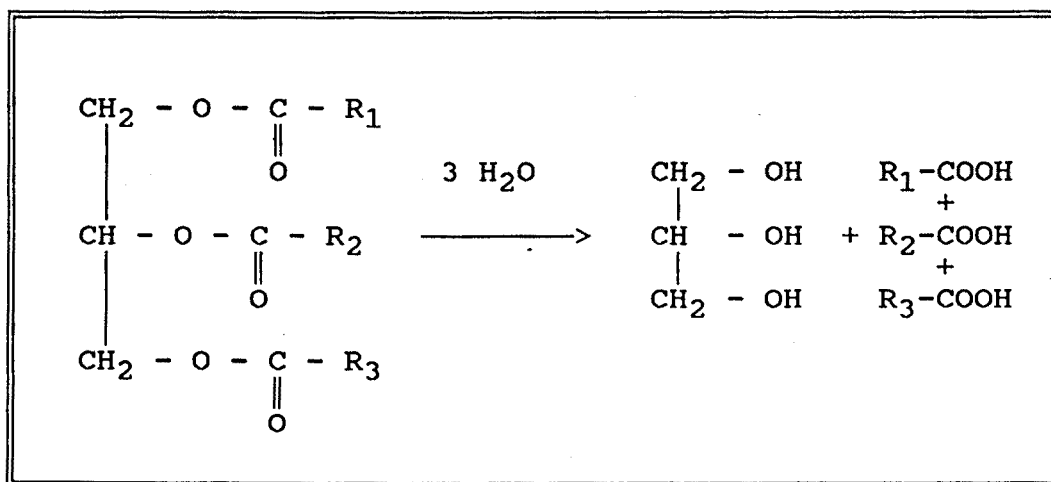


Figura 1.10.- Hidròlisi dels triglicèrids

Altres famílies de glicerolípid relacionades amb els triglicèrids però molt menys difosos que els anteriors són els ésters alquílics dels acilglicèrids i els glucosilacilglicèrids.

PROPIETATS BIOQUIMIQUES DEL COLESTEROL

Com tots els esteroids és un derivat del perhidrociclopentanofenantreno. Els esteroids s'originen de la ciclació de l'ecualé que és un triterpé linial. El primer producte d'aquesta ciclació és el lanosterol que és el precursor del colesterol en els teixits animals. Tant el colesterol com el lanosterol són part d'un subgrup d'esteroids que es coneixen per esterols. Tots ells són alcohols esteroids que tenen un grup hidroxil en el carboni 3 de l'anell A i una cadena ramificada de 8 o més carbonis al carboni 17.

El colesterol, sòlid a temperatura ambient, es fon a 150°C i no és soluble a l'aigua. A les membranes de moltes cèl.lules es troba el colesterol, així com a les lipoproteïnes plasmàtiques. Apareix molt rarament a les plantes superiors, on els esterols més freqüents són els fitoesterols. Als teixits animals el colesterol és el precursor de molts altres esteroids entre ells els àcids biliars, els andrògens, estrògens i gestàgens i les hormones adrenocorticals. També entre els esteroids més importants hi ha un grup de compostos amb activitat vitamina D.

DISTRIBUCIO DELS LÍPIDS A LES LIPOPROTEINES

Les lipoproteïnes del plasma són complexes dins dels quals els lípids i les proteïnes estan en una relació relativament fixe. Transporten en forma de petites partícules lípids insolubles a l'aigua entre els diversos organs mitjançant la sang. Les lipoproteïnes del plasma humà es classifiquen en quatre tipus principals segons la seva densitat (Taula XVI). Les lipoproteïnes es poden separar físicament per llurs velocitats relatives de flotació en els camps gravitatoris elevats de l'ultracentrífuga (419). Les lipoproteïnes tenen densitats inferiors a 1,21 g/ml, mentre que la resta de proteïnes del plasma tenen densitats que oscil·len entre 1,33 i 1,35 g/ml. Les relacions de flotació característiques de les lipoproteïnes, expressades en unitats de flotació Svedberg (S_f), es determinen en un mitjà de densitat 1,063 g/ml a 26°C, en el que les lipoproteïnes floten mentre que les altres proteïnes plasmàtiques sedimenten (420).

A la taula XVII es detallen les principals característiques de les lipoproteïnes plasmàtiques. Les lipoproteïnes de molt baixa densitat (VLDL) tenen quatre tipus diferents de cadenes polipeptídiques amb un pes molecular de 17.500 i 28.000. Com pot copsar-se a la mateixa taula, els triglicèrids es detecten fonamentalment als quilomicrons i a les VLDL, mentre que el colesterol és més important quantitativament a les HDL i LDL.

TAULA XVII: PRINCIPALS LIPOPROTEINES DEL PLASMA HUMA

	QUILOMICRONS	VLDL	LDL	HDL
TAMANY (nm)	75 - 1000	30 - 50	20 - 22	7,5 -10
DENSITAT	< 0,95	0,95: 1,006	1,006: 1,063	1,063: 1,210
FLOTACIO (S_f)	> 400	20 - 400	0 - 20	sediment
ELECTROFORESI	origen	pré β (α_2)	β	α_1
FORMACIO	budell	fetge	plasma	fetge budell
TRANSPORT DE	Triglicèrid exògens	Triglicèrids endògens	Colesterol(1)	
ELIMINACIO	fetge(2)	transformació en LDL	captació cel·lular (3)	captació fetge (4)
COMPOSICIO % pes sec				
Proteïna	1 - 2	10	25	45-55
Triglicèrids	80-95	55-65	10	3
Fosfolípids	3 - 6	15-20	22	30
Colesterol lliure	1 - 3	10	8	3
esterificat	2 - 4	5	37	15
COMPOSICIO % volum				
superfície(5)	10	34	54	78
nucli (5) hidròfob	90	66	46	22
principals APOPROTEINES	B-48, A I A II, C, E	B-100 C, E	B-100	A II A I, C

(1): Tant les LDL com les HDL transporten colesterol, les primeres el porten cap les cèl.lules i les segones cap el fetge.

(2): L'eliminació dels quilomicrons te lloc al fetge amb l'hidrolisi dels triglicèrids per la lipoproteinlipasa.

(3): L'eliminació de les LDL te lloc per captació cèl.lular mitjançant receptors específics.

(4): L'eliminació de les HDL te lloc per captació d'aquestes molècules a nivell hepàtic. S'ha postulat el paper d'un provable receptor

(5): La composició expressada com % de volum de cada part de la molècula es detalla a la taula XVIII.

TAULA XVIII: COMPOSICIO DE LES LIPOPROTEINES PLASMATIQUES (% volum)

	QUILOMICRONS	VLDL	LDL	HDL
Superfície	10	34	54	78
Colesterol	2	5	8	5
Fosfolípids	6	20	27	23
Proteïnes	2	9	19	50
Nucli hidròfob	90	66	46	22
Colesterol*	6	11	36	17
Triglicèrids	84	55	10	5

* Colesterol esterificat

APOLIPOPROTEINES

Els dos llocs on s'origina principalment la síntesi de lipoproteïnes plasmàtiques són el budell i el fetge. Les apoproteïnes són sintetitzades únicament en aquests dos teixits. Són components de les lipoproteïnes que modifiquen la seva estructura per a dirigir el recanvi metabòlic d'aquestes. Cada lipoproteïna té diverses apolipoproteïnes en diferents quantitats segons el tipus de partícula i estat metabòlic de la mateixa.

Hi ha un nombre important d'apolipoproteïnes, tot i que ací ens centrarem en les que considerem més importants. A les taules VII, VIII, IX es detallen les principals característiques d'aquestes molècules.

TAULA XIX: CARACTERISTIQUES DE LES APOPROTEINES

APOPROTEINA	P.M.	LLOC DE SINTESI
A - I	28.000	Fetge i Budell
A - II	17.000	Fetge i Budell
B - 48	250.000	Budell
B - 100	540.000	Fetge
C - I	6.500	Fetge
C - II	8.800	Fetge
C - III	8.700	Fetge
E	35.000	Fetge

TAULA XX: APOPROTEINES: % DE MASSA DE LES LIPOPROTEINES

APOPROTEINES	QUILOMICRONS	VLDL	IDL	LDL	HDL
A - I	7	1	1	Tr	64
A - II	5	-	-	Tr	20
B	19	36	63	95	-
C - I	11	3	1	-	6
C - II	15	7	4	Tr	1
C - III	41	40	25	Tr	4
E	?	13	14	5	2
D	-	Tr	-	Tr	3

Tr: trets

Com els % d'apoproteïna són variables segons la fase metabòlica en que es trobi la lipoproteïna, es compren fàcilment que la suma d'apoproteïnes d'una mateixa lipoproteïna no sigui igual al 100 %

TAULA XXI: FUNCIONS DE LES APOPROTEINES

A - I	Transport de lípids.	Cofactor LCAT
A - II	Transport de lípids	
B	Transport de lípids.	Unió a receptors
C	Inhibició unió apo-E / receptors	
C - I	Cofactor LCAT	
C - II	Cofactor lipoproteinlipasa	
C - III	Inhibició lipoproteinlipasa (?)	
E	Unió a receptors específics	

LCAT: Lecitina Colesterol Acil Transferasa

APOPROTEINA B:

La apoproteïna B és la que té el pes molecular més alt de totes les apoproteïnes. Té dos llocs de síntesi, la apo B-48 de síntesi intestinal i la apo B-100 de síntesi hepàtica. Al budell el RNAm es troba modificat produint una senyal de fi de síntesi prematura, mentre que al fetge el RNAm no està modificat (421), d'ací la diferència en el pes molecular tot i que ambdues són sintetitzades per un mateix cromosoma (Taula XIX). Ambdues formes són insolubles en solvents aquosos. Participa en el transport de lípids i és portadora dels determinants d'unió de les LDL a receptors específics. Estudis actuals suggereixen que part de l'apo B es troba lligada a la lipoproteïna (a) podent-se relacionar aquest fet amb la aterogeneïtat d'aquesta lipoproteïna (422)

APOPROTEINA A - I

Es el principal component proteïc de les HDL. Dins de la seva estructura és característica l'absència de glúcids associats. Es sintetitza al budell i fetge com pre-pro-apo A-I. La forma de secreció és la pro-apo A-I i un cop al plasma mitjançant un sistema convertidor es transforma en l'Apo A-I definitiva (423). Les seves accions principals són el transport de lípids, formar part del complex de transferència d'ésters de colesterol i ser activador de l'enzim LCAT. Estudis actuals han suggerit que aquesta apoproteïna també pot estar relacionada amb l'unió de les HDL a receptors específics (416).

APOPROTEINA A - II

Es una apoproteïna de síntesi hepàtica i intestinal formada per dues cadenes de 77 aminoàcids. A les taules VII i VIII es detallen les seves principals característiques. De la mateixa forma que l'apo A-I, la seva síntesi es com pre-pro-Apo A-II. Es troba dins les HDL i el seu paper metabòlic és poc clar tot i que té una gran afinitat per els fosfolípids. Les molècules d'aquesta apoproteïna molt freqüentment s'associen entre elles i amb les de l'apo A-I.

APOPROTEINA E

La síntesi de l'apoproteïna E es codificada per dos alels codominants del cromosoma 19 (424). Hi ha diverses variants genètiques que comporten proteïnes amb càrrega diferent. De totes les apo E, les E4, E3, i E2 són les més freqüentment detectades a la població, i els fenotips 4/4, 4/3, 3/3, 4/2, 3/2 i 2/2 són els més comuns. Aquesta apoproteïna és un determinant d'unió a receptors específics (apo B i E) molt important en el catabolisme dels quilomicrons residuals i HDL. També es troba en la part superficial de les VLDL.

APOPROTEINA C

Les apoproteïnes C són una família de pèptids de pes molecular baix que es sintetitzen al fetge. Aquestes apoproteïnes es troben en quantitat elevada dins les lipoproteïnes riques en triglicèrids, essent en canvi poc importants en les HDL. Es coneixen tres tipus d'apoproteïna C. Les seves característiques, composició i funcions es detallen a les taules VII, VIII, i IX.

METABOLISME DELS LIPIDS I DE LES LIPOPROTEINES

BIOSINTESE DELS TRIGLICERIDS

Els triglicèrids són sintetitzats activament a partir de dos precursors principals: el L-gliceril-3-fosfat i els acil(gras)-CoAs. El L-gliceril-3-fosfat procedeix normalment de la dihidroxiacetona fosfat, però també pot formar-se a partir de la glicerina lliure procedent de la degradació dels triglicèrids. Aquests passos i les etapes metabòliques successives fins arribar al triglicèrid es detallen a la figura 1.11.

La primera etapa és l'acil.lació dels hidroxils lliures del gliceril-fosfat per dues molècules d'acil(gras)-CoA per a formar primer l'àcid lisofosfatídic i després l'àcid fosfatídic. Els àcids fosfatídics es troben a les cèl.lules en quantitats mínimes, però són intermediaris importants a la síntesi dels triglicèrids, car al hidrolitzar-se mitjança l'acció de la fosfatid-fosfatasa originaran els diglicèrids. Aquests, al reaccionar amb una tercera molècula d'acil (gras)-CoA donaran lloc a la formació d'un triglicèrid. Emperò l'àcid fosfatídic de voltes no participa en la formació dels triglicèrids com és el cas dels formats activament durant l'absorció intestinal d'àcids grassos. Els monoglicèrids fruit de la digestió intestinal poden acilar-se directament per l'acil-gliceril-palmitoil-transferasa.

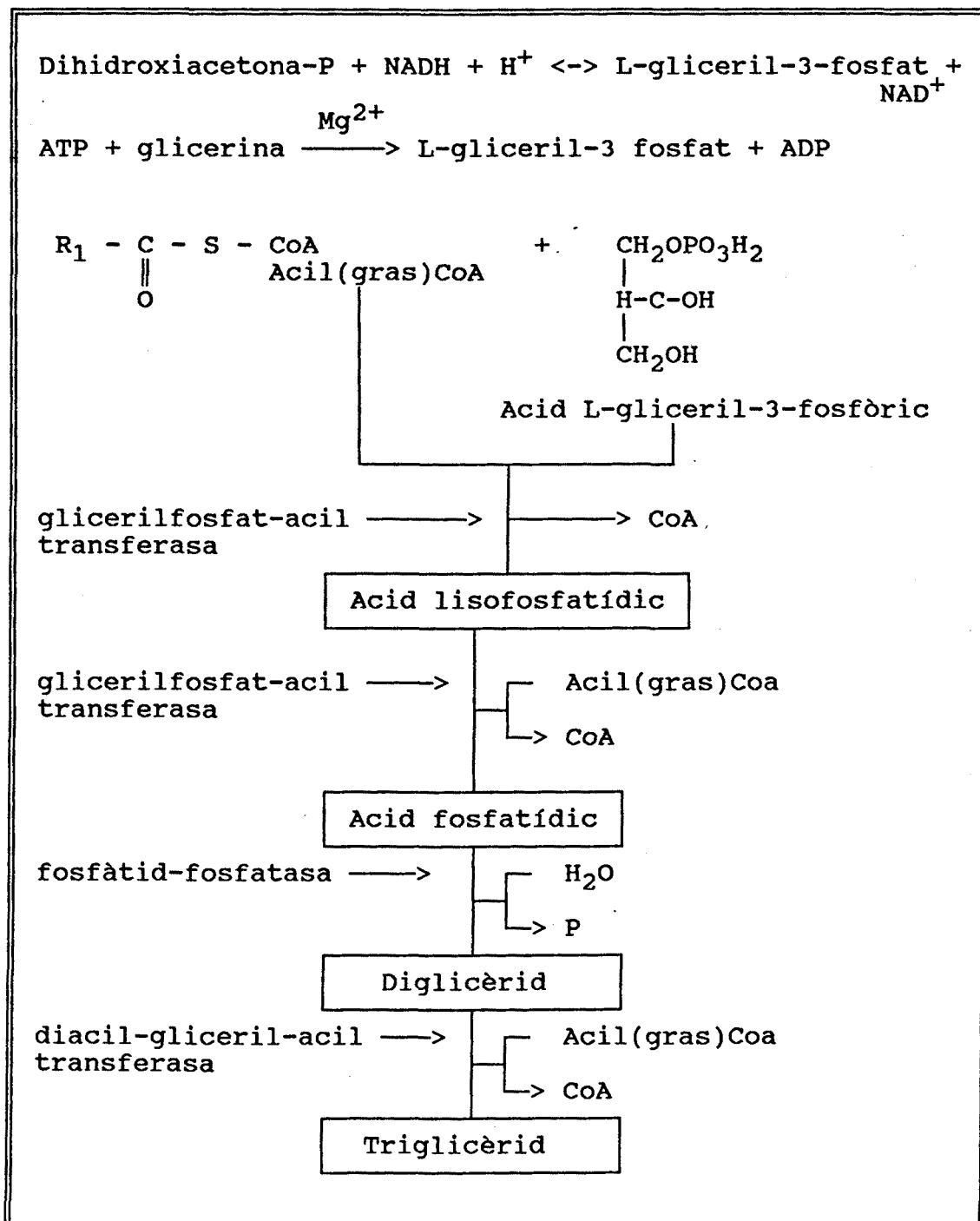


Figura 1.11.- Via de síntesi dels triglicèrids

BIOSÍNTESI DEL COLESTEROL

VIA DE SÍNTESI DEL COLESTEROL

La síntesi del colesterol és un procés complex, on interven més de 25 etapes intermitjas (425). En aquesta cadena de síntesi les tres passes més importants són: 1.- la conversió d'àcid acètic en mevalònic; 2.- la conversió de l'àcid mevalònic en escualé i 3.- la transformació de l'escualé en colesterol.

Conversió de l'àcid acètic en mevalònic: L'àcid mevalònic es forma per condensació de tres molècules d'acetil-CoA. El producte intermig clau és el β -hidroxi- β -metil-glutaril-CoA que per l'acció de la hidroxi-metil-glutaril-CoA-reductasa esdevindrà mevalonat.

Conversió del mevalonat en escualé: El mevalonat es fosforilat per tres cops per l'ATP fins formar 3-isopentenil-pirofosfat, molècula que s'isomeritza per produir 3,3-dimetilalil-pirofosfat. Posteriorment aquests dos isomers es condensen entre si originant pirofosfat de geranil que al reaccionar amb una molècula de les dues anteriors produeix farnesil-pirofosfat. La condensació de dues molècules de farnesil-pirofosfat originaran el preescualen-pirofosfat que al ser reduït per el NADPH⁺ produirà escualé i pirofosfat (426).

Conversió de l'escualé en colesterol: L'escualé per l'acció de l'escualé-monooxigenasa esdevindrà escualé-2,3-epòxid que

al ciclar-se originarà el lanosterol (primer esteroid). El pas de lanosterol a colesterol implica: 1.- l'eliminació de tres grups metil, la saturació del doble enllaç de la cadena lateral i 3.- el desplaçament d'un doble enllaç des de la posició 8-9 a la 5-6 de l'anell B. Hi ha dues vies per passar de lanosterol a colesterol, la del 7-deshidro-colesterol (més important) i la del desmosterol.

REGULACIO DE LA BIOSINTESE

La biosíntesi del colesterol en el fetge s'inhibeix per el colesterol de la dieta i també per el disjú, efecte produït per una disminució de la biosíntesi hepàtica de β -hidroxi- β -metil-glutaril-CoA-reductasa. L'inhibició de la biosíntesi de colesterol per l'administració oral de colesterol a animals de laboratori s'ha detectat en totes les espècies estudiades així com en tots els cultius de teixits assajats excepte en els de cèl.lules canceroses (427).

SINTESE D'ESTERS DE COLESTEROL

Als teixits, el colesterol es troba normalment esterificat per àcids grassos de cadena llarga en el seu grup 3-hidroxil. L'esterificació pot tenir lloc al fetge mitjançant la colesterol-acil-transferasa i al plasma per la fosfatidil-colesterol-acil-transferasa.

ABSORCIO DELS GREIXOS

Exceptuant una petita quantitat de triglicèrids de cadena curta que es troben a la mantega i són digerits a l'estòmac per la lipasa gàstrica (tributirasa), la pràctica totalitat de la digestió del greix succeeix al budell. La primera etapa és l'emulsió del greix i consisteix en desintegrar els glòbuls de greix grans en d'altres més petits, per a que els enzims hidrosolubles puguin actuar sobre ells. En aquest procés són imprescindibles les sals biliars. El grup carboxil polar d'aquestes sals és molt soluble en l'aigua mentre l'esterol és soluble en el greix. Així les sals biliars es concentren a la superfície de les gotes de greix del contingut intestinal amb l'esterol al centre, formant micel·les. D'aquesta manera disminueix molt la tensió superficial de les gotes de greix i es poden fragmentar (428).

El següent pas és la digestió dels greixos per les lipases pancreàtiques i entèriques, procés que originarà monoglicèrids, àcids grassos lliures i glicerol (429). Emperò, petites porcions no són digerides i d'altres encara resten com diglicèrids. Tot i que la majoria d'elles poden ésser absorbides per la mucosa intestinal, quant més complexe és la partícula, més difícil es l'absorció de la mateixa. L'hidrolisi dels triglicèrids és un procés molt inestable i reversible, per això, els monoglicèrids i àcids grassos lliures, tant ràpid com es formen, són incorporats a la porció grassa de les micel·les (428). Aquestes micel·les

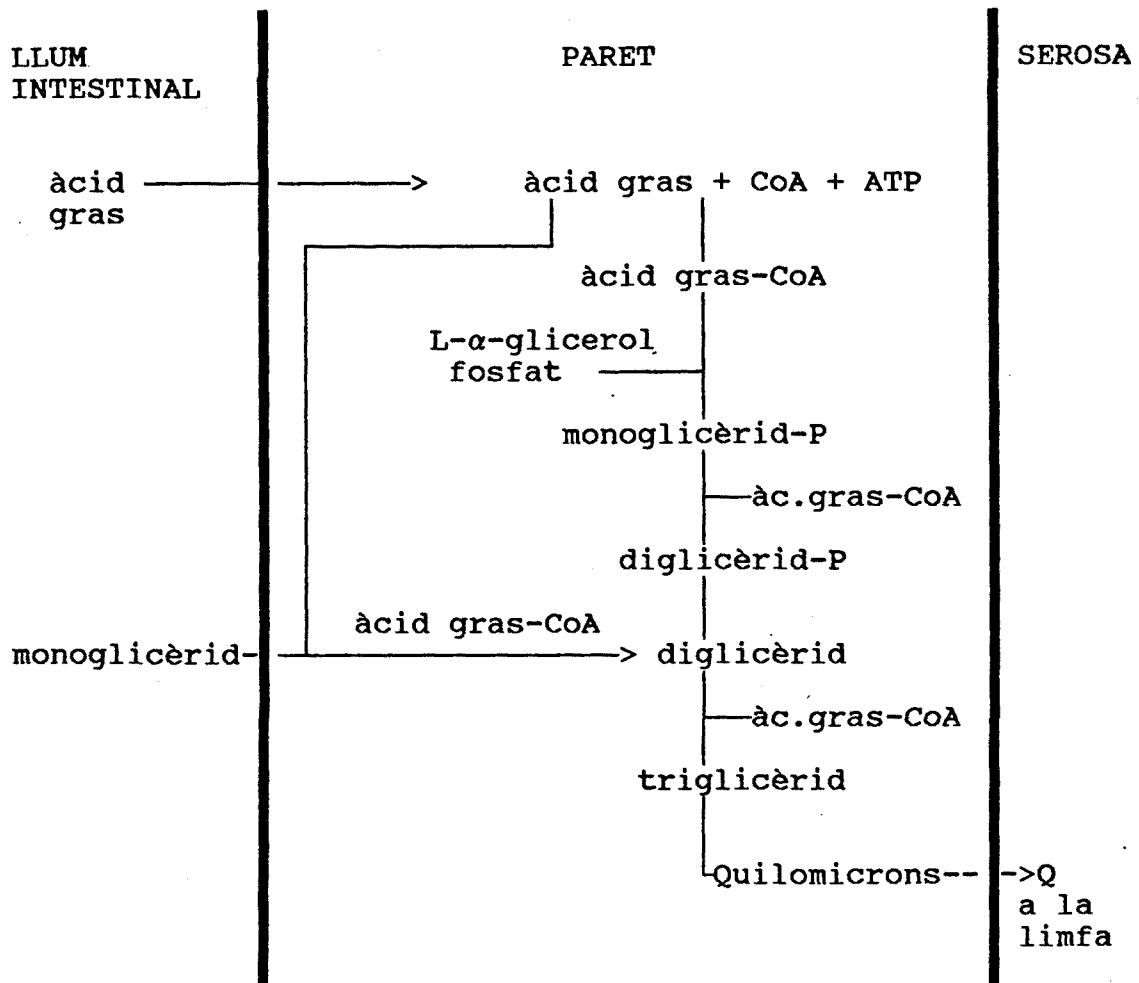


Figura 1.13.- principals reaccions en les cèl·lules de la mucosa durant l'absorció dels greixos. P:fósfor, Q:quilomicrons, CoA: Coenzim A, ATP:adenosín-tri-fosfat

La digestió dels ésters de colesterol es realitza per una colesterol-esterasa present al suc pancreàtic que hidrolitza els ésters (no absorbibles) i produeix colesterol lliure (fàcilment absorbible). El transport també es realitza per les micelles de les sals biliars.

TRANSPORT DE LÍPIDS A LA SANG

SINTESE DELS QUILOMICRONS

Les cèl.lules de la mucosa intestinal sintetitzen els quilomicrons a partir dels lípids reesterificats procedents de l'absorció al budell prim als que confereixen una coberta polar formada per fosfolípids, colesterol no esterificat i proteïnes (apo B-48, A-I, A-II) (431). Aquestes partícules conegudes com quilomicrons neixents són secretades al sistema linfàtic (432). En aquests quilomicrons no hi ha apoproteïna C, però mentre passen per el conducte toràcic i posteriorment per el plasma afegixen a la seva estructura apoproteïnes E i C procedents de les HDL. Són els quilomicrons madurs. La apo C-II és un cofactor imprescindible per a la lipoproteinlipasa (LpL), aquesta és un enzim quina funció és hidrolitzar els triglicèrids de les VLDL i dels quilomicrons. Es troba principalment al teixit adipós, múscul estriat, miocardi i glàndula mamària.

CATABOLISME DELS QUILOMICRONS

L'activitat de la LpL depèn de l'utilització posterior dels àcids grassos, així els alliberats al teixit adipós s'emmagatzemaràn com triglicèrids, mentre que en el teixit muscular s'usaràn per a produir energia i a la glàndula mamària per a produir llet. Això s'explicaria per l'existència de varies LpL (433).

Els quilomicrons madurs (que ja tenen l'apo C-II en la seva estructura) són degradats per la LpL originant-se àcids

grassos lliures i 2 monoglicèrids. Finalment una monoglicèrid-lipasa endotelial completarà l'hidrolisi i alliberarà el glicerol. A mesura que els quilomicrons s'hidrolitzen i perden triglicèrids i apo-C resten amb un excés de material de superfície (apos A-I i A-II, fosfolípids), són els quilomicrons residuals. Aquests quilomicrons residuals, pobres en triglicèrids i rics en colesterol i apo-E, no són ja degradables per la LpL i són eliminats de la circulació a l'unir-se a receptors hepàtics específics per a l'apo-E.

SINTESE ENDOGENA: LIPIDS HEPATICS

El lloc de l'organisme on es realitza principalment la síntesi endògena de lípids és el fetge. El fetge mobilitza els triglicèrids i part del colesterol del seu resorvori empaquetant-los amb apoproteïnes i fosfolípids en unes partícules que s'anomenen VLDL. Les VLDL neixents són les lipoproteïnes secretades riques en triglicèrids, apo B-100, apo-E i apo-C. Un cop secretada la VLDL ha de madurar per a poguer ser substracte de la LpL i en aquest procés intervé la HDL amb qui intercanvia apoproteïnes (C i E) i lípids (ésteres de colesterol i triglicèrids).

L'acció de la LpL sobre les VLDL degradant els triglicèrids a àcids grassos és semblant a la que te sobre els quilomicrons, i l'excés de material es transfereix a les HDL. Les concentracions d'apo C-II baixen més ràpidament que les d'apo C-III fins arribar un moment en que les VLDL ja no són degradables per la LpL. Aquestes VLDL residuals es coneixen per IDL. Les IDL que tenen triglicèrids en quantitats

mínimes i conserven la majoria de l'apo E es transformaran en LDL al perdre aquests productes. En aquesta transformació que depèn de l'interacció amb receptors (apo E, apo B,E) i del fenotip de l'apo E, intervé la triglicèrid-lipasa hepàtica. Les VLDL madures tot i tenir apo B i apo E no interaccionen amb receptors, essent necessària la transformació en IDL i LDL. Això es degut a que l'apo E present a les VLDL impedeix l'expressió dels determinants d'unió als receptors de l'apo B, i l'apo C ho fa amb els de l'apo E.

Un cop perden llur contingut en triglicèrids i part de llurs apoproteïnes (sobretot C i E) les IDL esdevenen LDL. Per a que tingui lloc aquesta transformació cal l'acció de l'hepatic-triglicèrid-lipasa. Les LDL són les responsables del transport del colesterol a la majoria de les cèl.lules del cos, que poden captar aquestes partícules mitjançant receptors que reconeixen les apoproteïnes B i E. Aquests receptors internalitzen les LDL proveïnt de colesterol a les cèl.lules. El colesterol passa així a formar part d'un pool intracèl.lular de colesterol. Aquest pool és regula a sí mateix, i ho fa mitjançant: 1.- la síntesi de noves molècules de receptor, 2.- la síntesi endògena de colesterol i 3.- la formació d'ésters de colesterol (forma d'emmagatzemament).

ELIMINACIÓ DEL COLESTEROL: HDL

L'eliminació del colesterol és un procés fonamentalment hepàtic, i les partícules encarregades de transportar-lo vers al fetge són les HDL. Les HDL neixents són sintetitzades com unes partícules discoidals riques en proteïnes (apo

A-I, apo A-II, apo C i apo E), fosfolípids i colesterol no esterificat.

El metabolisme de les HDL és típicament l'inrevés del de les VLDL. La HDL neixent és petita i pobre en lípids no polars. Durant el seu metabolisme, al enriquir-se d'ésters de colesterol i triglicèrids disminueix de densitat i adopta diverses configuracions cada cop més esfèriques (HDL_n, HDL₃, HDL₂ i HDL₁). Això ho fa captant colesterol de les membranes i de l'interior de les cèl.lules i mitjança intercanvis de lípids i apoproteïnes amb altres lipoproteïnes. Per a fer tot això cal la participació de l'enzim lecitina-colesterol-acil-transferasa (LCAT) lligat a l'activitat del complex de transferència d'ésters de colesterol, així com l'activitat dels receptors d'HDL. La HDL_n sembla ser la partícula que té més afinitat per el colesterol de les membranes, mentre que l'HDL₃ sembla ser més activa en la captació del colesterol intracèl.lular, finalment l'HDL (HDL₂ o HDL₁) és captada a nivell hepàtic. Un cop al fetge el colesterol s'utilitzarà:

- 1.- per a sintetitzar noves lipoproteïnes (VLDL, HDL)
- 2.- per a la síntesis de parts de llur membrana cèl.lular
- 3.- per a la síntesi d'àcids biliars
- 4.- el secretarà com a tal al budell amb la bilis

PAPER DELS LIPIDS A LA GENESI DE L'ARTERIOSCLEROSI

LIPIDS I ARTERIOSCLEROSI

Així com varis estudis, tant epidemiològics (434) com prospectius (435), han establert la relació entre nivells plasmàtics elevats de colesterol i la arteriosclerosi, l'importància de l'hipertrigliceridèmia com factor de risc cardi-vascular és encara un tema de controversia (436-438).

Tot i que hi ha estudis experimentals que suggereixen que els quilomicrons poden tenir alguna cosa a veure amb la gènesi de l'aterosclerosi (439, 440), encara roman per a demostrar el paper que realment tenen "in vivo" (416).

Hi ha estudis experimentals que recolcen l'hipòtesi de que la capacitat lesiva de les VLDL depen de llur composició, així les VLDL de pacients normals tenen apo C-III que evita l'interacció amb receptors apo-E específics, mentre que les VLDL de pacients hipertrigliceridèmics poden ser internalitzades per els fibroblastes i les cèl.lules endotelials (441). L'internalització és tòxica per qualsevol cèl.lula, car comporta l'alliberament per hidròlisi de gran quantitat d'àcids grassos. El mateix pot dir-se de les IDL (442). L'efecte de l'internalització d'aquestes partícules al interaccionar amb el receptor β -VLDL és tradueix en el cas de les IDL en un augment del colesterol intracèl.lular (éster) disminuint la síntesi del mateix amb un augment de l'activitat de l'acilcoA-colesterol-acil-transferasa i en el

cas de les VLDL en un acúmul d'àcids grassos lliures. Aquestes cèl.lules poden evolucionar a la formació de cèl.lules escumoses i ser així implicades en el procés ateroscleròtic (443).

Hi ha emperò un fet clau, l'importància de l'aterosclerosi es correlaciona directament amb els nivells de LDL i d'apo B i negativament amb els nivells d'HDL₂. La majoria dels casos d'aterosclerosi són deguts a una anomalia en la captació de les LDL per les cèl.lules. S'especula amb un defecte de receptors apo B-E en nombre o qualitat o bé pot tractar-se d'una anomalia a l'apo B i/o apo E que alteri el reconeixement de la mateixa per els receptors. Aquesta alteració en la captació de les LDL per les cèl.lules implicarà la pèrdua del mecanisme frenador de la síntesi intracel.lular de colesterol, amb el consecutiu augment de la producció del mateix dins la cèl.lula (444). Les LDL romandran en quantitat elevada i més temps dins del plasma, i s'oxidaran.

Aquestes LDL "modificades", ja no seran reconegudes més per els receptors apo B-E, i s'orientaran vers un receptor diferent situat a la superfície dels macròfags. L'acumulació de colesterol dins dels macròfags de la capa íntima de les arteries originarà cèl.lules escumoses i posteriorment plaques d'ateroma.

Les HDL poden captar el colesterol dels macròfags i portar-lo vers el fetge, oposant-se així a la formació de cèl.lules escumoses.

Tots aquests fets ens porten a preguntar-nos quin o quins són els millors marcadors de risc d'aterogènesi. Al principi només teníem accés al colesterol total, després es va poder determinar les fraccions del mateix, LDL marcadors de risc i HDL marcadors de protecció, mitjançant mètodes d'ultracentrifugació. Emperò aquestes tècniques són pesades i llargues per a poder usar-les rutinàriament i com aproximació es pot determinar el colesterol HDL per tècniques de precipitació y llavors obtenir el LDL a partir de la fórmula de Friedewald (445).

Són nombrosos els treballs que han intentat relacionar les lipoproteïnes amb les malalties cardí-vasculars, i en alguns estudis sobre efectes del tractament es qüestiona quin és el valor de més importància, el descens de les LDL o l'augment de les HDL. Aquest és encara avui un tema de controvèrsia (415). Per altra banda no sembla prudent ni afirmar que l'important és obtenir un descens de LDL sense saber si es degut a un augment de la captació cèl.lular o a un descens de la producció, ni recolzar l'ascens de les HDL per augment de l'apo A-I ignorant si es degut a una millor lipolisi perifèrica o a una inhibició de la triglicèridlipasa hepàtica. La possibilitat de mesurar directament les apolipoproteïnes a permès aclarir una mica més la situació. Així sembla que la apoB és el millor marcador actual del risc cardiovascular, i que els nivells d'apoA-I modularien aquest risc (446-449).

PRODUCCIO EXPERIMENTAL D'ATEROSCLEROSI

Estudis experimentals portats a terme en diverses espècies animals han demostrat que l'inducció d'hipercolesterolemia s'acompanya pràcticament sempre d'augment de dipòsits de colesterol a les parets de les arteries, i segons les circumstàncies de manifestacions evidents d'arteriosclerosi (450).

Així en el conill és fàcil produir una intensa aterosclerosi introduint gran quantitat de colesterol en llur dieta. Al no ser capaç d'utilitzar el colesterol ingerit car li manquen les vies metabòliques per fer-ho, aquest precipita per tot l'organisme, sobretot al fetge i arteries. En els animals carnívors de més a més d'amb la dieta es pot obtenir mitjançant l'extirpació del tiroide o amb la seva inhibició amb propiltiouracil, amb la qual cosa disminueix molt l'utilització del colesterol ingerit i s'acumula a les arteries.

També s'ha observat l'aparició de fenòmens d'arteriosclerosi en animals de laboratori a qui s'ha induït experimentalment una hipertensió, així com en estudis necròpsics d'humans hipertensos. Sobre el mecanisme de com l'hipertensió induïx la formació de plaques d'ateroma s'especula que les plaques de colesterol es formarien sobre les zones de la paret arterial lesionada previament per la pressió excessiva.

ALTERACIONS DEL METABOLISME DELS LÍPIDS PLASMÀTICS

HIPERLIPOPROTEINEMIES

Segons la seva mobilitat electroforètica es poden classificar en 5 tipus d'hiperlipoproteïnèmies:

- Tipus I: hiperquilomicronèmia
- Tipus II: Hipercolesterolèmia familiar xantomatosa
 - Tipus II-A: augment de la β -lipoproteïna
 - Tipus II-B: augment de la β i pre- β -lipoproteïna
- Tipus III: Malaltia de la β ample. (β lipoproteïna anòmala)
- Tipus IV: Hiperprebetalilipoproteïnèmia
- Tipus V: Hiperlipèmia mixta (augment de pre- β i Q)

A les anàlisi de laboratori d'aquestes patologies detectarem:

- Tipus I: augment dels triglicèrids (>1000 mg/dL)
- Tipus II-A: augment del colesterol (>300 mg/dL)
- Tipus II-B: augment del colesterol (>300 mg/dL)
 - augment dels triglicèrids (<400 mg/dL)
- Tipus III: augment de colesterol i triglicèrids (>300 mg/dL)
- Tipus IV: augment dels triglicèrids (>200 i <2000 mg/dL)
- Tipus V: augment dels triglicèrids (>1000 mg/dL)

MALALTIES PER DEFICIÈNCIA DE LES LIPOPROTEINES

- 2.1.- Abetalipoproteinèmia
- 2.2.- Hipobetalipoproteinèmia familiar
- 2.3.- Hipobetalipoproteinèmia secundària:
malabsorció, hipertiroidisme, insuficiència hepàtica,
insuficiència suprarrenal, anèmies cròniques
- 2.4.- Dèficit familiar d'alfalipoproteïnes:
malaltia de Tangier
- 2.5.- Dèficit familiar de lecitina-colesterol aciltransferasa.

EFFECTES DE LA MENOPAUSA SOBRE EL METABOLISME LIPIDIC I PATOLOGIA CARDI-VASCULAR

El paper de la menopausa en el desenvolupament de la malaltia ateroscleròtica és encara un tema de controvèrsia. Varis estudis han relacionat la castració o la menopausa precoç amb un augment del risc coronari (38,241,451-453). Emperò no és clara l'influència que pot tenir la menopausa natural. Classicament el paper de la menopausa dins la gènesi del procés ateroscleròtic era atribuït a la carència estrogènica, però dos dels estudis més extensos han referit resultats contradictoris. En l'estudi de Framingham (453) les dones amb menopausa natural o quirúrgica tenien una major incidència de patologia coronària al comparar-les amb les premenopàusiques de la mateixa edat. Per altra banda en el Nurses' Health Study (38) la menopausa natural no va arribar a associar-se amb cap augment del risc de patologia coronària mentre que si es va demostrar amb l'ooforectomia.

Un altre via d'estudi de les relacions de la menopausa i la malaltia cardi-vascular, es examinar les relacions entre l'estat menopàusic i factors de risc coneguts. Així no s'ha trobat relació consistent estadísticament entre la menopausa i la tensió arterial, obesitat, o la glicèmia, mentre que hi ha una certa evidència de que les dones menopàusiques tenen uns nivells de colesterol més alts que les premenopàusiques (239,454-456). Es motiu de sorprenement el poc interès que han despertat en els estudis poblacionals els canvis de les apolipoproteïnes a la menopausa, (44) tot

i que han demostrat ser molt bons determinants de risc (457). Un factor que també s'ha relacionat amb la patologia coronària es el fibrinògen (458), emperò els estudis que s'han realitzat amb pacients menopàusiques han donat resultats contradictoris (459,460).

Un estudi recent (44) suggereix que els efectes de la menopausa sobre els factors de risc cardi-vascular són relacionats sobre tot amb els lípids i lipoproteïnes. Han estat detectats augments del colesterol amb la menopausa en moltes series de països diversos, Estats Units (454,455), Suècia (461), Japò (456), França (44), Espanya (420,462). L'estudi realitzat per Bonithon-Knopp i col.laboradors (44), demostra amb claretat l'independència de l'augment del colesterol de canvis a la massa corporal i de l'hàbit tabàquic. Es coneix que aquesta modificació dels nivells de colesterol te lloc en els dos primers anys de menopausa (44,454,455). Els estudis realitzats a Framingham (239) i Paris (44) han suggerit que aquest augment en els valors de colesterol pot ser degut a un augment de les β -lipoproteïnes. Les β -lipoproteïnes són més altes a les pacients menopàusiques que en aquelles dones de la mateixa edat que encara són premenopàusiques (239). Les α -lipoproteïnes i el HDL no semblen modificar-se amb la menopausa (239, 456). De més a més, el principal component proteïc de les LDL, l'apolipoproteïna B, s'ha detectat augmentada de mode significatiu a la menopausa (44), mentre que l'apolipoproteïna AI, la proteïna majoritaria a les HDL, no varia amb la menopausa (44). També s'ha demostrat una corre-

lació positiva entre els triglicèrids i la menopausa tant en estudis longitudinals (461) com sectorials (44).

Emperò, aquestes modificacions en les lipoproteïnes plasmàtiques i lípids, són de molt poca magnitud. Els augments del colesterol són normalment inferiors a 20 mg/dL i sobre tot per les LDL. També la distribució entre les diferents fraccions de LDL és diferent, amb predomini dels tipus 4 i 6 a la menopausa. Aquests canvis poden ser en part responsables de l'augment de risc de coronaripatia que te lloc a la menopausa, però no arriben a explicar que aquest risc sigui de 2 a 3 vegades més alt que en la premenopausa (463). Aquí, tal vegada es pugui afegir la manca d'efecte sobre l'HDL, que es un predictor negatiu molt fort del risc de patologia coronària (416). Sabem que l'apoproteïna B és millor marcador de risc coronari que els nivells de lípids (416, 457), i això pot suggerir que l'augment de l'apolipoproteïna B que te lloc a la menopausa te una funció primordial en aquest augment de risc. Varis estudis han insistit també en el paper dels triglicèrids i proteïnes plasmàtiques riques en els mateixos en la gènesi de l'aterosclerosi i la patologia coronària (437,439,440,441,457), per això cal també considerar les seves modificacions durant la menopausa quan s'estudia la influència de la menopausa sobre el procés ateroscleròtic.

La relació entre la menopausa i altres factors de risc cardi-vascular és menys establerta. Així no s'ha detectat diferències entre els valors de glicèmia de pacients

menopàusiques al comparar-les amb premenopàusiques (44,455), ni al comparar-les amb altres pacients menopàusiques que reben tractament hormonal substitutiu (246). També la majoria dels estudis no han detectat modificacions en la tensió arterial i la menopausa (455,460,461). Tot i que alguns autors han observat augments de la diastòlica (454) o de la sistòlica (44); o d'altres han detectat descensos de la tensió arterial (464), aquestes troballes no han estat confirmades en grans sèries longitudinals (461).

EFECTES DE L'OOFORECTOMIA SOBRE ELS LIPIDS PLASMATICCS

Els resultats dels estudis que s'han dut a terme per valorar els efectes de l'ooforectomia sobre els lípids i lipoproteïnes plasmàtiques, han estat contradictoris (38,51, 453,465-471). Punnonen (466) en un grup de dones amb edat mitja de 48 anys va estudiar l'efecte de la castració sobre els lípids amb determinacions previes, al mes i als set mesos de l'intervenció, detectant un augment dels triglicèrids sense modificacions en els nivells de colesterol. Altres autors també han detectat canvis semblants (469). En un estudi posterior (467) el mateix Punnonen va observar que els nivells d'HDL colesterol no diferien gaire abans i al mes de l'ooforectomia. Pansini en un estudi prospectiu a curt terme (468), va detectar un ràpid augment del colesterol, de l'HDL i de les apolipoproteïnes A i B sense modificacions notòries dels triglicèrids. Les diferències observades entre ambdós autors poden deure's a l'escas nombre de pacients de cada estudi.

Farish (465) en un estudi prospectiu sobre 42 pacients amb determinacions previes a l'ooforectomia, a les 6 setmanes, i als mesos 3,6,9,12,15, i 18; va demostrar un ràpid augment del colesterol a expenses de la fracció LDL del mateix. Aquest augment ja es detecta a les 6 setmanes de l'intervenció. En canvi en aquest estudi no es varen detectar modificacions significatives dels triglicèrids. Un treball realitzat al Departament de Ginecologia de l'Hospital Clínic de Barcelona (471) va demostrar en canvi que les pacients

castrades tenien nivells més elevats de triglicèrids en totes les fraccions lipoproteïques (HDL, LDL i VLDL) al compararles amb dones climatèriques amb ovaris de la mateixa edat i igual temps de menopausa.

Varis estudis han posat en relleu que la menopausa prematura induïda per la castració comporta un augment de risc per a la malaltia coronària (38,372,451,453,472). En l'estudi de Framingham (453) l'augment del risc a la menopausa, tant si era quirúrgica com espontània era de dos vegades l'observat en la població premenopàusica. Colditz, en un estudi epidemiològic prospectiu recent (38) va observar resultats semblants amb la menopausa quirúrgica, encara que no va detectar un augment de risc amb la menopausa espontània.

La relació entre la patologia cardiovascular i els nivells de colesterol plasmàtic està prou establerta des de la dècada del 70 (473). Varis estudis clínics amb important nombre de pacients han demostrat que la disminució dels nivells plasmàtics de colesterol en pacients per altra banda de risc gran per a la patologia coronària, comporta també una disminució del risc. Així en una publicació del Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (474) es detallava com un descens del 1% del colesterol implicava una disminució del 2% en el risc de patologia coronària, i a l'inrevés un augment del 12,5% en els nivells de colesterol implica un augment del risc en un 25% (465). Per això és tant important determinar amb exactitud els canvis que l'ooforectomia implica en els lipídids plasmàtics.

EFECTES DELS ESTROGENS SOBRE EL METABOLISME LIPIDIC

CONSIDERACIONS:

La comparació dels perfils lipídics d'ambdós sexes no és una aproximació vàlida a l'estudi de l'efecte dels estrògens, car els homes no sols tenen molt menys estrògens, sinó que també tenen més andrògens amb les seves propies característiques metabòliques. En canvi és molt més útil i interessant estudiar les variacions de les diverses fraccions lipídiques en les dones abans i després de la menopausa. Cal tenir però en compte certs factors com el pes, tabaquisme, dieta i principalment l'edat (475).

Ja hem vist amb anterioritat que els canvis en el perfil lipídic generats per la menopausa bàsicament són: petits augments dels triglicèrids i VLDL i ascens dels nivells de colesterol. Però el canvi més important de tots és l'augment de la fracció LDL colesterol i de l'apoproteïna B. També s'ha comentat la composició de les partícules lipídiques a la menopausa, que pot diferir de la premenopausa (476). Aquestes modificacions han estat observades en poblacions d'edat igual menopàusiques i no menopàusiques i també en estudis prospectius sobre dones premenopàusiques que esdevenen menopàusiques.

El tractament hormonal substitutiu modifica aquestes tendències, emperò els diversos estudis sobre el tema han aportat de voltes resultats contradictoris. Per entendre-ho cal considerar en aquests treballs una sèrie de factors que

analitzarem a continuació: la molècula o composició del fàrmac, les dosis, la durada del tractament, la via d'administració.

L'efecte estrogènic o progestatiu no és prou per a definir una molècula. Així les modificacions de l'estradiol a nivell del carboni ¹⁷, donen als estrògens efectes metabòlics diferents als observats en l'hormona natural (477). En un apartat anterior (vid tractament de la menopausa) hem esmentat els diversos preparats estrogènics i els gestàgens usats en la pràctica clínica. Emperò, dins d'un mateix grup de fàrmacs i en molècules molt semblants podem comprovar efectes metabòlics i cel·lulars molt diversos. Així per exemple, l'acetat de clormandinona i l'acetat de medroxiprogesterona químicament són molt semblants, però llurs efectes biològics són fonamentalment diferents.

La dosi del fàrmac és un altre aspecte bàsic. Una mateixa molècula administrada per idèntica via, pot tenir efectes metabòlics diferents segons la dosi. Així l'estradiol a dosi baixa disminueix els nivells de triglicèrids, i a dosi elevades els fa augmentar.

La durada del tractament també modula l'efecte biològic del tractament hormonal substitutiu. Les modificacions del metabolisme lipídic induïdes per els estrògens per via transdèrca no són instantànies. Estudis realitzats després de 3 mesos de terapèutica transdèrmica no han detectat modi-

ficacions importants en el colesterol o en les LDL, mentre que si s'ha demostrat canvis significatius als 6 mesos (54). El darrer aspecte farmacològic que analitzarem abans d'estudiar globalment els efectes dels estrògens i gestàgens és la via d'administració. En condicions fisiològiques l'estradiol és secretat per l'ovari a la circulació general i és metabolitzat en els òrgans diana principalment per la 17- β -hidroxiesteroïd-deshidrogenasa i per les sulfatases progesterona depenents. Hi ha enzims al budell i al fetge que estalvien d'una possible feminització als mascles i d'una masculinització a les femelles després d'ingerir hormones amb els aliments, per això l'absorció d'hormones esteroides per via oral crea tants problemes. Per a superar-los cal indicar preparats no destruïbles per els enzims hepàtics ni intestinals, o bé administrar dosis que els hi sobrepassin la capacitat de depuració. Així per a obtenir idèntics nivells plasmàtics d'estradiol cal donar per via oral 40 vegades la dosi administrada per via endovenosa. Aquesta dosi comporta l'arribada massiva d'estradiol als hepatòcits i una intensa metabolització del mateix. D'això dependrà la posterior síntesi de diverses proteïnes (sustracte de la renina, HDL,...) (50,284,478)

EFFECTES DELS ESTROGENS:

Quan la dosi o el nivell d'estrògens és molt important (embaràs, contraceptius orals de dosi elevada), es detecta un augment dels nivells de colesterol total, LDL, HDL, VLDL, triglicèrids, apolipoproteïna A₁, B, C₂. Emperò, a mesura

que les dosis són més baixes, els efectes sobre el perfil lipídic difereixen (284):

- 1.- Disminució del colesterol total, LDL, VLDL, triglicèrids, i apo B.
- 2.- Els nivells d'HDL són inferiors a la situació previa, però superiors a la situació de base sense estrògens
- 3.- Les apo A₁ i C₂ no es modifiquen

De més a més, al administrar per diverses vies dosis de 17- β -estradiol que produeixen un mateix efecte terapèutic, es poden observar diferents efectes metabòlics:

via oral: augmenten els triglicèrids, VLDL, i HDL
baixa el LDL colesterol

via parenteral: augmenta el HDL (menys que per via oral)
baixa el LDL colesterol (més lent que per via oral), VLDL i triglicèrids

Emperò això no s'observa quan s'administren estrògens sintètics (etinil-estradiol) o semi-naturals (conjugats equins), car presenten les mateixes modificacions metabòliques sia quina sia la seva via d'administració. Per arribar a entendre aquestes diferents respostes cal analitzar els efectes a nivell cèl.lular d'aquestes hormones. Així s'ha observat en cultius cèl.lulars (Hep G₂) que l'efecte dels

estrògens sobre els hepatòcits és variable segons la dosi i la durada d'impregnació (479).

Els estrògens augmenten l'eliminació hepàtica de les LDL al incrementar la síntesi de receptors ApoB-E. Es probable que aquest augment de la captació de LDL comporti també una inhibició de l'activitat de l'hidroxi-metil-glutaril-CoA-reductasa. Ambdós fets participen en la disminució del colesterol i de les LDL a plasma (480,481). Quan s'administren estrògens a dosis baixes es produeix un augment en la síntesi d'HDL i d'apo A₁. Emperò, quan augmentem les dosis per sobre dels nivells fisiològics, l'efecte assoleix un màxim i després no augmenta amb dosis creixents (479,482). L'efecte de baixes dosis d'estrògens sobre l'apo C₂ és un augment de la seva producció, la qual cosa es tradueix en una més eficaç depuració de les VLDL. Igual que en el cas anterior l'augment de les dosis d'estrògen per sobre dels nivells fisiològics no implica un major efecte (415).

Els estrògens administrats a dosi baixa no modifiquen ni la producció de l'apo B ni la de l'apo E, emperò quan les dosis són creixents, si que es produeix un augment en la síntesi d'apo B i E, així com de LDL i VLDL (479). L'efecte final sobre les LDL i VLDL dependrà doncs del balanç entre l'augment d'eliminació i l'augment de producció. Per les VLDL la producció supera ràpidament i en escriu la depuració explicant-se així l'hipertrigliceridèmia detectada en alguns estudis (465-471). Per les LDL només dosis elevades d'estrògens de síntesi produeixen una elevació

constant de llurs valors. En situacions de dosificació fisiològica/farmacològica per via oral l'acció sobre les LDL depén del predomini bé de la seva formació o bé de la creació de nous receptors per Apo B-E.

Alguns autors han descrit també que dosis de 2 mg d'estradiol per via oral són prou per a inhibir la triglicèrid-lipasa hepàtica (47,483,484). Això últim ens permet explicar l'ascens de les HDL i VLDL quan s'admistren els estrògens per aquesta via. La disminució en la captació de les HDL₂ es tradueix en una hiperHDLèmia.

Sintetitzan, els estrògens a dosis fisiològiques produeixen:

- * Descens de LDL per augment d'eliminació i menor síntesi
- * Disminució de VLDL per augment d'eliminació
- * Augment d'HDL per augment de producció

però quan les dosis són molt més elevades produeixen:

- * L'efecte sobre les LDL depén de la dosi i del individu
- * Augment de VLDL per major producció i menor eliminació
- * Augment de HDL per una menor captació hepàtica d'HDL₂

A la figura 1.14 es resumeix l'efecte de l'estradiol sobre el metabolisme lipídic

TRACTAMENT HORMONAL SUSTITUTIU I PATOLOGIA CARDI-VASCULAR

La patologia cardi-vascular ateroscleròtica és la principal causa de mortalitat en els països industrialitzats, inclús per davant del càncer en conseqüència de les seves formes. L'etiologia d'aquesta patologia és complexa i les diferències de risc entre homes i dones han suggerit que tal vegada les hormones de l'eix hipofiso-gonadal tinguin quelcom que veure en aquesta distribució del risc. Es coneix que la patologia coronària afecta més al sexe masculí que al femení, emperò quan les dones arriben a la menopausa la tendència es comença a invertir-se en perjudici d'aquestes últimes. Així les dones postmenopàusiques tenen un risc més elevat de desenvolupar patologia coronària que aquelles de la mateixa edat que encara no ho són (239,451,455,476). Particularment interessant és l'estudi fet per Bengtsson i Lindquist (491) quins varen estudiar 1462 dones durant 1968/69 i als 6 anys varen tornar a revisar 1302 de les inicials i varen detectar que les dones que havien desenvolupat un infart o les que tenien antecedents del mateix havien tingut la menopausa per terme mig abans que les de la mateixa edat i que no l'havien presentat. Un altre estudi més recent elaborat per Rosenberg (241) valora la relació entre edat d'aparició de la menopausa i el risc de presentar infart de miocardi no fatal en 122.000 infermeres. Entre elles, les dones amb ooforectomia bilateral presentaven un risc relatiu d'infart de miocardi més gran a mesura que l'edat de l'intervenció era més precoç. Totes aquestes dades proporcionen una evidència ferma de que la menopausa pre-

matura va associada a un risc augmentat de coronaripatia, i que aquest augment és més gran quan més precoç és l'atur de la funció ovàrica.

L'estudi de Framingham va destacar l'influència que tenien alguns factors en l'incidència de patologia cardi-vascular: hipertensió, hàbit tabàquic, diabetis,...(485). Posteriors treballs van relacionar el risc coronari amb els canvis en les lipoproteïnes, especialment fixant-se en l'augment de les LDL i el descens de les HDL (486). En varis estudis prospectius, s'ha intentat demostrar que un descens en els nivells plasmàtics de LDL s'associaria amb un descens en l'incidència de patologia coronària, el més important d'aquests en quant a nombre de pacients és el Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (474). En aquest estudi es va copsar que descensos en el colesterol total del 8% i en el LDL del 11% s'acompanyaven de una disminució en l'incidència de patologia coronària del 19%, però també es va observar paral·lelament que petits augments en el nivell de HDL també s'associen amb una disminució en la freqüència d'aparició d'aquesta patologia. Llavors caldrà valorar si serà més important disminuir les LDL o augmentar les HDL. Un petit augment de 1,6 mg/dL en les HDL pot significar una disminució del 9,2% en la patologia cardi-vascular. Tot i que els valors observats en el Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial varen demostrar una reducció del 7% del risc amb l'augment de les HDL, aquesta troballa havia estat retrospectiva i per això no podia ser considera-

da definitivament provada. Tanmateix estudis posteriors van acabar per reafirmar aquestes conclusions (487-489).

A partir d'aquests treballs es va perfilar que tant el descens de les LDL com l'augment de les HDL implicaven una disminució del risc de patir coronaripaties. Amb el tractament hormonal substitutiu també s'observen aquestes modificacions del perfil lipídic (44-49) i s'ha demostrat en nombrosos estudis la disminució de patologia cardi-vascular amb el seu us a la postmenopausa (38-41, 241, 310, 348, 381, 384-386, 389-391, 492, 495-500).

Potser de tots aquests estudis cal destacar més el treball de Bush (385) que va seguir l'evolució de 593 dones sota tractament hormonal substitutiu i de 1677 controls durant 8 anys. En aquest estudi es detectaren 44 morts de causa cardi-vascular en el grup control front 6 en el tractat, i el risc relatiu d'aquest grup comparat amb el control era de 0,34. En aquest estudi al considerar altres factors de risc (edat, tensió arterial, tabac) com a covariables la diferència entre tractades i controls roman significativa, i segueix essent important i gaire bé significativa al afegir el colesterol total i l'índex de massa corporal. Emperò quan es valoren els nivells d'HDL i LDL les diferències es redueixen en casi un 50% i deixen de ser significatives. Dit d'un altra manera, l'efecte protector que confereixen els estrògens s'associa fonamentalment als nivells de LDL i HDL.

Recentment, per altra banda s'ha demostrat que la prostaciclina té acció vasodilatadora i s'ha postulat que els estrògens o llurs metabolits actuen localment sobre les cèl.lules endotelials de la paret vascular incrementant l'activitat de la prostaciclín-sintetasa i que per això incrementen la vasodilatació (490). Llavors l'efecte beneficiós dels estrògens sobre la malaltia cardi-vascular no seria purament el metabòlic sobre les lipoproteïnes, sinó també el realitzat a nivell de la paret vascular.

Com resum podriem dir que la majoria d'els estudis epidemiològics indiquen que hi ha una evidència molt forta en el que fa referència a l'associació edat d'aparició de la menopausa i risc de malaltia coronària (a més precoç, més incidència) y que així mateix la majoria d'autors (Taula XXII) han demostrat que l'ús d'estrògens a la postmenopausa té un efecte beneficiós sobre el risc de malaltia cardi-vascular.

TAULA XXII: RELACIO ENTRE EL TRACTAMENT HORMONAL SUSTITUTIU/
MALALTIA CARDI-VASCULAR

AUTOR	ANY	MALALTIA	N CASOS	RISC RELATIU
Burch 492	1974	mort per cardiopatia	9	0,4
		mort per ictus	8	0,9
Pettiti 493	1979	infart	26	1,2
		hemorràgia subaracnoidea	11	1,6
		ictus	23	0,9
		tromboembolisme venós	17	0,7
Hammond 310	1979	coronaripatia	58	0,3
		ictus	17	0,2
Rosemberg 494	1980	infart	447	1,0
Ross 495	1981	cardiopatia isquèmica	133	0,4
Adams 496	1981	infart	76	0,7
		hemorràgia subaracnoidea	23	0,6
Bain 497	1981	infart	123	0,7
Bush 384	1983	mort (tots els motius)	72	0,4
		mort (excepte neoplasia d'ovari, úter i mama)	55	0,4
Szklo 498	1984	infart	39	0,6
Stampfer 39	1985	infart i coronaripatia fatal	90	0,3
Henderson 499	1985	mort per infart	84	0,5
Hunt 348	1987	mort per cardipatia	20	0,5
		mort per ictus	14	0,7
Colditz 38	1987	coronaripatia		
		menopausa espontània	28	0,8
		menopausa quirúrgica	29	0,9
Henderson 500	1988	mort per infart	178	0,7
Thompson 41	1989	ictus i infart	109	1,3

CAPITOL 2

HIPOTESIS I OBJECTIUS

HIPOTESIS DE TREBALL:

La mostra poblacional a estudi en aquest treball sobre les modificacions dels lípids a la menopausa la dividim en dos grans grups de pacients (menopauses espontànies i menopauses quirúrgiques) que rebran diferents esquemes de tractament hormonal substitutiu o formaran un grup control basats en les següents hipotesi:

I.- La menopausa quirúrgica comporta l'interrupció sobtada i total de producció hormonal d'origen ovàric, mentre que a la menopausa espontània aquesta es més gradual i tot i que la producció d'estradiol s'atura continua la síntesi d'altres esteroides. La relació estrògens/lípids es prou coneguda, per això l'efecte que sobre l'evolució dels lípids i lipoproteïnes plasmàtiques pugui tenir un tipus o altre de menopausa podria dependre de l'origen de la mateixa. Interessa doncs, conèixer l'evolució natural dels lípids en aquestes dues situacions.

II.- Les modificacions dels lípids, bé a les pacients que reben tractament o bé a les que no en reben, tant a les menopauses quirúrgiques com naturals, poden veure's influenciades per múltiples factors. El temps d'evolució de la menopausa i l'edat actual de les dones de l'estudi són factors cronològics que s'han de considerar.

III.- L'administració d'estrògens naturals per via oral modifica el perfil lipídic a les dones postmenopàusiques que

reben aquests tractaments. Cal saber si l'administració continuada d'aquests fàrmacs presenta alguna aventatge sobre la cíclica.

IV.- El tractament hormonal substitutiu pot administrar-se de diverses maneres i per diferents vies. L'estrogeneràpia transdèrmica és una alternativa reconeguda a la via oral. Les modificacions del perfil lipídic que tenen lloc quan s'administren els estrògens per aquesta via estan clarament influenciades per el fet d'estalviar-se el primer pas hepàtic. Interessa acabar de conèixer i perfilar l'eficàcia d'aquesta via i saber si el seu efecte es pot comparar amb el de la oral.

V.- Alguns gestàgens "per se" tals com els 19-norderivats, modifiquen desfavorablement l'acció beneficiosa dels estrògens sobre el perfil lipídic menopàusic, altres com l'acetat de medroxiprogesterona (MAP) semblen no alterar l'efecte de l'hormonoteràpia estrogènica. Cal saber si diferents esquemes d'administració d'un mateix preparat progestínic (MAP) ofereixen també diferents resultats sobre els lípids plasmàtics. Així podriem tenir millors perfils seleccionant del gestàgen la millor posologia.

OBJECTIUS DE L'ESTUDI:

1.- Estudiar els canvis que puguin presentar-se als nivells dels lípids i lipoproteïnes plasmàtiques d'aquestes dones sotmeses a l'efecte de diferents esquemes hormonals terapèutics. Valorar l'importància de la variable " tipus de menopausa " (espontània o quirúrgica).

A.- Estudi des de l'inici de la menopausa (quirúrgiques)

B.- Estudi de pacients amb menopausa espontània

2.- Estudiar l'evolució natural (sense tractament hormonal substitutiu) dels lípids i lipoproteïnes plasmàtiques a la menopausa espontània i a la quirúrgica.

3.- Valorar si l'administració continuada d'estrògens per via oral presenta alguna aventatge sobre la cíclica.

4.- Comprovar si l'efecte de la via transdèrmica sobre els lípids i lipoproteïnes es pot comparar amb el de la administració oral.

5.- Valorar si diferents esquemes d'administració d'un mateix preparat progestínic (acetat de medroxiprogesterona) ofereixen també diferents resultats sobre els lípids plasmàtics.

6.- Relacionar les modificacions observades en el perfil lipídic dels diversos grups de tractament i els canvis detectats en les concentracions plasmàtiques de gonadotrofines, estradiol i globulina transportadora d'hormones sexuals (SHBG) després del tractament hormonal substitutiu.

CAPITOL 3

MATERIAL I METODEDES

POBLACIO

En conjunt s'estudia un total de 185 dones de raça blanca, sense patologies declarades i que mai no han rebut medicació estrogènica des de l'inici de llur menopausa. Els criteris d'inclusió a l'estudi es detallen en el protocol d'estudi (veure annexes). Aquestes 185 dones es distribueixen en 2 subpoblacions segons els objectius fixats:

A: MENOPAUSA QUIRURGICA INICIAL (TEMPS 0)

Les 95 primeres formen part d'un estudi prospectiu on es valora l'evolució dels perfils hormonals i lipídics al llarg dels primers mesos després d'una menopausa quirúrgica. Són doncs dones amb història menstrual fins el moment previ a la cirurgia i varen ser controlades des del moment 0 de llur menopausa. Aquestes pacients es varen randomitzar i se'ls va assignar bé a un grup de tractament substitutiu seguint el protocol del nostre departament per l'estudi i assistència a la dona menopàusica (on es va valorar l'efecte terapèutic) bé a un grup control on es va seguir l'evolució natural dels lípids i hormones de l'eix hipofisari-gonadal després de la castració i ens va permetre fer les comparacions addients amb els grups de tractament.

B: MENOPAUSA ESPONTANIA

Aquest grup està format per 90 dones menopàusiques amb ovaris íntegres. D'aquest mode es pot valorar l'efecte dels ovaris restants a la menopausa i llur producció hormonal sobre el perfil lipídic (evolució espontània, grup testimoni) així com els canvis que poden induir sobre el mateix els diferents esquemes de tractament hormonal substitutiu que contempla en nostre protocol.

Aquestes 185 dones varen ser distribuïdes de mode homogeni i aleatori en els diversos grups de tractament i control que es descriuen més endavant segons un llistat de randomització.

ESQUEMES DE TRACTAMENT (Figura 3.1)

Grup 1: Administració de 0.625 mg/dia d'estrògens conjugats equins (Equin 0.6^(R): Aldo-Unión. Esplugues, Barcelona, E) per 25 dies/mes i 2.5 mg/dia d'acetat de medroxiprogesterona els 12 últims dies de la presa d'estrògens (mig comprimit de Progevera 5^(R): Upjohn. Kalamazoo, USA)

Grup 2: Administració de 50 µg/dia 17 β-estradiol (Estraderm TTS 50. Ciba. Bassel, CH) en sistemes d'aplicació transdèrmica (pegats) que es recanvien cada 4 dies alternativament 1 a cada natja (2 a la setmana) durant 24 dies, deixant lliures els últims dies de cada mes. A l'hora amb l'aplicació del 17 β-estradiol i durant els dies 13 fins 24 de cada mes s'administra 2,5 mg d'acetat de medroxiprogesterona.

Grup 3.- Administració continuada d'un comprimit d'Equin 0,6^(R) cada dia i 2,5 mg d'acetat de medroxiprogesterona els 12 últims dies de cada mes

Grup 4: Administració continua d'un comprimit d'Equin 0,6^(R) i 1/2 comprimit de 5 mg de Progevera^(R) tots els dies del mes.

Grup 5: Es un grup testimoni lliure de qualsevol medicació que pugui modificar els paràmetres d'aquest estudi.

CRITERIS D'EXCLUSIO

Es tracta de pacients menopàusiques en tots els casos, que varen ser incloses dins del protocol de tractament de la pacient menopàusica del Departament de Ginecologia i Obstetrícia de l'Hospital Clínic de Barcelona aprovat l'octubre de 1987 (veure més endavant), per això els criteris d'exclusió són pràcticament els mateixos, amb alguna petita modificació donada la natura del treball. Així hem considerat criteri de no inclusió en l'estudi:

1.- La presència d'una o més contraindicacions absolutes, segons el nostre protocol/1987, per a iniciar el tractament hormonal substitutiu.

2.- La presència de 3 o més contraindicacions relatives.

3.- Tot i que l'hiperlipèmia o hipercolesterinèmia són considerades contra-indicacions relatives en el protocol d'estudi i assistència a la pacient menopàusica (Hospital Clínic Barcelona/1987) considerem qualsevol alteració del perfil lipídic com un criteri d'exclusió d'entrada per a l'estudi de les alteracions que presenta aquest amb el tractament hormonal.

4.- Qualsevol pacient que hagi pres, durant els últims 2 anys, o estigui prenent actualment qualsevol medicació que pugui alterar els resultats que es pretenen estudiar.

CRITERIS D'INTERRUPCIO DE L'ESTUDI

PER MOTIU DEL TRACTAMENT

a) Aparició d'alguna de les contra-indicacions absolutes per al tractament substitutiu (veure protocol).

b) Agreujament important d'alguna contra-indicació relativa del tractament substitutiu (vid. protocol).

c) Aparició d'efectes indesitjables del tractament substitutiu prou importants com per a suprimir-lo o que obliguin bé a modificar les dosis del fàrmac, bé a canviar de preparat o periodicitat en l'administració del mateix. Fonamentalment però no única:

1.- Secundaris al tractament estrogènic:

- Hiperplàsia endometrial
- Retenció hídrica amb patologia associada *
- Alteració important de la funció hepàtica
- Al.lèrgia cutània (fotosensibilitat)

2.- Secundaris al tractament amb gestàgens:

- Retenció hídrica amb patologia associada *
- Cefalees intenses o empitjorament de migranyes
- Alteració de la tolerància oral a la glucosa
- Pèrdua sobtada de la visió, exoftàlmia, diplòpia
- Edema de papil.la, lesió vascular retiniana
- Fotosensibilitat

* Epilèpsia, migranya, asma, disfuncions metabòliques, disfuncions hidro-electrolítiques

PER MOTIUS DE LA PACIENT

a) Diagnòstic durant l'estudi de qualsevol patologia que obligui a la pacient a rebre altres medicacions que interfereixin (o puguin fer-ho) la valoració dels resultats del present estudi.

b) Diagnòstic durant l'estudi de qualsevol patologia mèdica o quirúrgica que obligui a la pacient a suprimir el tractament estro-progestínic (sense ser necessàriament una de les contra-indicacions al mateix)

c) En pacients " menopausa temps 0 " poden ésser insuficients les dosis d'estrògens protocolitzades. En els casos on la simptomatologia climatèrica sigui important caldrà doblar les dosis i excloure de l'estudi aquestes pacients.

d) Finalment però també excluent serà el desig de la pacient d'abandonar l'estudi.

CALCUL DE LA MOSTRA

Donat que valorarem l'evolució dels diferents paràmetres en funció de llur modificació percentual:

$$\frac{\text{Valor final} - \text{Valor inicial}}{\text{Valor inicial}} \times 100,$$

s'ha calculat el númer necessari d'individuus de cada grup a estudiar dins de la mostra amb la finalitat d'aconseguir detectar com significatives diferències de com a mínim un 5% entre els diversos grups tractats i el grup testimoni. Els individus tractats es distribueixen en quatre grups según els diferents esquemes de tractament (veure abans).

S'ha utilitzat la fòrmula citada per Pardell H, Cobo E, i Canela J en el "Manual de Bioestadística" (501), per a calcular el númer d'individuus necessari en una prova bilateral de comparació de mitges amb efectius desiguals:

$$n = (Z_{2\alpha} + Z_{2\beta})^2 \frac{2 \sigma^2}{(\mu_A - \mu_B)^2}$$

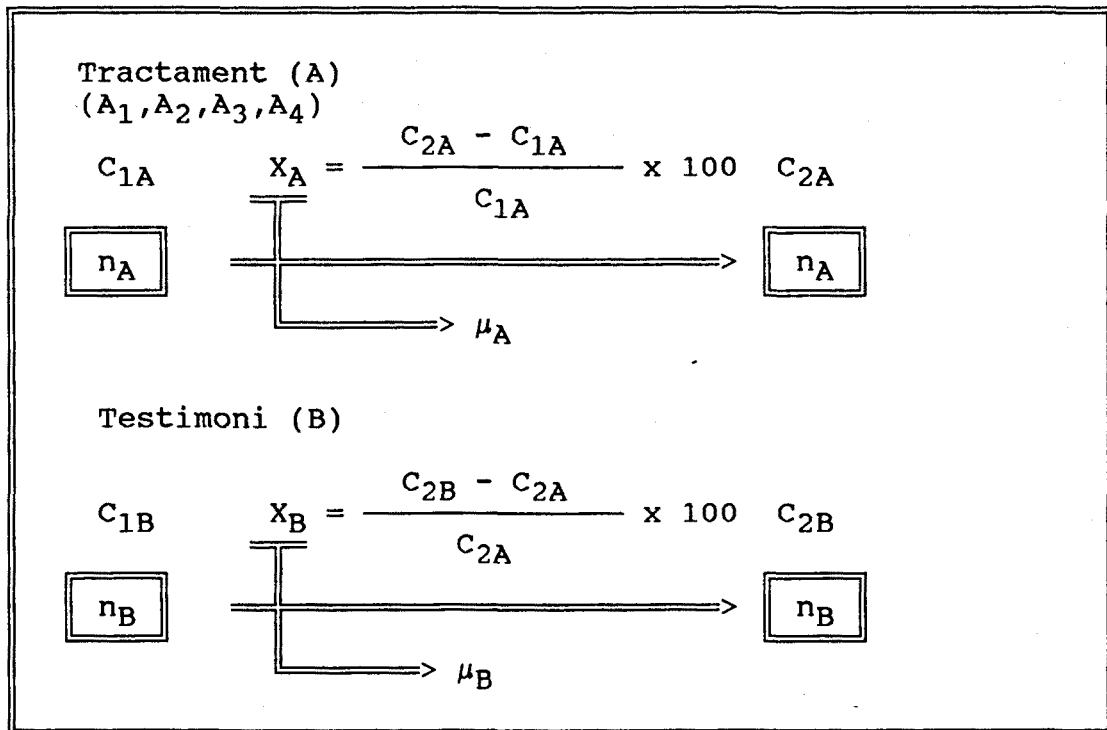
asumim : $\alpha = 0.05$

$\beta = 0.05$

$\sigma^2 = 25\%$

$\mu_B = 5\% \quad (\mu_B - \mu_A)^2 = 25$

$\Gamma = n_A / n_B = 4$



$$n = (Z_{2\alpha} + Z_{2\beta})^2 \frac{2 \sigma^2}{(\mu_A - \mu_B)^2} = (1.645 + 1.645)^2 \frac{2 \cdot 25}{5^2} = 21.64 \approx 22$$

$$n_A = \frac{n}{2} \cdot (1 + \Gamma) = \frac{22}{2} \cdot (1 + 4) = 55$$

$$n_B = \frac{n}{2} \cdot (1 + 1/\Gamma) = \frac{22}{2} \cdot (1 + 1/4) = 13.75 \approx 14$$

Es a dir, necessitem un mínim de 14 individus per al grup testimoni i 14 per a cada grup de tractament (56 pacients tractades en total). Això representa 70 dones en cada sub població i un total de 140 dones a l'estudi. Emperò, com es pot preveure entre un 10 i un 20% d'abandonament al llarg de l'estudi caldrà doncs introduir aquest percentatge de més i llavors el número pujarà a un mínim de 85 - 90 pacients per sub població i a 170 - 180 pacients menopàusiques en total.

Un altre dels objectius que es valoren són les correlacions que poden establir-se entre els diferents paràmetres del perfil hormonal i els del lipídic en les pacients sota tractament. Per això cal saber si el càlcul de la mostra per a comparar els grups oferix un númer prou de casos per a que les correlacions també siguin significatives. Així, sobre estudis previs, on en condicions basals es correlacionaven els nivells de lípids a plasma i valors de SBG, Estradiol, FSH i LH (502 i 503), s'ha calculat el númer necessari d'in-dividuos de la mostra amb la finalitat d'aconseguir que les correlacions lineals entre els paràmetres estudiats tiguin significació estadística amb coeficients de Pearson semblants als referits; tot i que s'ha introduït una nova variable, el tractament.

Les estimacions puntuals d'aquests coeficients per a la relació entre els diversos lípids plasmàtics i la SBG en una mostra de 74 pacients oscil.laren entre -0,4 i 0,45 (501). Per tal d'assegurar la significació dels resultats s'ha determinat l'intèrval de confiança del 95% per a un coeficient més desfavorable encara que els anteriors (-0.3) i amb el doble de casos, segons el càlcul:

$$\text{I.C. (95\%)} \text{ per a } Z_r = Z_r \pm Z_\alpha \left(\frac{1}{\sqrt{n-3}} \right) (*), \text{ on:}$$

$$r = -0,3$$

$$Z_r = -0,31 (**);$$



$$\begin{aligned} \text{I.C. (95\%)} \text{ per a } Zr &= -0.31 \pm 1.96 (1/\sqrt{148-3}) = \\ &= -0.1472 \div -0.4728 \end{aligned}$$

d'on:

$$\text{I.C. (95\%)} \text{ per a } r = -0.15 \div -0.45 (**)$$

(*) (504)

(**) Taula de transformació de r a Z (505)

El coeficient de correlació més desfavorable que podríam trobar-nos correspon al límit inferior d'aquest interval: -0.15.

Segons les taules de Fisher i Yates del nivell de significació del coeficient de correlació (506), caldrien aproximadament 102 individus en la mostra per a que un coeficient de correlació de -0.15 fora significatiu (per a una prova unilateral amb $\alpha = 0.05$), número que és superat amb escreix per el total de la mostra que estudiem ($n = 185$).

DISSENY DE L'ESTUDI

DISSENY GENERAL

Es tracta d'un assaig clínic obert, prospectiu i randomitzat sobre una mostra de 185 pacients distribuïda entre dues subpoblacions amb quatre grups de tractament i un grup testimoni a cadascuna (veure 3.1.). D'aquestes dues subpoblacions, la primera està formada per dones sense genitals interns (menopausa quirúrgica) essent la segona formada per pacients quina menopausa arribà de mode espontani i que encara conserven llur úter i ovaris. Totes elles varen ser distribuïdes aleatòriament entre els diferents grups de tractament i testimoni segons una taula de randomització generada mitjança l'ordinador (StatPac; Walonick DS. Minneapolis; USA).

En el primer grup de pacients, format per les dones amb menopàusa inicial o temps 0 (castrades quan encara tenien cicles regulars) es va determinar el perfil lipídic i hormonal previament a la cirurgia (perfil pre-menopàusic) i als tres mesos l'intervenció (per situar el nou perfil post-menopàusic) abans d'iniciar l'administració d'estrògens i gestàgens. D'aquesta manera es va fer un "wash out" o rentat de l'estat hormonal previ i ens varem assegurar que els lípids a plasma ja no depenien del perfil hormonal anterior i eren estables. Així, quan es va iniciar l'hormonoteràpia substitutiva es va fer sobre una situació on les possibles interaccions hormona-receptor determinades per la producció ovàrica d'estrògens i gestàgens ja s'havien desenvolupat del

tot i les modificacions induïdes per aquestes eren finalitzades. A continuació es varen tornar a determinar els perfils lipídic i hormonal als 6 i 12 mesos de tractament. En l'altra subpoblació, dones amb menopausa espontània, com la menopausa és una situació ja establerta amb temps superior als tres mesos no cal fer cap "wash out" i per a iniciar el tractament és prou amb els resultats de les determinacions basals. Cal fer esment aquí que cap d'aquestes dones no havia mai rebut tractament hormonal substitutiu. Igual que en el cas anterior es varen determinar de nou els perfils lipídics i hormonals als 6 mesos i a l'any d'escomençada la terapèutica hormonal substitutiva.

S'ha procurat que tots els grups hagin estat el més homogenis possible. Per això s'han considerat diverses covariables que podrien haver afectat els resultats; així s'ha tingut especial cura en la selecció de pacients fixant l'edat cronològica, el temps de menopausa, el pes i l'índex de massa corporal dins d'uns marges estrets.

Totes aquestes dones amb ovaris o sense han participat del protocol de tractament a la pacient menopàusica del Departament de Ginecologia de l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona (1987), per això de més a més de les peticions específiques i de la seqüència de cada cas, s'han sol·licitat i practicat totes les proves o analítiques que en aquest són contemplades.

DISTRIBUCIO DE LA POBLACIO EN GRUPS D'ESTUDI

Format per 185 dones distribuïdes en dues subpoblacions de pacients menopàusiques. La primera d'aquestes subpoblacions esta formada per dones ooforectomitzades (n= 95) i la segona es constituïda per pacients amb menopausa espontània i genitals interns presents (n= 90). Cadascuna d'elles és a la seva vegada formada per cinc grups, quatre de tractament i 1 de testimoni (veure 3.2).

Sub-població A (n:95): Menopausa quirúrgica inicial, temps 0

Sub-població B (n:90): Menopausa espontània

En total són n pacients (A + B) per a cada grup de tractament

grup 1 (n= 33, 18 + 15): tractament substitutiu cíclic oral

grup 2 (n= 38, 21 + 17): tractament substitutiu transdermic

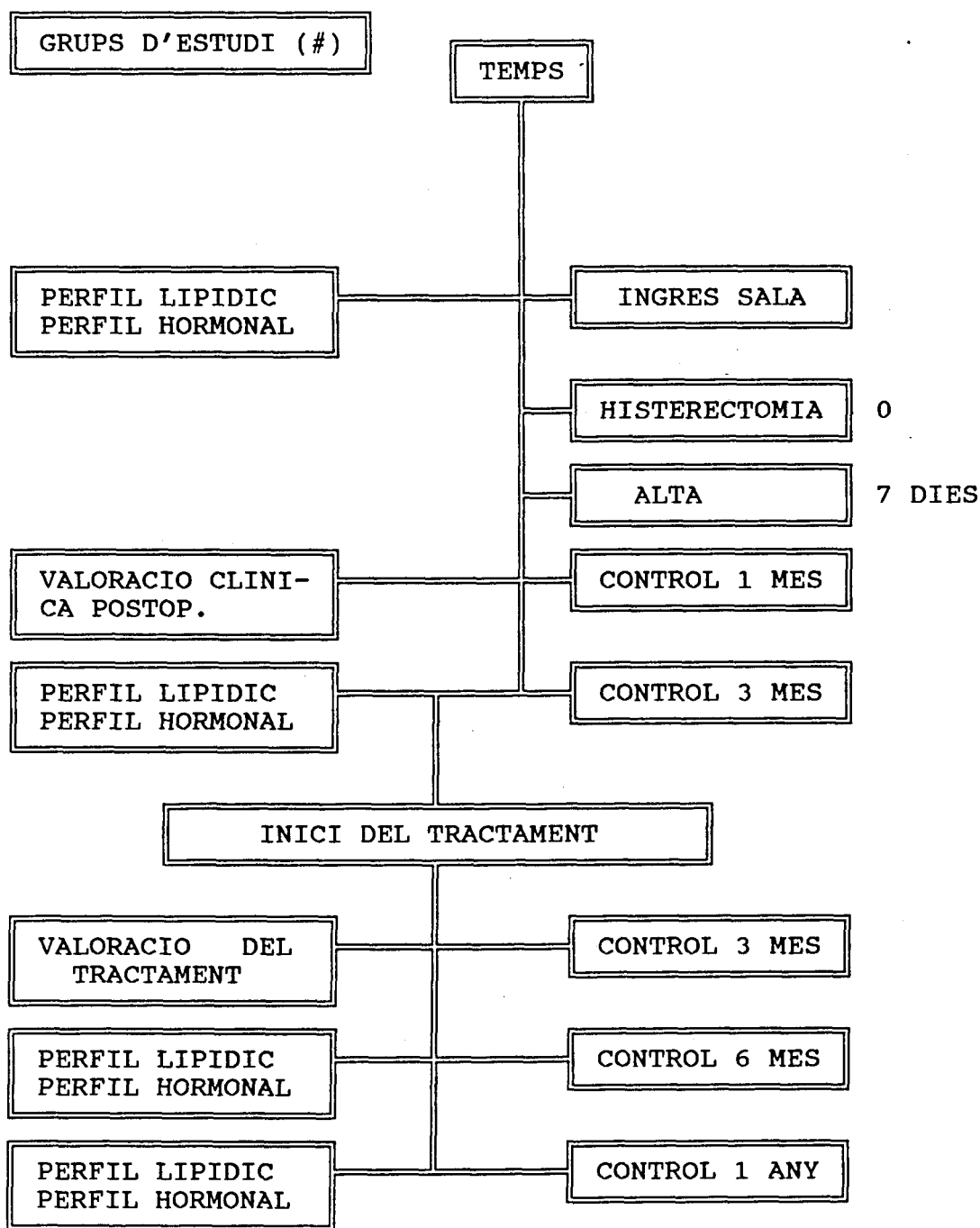
grup 3 (n= 32, 15 + 17): tractament substitutiu continuat
oral (estrògens continuats/gestàgens cíclics)

grup 4 (n= 39, 20 + 19): tractament substitutiu continuat
oral (estrògens i gestàgens continuats)

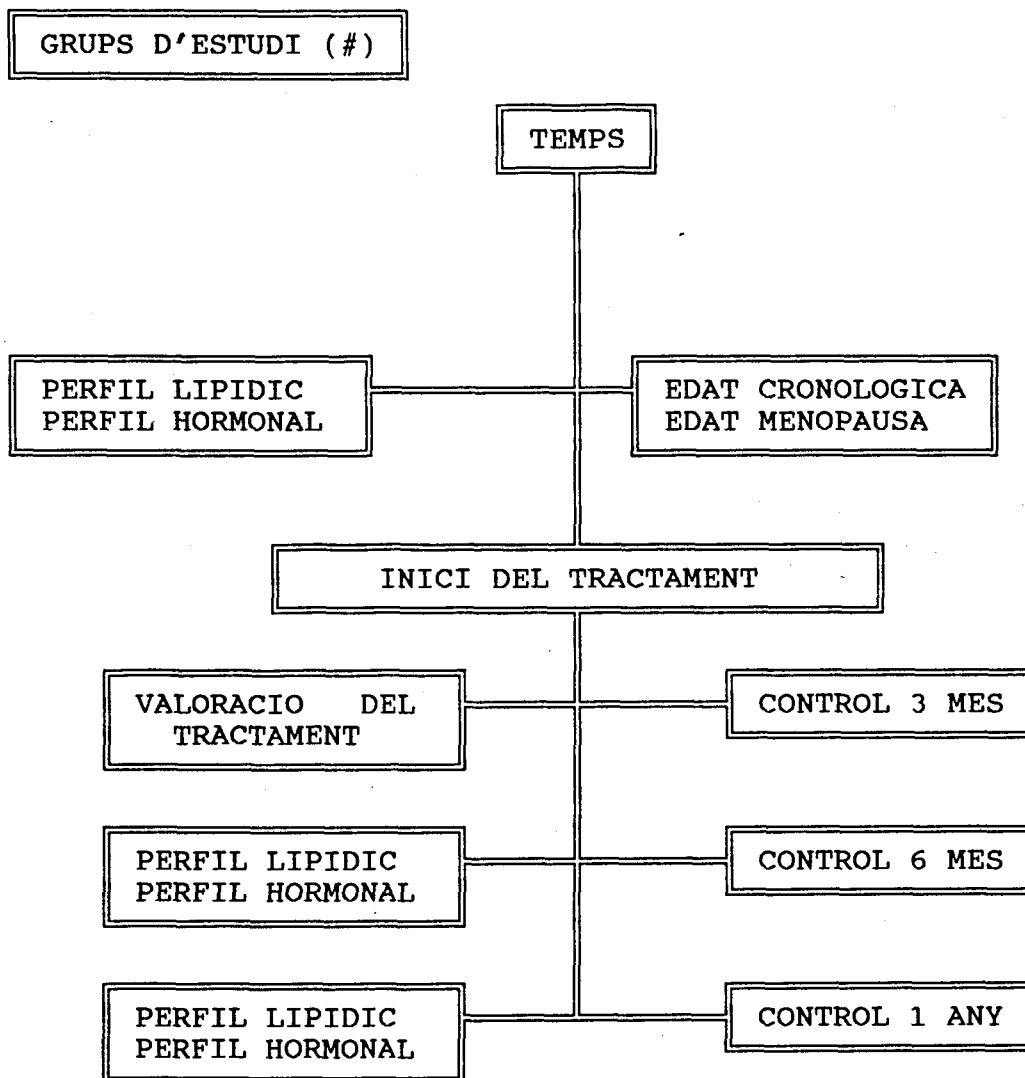
grup 5 (n= 43, 21 + 22): testimoni

TAULES DE SEGUIMENT

MENOPAUSA INICIAL (TEMPS 0)



MENOPAUSA AMB TEMPS D'EVOLUCIO



(#) A part d'aquestes proves es varen sol.licitar totes les que figuren rutinariament en el protocol de menopausa de l'Hospital Clínic de Barcelona/87 (veure annexes).

METODE EXPERIMENTAL

OBTENCIO DE MOSTRES

Les extraccions de sang total s'han realitzat per venopunció a primera hora del matí (entre les 8 i les 10 hores), en disjú i abstinència tabàquica. Les mostres destinades al perfil hormonal s'han recollit en tubs de vidre i un cop s'ha retret el coàgul s'han centrifugat en fred (4°C) durant 15 minuts a 3000 rpm. Les aliqüotes de serum s'han conservat fins llur processament en congelació a -20° C. Quan les mostres han estat destinades a l'estudi del perfil lipídic s'han processat al moment o s'han conservat en nevera a 4°C. En els casos on s'ha realitzat una ultracentrifugació del serum per a separar les diferents fraccions lipídiques s'ha congelat el mateix a -20° C amb inhibidors de les proteases sèriques.

Les extraccions succesives realitzades als sis mesos i a l'any de seguiment han estat practicades sempre entre els dies 18 i 22 del mes. En aquests dies coincideix en tots els grups tractats l'administració del estrogen amb la del gestagen.

S'ha determinat tant en les pacients tractades com en les que constituïen els grups testimoni els següents perfils analítics:

Perfil lipídic:

Colesterol	Colesterol HDL
Colesterol LDL	Triglicèrids
Apolipoproteïna A ₁	Apolipoproteïna B

Perfil lipídic (Ultracentrifugació):

Colesterol LDL
 Triglicèrid LDL
 Apolipoproteïna B LDL
 Colesterol HDL
 Triglicèrid HDL
 Apolipoproteïna A₁ HDL
 Colesterol VLDL
 Triglicèrid VLDL
 Apolipoproteïna B VLDL

Perfil hormonal:

FSH	LH
17-β-Estradiol	Estrona
Prolactina	SHBG
Testosterona	Androstendiona
dehidroepiandrosterona - sulfat	

DETERMINACIONS DEL PERFIL LIPIDIC

COLESTEROL TOTAL, HDL I LDL

El colesterol total s'ha determinat en serum utilitzant el mètode enzimàtic CHOD-PAP. Aquest mètode es fonamenta en l'acció de la colesterol esterasa i la colesterol oxidasa. La colesterol esterasa hidrolitza els esters de colesterol a colesterol lliure. El colesterol en presència d'oxigen i colesterol oxidasa genera peròxid d'hidrogen que es combina amb p-Hidroxibenzoat i 4-aminoantipirina per generar quino-neimina. Amb aquesta reacció la mostra adquireix una coloració vermella, que és directament proporcional a la concentració de colesterol i es pot quantificar lleguint la mostra a una longitud d'ona de 524 nm.

L'única substància que s'ha mostrat capaç d'interferir la valoració del colesterol per aquest mètode és la bilirrubina (Taula XXIII). La precisió global d'aquesta tècnica és alta, amb un coeficient de variació $\leq 3\%$, així mateix també l'exactitud és elevada, amb un biaix $<3\%$. L'imprecisió del mètode segons els nivells de colesterol es detalla a la taula XXIV. Els valors de referència són descrits a la taula XXV (508).

El colesterol HDL s'ha quantificat amb el mateix procediment usat per a determinar el colesterol total, però previament s'ha realitzat una reacció de precipitació amb àcid fosfotúngstic/ Mg^{2+} .

El colesterol LDL s'ha calculat a partir de la fórmula de Friedewald (445):

Colesterol VLDL = triglicèrids ÷ 5

Colesterol LDL = Colesterol total - (Colesterol VLDL +
Colesterol HDL)

Nota: aquest procediment només és vàlid quan els triglicèrids són inferiors a 300 mg/dL i les hipertrigliceridèmies són criteri d'exclusió de l'estudi.

TAULA XXIII: Interferències en la determinació del colesterol

	concentració de Bilirrubina mg/dL		
	10	20	40
descens en el valor referit de colesterol mg/dL	8	15	31

TAULA XXIV: Imprecisió per nivells

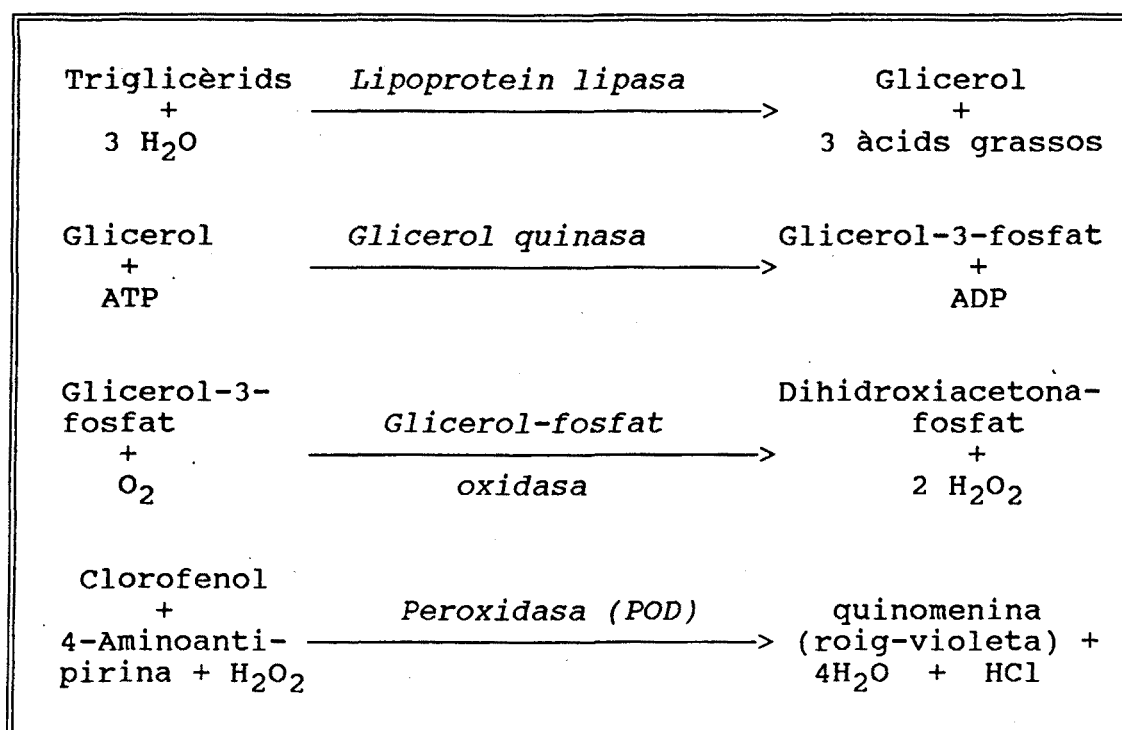
NIVELL (mg/dL)	Desviació estandard mg/dL	coeficient variació %
136	4,1	3,0
193	5,2	2,7
265	6,4	2,4

TAULA XXV: Valors de referència del colesterol (mg/dL)

Optim	Borderline	Alt/excés
< 200	200 - 239	> 240

TRIGLICERIDS

Els triglicèrids s'han determinat en serum utilitzant el mètode enzimàtic TGO-PAP. Aquest mètode, descrit per primer cop per Fossati (509), es fonamenta en una seqüència de reaccions enzimàtiques (Trinder) i la posterior lectura fotomètrica de la mostra (524 nm) que adquireix una coloració més o menys intensa segons la concentració de triglicèrids.



No s'ha demostrat interferències en les determinacions de triglicèrids amb aquest mètode. L'imprecisió s'ha valorat en diferents nivells, cada nivell dos cops per prova, dues proves per dia durant 25 dies (Taula XXVI). Aquest mètode és linial des dels 0 fins els 500 mg/dL i la sensibilitat promig és de 0,0007 (A) per mg/dL.

TAULA XXVI: Imprecisió per nivells

NIVELL (mg/dL)	Desviació estandard mg/dL	coeficient variació %
153	3,8	2,4
227	5,1	2,2
351	6,1	1,7

APOLIPOPROTEINES A₁ I B

Les apolipoproteïnes contingudes en el serum humà formen mitjançant una reacció immunoquímica immunocomplexes amb els anticossos corresponents. Les concentracions presents d'aquests complexos poden ser mesurades quantitativament per la valoració de la llum dispersada (nefelometria) o per la turbolesa del medi (turbidimetria). Les apolipoproteïnes A₁ i B s'han determinat en aquest estudi per el mètode nefelomètric Behring, quines característiques es detallen a la taula XXVII.

TAULA XXVII: Característiques del mètode nefelomètric

Apolipoproteïna	A ₁	B	
Volum de la mostra	10	20	(μ L)
Dilució de la mostra	1:20	1:20	
Volum d'antisèrum	40	40	(μ L)
Reactiu N suplementari	10	0	(μ L)
N tampó de reacció mostra	80	80	(μ L)
antisèrum	80	80	(μ L)
Dilució de l'estandard	des de 1:5 fins 1:160	1:5 1:160	
Amplitud (mg/dL) Precisió de la mesura	18 - 580	15 - 480	

ULTRACENTRIFUGACIO

En certs casos per a separar les diverses fraccions lipoproteïques s'ha realitzat una ultracentrifugació seqüencial. Això implica una primera ultracentrifugació durant 18 hores a 45.000 rpm i 15° C amb el sèrum ajustat a una densitat de 1.006 per a així separar les VLDL. A continuació i a partir de l'infranadant de la primera ultracentrifugació es es torna a ultracentrifugar la mostra en les mateixes condi-

cions però ajustant la densitat a 1.063 amb el que s'obtenen les LDL. Per determinar les fraccions components de les HDL, en un procediment rutinari és prou amb obtenir l'infraneant d'aquesta segona ultracentrifugació i realitzar en ell les determinacions de lípids escaients.

DETERMINACIONS HORMONALS

LH

Les determinacions de LH s'han realitzat per Radioimmunoassaig amb antigen marcat amb ^{125}I usant un kit comercial (Farnos Diagnostica, Turku, Finland). El mètode de separació hormona lliure - hormona lligada al anticòs es realitza amb un doble anticòs.

L'estandard de la LH és calibrat amb el primer WHO 1974 (MRC 68/40). La sensibilitat del mètode és de 1 mUI/mL i el coeficient de variació (reproductibilitat) és del 11%

FSH

Les determinacions de FSH s'han realitzat per Radioimmunoassaig amb antigen marcat amb ^{125}I usant un kit comercial (Farnos Diagnostica, Turku, Finland). El mètode de separació és idèntic al de la LH.

L'estandard de la FSH és calibrat amb el primer WHO 1974 (MRC 69/104). La sensibilitat de la prova és de 1 mUI/mL i el coeficient de variació és del 8,3%

17- β -ESTRADIOL

L'estradiol s'ha mesurat per radioimmunoassaig en sèrum directe (sense purificació previa) amb antigen marcat amb ^{125}I i anticòs fixat al tub. S'ha usat un kit comercial (bioMérieux, Marcy l'Etoile, França).

La sensibilitat del mètode és de 12 pg/mL. La precisió presenta un coeficient de variació intra-assaig del 5,9% (per valors inferiors a 140 pg/mL) i un coeficient inter-assaig entre 5,2% i 8,7 (per valors inferiors a 130 pg/mL i 50 pg/mL respectivament). La determinació de l'estradiol per aquest mètode presenta reaccions creuades amb: estriol 3,5%; 2-metoxiestradiol 0,12%; corticosterona 0,017%. La capacitat d'interacció del danazol, diestiestilbestrol, noretindrona, testosterona i progesterona és inferior al 0,004%

ESTRONA

L'estrona s'ha mesurat per radioimmunoassaig amb purificació previa de la mostra per extracció amb eter etílic i fraccionament en columna de celite. L'antigen s'ha marcat amb ^3H . S'ha utilitzat un anticòs de conill front estrona-6-(0-carboximetil) oxima albumina bovina. S'ha usat un kit comercial (bioMérieux, Marcy l'Etoile, França). Per a separar l'hormona lliure de la lligada a l'anticòs s'ha utilitzat la tècnica del carbó-dextrà.

La sensibilitat treballant amb 2 ml de serum és de 20 pg/mL. La reproductibilitat ve expressada per un coeficient de variació inter-assaig del 13,3% (per a valors d'estrona de 218 pg/mL).

PROLACTINA

La prolactina s'ha mesurat per radioimmunoassaig en sèrum directe amb antigen marcat amb ^{125}I i anticòs fixat al tub. Després d'incubar els tubs a temperatura ambient durant 18 hores es decanten i renten per posteriorment llegirlos en un comptador gamma. S'ha usat un kit comercial (Farnos Diagnostica, Turku, Finland). Els estàndards de prolactina en aquest estudi estan calibrats enfront el WHO 1st International Reference Preparation for Human Prolactin (WHO IRP 75/504).

La sensibilitat del mètode és de 30 mIU/L. Per a fins comparatius $1 \text{ mg} = 36 \text{ IU}$ (WHO IRP 75/504). La precisió definida com coeficient de variació es propera al 7,0%. La especificitat d'aquesta prova també és alta. Les reaccions creuades són per la HGH, LH, FSH i TSH inferiors al 0,01% i per la HCG inferiors a $10^{-6}\%$.

SHBG

Per a determinar quantitativament la globulina transportadora d'hormones sexuals s'ha utilitzat una tècnica de fluoroassaig en temps resolt amb un kit comercial (Delfia^(R), Wallac Oy - Farnos, Oulunsalo, Finland). Es tracta

d'un assaig en dos llocs de fase sòlida, fluoroimmunomètric, amb anticossos policlonals antiSHBG (derivats de conill) i anti-cossos monoclonals (de ratolí) contra la molècula de SHBG marcats ambdós amb Europi. La fluorescència de les mostres és directament proporcional a la concentració de SHBG. Els estàndards han estat calibrats mitjançant un assaig enllaçant amb 5α -dihidrotestosterona tritiada.

La precisió inter-assaig valorada com coeficient de variació % és del 5,1 per a valors de 72 nmols/L. La sensibilitat definida com el límit de detecció és de 0,8 nmol/L. No es coneix cap proteïna sèrica humana capaç de produir reaccions creuades amb la combinació monoclonal-policlonal d'anticossos utilitzada en aquest assaig.

TESTOSTERONA

La testosterona s'ha determinat per radioimmunoassaig, amb extraacció previa amb eter dietílic i posterior separació cromatogràfica. S'ha usat un kit comercial (bioMérieux, Marcy l'Etoile, França).

La sensibilitat és de 5 ng/dL (5 pg per tub). La reproductibilitat intra-assaig és del 9,4% (per a mostres amb valors de testosterona inferiors a 50 ng/100 mL) i del 7,2 (quan són de 181 ng/100 mL). La variació inter-assaig és del 9,7% (per a mostres amb valors de testosterona de 178 ng/100 mL)

ANDROSTENEDIONA

S'ha quantificat per radioimmunoassaig amb antigen marcat amb ^3H utilitzant un kit comercial (bioMérieux, Marcy l'Etoile, França). Les mostres s'han purificat i extret mitjançà cromatografia sobre una columna de cromatolit A.

Es una prova molt específica i les reaccions creuades són de l'ordre del 1,8% per l'androsterona, 0,39% per la testosterona i 0,09% per la progesterona. La sensibilitat s'apropa als 6 pg per tub. La variació intra-assaig oscil·la entre 7,9% i 5,5% (per mostres amb concentracions d'androstendiona properes a 47 i 236 ng/100 mL respectivament). La reproductibilitat inter-assaig oscil·la entre 17,1% i 8,5% (amb mostres de 49 i 213 ng/100 mL).

DEHIDROEPIANDROSTERONA - SULFAT

S'ha quantificat per radioimmunoassaig amb antigen marcat amb ^{125}I (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA). Amb aquesta tècnica no cal ni preextracció, ni predilució ni cromatografia previa. L'anticòs es troba fixat al tub de plàstic amb el que no hi ha la pèrdua de material.

L'assaig es capaç de detectar (sensibilitat) concentracions de 2,1 $\mu\text{g/dL}$. La variabilitat intra-assaig és del 4,1% i la inter-assaig del 6,1% (per concentracions properes a 210 $\mu\text{g/dL}$). Les reaccions creuades més importants són amb l'estrone (0,56%) i amb l'androsterona- SO_4 (0,30%).

ANEXES AL METODE EXPERIMENTAL

FORMULARIS DE CONSENTIMENT D'ENTRADA A L'ESTUDI I FORMULARI D'EFFECTES SECUNDARIS.

Actualment s'exigeix que els assaigs clínics, a més d'ajustar-se a criteris científics estrictes, compleixin una sèrie d'exigències ètiques, entre les quals resulta essencial la salvaguarda dels drets dels pacients i els voluntaris sans que hi actuen com subjectes d'aquests estudis.

Per assegurar els drets dels pacients i per a així mateix assegurar-nos-en que les dones participants en aquest estudi havien rebut una informació acurada es van redactar dos documents (Document de consentiment de la pacient per escrit i Document de consentiment informat del pacient davant testimonis) prenent com referència la Guia per a la Realització d'Assaigs Clínics editada a 1989 per el Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya (507).

Així mateix, s'ha previst la notificació a la Divisió de Farmacologia Clínica de l'Institut Català de Farmacologia de la possible aparició d'efectes secundaris i/o reaccions adverses als medicaments durant l'estudi.

I: DOCUMENT DE CONSENTIMENT DE LA PACIENT PER ESCRIT

ESTUDI: CANVIS DEL PERFIL LIPIDIC EN PACIENTS MENOPAUSIQUES SOTA DIFERENTS ESQUEMES DE TRACTAMENT HORMONAL SUBSTITUTIU

En/Na:

Major d'edat (_____ anys) i amb DNI n^o

Domiciliat a

DECLARA QUE :

M'han sol·licitat que participi en l'estudi clínic de referència, durant el qual m'administraran una pauta de tractament i mitjans de diagnòstic dins d'un projecte de recerca.

Abans de donar el meu consentiment, signant aquest document, l'investigador principal _____.

m'ha informat del projecte d'investigació de què es tracta, del tipus de medicació que m'administraran, dels seus possibles efectes beneficiosos i també dels inconvenients, els riscos i les reaccions adverses que poden presentar-se, de les altres possibilitats de tractament existents, de la natura de les proves complementaries i mitjans de diagnòstic, dels propòsits de l'estudi esmenat i de la metodologia amb la qual s'efectuarà, i també del fet que, com la meva col·laboració és lliure i voluntària, puc suspendre-la en qualsevol moment que ho desitgi.

També m'han informat que, per a la meua protecció en el desenvolupament de l'estudi, disposaré de l'assistència mèdica i sanitària adequada i dels tractaments complementaris que necessiti, i que amb el protocol de l'estudi es prendran totes les mesures apropiades perquè l'estudi estigui degudament controlat.

Assabentada d'aquestes circumstàncies que m'han estat explicades de forma totalment comprensible i després de valorar la conveniència del tractament, accepto entrar a formar part d'aquest estudi.

Lloc i data

Signatura de l'interessat

He rebut: L'investigador

II: DOCUMENT DE CONSENTIMENT INFORMAT DE LA PACIENT DAVANT TESTIMONIS

Nom del pacient

ESTUDI: CANVIS DEL PERFIL LIPIDIC EN PACIENTS MENOPAUSIQUES SOTA DIFERENTS ESQUEMES DE TRACTAMENT HORMONAL SUBSTITUTIU

com a investigador principal de l'estudi esmentat, en presència del testimoni:

En/Na:

Major d'edat (_____ anys) i amb DNI n^o

Domiciliat a

en aquesta data ha informat a la pacient:

del projecte d'investigació de què es tracta, del tipus de medicació que s'administrarà, dels seus possibles efectes beneficiosos i també dels inconvenients, els riscos i les reaccions adverses que poden presentar-se, de les altres possibilitats de tractament existents, de la natura de les proves complementaries i mitjans de diagnòstic, dels propòsits de l'estudi esmentat i de la metodologia amb la qual s'efectuarà, i també del fet que, com la seva col.laboració és lliure i voluntària, pot suspendre-la en qualsevol moment que ho desitgi. També ha informat el pacient que estarà protegit continuament en el desenvolupament de l'estudi, amb l'assistència mèdica i sanitària adequada i amb els tractaments complementaris que necessiti, i que amb el protocol de l'estudi es prendran totes les mesures apropiades perquè l'assaig estigui degudament controlat.

Lloc i data

Signat: El Testimoni

Signat: L'investigador

FULLS DE RECOLLIDA DE DADES

ETIQUETA	DATA: EDAT: TEMPS DE MENOPAUSA: TIPUS DE MENOPAUSA: E Q GRUP DE TRACTAMENT: N ^o DE RANDOMITZACIO:
ADREÇA: TELEFON:	

MOTIU DE CONSULTA:

CRITERIS D'EXCLUSIO

CONTRAINDICACIO ABSOLUTA:

CONTRAINDICACIO RELATIVA:

MEDICACIO HORMONAL:

INICI DE L'ASSAIG

	SI	NO
LA PACIENT PRESENTA CRITERIS D'EXCLUSIO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INICI DE L'ASSAIG:	<input type="text"/>	
DATA ULTIMA REGLA:	<input type="text"/>	
MENOPAUSA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DURADA DE L'ESTATUS MENOPAUSIC	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	mesos

FILIACIO

COGNOMS

NOM

EDAT _____ TREBALL _____ ESTAT CIVIL

DADES PERSONALS

	si	no
MEDICACIO HORMONAL *	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MEDICACIO NO HORMONAL *	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* Especificar quina

AL.LERGIES

ALCOHOL _____ gr/dia TABAC _____ cig/dia

ACTIVITAT/ESPORT _____ LACTIS _____ gr/dia

DIETA _____ BEGUES CARBONIQUES

HISTORIA GINECOLOGICA

MENARQUIA: _____ TM: _____ / _____ PARA: _____ / _____ / _____ / _____

TRANSTORN DEL CICLE

	si	no
PATOLOGIA/CIRURGIA GINECOLOGICA *	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PATOLOGIA/CIRURGIA MAMARIA *	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PATOLOGIA MEDICA *	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PATOLOGIA QUIRURGICA *	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* Especificar quina

ANAMNESI

GENITAL-URINARI

	si	no		si	no
SECOR VAGINAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	POLAQUIURIA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DISPAREUNIA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TENESME	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COITORRAGIA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	INCONTINENCIA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PRURIT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ALTRES		

NEURO-VEGETATIU I PSICOLOGIC

	si	no		si	no
SOFOCACIONS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NERVIOSISME	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SUDACIO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	AMNESIA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INSOMNI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CEFALEES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEPRESSIO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ALTER. LIBIDO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IRRITABILITAT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ALTRES		

DERMATOLOGIC

	si	no		si	no
SECOR PELL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	HIRSUTISME	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CAIGUDA PEL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DISM. PEL PUBIC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALTRES					

REUMATOLOGIC

	si	no	
DOLOR VERTEBRAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	EVOLUCIO <input type="checkbox"/> anys
DOLOR ARTICULAR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	EVOLUCIO <input type="checkbox"/> anys
TIPUS: PERMANENT <input type="checkbox"/>		RESIDUAL <input type="checkbox"/>	AGUT <input type="checkbox"/>
LOCALITZACIO			

EXPLORACIO FISICA

GENERAL

INSPECCIO

CARDI-CIRCULATORI

ABDOMEN

TA _____ / _____

PES _____

TALLA

GINECOLOGICA

GENITALS EXTERNS

VAGINA

CERVIX

TACTE

UTER

ANEXES

FONS DE SAC

PARAMETRIS

CERVIX

COLPOSCOPIA

CITOLOGIA VAGINAL

CITOLOGIA ENDOMETRIAL

BIOPSIA CERVICAL

BIOPSIA ENDOMETRIAL

MAMARIA

INSPECCIO

PALPACIO

EXPLORACIONS COMPLEMENTARIES

DATA	INICIAL	3 ^e MES	6 ^e MES	ANNUAL
PES				
TENSIO ARTERIAL				

DATA	CITOLOGIA VAGINAL	CITOLOGIA ENDOMET.	BIOPSIA ENDOMET.	ALTRES BIOPSIES
INICIAL				
6 ^e MES				
12 ^e MES				

	DENSITOMETRIA FOTONICA DATA	VALOR	COL.LAGENA DERMICA DATA	VALOR
INICIAL				
ANUAL				

MAMOGRAFIA		
INICIAL		
ANUAL		

ALTRES PROVES SOL.LICITADES:

LABORATORI

DATA	PRE OPERAT	INICIAL 1 ^{ER} MES	3 ^{ER} MES	6 ^E MES	ANNUAL
GLICEMIA					
CREATININA					
COLESTEROL					
HDL					
LDL					
TRIGLICE- RIDOS					
APOLIPO- PROT. A ₁					
APOLIPO- PROT. B					
ASAT					
ALAT					
γ GT					
FOSFAT. ALCALIN.					
Ca / P					

DATA	PRE OPERAT	INICIAL. 1 ^{ER} MES	3 ^{ER} MES	6 ^E MES	ANNUAL
FSH					
LH					
17-β-E ₂					
ESTRONA					
TESTOSTE- RONA					
ANDROSTEN DIONA					
DHA-SUL- FAT					
SBG					
PRL					
GBP					

ORINA 2/h	INICIAL	6 MES	12 MES
HIDROXI PROLINA			
CREATRI NINA			
Ca			
SEDIMENT			

HEMOGRAMA INICIAL	
H	
Hto	
Hb	VSG
MCV	
MCH	
MCHC	

CONTROL POST-OP.

DATA

ESTAT GENERAL

EXPLORACIO

GENERAL

ABDOMEN

GINECOLOGICA

RESULTATS PROTOCOL PRE-OPERATORI

EVOLUCIO 3^{er} MES

DATA

RESPOSTA AL TRACTAMENT

EFFECTES SECUNDARIS

PERDUES HEMATIQUES

OBSERVACIONS

EVOLUCIO 6 ^e MES

DATA

RESPOSTA AL TRACTAMENT

EFFECTES SECUNDARIS

PERDUES HEMATIQUES

EXPLORACIO GINECOLOGICA

EXPLORACIO MAMARIA

OBSERVACIONS

EVOLUCIO ANNUAL

DATA

RESPOSTA AL TRACTAMENT

EFFECTES SECUNDARIS

PERDUES HEMATIQUES

EXPLORACIO GINECOLOGICA

EXPLORACIO MAMARIA

OBSERVACIONS

CARACTERISTIQUES FARMACOLOGIQUES DELS MEDICAMENTS

ESTRADIOL I ESTROGENS CONJUGATS EQUINS

BIOQUIMICA: L'estradiol es un estrògen natural que pot aconseguir-se actualment bé a partir de productes biològics o bé a partir de síntesi química. L'estradiol te una molècula estructuralment molt semblant a l'estrone però difereix d'aquesta per la substitució d'un grup alcohol per un grup cetònic a la posició 17 de l'anell D. Pot presentar-se com una substància cremosa, com petits cristalls o com un pols fi i cristalli. Es pràcticament insoluble en l'aigua i en canvi és soluble en l'alcohol. Hi ha molts preparats farmacològicament actius que tenen l'estradiol com part bàsica de la seva molècula i a qui deuen llur acció. Entre els més utilitzats trobem:

- * 17 - β - Estradiol (Estraderm, Oestrogel)(r)
- * Cipionat d'estradiol (Depo-estradiol, Hormogen, Depanate, DepGynogen, ...)(r)
- * Valerianat d'estradiol (Progynon, Progynova, Delestrogen, Dioval-40,...)(r)
- * Etil Estradiol (Etilnil, Halodrin)(r)
- * Fosfat de poliestradiol (Estradurin)(r)

Totes aquestes molècules en el vademecum espanyol solen presentar-se llevat d'alguna excepció combinades amb altres de tipus progestínic (Ablacton, Gynodian, Anovial, Eugynon, Progyluton, Neogynona, Ovoplex, ...)(r)

L'estradiol s'ha de guardar, així com els productes dels que forma part, en contenidors que siguin opacs i a temperatures inferiors als 40°C (millor entre 15 i 30°C).

Els estrògens conjugats equins (ECE) són una barreja de sals sódiques d'esters de substàncies d'acció estrogènica hidrosolubles, sobretot estrona i equilina que es troben en l'orina d'egües gestants. Endemés d'aquests dos components principals també es detecten altres fraccions com la equilenina, la 17- α - di- hidroequilenina, el 17- α -estradiol i la 17- α -dihidroequilina. Els ECE poden obtenir-se de fonts naturals o bé per síntesi química. Els primers tenen l'aspecte d'una pols amorfa i colorejada i els segons poden presentar-se com pols blanca i amorfa o com cristalls. Els comprimits d'ECE adquiribles al comerç s'han de conservar dins de contenidors ben tencats. Tant els comprimits com les cremes que porten ECE en llur composició deuen protegir-se de temperatures superiors als 40° C, éssent les millors entre 15 i 30° C. Cal evitar la congelació de les pomades d'ECE. Els preparats d'ECE per administració parenteral (injectables), es conserven bé entre els 2 i 8° C, inclús per sobre dels 60 dies un cop reconstituïts (es presenten com 2 flascons un amb l'ester i l'altre amb el disolvent estèril) si es mantenen a aquestes temperatures. Emperò les solucions ja reconstituïdes no s'han d'usar si es visualitzen precipitats o el líquid s'ha enfosquit. L'injecció ECE es compatible físicament i química amb les següents solucions: dextrosa 5%, serum fisiològic i serum glucosat. No es

barrejarà mai una preparació injectable d'ECE amb àcid ascorbic ni amb cap solvent que disminueixi el pH.

FARMACOLOGIA: L'estradiol és el principal i més actiu estrògen endògen. L'etinil estradiol és un dels estrògens sintètics més potents, i a diferència de l'estradiol, l'etinil estradiol és molt actiu tant per via oral com parenteral. Després d'una administració subcutànea l'etinil estradiol és tant potent com l'estradiol, però per via oral és de 15 a 20 cops més actiu que aquest últim. Els efectes farmacològics de l'estradiol i de les molècules de les que forma part són semblants als de la resta de substàncies amb acció estrogènica. El fosfat de poliestradiol es magatzema en l'aparell retícul endotelial i s'allibera molt lentament a la circulació com estradiol després d'un procés de defosforilització. La durada de l'acció del valerianat d'estradiol oscil·la entre els 14 i 21 dies, mentre que les formes de cipionat i fosfat poden arribar als 28 dies.

Els efectes farmacològics dels ECE són semblants als que presenten els estrògens endògens. Els estrògens són hormones essencials de qui depèn el normal creixement i desenvolupament dels òrgans sexual femenins, així com el manteniment dels caràcters sexuals secundaris. Tot i que el mecanisme d'acció no és prou clar els estrògens participen en la morfologia del cos i de l'esquelet, en el creixement corporal durant l'adolescència i en la finalització del creixement linial amb la fusió dels nuclis epifisaris.

EFFECTES SECUNDARIS I INDESITJABLES: L'estradiol i derivats tenen el mateix potencial d'induir fenòmens de toxicitat que la resta de preparats estrogènics. La dosi necessària dependrà de llur potència (Taula XXVIII). S'ha d'anar amb cura amb algunes medicacions que porten junt al preparat hormonal sals de tartracina, car poden produir reaccions al·lèrgiques fins i tot tipus asmàtic. Aquest efecte és més comú amb les pacients amb al·lèrgia a l'àcid acetil-salicílic. S'han descrit nombrosos efectes secundaris i adversos en les pacients que prenen estrògens (veure 1.5.2.4). Els efectes adversos més greus que es donen amb els tractaments contraceptius (adenoma hepatocèl·lular, trastorns tromboembòlics,...) no solen presentar-se en els tractaments substitutius de les dones menopàusiques i per altra banda la relació amb l'adenocarcinoma d'endometri s'estalvia al associar gestàgens al tractament substitutiu (veure 1.5.2.4).

Un aspecte important són les interferències a les proves de laboratori que es detecten amb el tractament estrogènic. Els estrògens, sobretot els anovulatoris, poden produir resultats anormals en els tests de funció tiroidea. Es coneix també que alteren tant el test de la metirapona com els tests de funció hepàtica (retenció de Bromosulfoftaleïna). Els anovulatoris endemés disminueixen l'excreció urinària del pregnanediol. Finalment cal avisar sempre al patòleg de que les peces remeses són de pacients sotmeses a tractament hormonal, majorment si es tracta d'ECE.

TAULA XXVIII: POTENCIA RELATIVA (AFINITAT AL RECEPTOR) DELS ESTROGENS

ENDOGENS		EXOGENS	
Estradiol	100	Etinilestradiol	20.000
Estrona	10	Mestranol	9.000
Estriol	1-5	ECE	200
16- α -Hidroxiestrone	5		
2-Hidroxiestrone	1		
Sulfat d'estrone	0,5		

ACETAT DE MEDROXIPROGESTERONA

BIOQUIMICA: L'acetat de medroxiprogesterona (MAP) és un progestàgen sintètic derivat de la 17- α -Hidroxi-progesterona, de qui difereix estructuralment per l'addició d'un grup metil al carboni 6 i d'un grup acetat al 16. Macroscòpicament és un pols cristallí blanc soluble en excipients alcohòlics però no en l'aigua. Els preparats que contenen MAP s'han de magatzemar en contenidors a temperatures inferiors als 40° C (millor entre 15 i 30° C) i cal guarir-los de la congelació.

FARMACOLOGIA: El MAP presenta les mateixes accions farmacològiques que la resta de gestàgens. En dones amb nivells adients d'estrògens el MAP transforma un endometri proliferatiu en un secretor. En animals l'acetat de medroxiprogesterona té una petita acció virilitzant i una evident acció adrenocorticotropa. També s'han descrit efectes anabòlics. L'administració d'acetat de medroxiprogesterona per via intramuscular inhibeix la secreció de les gonadotrofines evitant la maduració fol·licular i l'ovulació, per contra hi ha evidència de que això no passa per via oral a les dosis habituals (2,5 a 10 mg/dia). S'ha postulat que les dosis altes de MAP que inhibeixen la secreció de la FSH i de la LH ho fan actuant a nivell hipotalàmic car si administrem factors alliberadors de les gonadotrofines es produeix la secreció de LH i de FSH.

EFFECTES SECUNDARIS I INDESITJABLES: El MAP com altres gestàgens pot produir hemorràgies per disrupció-deprivació, spottings, alteracions en la quantitat de la menstruació, amenorrea, canvis a l'exocervix sobre les ectopies, edema, alteracions en el pes corporal, icterícia colostàtica, cloasma i depressió mental. Ocasionalment tensió mamària i galactorrea, així com reaccions d'hipersensibilitat (urticària, prurit, angioedema, rash cutani,...) o més rarament anafilaxi. Alopecia, acne, i hirsutisme són efectes adversos poc freqüents. L'afectació del sistema nerviós central pot també ocórrer (fadiga, nerviosisme, insomni, somnolència) i més rarament pot presentar-se hiperpirexia. Els trastorns tromboembòlics i cardi-vasculars també poden tenir lloc amb el MAP. Cal tenir la mateixa cura que amb els ECE al tractar dones amb certes patologies que poden veure's agreujades per la retenció hídrica (asma, migranya, epilepsia, cardiopaties congestives, patologia renal...) i sempre que es presenti un sangnat per disrupció caldrà descartar les causes orgàniques del mateix. S'ha discutit el poder carcinogenètic del MAP al detectar-se en animals de laboratori casos de neoplasies mamàries metastitzades i en micos neoplasies d'endometri (dosis de 150 mg/Kg pes/dia x cicles de 90 dies). Emperò no hi ha cap evidència que aquests resultats siguin extrapolables a l'espècie humana. En un estudi retrospectiu realitzat a USA amb dones de raça negra que prengueren MAP intramuscular per contracepció, no es trobà cap evidència de que tinguessin un risc més alt de desenvolupar una neoplàsia de mama, d'endometri o d'ovari.

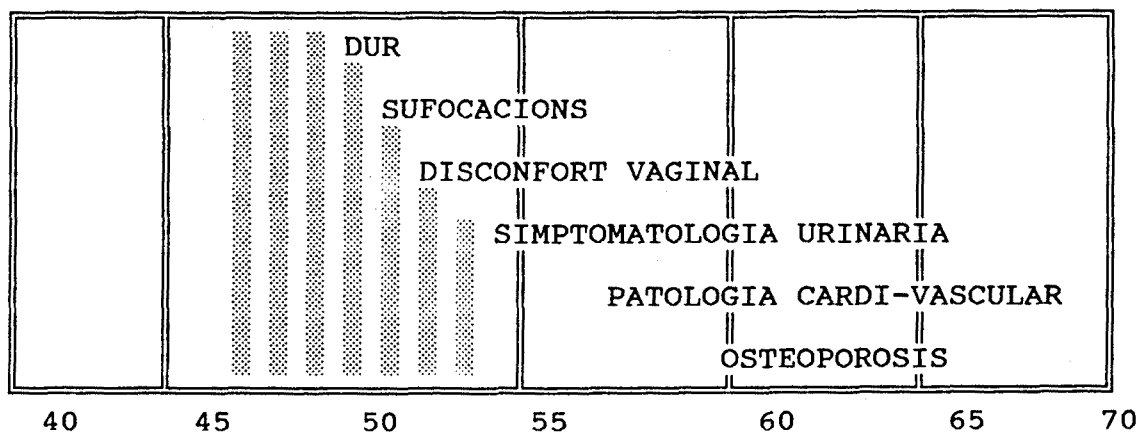
PROTOCOL DE TRACTAMENT HORMONAL SUBSTITUTIU DE LA MENOPAUSA
(HOSPITAL CLINIC BARCELONA/1987)

I.- Introducció

La minva en la producció d'hormones esteroidees produeix a la dona menopàusica unes alteracions a llarg i curt termini, què són tributàries de tractament hormonal substitutiu.

* Simptomatologia a curt termini: Alteracions vasomotores
Transtorns psicològics
Atròfia uro-genital

* Simptomatologia a llarg termini: Osteoporosi
Patologia Cardi-vascular



Aquest protocol fixa les pautes de tractament hormonal substitutiu a la dona menopàusica en el nostre departament. Del mateix mode, s'estudiaran una sèrie d'aspectes concrets com ara les alteracions del perfil lipídic, els canvis endometrials, les modificacions de la col.làgena a la pell i l'evolució de la massa òssia (veure protocols d'estudi específics)

II.- Criteris d'inclusió: Confirmació diagnòstica

S'inclouen en aquest protocol de tractament totes les dones amb menopàusa espontània o quirúrgica, que un cop assabentades dels avantatges i inconvenients del tractament substitutiu, acceptin participar-hi. Cal però que compleixin les següents condicions:

1.- menopàusa espontània:

* Considerarem menopàusica espontània a tota dona de més de 50 anys amenorrèica de més de 6 mesos i amb símptomes específics de la manca d'estrògens.

* Si te menys de 50 anys exigirem més d'un any d'amenorrea (o 6 mesos amb clínica climatérica important i perfil hormonal menopausic). Hi ha dones sense una clínica clara de manca estrogènica, per això en cas de dubta es confirma la menopausa determinant FSH que serà elevada (>40mUI/l) i Estrògens que estaran disminuïts (<20 ng/mL).

2.- menopàusa quirúrgica:

Cas a part són les castracions on s'obvien els condicionants anteriors. Són dones de qualsevol edat amb ooforectomia bilateral independentment del temps d'amenorrea previ.

Ambdues situacions comprenen tant de bó les dones amb simptomatologia com les que romanen asimptomàtiques, aquestes últimes reben el tractament de mode preventiu front l'osteoporosi i la patologia cardi-vascular.

III.- Criteris d'exclusió

1.- Menopausa amb més de 5 anys d'evolució en dones asimptomàtiques i sense alteracions de la massa òssia.

2.- La presència de contraindicacions per a l'administració d'estrògens i/o gestàgens.

A: Considerarem contraindicació absoluta al tractament substitutiu:

- * Antecedents de C. de mama
- * Antecedents de C. d'endometri
- * Hemorragies uterines de causa desconeguda
- * Antecedents de tromboflebitis greu o malaltia tromboembòlica
- * Síndrome de Dubin-Johnson
- * Hepatopatia aguda o crònica descompensada
- * Otosclerosi

Considerarem contraindicació relativa:

- * Miomes uterins
- * Varices importants
- * Disfunció hepàtica crònica
- * Diabetis mellitus
- * Porfíria
- * HTA greu
- * Hiperlipèmia o hipercolesterinèmia
- * Obesitat
- * Gran fumadora (>20 cig/dia)
- * Mastopatia Fibroquística severa

No s'administrarà el tractament si la pacient presenta alguna contraindicació absoluta, o bé 3 ó més contraindicacions relatives. Cas d'iniciar el tractament substitutiu essent palsees contraindicacions relatives, caldrà vigilar estretament llur evolució.

IV.- Grups de tractament

Grup 1: Administració de 0.625mg/dia d'estrògens equins conjugats per 25 dies/mes i 2.5mg d'acetat de medroxiproges-
terona els 12 últims dies d'estròges.

1.....25.....1.....25.....1
 E E
13...25.....13...25.....
 P P

Grup 2: Administració de pegats de 17 β -estradiol alternati-
vament 1 a cada natja cada 4 dies (2 a la setmana) durant
24 dies, deixant lliures els últims dies de cada mes. A
l'hora i durant els dies 13 fins 24 de cada mes s'administra
rà 2,5mg d'acetat de medroxiprogesterona.

1.....21.....1.....21.....1
 E E
13...24.....13...24.....
 P P

Grup 3.- Administració continuada d'estrògens conjugats
equins cada dia i 2,5 mg d'acetat de medroxiprogesterona els
12 últims dies de cada mes

1.....30/1.....30/1.....30
 E E
18...30.....18...30.....18...30
 P P P

Grup 4: Administració continua d'estrògens (Equin 0,6^(R)) i
gestàgens (1/2 Progevera 5^(R)) tots els dies del mes.

1.....30/1.....30
 E+P E+P

V.- Control del tractament

La pacient tornarà a visitar-se, un cop feta la 1^a visita als: 3, 6, i 12 mesos de tractament. Un cop passat el primer any els controls es realitzaran cada 6 mesos.

PRIMERA VISITA

Es realitzarà anamnesi completa recercant sobretot la simptomatologia de manca estrogènica:

òrgan	clínica
vulva.....	atròfia, distròfia, prurit, dispareunia
vagina.....	fluix sagnós, vaginitis
bufeta i uretra.....	cistouretritis, ectròpion, polaquiuria, micció imperiosa, incontinència urinària
úter i terra pelvià.....	prolapse genital
pell i mucoses.....	atròfia, secor, prurit, poca resistència a traumes, pèrdua d'elasticitat i flexibilitat, secor i pèrdua del pèl, hirsutisme, secor bucal
cordes vocals.....	canvis en la veu
sist. cardi-vascular.....	aterosclerosi, coronariopatia
ossi.....	osteoporosi, fractures i dolor d'esquena
mames.....	menys consistència, més toves, més caigudes
neuro-hormonal.....	sofocacions, alteracions psicològiques, transtorns de la líbido

Es realitzarà un examen físic general, on es tindrà especial cura en quant al pes, tensió arterial, exploració mamària i examen pèlvic o genital.

Es practicarà citologia cèrvix-vaginal i endometrial

Es sol·licitarà: - Mamografia

- Analítica a sang:

Bioquímica: Perfil renal
 Perfil hepàtic
 Perfil lipídic
 Hormonal: FSH, LH, E₂, PRL
 Osteocalcina
 Hemograma

- Analítica a orina 2/hores

Hidroxi prolina
 Calci
 Creatinina

- Densitometria fotogràfica.

El tractament s'escomençarà un cop s'hagin practicat les analisis

VISITA TERCER MES

Es valorarà l'eficàcia del tractament i la tolerància al mateix, la possible aparició d'efectes secundaris i la pèrdua hemàtica per genitals en pacients amb úter íntegre.

Es revisaràn les proves complementaries sol·licitades a la 1^a visita.

VISITA SISE MES

Es realitzarà anamnesi i exploració general, ginecològica i mamària, practicant-se:

Citologia cervix-vaginal i endometrial

Biopsia endometrial al 10/12 dia de l'adm. del gestàgen

Es sol.licitarà com analítica: perfil lipídic i hormonal (dins dels dies d'administració combinada estro-progestínica).

VISITA DOTZE MES

Es complirà el mateix protocol que en la primera visita.

VISITES DE SEGUIMENT POSTERIOR AL DOTZE MES

Els controls en anys succesius tindran lloc cada 6 mesos, seguint l'esquema de la visita al 6^e i 12^e mes.

Es a dir:

cada 6 mesos: Citologia cervix-vaginal i endometrial

Analítica a sang: bioquímica i hormonal

cada 12 mesos: Citologia cervix-vaginal i endometrial

Analítica a sang: bioquímica i hormonal

Analítica d'orina

Mamografia i densitometria fotònica

Biopsia endometrial

VI.- Canvis de grup

* Es mantindrà sempre a les pacients sota un mateix esquema de tractament, i en les ocasions que calgui modificar la dosi o la via d'administració es justificarà el motiu:

a) Episodis de sagnat per deprivació (si molesten a la pacient) en conseqüència dels grups de tractament: es passa al grup d'administració continuada d'estrògens conjugats i acetat de medroxiprogesterona.

b) Dificultat per part de la pacient per a seguir un tractament cíclic : s'indicarà l'administració continuada.

c) Aparició de reaccions cutànies en el grup transdèrmic: es passa al cíclic oral.

d) En menopauses quirúrgiques de dones joves (menys de 40 anys) si la dosi protocolitzada d'estrògens (Equin 0,6^(r)/1comp., Estraderm TTS 50^(r)) no és suficient es podrà doblar (Equin 0,6^(r)/2comp, Estraderm TTS 100^(r)).

VII.- Observacions

* Si durant el primer any de tractament, no es pot practicar mai ni biopsia ni citologia endometrial per estenosi cervical, caldrà realitzar un legrat-biopsia (millor sota anestèsia loco-regional).

* En el cas d'aparició d'una "hiperplàsia endometrial amb secreció incipient", s'augmentarà la dosi de gestàgen al doble de l'inicial (de 2,5 a 5 mg de MAP) i es mantindrà l'estrògen a igual dosi, repetint-se una nova biòpsia als 3 mesos.

* Si hi ha massa retenció hídrica: Messures higièniques. Es pot administrar un diurètic de l'anansa p.e. furosemda 40mg/ els últims dies del cicle, o bé canviar al grup d'administració transdèrmica.

* En pacients quines dades de laboratori: Osteocalcina, Fosfatases Alcalines, index Ca_o/Cr_o i Hidroxiprolina $_o/Cr_o$ ($_o$ = en orina)) i/o la radiologia i densitometria siguin suggeridores d'osteoporosi i/o remodelatge ossi accelerat caldrà iniciar l'estudi de l'osteoporosi, motiu per el qual es remetran al servei de Reumatologia.

NOTA IMPORTANT:

Al tractar-se d'un protocol d'estudi es sol·liciten diverses i nombroses proves que no són imprescindibles per a l'assistència.

Aquest protocol correspon a l'aprovat en 1987, i les dades del mateix no coincideixen plenament amb l'actual. Així algunes contra-indicacions han deixat de ser-ho al coneixer millor l'acció dels fàrmacs i les dosis dels mateixos s'han modificat segons la nostra experiència (295)

Actualment considerem contra-indicació absoluta:

- * Antecedents de C. de mama
- * Hemorragies uterines de causa desconeguda
- * Malaltia tromboembòlica activa
- * Hepatopatia aguda o crònica activa o descompensada
- * Otosclerosi

Considerarem contraindicació relativa:

- * Antecedents de càncer d'endometri
- * Miomes uterins (només els que fan clínica)
- * Diabetis mellitus amb afectació vascular
- * Porfíria
- * Mastopatia Fibroquística severa amb síndrome premenstrual al administrar el tractament substitutiu

METODE ESTADISTIC

Per a estudiar i valorar l'intensitat de les correlacions entre els diversos paràmetres de l'estudi es calcularan coeficients de correlació mitjançant el test de correlació de Pearson. Així mateix s'establiran les línies de regressió i llurs coeficients.

S'ha valorat l'evolució dels diferents paràmetres al llarg de l'estudi en funció de llur modificació percentual:

$$\frac{\text{Valor final} - \text{Valor inicial}}{\text{Valor inicial}} \times 100$$

i s'ha usat per a saber si les nostres estimacions tenen significació estadística:

- T Student per a dades aparellades per a calcular la significació estadística dels canvis de les diferents variables durant l'estudi en un mateix grup.
- T Student per a dades no aparellades per a calcular la significació estadística dels canvis de les mitges de les diferents variables durant l'estudi entre dos grups.

- Anàlisi de la varianza (ANOVA) per a determinar si els canvis de les diferents variables durant l'estudi entre els diferents grups tenen diferències estadísticament significatives.

- S'ha comprovat que les variables quantitatives estudiades segueixin la llei normal mitjançant el test de Kolmogorov i quan ha estat necessari s'han utilitzat les proves no paramètriques corresponents: correlació de rangs de Spearman, test de rangs de Wilcoxon, test de la U de Mann-Whitney, i test de Kruskal-Wallis. La prova de la T de Student així com l'ANOVA poden aplicar-se amb garanties de fiabilitat estadística també en mostres no paramètriques (quan la mostra no segueix la distribució normal) sempre que aquestes tinguin més de 30 individus .

- S'han usat els el programes estadístics següents: SPSS-X (Statistical Package for Social Sciences. University of Pittsburgh. USA) disponible al servei de bioestadística de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona i STATPACK (Statistical Analysis Package. Wallonick DS. Minneapolis. USA) utilitzable al Laboratori de Bioquímica de l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

(043)92
CAS



