

- Nivel I: Ensayo propiamente randomizado y controlado.
- Nivel II-1: Bien diseñado, y controlado pero sin randomización.
- Nivel II-2: Estudio de corte analítico de cohorte o casos-contróles, preferiblemente realizado por más de un centro o grupo de investigación.
- Nivel II-3: Series múltiples con o sin intervención (p. ej., estudios cross sectional e investigaciones sin controles); experimentos no controlados con resultados dramáticos también se incluyen en este tipo de evidencia.
- Nivel III: Opiniones de autoridades respetables, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos y reporte de casos. Reporte del comité experto.

El uso de Raloxifeno está asociado con la disminución del riesgo de cáncer de mama y fractura vertebral, aumentando el riesgo de tromboembolismo y ACV

Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2006; 355: 125-137.

BARRETT-CONNOR E, MOSCA L, COLLINS P, GEIGER MJ, ET AL, FOR THE RALOXIFENE USE FOR THE HEART (RUTH) TRIAL INVESTIGATORS.

Nivel de Evidencia: I

Raloxifeno, un modulador selectivo de estrógenos (SERM), ha mostrado previamente tener un efecto favorable sobre marcadores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, el efecto de la droga sobre la enfermedad cardíaca coronaria (ECC) y sobre de cáncer de mama es desconocido. Un estudio internacional, randomizado, prospectivo, doble ciego controlado con placebo –the Raloxifene Use for The Heart (RUTH)– se diseñó para medir el efecto del raloxifeno en mujeres que tienen o están a riesgo de ECC.

Un total de 10.101 mujeres posmenopáusicas (edad promedio, 67.5 años) se randomizaron a tratamiento (60 mg raloxifeno oral diario; n 5 044) o a placebo (n 5 057) y fueron seguidas por 5.6 años (en promedio). Los objetivos primarios fueron eventos coronarios, incluyendo infarto del miocardio (IM), hospitalización para síndromes coronarios agudos diferentes al IM, y muerte por causas coronarias.

El raloxifeno no tiene efecto sobre el riesgo de eventos coronarios (ocurrieron 533 eventos en cada grupo; RR, 0.95; IC 95%, 0.84-1.07). El raloxifeno

reduce el riesgo de cáncer invasivo de seno (40 eventos en el grupo de tratamiento frente a 70 en el grupo placebo; RR, 0.56; IC 95%, 0.38-0.83) alcanzando una reducción del riesgo absoluto de 1.2 cánceres invasivos por 1.000 mujeres tratadas por un año. Las tasas de muerte y ACV no difieren entre los grupos pero el riesgo de ACV fatal se incrementó en el grupo de raloxifeno (59 eventos frente a 39; RR 1.49, IC 95%, 1.00-2.24; riesgo absoluto aumenta, 1.2 por 1.000 mujeres año). El riesgo de fracturas clínicas vertebrales se disminuyó en el grupo de raloxifeno (64 eventos frente a 97; RR, 0.65; IC 95% 0.47-0.89; riesgo absoluto de reducción, 1.3 por 1.000 mujeres año).

El raloxifeno se asoció con una reducción en el riesgo de cáncer invasivo de mama y fracturas vertebrales, aumentando el riesgo de tromboembolismo venoso y ACV, y sin una asociación significativa con el riesgo de ECC.

Comentario. El RUTH fue un estudio multicéntrico randomizado controlado con placebo diseñado primariamente, para examinar los efectos de raloxifeno en la incidencia de ECC y cáncer invasivo de mama.

* Traducido del inglés: Gustavo Gomez T. MD

El raloxifeno no alteró el riesgo de ECC entre los sujetos a bajo riesgo, aquellos con riesgo de ECC y en los que tenían ECC establecida.

Los sujetos tratados con raloxifeno tuvieron un riesgo mayor de ACV fatal y trombosis venosa. El raloxifeno redujo a la mitad el riesgo de cáncer de mama con receptores positivos para estrógenos (RE+), pero no tuvo impacto en los cánceres de mama ER-. Parece probable que el raloxifeno induzca regresión de pequeños cánceres de mama ER*.

En términos absolutos, los riesgos y beneficios del raloxifeno fueron similares. Fogaje, calambres en la piernas y edema periférico fueron más comu-

nes en el grupo tratado con raloxifeno. Este importante estudio se agrega a todo el conocimiento actual acerca de esta droga y podría ayudar a los clínicos y a los pacientes a escoger el correcto tratamiento de osteoporosis por medio de ella.

John Eden, MBBS, MD, FRANZCOG,
FRCOG, CREI
Associate Professor of Reproductive Endocrinology
Director, Sydney Menopause Center
Royal Hospital for Women
Sydney, Australia

El gabapentin es tan efectivo como los estrógenos para el tratamiento de los fogajes

Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2006; 108: 41-48.

REDDY SY, WARNER H, GUTTOSO T JR, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Aunque se sabe que los estrógenos son efectivos en el tratamiento de los síntomas menopáusicos, incluyendo los fogajes, la preocupación acerca de los riesgos asociados con su uso ha sugerido la necesidad de tratamientos alternativos. El gabapentin, un análogo del ácido gamma-aminobutírico usado para las convulsiones, ha mostrado ser efectivo en el tratamiento de los fogajes comparado con el placebo. Qué tan eficaz es comparado con los estrógenos, no se sabe aún. Este estudio randomizado doble ciego fue diseñado para comparar la eficacia del gabapentin y los estrógenos en el tratamiento de fogajes moderados a severos.

Un total de 60 mujeres posmenopáusicas se randomizaron a recibir 0.625 mg de EEC, placebo o gabapentin (2 400 mg/día) por 12 semanas (n 20 por cada grupo). El principal objetivo medido fue el puntaje combinado de fogajes semanales, una medida de severidad y frecuencia de los fogajes, con datos obtenidos de un diario de fogajes guardado por las participantes. Un objetivo secundario fue una escala pre-tratamiento y pos-tratamiento de depresión (Zung Depression Scale) y otros síntomas climatéricos (Green Climateric Scale).

La reducción del puntaje de fogajes fue mayor para los EEC y el gabapentin que para el placebo (72% y 71% respectivamente, comparado con 54% para placebo). Sin embargo, no hubo diferencia entre EEC y gabapentin, ($p=0.63$).

No hubo diferencias entre grupos en las medidas de depresión y síntomas climatéricos excepto el Somatic Symptom Cluster que fue significativamente mayor en el grupo de gabapentin que en el de placebo. Cefalea, mareo y desorientación fue más común en el grupo de gabapentin, pero la frecuencia de esos efectos adversos no fue significativamente diferente del grupo de EEC.

El gabapentin parece ser efectivo como una alternativa en el tratamiento de los fogajes moderados y severos.

Comentario. Este es un estudio importante porque demuestra, por primera vez, la equivalencia del gabapentin y la dosis estándar de estrógenos equinos conjugados sobre los fogajes. Los métodos son buenos y las conclusiones generales se derivan de los datos.

Sin embargo, el artículo tiene algunos inconvenientes:

Primero, la frecuencia de síntomas del SNC (cefalea, mareos, desorientación) en el grupo de gabapentin es el doble de los otros dos grupos (EEC y placebo). Esta diferencia podría haber sido significativa con una muestra un poco mayor.

Segundo, la aseveración de que el “puntaje compuesto de fogajes” es una medida más útil de eficiencia que la sola “medida de frecuencia de fogajes” no tiene fundamento. El examen de estudios que utilizan esta medida muestra que frecuencia y puntaje compuesto andan muy cerca, y que la última medición agrega poca información. Más aún, la medida de severidad es inválida porque no hay una medida común en que se pueda basar. Lo que es severo para unas mujeres puede no serlo para otras.

Finalmente, el mecanismo de acción del gabapentin ha sido cuestionado y el mecanismo de su efecto en los fogajes es completamente desconocido. Esto causa preocupación y podría actuar como un estímulo para más investigación.

Robert R. Freedman, PhD
Professor, Obstetrics and Gynecology and
Psychiatry and Behavioral Neurosciences
Director, Behavioral Medicine Division
Wayne State University School of Medicine
Detroit, MI
Member, NAMS Board of Trustees

La ganancia de peso en el adulto, particularmente después de la menopausia, se asocia con un aumento del riesgo de cáncer de mama

Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. JAMA 2006; 296: 193-201.

ELIASSEN AH, COLDITZ GA, ROSNER B, CILLET WC, HANKINSON SE

Nivel de Evidencia: II

La ganancia de peso en la mujer adulta, la cual aumentó los niveles circulantes de estrógenos, se ha asociado con un subsecuente aumento del riesgo para cáncer de mama en la mujer posmenopáusica. Este estudio prospectivo de cohorte en mujeres posmenopáusicas, usando datos del Nurses' Health Study, examinó la asociación entre la ganancia de peso del adulto y el riesgo de cáncer de mama.

Los datos se recolectaron usando un cuestionario autoadministrado de un total de 87.143 mujeres posmenopáusicas libres de cáncer, entre 30 y 55 años de edad, quienes tenían menopausia natural u ooforectomía bilateral durante el seguimiento. Los datos del seguimiento estuvieron disponibles para los años 1976-2002 (26 NOA).

El peso promedio ganado desde la edad de 18 años fue de 12 kg (26.5 lb); la ganancia promedio de peso desde la menopausia fue de 3 kg (6.6 lb). En total, se encontraron 4.393 casos de cáncer de mama. Las mujeres que habían ganado 25 kg (5.5 lb) o más desde los 18 años tenían un aumento significativo de riesgo de cáncer de mama (RR, 1.45; IC 95%, 1.27-1.66) comparadas con mujeres que no habían ganado peso. El riesgo fue mayor para mujeres que nunca habían tomado hormonas posmenopáusicas (RR 1.98; IC 95%, 1.55-2.53).

Las mujeres que habían ganado 10 kg (22 lb) o más desde la menopausia también tuvieron un aumento del riesgo de cáncer de mama (RR 1.18; IC 95%, 1.03-1.35) comparadas con mujeres que no habían ganado peso. Las mujeres que habían perdido 10 kg (22 lb) o más desde la menopausia y permanecían en el peso bajo y quienes no habían usado nunca hormonas posmenopáusicas tenían menos riesgo de cáncer de mama que aquellas que habían mantenido su peso (RR, 0.43; IC 95%, 0.21-0.86).

Del total, 15% de los casos de cáncer de mama en estas mujeres (IC 95%) fueron atribuibles a la ganancia de peso de al menos 2 kg (4.4 lb) desde la edad de 18 años: 4.4% de los casos (IC 95%, 3.6%-5.5%) se atribuyó a ganancia de peso de al menos 2 kg desde la menopausia. En las mujeres que nunca habían usado hormonas posmenopáusicas, estos riesgos fueron de 24.2% (IC 95%, 19.8%-29.1%) y 7.6% (IC 95%, 5.9%-9.7%), respectivamente para ganancia de peso desde los 18 años y desde la menopausia.

La ganancia de peso del adulto, particularmente el que ocurre después de la menopausia, se asocia a un aumento del riesgo de cáncer de mama. La pérdida de peso desde la menopausia se asocia con una disminución del riesgo de cáncer de mama.

Comentario. Estos datos, provenientes de un grupo establecido de investigadores, proveen una fuerte evidencia de la moderada asociación entre la ganancia de peso del adulto y un aumento del riesgo de cáncer de mama.

Otros reportes apoyan el concepto de que el control de peso y/o ejercicio también disminuye el riesgo de cáncer de mama recurrente en mujeres con un cáncer primario de mama.

Esta información, junto con otras razones relacionadas con la salud, habla sobre la importancia del mantenimiento del peso ideal.

Este reporte actual no dice si el control de peso para prevenir el cáncer de mama se alcanza mejor disminuyendo la ingesta calórica frente al gasto de energía. Sin embargo, clínicamente es razonable recomendar ambos.

Charles L. Loprinzi, MD
Chair, Medical Oncology
Mayo Clinic
Rochester, MN

La terapia combinada de estrógenos más andrógenos aumenta el riesgo de cáncer de mama

Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. Arch Intern Med 2006;166:1483-1489.

TAMIMI RM, HANKINSON SE, CHEN WY, ROSNER B, COLDITZ GA

Nivel de Evidencia: II-2

La terapia hormonal combinada de estrógenos más progestinas se asoció con un aumento del riesgo de cáncer de mama en algunos estudios. Si la terapia hormonal que incluye andrógenos también aumenta el riesgo de cáncer de mama, no se conoce. Este estudio prospectivo de cohorte, que usó los datos del Nurses' Health Study, se cree que es el primer estudio epidemiológico que estudia la asociación entre la terapia combinada de estrógenos y andrógenos y el cáncer de mama.

Un examen de 24 años de seguimiento de datos dio 4.610 casos de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. Se obtuvo información posterior sobre estado menopáusico, uso de hormonas, y diagnóstico de cáncer de mama, a través de un cuestionario obtenido cada dos años.

Hubo aproximadamente un aumento de 2.5 veces de riesgo de cáncer de mama entre mujeres que usaban una combinación de estrógenos y andrógenos sistémicos, primariamente metil-testosterona (riesgo relativo multivariable, 2.48; IC 95%, 1.53-4.04), comparadas con mujeres que nunca habían usado hormonas posmenopáusicas. El riesgo de cáncer de mama entre mujeres que usaban la combinación también fue significativamente mayor ($p=0.007$) que en las mujeres que usaban estrógenos solos, y ligeramente mayor que en mujeres que tomaban una combinación de estrógenos progestinas ($p=0.11$). El riesgo de cáncer de mama por año de uso fue de 17.2% (IC 95%, 6.7%-28.7%) entre mujeres que usan terapia hormonal posmenopáusica con andrógenos.

Las mujeres que toman una combinación de estrógenos y andrógenos sistémicos están en un riesgo significativamente mayor de cáncer de mama.

Comentario. Aunque hay razones teóricas por las cuales los andrógenos podrían estimular el tejido mamario, la preponderancia de los datos in vitro sobre líneas celulares de cáncer de mama

sugieren que los andrógenos actualmente inhiben la proliferación mediada por los estrógenos y estimulan la apoptosis, reflejando posiblemente una acción mediada a través de los receptores de andrógenos presentes en el tejido epitelial mamario normal y en el cáncer de mama¹. Además, los estudios de reemplazo hormonal en monos Rhesus ooforectomizados indican que la testosterona antagoniza la proliferación inducida por los estrógenos del tejido glandular y disminuye la expresión de los receptores α estrogénicos^{2,3}.

Desafortunadamente, los estudios hechos en los humanos no han tenido resultados claros. Intentos de correlacionar los niveles endógenos de testosterona con la ocurrencia de cáncer de mama en estudios de casos controlados en mujeres han llevado a resultados conflictivos, en gran parte debido a: bajo número de casos, problemas con el ensayo de la testosterona en los rangos de bajas concentraciones donde usualmente caen las cifras de las mujeres posmenopáusicas y, en algunos casos, fallas en el ajuste de factores independientes del estradiol, que tiende a andar junto con la testosterona. Los estudios retrospectivos de mujeres que reciben testosterona exógena también han sido inconsistentes y adolecen de bajo número de mujeres con cáncer de mama o del uso de controles históricos⁴⁻⁶.

Numerosos estudios prospectivos y controlados han examinado la eficacia y seguridad de la testosterona dada a mujeres con desórdenes de deseo sexual hipoactivo, pero ninguno han tenido un número suficiente de sujetos expuestos a la testosterona por un período largo para un adecuado acceso al riesgo de cáncer de mama. Así, el estudio de cohorte prospectivo derivado del estudio Nurses's Health reportado por Tamimi y colegas con 24 años de seguimiento (1.359.323 personas entre 1978 y 2002) y 4.610 casos incidentes de cáncer de mama invasivo aparece como el más adecuado y con una duración suficiente para proveer resultados significantes.

Desafortunadamente, el estudio es corto en su promesa, principalmente porque no fue diseñado prospectivamente para examinar la relación entre uso de testosterona y cáncer de mama.

En cuestionarios enviados a las participantes entre 1988 y 1998, la terapia de estrógenos más la testosterona no fue explícitamente listada, una situación que puede haber resultado en mala clasificación de la exposición. Además, la mayoría de las mujeres que usaron testosterona han usado otras hormonas; de hecho, en 1998, solo el 2.4% de las usuarias de estrógenos más testosterona nunca habían usado hormonas antes. El estudio no toma en cuenta el tipo de duración o uso previo de hormonas en las mujeres que tomaron testosterona, y no hubo explicación de cómo los autores determinaron correctamente las mujeres a la duración de exposición a un agente u otro: si en 1998 una mujer dice que está tomando testosterona, pareciera que esto haya sido interpretado como si tal mujer estuviese usando testosterona durante los dos años desde el último cuestionario. De hecho, es posible que la testosterona fuera tomada por un tiempo mucho más corto que los estrógenos por mujeres que tomaban ambas hormonas. Por ejemplo, unas mujeres que comienzan a tomar testosterona dos semanas antes de que llegara el cuestionario, pero que habían tomado estrógenos o estrógenos más progestinas durante los diez años anteriores, podrían haberse colocado en el grupo de testosterona.

Adicionalmente, uno podría predecir que podría haber diferencias entre mujeres que toman estrógenos solos y las que tomaban estrógenos más testosterona. Indudablemente este fue el caso como mujeres tomando ambas hormonas fueron más jóvenes, más propensas a tener enfermedad benigna de la mama, y tenían un porcentaje más alto de familiares con cáncer de mama. Y consumían más alcohol comparadas con mujeres que nunca habían usado terapia hormonal posmenopáusica o quienes usaban estrógenos solos. La más alta proporción de pacientes con enfermedad benigna del seno en el grupo de testosterona indudablemente iba a más exámenes de mama y mamogramas y se detectó más cáncer de mama, resultando posiblemente en la comprobación de un sesgo. La corta duración del uso de testosterona se refleja también en la paradoja de que hubo un aumento significativo en el cáncer de mama visto

en mujeres que usaron testosterona por menos de cinco años, pero no un aumento significativo con más de años de uso.

Claramente, mientras este estudio da lugar a muchas preguntas interesantes con relación al uso exógeno de testosterona y la seguridad en mama, no nos provee una evidencia inexpugnable de que el tratamiento con testosterona causa o está asociado con cáncer de mama. Sin embargo, eso indica que se necesitan más estudios controlados y prospectivos adecuados de uso de andrógenos y riesgo de cáncer de mama

Glenn D. Braunstein, MD
Chairman, Department of Medicine
Cedars-Sinai Medical Center
Professor of Medicine
The David Geffen School of Medicine at UCLA
Los Angeles, CA

Referencias

1. Somboonporn W, Davis SR, for the National Health Medical Research Council. Testosterone effects on the breast: implications for testosterone therapy for women. *Endocr Rev* 2004; 25: 374-388.
2. Dimitrakakis C, Zhou J, Wang J, et al. A physiologic role for testosterone in limiting estrogenic stimulation of the breast. *Menopause* 2003; 10: 292-298.
3. Zhou J, Ng S, Adesanya-Famuiya O, Anderson K, Bondy CA. Testosterone inhibits estrogen-induced mammary epithelial proliferation and suppresses estrogen receptor expression. *FASEB J* 2000; 14: 1725-1730.
4. Brinton LA, Hoover R, Fraumeni JF, Jr. Menopausal oestrogens and breast cancer risk: an expanded case-control study. *Br J Cancer* 1986; 5: 825-832.
5. Ewertz M. Influence of non-contraceptive exogenous and endogenous sex hormone and breast cancer risk in Denmark. *Int J Cancer* 1988; 42: 832-838.
6. Dimitrakakis C, Jones RA, Liu A, Bondy CA. Breast cancer incidence in postmenopausal women using testosterone in addition to usual hormone therapy. *Menopause* 2004; 11: 531-553.

Los ciclos menstruales perimenopáusicos son diferentes a los reportados previamente. Hallazgos de un reanálisis

The length of perimenopausal menstrual cycles increases later and to a greater degree than previously reported. Fertil Steril 2006; 86: 619-624.

FERRELL RJ, SIMON JA, PINCUS SM, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

Los ciclos menstruales durante la perimenopausia aumentan más tarde y a un mayor grado que los reportados previamente por Treloar et al. (*Int J Fertil* 1967), encontraron los autores de este reporte. Ellos condujeron un análisis secundario del colectado prospectivamente, de datos longitudinales sobre los cuales Treloar y col. basaron su influyente artículo de 1967, reportando la longitud de los ciclos menstruales. Treloar usó los datos de los ciclos menstruales del Tremin Research program and Women's Health, el cual inició en 1934 y que aún continúa. Las participantes guardaron un registro de la menstruación en un calendario que luego fue devuelto al final de cada año. Para el reporte actual, los autores identificaron 120 mujeres cuyos datos fueron usados en la porción perimenopáusica del análisis original de Treloar y extrajeron sus datos del año 1935 hasta el año 1962. El principal objetivo medido fue la duración promedio de los ciclos y el tiempo de los ciclos que fueron mayores de 40 días, por año, antes de la menopausia.

Debido a errores en los cálculos y las limitaciones del diseño del estudio, los autores encontraron que el análisis original resultó con sesgos de los estimados de la longitud del ciclo. Específicamente, el estudio original no codificó consistentemente los datos de menopausia, ciclos menstruales asignados al calendario anual en lugar de los 365 días de intervalo relativo de la menopausia, y excluyó los ciclos menstruales que se extendieron a dos calendarios anuales. Después de la revisión de los datos, la longitud estimada de los ciclos para los cuatro años previos a la menopausia fueron 30.48, 35.02, 45.15, y 80.22 días. Esto contrasta con el análisis original de los datos, el cual determinó que las longitudes de los ciclos eran 33.60, 43.91, 55.87, y 54.58 antes de la menopausia; la mayoría de las mujeres gastaron

más del 75% de su tiempo en ciclos que duraron más de 40 días.

Reconocer los imperfectos del análisis original será útil para los análisis futuros de la longitud de los ciclos menstruales. Como el artículo de Treloar ha influido en la forma como el clínico piensa acerca de la menstruación durante la perimenopausia, este reanálisis puede ser secuencial en el tiempo estimado hasta la menopausia, el cual puede ser crítico en la escogencia entre opciones hormonales o quirúrgicas, y en predecir problemas en la salud posmenopáusica.

Comentario. Desde la década anterior ha surgido el interés en predecir el tiempo de la menopausia, algo de lo cual está relacionado con el deseo del control de la fertilidad en las mujeres o su deseo de un embarazo tardío; también tiene que ver con saber cuánto tiempo más van a persistir los fogajes o la menorragia. Este interés entre las mujeres ha dado lugar a la motivación de los investigadores y clínicos de entender los eventos que preceden el período final, esperando que ayuden a las mujeres y a los profesionales de la salud a predecir mejor la ocurrencia de la menopausia. En el 2003, el National Institute of Health financió un trabajo de base sobre envejecimiento reproductivo. Las participantes del Staging Reproductive Aging Workshop (STRAW) propusieron un sistema de base para que los investigadores prueben y para que los investigadores y los clínicos consideren usarlos en sus trabajos. Hasta el momento hay varios grupos de investigadores que han abordado este programa.

Este artículo representa un esfuerzo para reanalizar los datos del proyecto de Término y nos da una información útil de los registros longitudinales de una muestra de mujeres estadounidenses blancas. El reanálisis sugiere que cuando las mujeres están dentro de dos años de la menopausia, el promedio de la longitud de sus

ciclos en un año alcanza los 45 ± 2 días y 80 ± 56 días en el año anterior a la menopausia.

Debido a la amplia variabilidad en la longitud de los ciclos, esto no debe ser tomado para dar criterios específicos que son sensitivos y específicos de un tiempo exacto de la menopausia. Además, porque son datos de una población de mujeres, ellos no pueden aplicarse a predecir el tiempo final de la menstruación en una mujer individualmente. Sin embargo, ellos agregan conocimiento acerca del rango que es típico para esa población. Estos datos, tomados junto con los reportes del Melbourne Women's Midlife Health Project, the Seattle Midlife Women's Health Study, y otros análisis de los datos, determinan y apoyan el uso de la longitud y la variabilidad de los ciclos como un

índice del envejecimiento reproductivo y la aproximación de la menopausia.

Aunque se necesitan más estudios para redefinir los criterios básicos del envejecimiento reproductivo, estos resultados dan validación posterior de la utilidad de la longitud y la variabilidad de los ciclos para clínicos, investigadores y para las mismas mujeres.

Nancy Fugate Woods, PhD, RN, FAAN
Dean, School of Nursing
University of Washington
Seattle, WA
Member, NAMS Foundation Board of Directors

No hay una relación definitiva entre los niveles de hormonas sexuales posmenopáusicas y la densidad mamaria.

Associations among mammographic density, circulating sex hormones, and polymorphisms in sex hormone metabolism genes in postmenopausal women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 1502-1508.

WARREN R, SKINNER J, SALA E, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

La densidad mamaria en mujeres posmenopáusicas no está asociada con los niveles de seis hormonas sexuales y sólo se asocia débilmente con otra, encontró este estudio seccional cruzado de 1.413 mujeres del estudio European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) – Norfolk. Adicionalmente, no hay asociación de polimorfismo de genes de hormonas sexuales con densidad mamaria, encontró este estudio realizado en el Reino Unido, basado en ensayos hechos con material genético de 1.286 de esas mujeres. El estudio pensó evaluar la relación entre la densidad mamaria en mujeres posmenopáusicas con sus niveles de hormonas esteroides sexuales y los polimorfismos genéticos involucrados en la biosíntesis y el metabolismo de hormonas esteroideas.

Las participantes se seleccionaron de la cohorte de EPIC-Norfolk de 25.000 mujeres que eran mayores de 55 años, a más de un año de su última menstruación, y quienes no estaban usando terapia hormonal por lo menos durante tres meses. Muestras de sangre total se extrajeron y se midieron los niveles séricos de siete hormonas (estradiol, testosterona y globulina que son transportadores de hormonas sexuales, y androstendiona, 17 OH progesterona, estrona y sulfato de estrona).

Se determinó el genotipo para 16 polimorfismos de nucleótidos (SNPs) en seis genes relacionados con la biosíntesis y metabolismo de hormonas esteroides (CYP17, CYP19, EDH17B2, SHBG, COMT, y CYP1B1), en los sujetos con DNA disponible. Las mamografías de las participantes que se hicieron cercanas a la toma de sangre se extrajeron de los registros del Breast Screening Service of the National Health Service, quienes realizan mamografías cada tres años en mujeres mayores de 50. Las mamografías buscaron densidad mamaria por radiólogos usando la escala de Boyd y Wolfe. Se investi-

garon asociaciones entre densidad mamaria y niveles de hormonas esteroideas y genotipos SNP usando un análisis de regresión múltiple.

No hubo asociación entre los niveles de la mayoría de las hormonas y la densidad mamaria y solo se encontró una débil asociación entre la SBGH con la densidad mamaria ($p=0.09$).

De las 16 SNPs solamente una mostró asociación (CYP1A1) (rs10046), pero no fue altamente significativa ($P=0.05$) y simplemente puede ser un error tipo I.

Es de interés que el estudio no demostró una relación entre la densidad mamaria y las hormonas sexuales endógenas en esta muestra de mujeres posmenopáusicas. Establecen los autores, por los conocidos efectos de las hormonas exógenas y los antiestrógenos en la densidad mamaria. Ellos especulan que la densidad puede estar más profundamente relacionada con el tiempo de exposición a los estrógenos en mujeres posmenopáusicas o es esta tal vez más relacionada con la ausencia de progesterona. El efecto del índice de masa corporal puede ser un factor de confusión.

La densidad mamaria puede ser heredada, por vía de otros genes diferentes a los del metabolismo hormonal. El grado de densidad de las mamas a la mamografía es un conocido marcador de riesgo de cáncer de mama, como lo es la exposición a estrógenos endógenos. Sin embargo, el estudio indica que esos factores de riesgo probablemente tengan etiologías independientes y puedan ser por lo tanto predictores independientes de cáncer de mama.

Comentario. Estudios previos han establecido que el aumento de densidad mamaria de la mama en una mamografía está asociado con un aumento del riesgo de cáncer de mama.

También, la exposición a estrógenos endógenos en un importante factor de riesgo para cáncer

mamario. Por lo tanto, se puede esperar que los pacientes con densidad mamaria aumentada tengan niveles elevados de esteroides circulantes. Publicaciones anteriores sobre este tópico han dado resultados contradictorios.

Este estudio de 14.413 pacientes posmenopáusicas en el reino Unido es el más grande que examina la relación entre la densidad mamaria mamográfica y las hormonas circulantes y SNPs en genes relacionados con la síntesis y el metabolismo de las hormonas esteroideas.

No hay una relación definitiva entre la densidad y los niveles de esteroides circulantes en la posmenopausia, fue lo que se encontró.

La densidad mamaria posmenopáusica puede por lo tanto estar más relacionada con otros factores tales como exposición hormonal a través de la vida, obesidad, u otros factores hereditarios que permanecen aún desconocidos.

Riham El-Kholi, MSc
Research Associate
David A. Bluemke, MD, PhD
Associate Professor
Department of Radiology
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, MD

MENOPAUSIA AL DÍA

Dos reportes del estudio SWAN Genetics –polimorfismo de hormonas sexuales esteroideas– tienen asociaciones limitadas con HDL cholesterol y ApoA-1, y fuertes asociaciones con sensibilidad a la insulina, síndrome metabólico y diabetes

Hallazgos relacionados con resultado de salud y variantes genéticas del metabolismo de las hormonas sexuales esteroideas han salido del estudio Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Genetics Study. El estudio SWAN Genetics es un componente de estudio longitudinal SWAN y describe características genéticas seleccionadas de atributos relacionados con la salud durante la transición menopáusica en mujeres afroamericanas, caucaso-americanas y chinas y japonesas en los Estados Unidos. El estudio SWAN reclutó mujeres menstruando, entre 34 y 52 años, que no estaban usando hormonas exógenas.

Se desarrollaron líneas celulares y genotipos en 1.757 participantes. Genes del metabolismo de las hormonas sexuales esteroideas se evaluaron para genotipo y frecuencia de acuerdo a la raza/etnicidad. Un total de seis genes (27 polimorfismos simples de nucleótidos, SNPs) se relacionaron con varios resultados de salud incluyendo lípidos y diabetes mellitas (DM), entre otros. Los siguientes dos reportes se relacionan con hallazgos de asociaciones genéticas con metabolismo de lípidos y carbohidratos:

Sex steroid hormone polymorphisms, high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein A-1 from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Am J Med 2006; 119(Suppl 1): S61-S68

SOWERS MR, SYMONS JP, JANNAUSCH ML, CHU J, KARDIA SR.

Esta porción del estudio SWAN encontró que hay una fuerte asociación entre los genes relacionados con la biosíntesis de hormonas sexuales esteroideas y el metabolismo con sensibilidad a la insulina, el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina por medición del modelo homeostático, y la DM que varió por raza y etnicidad,

Genética. El DNA se extrajo de 1.538 mujeres en el SWAN, de la cuales se obtuvo glicemia en ayunas, estatus de M y clasificación del síndrome metabólico. El estudio evaluó asociaciones entre estos tres desórdenes del metabolismo de los carbohidratos y variante SNP de los genes que intervienen en la síntesis de hormonas sexuales esteroideas en mujeres de cuatro grupos étnicos/ raciales descritos anteriormente.

Nivel de Evidencia: II-2

Aunque algunas asociaciones pueden existir entre variantes genéticas de SNP en receptores de estrógenos, estas asociaciones no son consistentes entre los grupos étnicos y raciales, y los que existen no incluyen de manera consistente lipoproteínas de alta densidad (HDL) y su primaria apolipoproteína, ApoA-1. El propósito de este estudio fue relacionar las variantes SNP en los genes de receptores de estrógenos RE α y RE β a HDL colesterol y Lipoproteína ApoA-1 en mujeres de cuatro grupos étnicos/raciales que estaban en la premenopausia o perimenopausia.

Las participantes fueron 1.520 de las mujeres que participaron en el estudio SWAN Genetics, las cuales habían colectado muestras de sangre para análisis de lípidos y hormonas y se habían extraído DNA para genotipo.

Cada participante tenía útero y ovarios intactos, y no estaba tomando hormonas exógenas. El estudio pensó medir si las variaciones en polimorfismos de genes de estrógenos estaban asociadas a niveles de colesterol HDL y ApoA-1 circulantes y si esas asociaciones estaban alteradas por los niveles de estradiol circulantes.

La asociación genética con HDL colesterol y ApoA-1 varió considerablemente en los cuatro grupos étnico/raciales (afroamericanas, caucaso-americanas, chinas y japonesas). Se examinaron un total de siete SNPs de genes de RE α y RE β (ESR1 y ESR2). Los valores promedio de HDL para mujeres en premenopausia y perimenopausia fueron de 1.47 mmol/L y 1.51 g/L, respectivamente.

El estudio encontró algunas asociaciones con genotipos ESR1 y ESR2 y niveles de HDL y su precursor, ApoA-1. Sin embargo, la causalidad de estos genes en el papel de los resultados cardiovasculares no se puede establecer porque no hubo asociaciones consistentes con los grupos étnicos/raciales, ni hubo una asociación consistente con los niveles de HDL colesterol ni ApoA-1 y aun en los grupos de mujeres afro-americanas y caucaso-americanas que tenían poder para detectar diferencias importantes que podrían haber sido adecuadas, hubo solo una significancia estadística marginal.

Se piensa que las mutaciones de los receptores estrogénicos afectan los niveles de colesterol HDL y ApoA-1 a través de cambios en el metabolismo

del estradiol. Las hormonas sexuales esteroideas median la actividad biológica a través de receptores estrogénicos y pueden modular los riesgos de enfermedad cardiovascular a través de su impacto en los lípidos. Sin embargo, estos hallazgos proveen evidencia limitada de asociaciones genéticas con los lípidos que puedan explicar los efectos cardiovasculares de la premenopausia.

The association of genetic polymorphisms in sex hormone biosynthesis and action with insulin sensitivity and diabetes mellitus in midlife women. Am J Med 2006; 119 (Suppl 1): S69-S78.

LO JC, ZHAO X, SCUTERI A, BROCKWELL S, SOWERS MR.

Nivel de Evidencia: II-2

Hay dos fuertes asociaciones entre genes involucrados en biosíntesis y metabolismo de hormonas esteroideas y con sensibilidad a la insulina, síndrome metabólico, resistencia a la insulina por el método homeostático, y DM que varía de acuerdo a la raza y etnicidad, fue lo que encontró esta porción del estudio SWAN Genetics. DNA extraído de 1.538 mujeres en el SWAN, y se les determinó glicemia en ayunas, y estatus de DM y clasificación de síndrome metabólico. El estudio evaluó las asociaciones entre esos tres desórdenes de carbohidratos y variantes de SNPs de los genes que dan inicio a la síntesis de hormonas esteroideas en cuatro grupos étnicos/raciales descritos antes.

Se examinaron las SNPs (polimorfismos de nucleótidos simples) de los genes que codifican aromatasa (CYP19), 17 β hidroxisteroide, dehidrogenasa (17HSD) tipo I y receptores estrogénicos α (SR1) y β (SR2).

El síndrome metabólico se encontró en el 20% de las mujeres chinas, 22% de las japonesas, 28% de las caucaso-americanas y 43% en las afroamericanas. La DM se encontró en el 3% de las mujeres chinas, 4% en las japonesas, 7% en las caucaso-americanas y 19% en las mujeres afroamericanas. Los SNPs en el gen CYP19 se asociaron con la sensibilidad a la insulina y DM en los grupos étnico/raciales afro-americanos, caucaso-americanas, y japonesas. SNPs del ESR1 se asoció con sensibilidad a la insulina en las japonesas y las chinas; SNPs del ESR2 se asoció con el síndrome metabólico en las japonesas y chinas también. SNPs en el gen de la 17HSD se relacionó fuerte-

mente con DM en las caucaso-americanas y las afro-americanas. La asociación de mujeres caucaso-americanas no ha sido reportada previamente.

Este estudio demostró que parece que la composición genética ejerce un profundo efecto en el metabolismo de los carbohidratos

Comentario. Estos dos estudios son muy interesantes y en ellos nunca hubiera pensado la medicina tradicional. Ambos sugieren la importancia de los efectos de las variaciones genéticas sobre la respuesta de los sujetos al tratamiento a un resultado. Ambos artículos reportan estudios de genotipos de formación o acción de estrógenos en un grupo grande de mujeres normales del estudio SWAN.

Más de 1.500 mujeres participaron en cada uno de estos estudios genéticos. El primer estudio, realizado por Sowers y colaboradores, intentó establecer la relación entre varios polimorfismos simples de nucleótidos (SNPs) de los genes de receptores estrogénicos (REa y REb) y el perfil lipídico (HDL, LDL, o ApoA-1). Los diferentes grupos étnicos de mujeres tenían diferentes polimorfismos simples relacionados con HDL, LDL o ApoA-1 altos o bajos. Tales diferencias trasladan a niveles mayores o menores de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (ECV). La importancia clínica de estos hallazgos es que los riesgos para ECV en los diferentes grupos étnicos varían por la variación en los genes para el receptor de estrógenos. Dependiendo del polimorfismo, los receptores pueden resultar en más o menos actividad estrogénica en las personas. Por ejemplo, en una acción más baja (debido a un pobre receptor) para estrógeno podría resultar en un HDL más bajo (menos protector para esas mujeres en términos de ECV). Aunque todavía hay un largo camino por recorrer para probar este punto, podrían explicarse bien las diferencias entre la incidencia de ECV en diferentes grupos étnicos.

El segundo artículo, elaborado por Lo y colaboradores, mira el efecto de las variaciones en los genes del control de formación de estrógenos (el gen de CYP19 y el gen de 17HSD) o de actividad estrogénica (genes para los receptores de estrógenos). El polimorfismo para los genes para CYP (o 17HSD) resultaría en los individuos con niveles de estradiol más bajos. El polimorfismo de los

receptores de estradiol (ya sea α o β) resultaría en menos efecto de estradiol en relación con la normal producción de estradiol. Son clínicamente muy importantes, como lo dicen los artículos, ya que la incidencia del síndrome metabólico en mujeres afro-americanas en este grupo de edad (40-55) es de 43% con 19% con DM.

De las mujeres caucaso-americanas, 28% tenían síndrome metabólico con 7% de prevalencia de DM.

En las mujeres afro-americanas y las caucaso-americanas, los polimorfismos del gen 17HSD (requerido para convertir estrona a estradiol) se asociaron con DM, pero no en las mujeres asiáticas. Entre las mujeres asiáticas, el síndrome metabólico se vio en 20% y DM en 3%

Polimorfismos diferentes del gen ESR2 (el cual controla la formación de receptor RE β) se asociaron con mayor riesgo de tener síndrome metabólico en las mujeres asiáticas, pero no en los otros grupos étnicos. Un polimorfismo específico CYP10 con aumento en la conversión de testosterona a estradiol, se encontró asociado con mejor sensibilidad a la insulina en el grupo de mujeres afroamericanas. Menor actividad de aromatasas había sido mostrada previamente, lo que resultó en resistencia a la insulina (un riesgo de base para el desarrollo de DM).

Algunas de esas diferencias pueden ser importantes solo en mujeres posmenopáusicas donde las enzimas involucradas en la formación de estradiol de otros precursores resultara en cambios sustanciales en la formación de estradiol en oposición a las mujeres premenopáusicas donde la producción ovárica de estradiol puede sobrepasar cualquiera de esos cambios.

Así, las variaciones de genes en la formación de estradiol o de receptores de estrógenos pueden alterar el desarrollo de enfermedades significantes. Estas variaciones pueden explicar algunas de las diferencias en el resultado de ensayos clínicos hechos en diferentes grupos étnicos.

Ruth Freeman, MD
Professor of Medicine
Professor of Obstetrics and Gynecology
Albert Einstein College of Medicine
New York, NY

Un parche de testosterona aumenta el deseo sexual en mujeres con desorden de deseo sexual hipoactivo

Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. Menopause 2006; 13: 770-779.

SHIFREN JL, DAVIS SR, MOREAU M, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

La testosterona liberada de un parche transdérmico aumenta significativamente el deseo y la satisfacción sexual en mujeres con menopausia natural con desorden de deseo sexual hipoactivo (HSDD) y que están tomando terapia hormonal. Este estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, y controlado con placebo, con un grupo paralelo, se realizó en 549 mujeres con menopausia natural con síndrome HSDD y que estaban recibiendo estrógenos con o sin progestinas. Ellas se randomizaron a recibir parches de testosterona (300 ug/día) o placebo en parches, dos veces por semana, por un total de 24 semanas. El estudio evaluó la eficiencia y seguridad de los parches de testosterona. Definiendo la eficacia primaria como un cambio en la línea de base en la frecuencia de la satisfacción total de la actividad sexual en las cuatro semanas del estudio.

Las mujeres estaban entre 40 y 70 años de edad, y fueron reclutadas en Estados Unidos, Canadá y Australia entre junio del 2002 y octubre del 2003.

Las mismas participantes consideraron tener pocas actividades sexuales satisfactorias, bajo deseo sexual, y estrés acerca de su falta de deseo.

También tenían por lo menos un horario. Los niveles de hormona folículo estimulante (FSH) tenían que ser mayores de 30 UI/L t para entrar al estudio.

Debido a los estrógenos aumentan los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y suprimen la secreción de hormona luteinizante (LH), lo cual disminuye la disponibilidad de testosterona y la síntesis de andrógenos ováricos; la mujeres fueron incluidas para un análisis primario cuando tenían niveles menores o iguales a 160 nmol/L. Un total de 483 mujeres cumplieron todos los criterios y fueron incluidas para el análisis.

Las mujeres completaron el Sexual Activity Logs semanalmente, y el cuestionario de la escala para el Profile of Female Sexual Function (PFSF) and Personal Distress Scale (PDS) al ingreso y a las semanas 4, 8, 12 y 24 para medir la frecuencia sexual, la función y los sentimientos de distress. Luego las mujeres regresan a los centros cada cuatro semanas para medicación de seguridad.

La testosterona aumenta el número de episodios totalmente satisfactorios en un mayor grado que el placebo; testosterona frente a placebo: 2.1 ± 0.28 (+78%) frente a 0.5 ± 0.23 (+19%) episodios por cuatro semanas; $p < 0.0001$. Un aumento comparable se vio en la población por intento de tratar (testosterona frente a placebo: 1.92 ± 0.26 (+73%) frente a 0.5 ± 0.21 (+19%) episodios en cuatro semanas; $p < 0.0001$). Este grupo incluyó todas las mujeres que fueron randomizadas y que se aplicaron por lo menos un parche de testosterona. El uso a corto plazo del parche fue bien tolerado y aumentó significativamente el deseo y la actividad sexual y disminuyó el estrés.

Los autores concluyen que ese es el primer estudio grande controlado de terapia de testosterona en el HSDD en mujeres con menopausia natural tomando estrógenos o terapia combinada

Comentario. El HSDD se presume que puede ser multifactorial, dejándonos las sensibilidades diagnósticas abiertas a todos los tratamientos y contextos. Además, la terapia hormonal local y la sistémica (estrógenos solos o estrógenos con progestágenos) pueden estar absoluta o relativamente contraindicadas en algunas mujeres. Este reporte es el primer estudio clínico con una población de estudio grande de aproximadamente 500 mujeres y una duración de 24 semanas que evalúa solo mujeres con menopausia natural. Múltiples pequeños estudios de corta duración se enfocaron principalmente en mujeres con menopausia quirúrgica o en una población mezclada de meno-

pausia natural y quirúrgica (ver la posición de la NAMS sobre testosterona)¹. Como los dos reportes previos de estudios clínicos fase III sobre parches de testosterona en mujeres con menopausia quirúrgica^{2,3}, este estudio utilizó la frecuencia de satisfacción de eventos sexuales, el PFSF y el PDS como objetivos de eficacia.

Los resultados altamente significantes reportados aquí son remarcablemente similares en ambas direcciones y la magnitud de esos estudios previos de parches de testosterona en mujeres con menopausia quirúrgica, terminando la especulación de que solamente mujeres con deficiencia profunda de andrógenos (como sucede en la menopausia quirúrgica) se podrían beneficiar de la terapia de testosterona.

Además, el tratamiento con testosterona aumenta significativamente el deseo sexual, la excitación, el orgasmo, el placer, la respuesta y la auto-imagen, mientras se disminuye la preocupación sexual.

Este estudio tomado junto con los otros²⁻⁵, donde se utiliza este sistema de liberación no oral, podría proveer posterior reforzamiento a los clínicos y reguladores similares a la terapia con testosterona para mujeres posmenopáusicas con HSDD –cuando se da en dosis fisiológicas para mujeres posmenopáusicas junto con terapia estrogénica concomitante– no está asociada con un aumento significativo de eventos cardiovasculares y cáncer de mama, ni hay un aumento significativo en los efectos secundarios relacionados con los andrógenos (p. ej., hirsutismo, acné, alopecia, etc.).

Mientras tales productos estén disponibles, el clínico se verá reforzado a creer en los productos disponibles que no están aprobados para la HSDD

(p. ej., Estratest, Estratest HS), productos compuestos con su variabilidad inherente y falta de pruebas de seguridad y eficacia, o dosis más bajas de productos de testosterona aprobados para hombres con su potencial abuso y de efectos secundarios de sobredosis.

James A. Simon, MD, CCD
Clinical Professor
George Washington University
Washington, D C
NAMS Menopause Practitioner

Referencias

1. The North American Menopause Society. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society *Menopause* 2005; 12: 496-511.
2. Buster J, Kingsberg S, Aguirre O, et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 944-952
3. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5226-5233.
4. Davis SR, van der Mooren MJ, van Lunsen RH, et al. Efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo controlled trial. *Menopause* 2006; 13: 386-397.
5. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, et al. Transdermal treatment in women with impaired sexual function or oophorectomy. *N Engl J Med* 2000; 343: 682-688.

La terapia hormonal aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular, particularmente TIA

Hormone therapy and cerebrovascular events: a population-based nested case-control study. Menopause 2006; 13: 730-735.

ARANA A, VARAS C, GONZÁLEZ-PÉREZ A, GUTIÉRREZ L, BJERRUM L, GARCÍA RODRÍGUEZ LA.

Nivel de Evidencia: II-2

La terapia hormonal (TH) está asociada con un pequeño aumento de eventos cerebrovasculares, particularmente ataque isquémico transitorio (TIA), encontró este grupo de datos de análisis de casos-controles en 158.031 mujeres entre 50 y 69 años, en el Reino Unido. El objetivo fue la ocurrencia de un primer evento cerebrovascular incluyendo ACV isquémico, ACV hemorrágico o TIA; la ocurrencia de cualquier criterio de exclusión (enfermedad cardiovascular, neoplasma, coagulopatías, vasculitis, enfermedad relacionada con el alcohol); alcanzando 70 años de edad; muerte; o término del período del estudio, cualquier cosa que ocurra primero.

Las mujeres se identificaron a través del registro en la base de datos del General Practice Research Database mantenido por el Boston Collaborative Drug Surveillance Project entre enero de 1991 y diciembre de 1997. Más de 1.500 médicos generales usaron la base de datos para registrar la información médica de sus pacientes de una manera estandarizada. Las mujeres se clasificaron como tomando estrógenos con o sin oposición; por dosis y rutas de administración: uso actual, reciente o pasado; y por duración de uso.

De las 158.031 mujeres seguidas, se encontraron 920 ACVs ó TIAs incluyendo 536 TIAs, 259 ACVs isquémicos y 125 ACVs hemorrágicos.

Comparados con los controles (nunca usuarias), los RR para TIA, ACV isquémico, y ACV hemorrágico entre las mujeres, fueron 1.48 (IC 95%, 1.17-1.87), 1.12 (IC 95% 0.78-1.59), y 1.21 (IC 95% 0.76-1.93), respectivamente.

Los eventos cerebrovasculares fueron positivamente asociados a cigarrillo, diabetes, hipertensión, obesidad y comorbilidad. Después de controlar para estos factores de confusión, una mujer sana que usaba TH tenía un aumento del

34% de riesgo de eventos cerebrovasculares. Los TIAs representaron la mitad de los casos, mientras el riesgo para ACV fue incrementado modestamente y no estadísticamente significativo. El riesgo de TIA fue el mayor (1.96) para mujeres que usaban dosis altas de 1.25 mg o más de estrógenos orales o 100 ug de estradiol transdérmico (IC 95%, 1.34-2.87). El riesgo fue comparable con el encontrado en los estudios Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study, the Women's Health Initiative (WHI), y en seguimiento extendido del estudio of the Nurses' Health Study.

Comentario. Mientras tengamos datos acerca de riesgos de ACV con terapia de estrógenos más progestágenos (TEP) en los ensayos clínicos, son muy útiles los datos observacionales periódicos que corroboran los datos de los ensayos clínicos. Ambos tipos de información tienen utilidad para tomar decisiones clínicas adecuadas. Datos periódicos de ensayos clínicos, no importa lo bien hechos que estén (válidos internamente), tienen el problema de que sus resultados pueden o no generalizarse (externamente válidos), debido a lo estrecho de los criterios de inclusión y porque las mujeres que son voluntarias en un estudio clínico son, por definición, diferentes a las no voluntarias. La fortaleza de este estudio clínico incluye:

- Diseño del estudio-población de cohorte usando metodología de casos-controles (grupo).
- Análisis de los datos caracterizando experiencias de mujeres entre 50 y 69 años que buscan cuidado a través de médicos de cuidado primario en el RU.
- Búsqueda del efecto dosis-respuesta.
- Experiencia desde 1991-1997, antes de que se conocieran los resultados del WHI.
- Un número grande evaluado.

- Otros datos de factor de riesgo son consistentes en la literatura anterior.
- Excelente descripción de la selección de las cohortes.
- Récord de farmacia disponibles.

El artículo fue analizado bien; el potencial para los sesgos de prescripción y/o selección fue cuidadosamente manejado y discutido. Esto agrega a nuestros conocimientos que los hallazgos acerca del inconveniente de uso de TEP son generalizables. Los datos no nos permiten diferenciar los efectos de los estrógenos solos (TE) frente a TEP. Ambas ramas tienen un punto estimado similar (1.36 frente a 1.34, aún no significativo). Los RR multivariantes fueron significantes para el actual o reciente “uso de TH” frente al uso pasado.

Un cuadro consistente está emergiendo. La TEP está asociada con un aumento de riesgo de ACV en una población base. Esto es especialmente cierto para los TIAs, como se mostró aquí y para los ACV trombóticos. Es difícil sacar conclusiones acerca de las rutas no orales por el

número relativamente bajo de mujeres que lo usan. En la consejería a nuestras pacientes que requieren TE/TEP, debemos alertarlas acerca de que, hasta donde sabemos, hay un aumento del riesgo de ACV o de su precursor de ASCV cuando se usa TE/TEP, particularmente en dosis altas. También podemos informar que el riesgo dado a una persona es bastante bajo, pero es real. Debemos explicar que la recomendación actual de TH es la dosis más baja y la más corta duración. Por supuesto, muchos factores contribuyen a la escogencia del riesgo-beneficio. Somos afortunados de tener datos mejores y más consistentes para ayudar a nuestros pacientes a hacer una decisión informada cuando esas terapias se necesitan.

Robert A. Wild, MD, PhD, MPH
 Professor of Reproductive Endocrinology
 Adjunct Professor of Epidemiology and Biostatistics
 Adjunct Professor of Medicine (Cardiology)
 Oklahoma University Health Sciences Center
 Oklahoma City, OK

Las mujeres con diabetes tipo 2 tienen un riesgo aumentado de fracturas

Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3404-3410.

BONDS DE, LARSON JC, SCHWARTZ AV, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-3

Mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus (DM) tipo 2 tienen un aumento del riesgo de fractura, encontró el estudio The Women's Health Initiative (WHI), Observational Study, un estudio prospectivo de cohorte que reclutó un grupo de mujeres posmenopáusicas racialmente diversas (n 93.676) recogiendo datos de factores de riesgo de fracturas, y siguiéndolas para caídas y fracturas. El estudio determinó si los riesgos variaban por sitio de fractura, etnicidad y densidad mineral ósea de base (DMO). El objetivo principal medido fueron todas las fracturas y fracturas en sitios específicos: cadera/pelvis/pierna superior; pierna inferior/rodilla/tobillo; dedo; brazo superior/hombro/codo; brazo inferior/mano y columna/cóccix.

La cohorte incluyó 5.285 mujeres con DM y 88.120 sin DM. Las participantes se reclutaron en 40 centros de los Estados Unidos entre octubre de 1993 y diciembre de 1998. La edad al tamizaje fue de 64.9 ± 7 para mujeres con DM y 63.5 ± 7.4 para mujeres sin la enfermedad. Las mujeres completaron un cuestionario anual sobre fracturas y localización de ellas. La DMO fue medida en un subgrupo de 6.384 mujeres. Se usaron los modelos proporcionales de Cox para identificar la relación entre DM y fractura. Para cada resultado de fractura, los modelos fueron ajustados para edad, estatura y peso, etnicidad, uso de alcohol, cigarrillo, uso de hormonas, actividad física, ingesta de calcio/vitamina D, problemas visuales, historia de fracturas u osteoporosis y uso de bisfosfonatos, esteroides, modulador selectivo de estrógenos, insulina u hormona tiroidea.

Las mujeres con DM fueron más pequeñas, pesadas, y para aquellas que tenían medidas de DMO, tenían una DMO mayor en columna y cadera. Las mujeres con DM tenían un 20% (RR, 1.2; IC 95%, 1.11-1.30) de aumento de riesgo de fractura durante los siete años de seguimiento.

Hubo un riesgo mayor en mujeres negras con DM comparadas con blancas no-hispanas, con DM (RR, 1.33; IC 95%, 1.00-1.75).

Cuando se compararon las fracturas por región, las mujeres con DM tuvieron un aumento significativo del riesgo de fracturas de cadera/pelvis/pierna superior; dedo; y columna/coxis (RR, 1.46; IC 95%, 1.17-1.83) y un aumento del 30% del riesgo de fractura del dedo o columna. También hay un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de fracturas de pierna inferior/rodilla/tobillo y brazo superior/hombro/codo.

Las mujeres con DM reportaron una frecuencia mayor de caídas y dificultades para ver. Después de ajustar estas variables, sin embargo, su riesgo para fracturas todavía estaba incrementado. En el subgrupo de mujeres con DM que tenían test de DMO, hubo un aumento similar del riesgo de fractura. Estas mujeres con DM tenían mayor DMO, lo cual usualmente se acompaña de menor riesgo de fractura. Así pues, el riesgo no parece ser debido al aumento de riesgo de osteoporosis. El aumento del riesgo de fractura en las mujeres con DM puede ser debido a la disminución de la resistencia ósea —especulan los autores—, pero los mecanismos por lo cual sucede no son claros.

Comentario. Los hallazgos de un aumento significativo en el riesgo de fractura de las mujeres posmenopáusicas con DM en el estudio observacional del WHI confirman los hallazgos de otros estudios observacionales recientes.

El estudio, Study of Osteoporotic Fractures (SOF) documentó un 30% de aumento del riesgo de fracturas no vertebrales atribuido a DM en mujeres no negras mayores de 65 años de edad, mientras las mujeres negras y blancas y hombres en la séptima década de la vida en el estudio Health, Aging, and Body Composition Study (Health ABC) tenían un aumento del 64% en el riesgo de fracturas en todos los sitios, atribuible a la DM.

Mientras las fracturas en el WHI, diferente a los otros dos estudios, no fueron verificadas radiográficamente y la DMO solo fue determinada en pequeños subgrupos de participantes, los hallazgos comunes de un aumento del riesgo de fracturas

a pesar de una DMO basalmente alta en mujeres con DM generan una pregunta importante aún no contestada: ¿Cuál es la etiología del aumento del riesgo de fractura atribuible a la DM en esta población? El WHI y el SOF revisan la importante y obvia pregunta acerca del papel del aumento de las caídas en la población con DM y llegan a la misma conclusión; esto no explica el aumento del riesgo de fractura. Por lo tanto, nosotros dejamos de lado esta hipótesis no comprobada.

La pobre calidad del hueso, mejor que la cantidad medida por la densitometría, permanece como un culpable potencial. El hallazgo de un volumen más bajo en la columna en hombres y mujeres con DM en el estudio Helth ABC Study sugiere que características estructurales adicionales del hueso pueden también contribuir al aumento del riesgo de fractura en esta población. Un reporte de Schwartz y colaboradores, que apareció en el mismo número del JCEM de este artículo del WHI, documenta un aumento de la tasa de pérdida ósea en pacientes con DM que

usan tiazolidenedionas; el artículo puntualiza el papel de las morbilidades y causas secundarias en la contribución del riesgo de fracturas con DM, como también la posibilidad de cambios dinámicos en el hueso no captados por las medidas basales de DMO que pueden contribuir a fracturas por fragilidad en esta población.

Este estudio observacional resulta demostrando claramente la necesidad de investigación adicional para clarificar el mecanismo de aumento de fracturas en este creciente segmento de la población, para que las intervenciones de tratamiento puedan ser desarrolladas y probadas racionalmente.

Janet L. Funk, MD
Associate Professor Department of Medicine
University of Arizona, Tucson, AZ

James R. Sowers, MD
Professor of Medicine and Physiology
Director Diabetes Research Center
Arizona Health Sciences - Tucson, AZ

MENOPAUSIA AL DÍA

Del Womens's Health Study: muy altos niveles de lipoproteína (a) en algunas mujeres aumentan el riesgo cardiovascular

SUK DANIK J, RIFAI N, BURING JE, RIDKER PM

Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women.

JAMA 2006; 296:1 363-1370

Nivel de Evidencia: II-2

Este estudio grande de cohorte prospectivo, inicialmente de mujeres sanas, encontró que niveles extremadamente altos de lipoproteína (a) o Lp(a) están asociados con aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), especialmente en mujeres que también tienen altos niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL-c).

El estudio de cohorte se derivó del Women's Health Study e incluyó 27.791 mujeres de 45 años o más quienes se recolectaron entre noviembre de 1992 y julio de 1995 y se siguieron por diez años. Notando que el disparo de los resultados puede ser debido a la pobre correlación de los niveles de Lp(a) obtenidos en diferentes ensayos,

este estudio usó un ensayo actualizado que mide los niveles independientes de la medida de la forma de apolipoproteína (a) y kringle IV repetida dos veces. El estudio evaluó la asociación de los valores basales de Lp(a) con la incidencia de futuros eventos cardiovasculares.

El principal resultado medido fueron los riesgos de peligro (RR) para el primer evento cardiovascular (CV) mayor, principalmente infarto de miocardio IM no fatal, evento cerebrovascular no fatal, revascularización coronaria o muerte CV.

El estudio también determinó si la Lp(a) interactúa con LDL-c para afectar los eventos CV. La población se dividió en quintiles de niveles de Lp(a) y medida de RR en modelos proporcionales

de Cox. Los RR se ajustaron para edad, presión sanguínea, diabetes, estado de fumador, índice de masa corporal, estatus actual de terapia hormonal, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad, niveles de proteína C reactiva y randomización de los grupos de tratamiento. La cohorte también se dividió en grupos de niveles de lipoproteína por encima o por debajo del percentil 90 (65.5 mg/dL) como también LDL-c por encima o por debajo de los niveles medios (8124.4 mg/dL).

Un total de 899 mujeres desarrollaron eventos CV en el primer trimestre: 232 IMs no fatales, 244 eventos cerebrovasculares isquémicos no fatales, 560 revascularizaciones coronarias, y 142 muertes CV. En todas, 26% de las mujeres tenían niveles de Lp(a) de 30 mg/dL o más –el nivel que usualmente lleva a aumentar el riesgo.

Las mujeres en el quintil más alto de Lipo(a) (>44.0 mg/dL) fueron 1.74 veces más propensas (IC, 1.21-1.79) a desarrollar eventos que las mujeres en el quintil más bajo (>3.4 mg/dL), pero la asociación fue casi enteramente en el quintil superior, sugiriendo un efecto umbral.

Las mujeres en el quintil tope tenían un RR 1.35 veces más (IC 95%, 1.07-1.71) para eventos coronarios cardíacos y un RR 1.87 veces mayor (IC 95%, 1.29-2.71) para ACV isquémico comparadas con mujeres en el quintil más bajo. Los RR ajustados en mujeres con niveles de Lp(a) mayores que el percentil 90 fueron de 1.66 ($p<0.001$); percentil 95, 1.87 ($p<0.001$); y percentil 99, 1.99 ($p<0.001$).

Adicionalmente la tasa más alta de ECV ocurrió en mujeres con niveles de apolipoproteína (a) por encima del percentil 90 junto con niveles de LDL-C o por encima de la media. Para estas mujeres, los RR ajustados asociados con Lp(a) excediendo el percentil 90 fueron 1.81 (IC 95%, 1.48-2.23); percentil 95, 1.93 (IC 95%, 1.51-2.48) y percentil 99, 1.93 (IC 95%, 1.21-3.05).

Casi no hubo gradiente de riesgo en mujeres con más bajos niveles de Lp(a), lo cual se dio para la mayoría de las mujeres; de aquí que los datos no apoyen un tamizaje generalizado para Lp(a).

Sin embargo, la determinación de esos niveles debe reservarse para individuos con perfiles de alto riesgo.

Comentario. Lp(a) está muy relacionada con LDL-C y se ha mostrado variablemente como una herramienta promisoría para la identificación de

pacientes en alto riesgo de eventos CV. Este estudio representa una gran cohorte de mujeres sanas en quienes se practicaron medidas uniformes de Lp(a) y el seguimiento fue extendido a 10 años. A pesar del hecho de que existe la evidencia retrospectiva de que la Lp(a) está asociada con eventos CV, estudios prospectivos no confirman una asociación directa entre niveles elevados de Lp(a) y riesgo elevado de ECV. De aquí, el complejo grupo de asociaciones de quintiles entre niveles de LDL-c y Lp(a) usado para estratificar el riesgo de los grupos de Lp(a). Usando estos complicados grupos de quintiles las mujeres en un riesgo aumentado pueden ser identificadas más confiablemente, de tener casi dos veces más eventos CV.

Desafortunadamente, justo conociendo que una mujer puede tener dos veces más riesgo de eventos CV, no provee una oportunidad terapéutica. Aunque la terapia con estatinas y aféresis de LDL pueden causar reducción de Lp(a) cuando se tiene en cuenta la reducción de LDL.

Las terapias dirigidas a la reducción de LDL que, por otra parte, presentan reducciones demostradas de eventos CV permanecen como las terapias principales hipolipemiantes.

Niveles bajos o normales de niveles de Lp(a) son los niveles predominantemente encontrados en las mujeres, y por eso, como los autores lo dicen, Lp(a) no debe ser parte del panel rutinario de tamizaje del colesterol. La Lp(a) se debe reservar para algunos como una herramienta para lograr metas de bajos niveles de LDL en pacientes a alto riesgo o con niveles de LDL en el límite. En la práctica, sin embargo, dado lo impredecible de los niveles de Lp(a) en estos pacientes y la tendencia de disminuir o hacer bajar los niveles de LDL en pacientes de alto riesgo, debe hacerse un caso fuerte para tratamiento más agresivo de LDL las metas más bajas en cualquier paciente que está en alto riesgo o quienes ya sufren de eventos CVs, a pesar de niveles de LDL normales o en el límite independientemente de los niveles de Lp(a).

Anita M. Kelsey, MD, FACC
Assistant Clinical Professor of Medicine
University of Connecticut
Director, Echocardiography
Director, Women's Heart Program
Saint Francis Hospital and Medical Center
Hartford, CT

Este estudio recomienda 60 días de amenorrea para definir el inicio de la parte final de la transición menopáusica

Evaluation of four proposed bleeding criteria for the onset of late menopausal transition. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3432-3438.

HARLOW SD, CAIN K, CRAWFORD S, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-3

El criterio de sangrado para el inicio de la parte tardía de la transición menopáusica de acuerdo a los hallazgos de este estudio fue de 60 días de amenorrea. El criterio actual es de 90 días o más de amenorrea. El Stages of Reproductive Aging Workshop del 2001 propuso un criterio alternativo basado en el acortamiento de los periodos de amenorrea. Este estudio evaluó estas recomendaciones para dar una guía acerca de los criterios que podrían ser óptimos para usarlos en la clínica y en la investigación.

Tres criterios de sangrado fueron comparados con el criterio de 90 días de amenorrea. El resultado principal evaluado fue la frecuencia de una edad promedio de ocurrencia y el tiempo desde la ocurrencia al final del período menstrual para los cuatro criterios: un segmento de irregularidades, un décimo de segmento de períodos seguidos en un rango mayor de 42 días, 60 y 90 días de amenorrea.

Los investigadores de los cuatro estudios formaron el grupo colaborativo ReSTAGE para evaluar las recomendaciones usando datos de un calendario menstrual de sus estudios TREMIN, Melbourne Women's Midlife Health Project (MWMHP), Seattle Midlife Women's Health Study (SMWHS), y el Study of Women's Health cross the Nation (SWAN). Cada cohorte usó un calendario para que las mujeres registraran sus sangrados menstruales.

El estudio incluyó 735 TREMIN, 216 MWMHP, 279 SMWHS, y 2.270 SWAN. Mujeres de edades entre 35 y 57 años quienes proveyeron datos de al menos 10 ciclos menstruales.

Entre las mujeres que fueron observadas hasta el final de sus períodos menstruales, un segmento de irregularidades, un décimo segmento de perío-

dos seguidos en un rango mayor de 42 días, y un segmento de al menos 60 días identificaron un tiempo similar en la vida reproductiva de las mujeres. Ello ocurrió en mayor proporción en mujeres con un marcador de 90 días, pero ocurrió uno a dos años antes.

Mientras todos los tres criterios ocurrieron en una mayor proporción en mujeres que el criterio de 90 días, el criterio de 60 días es calculado más fácil por las mujeres, los médicos y los investigadores.

Estos hallazgos apoyan la adopción del criterio de 60 días para el inicio de la última fase de la transición menopáusica. La adopción de una definición estandarizada podría mejorar la comparabilidad entre los estudios y ayudar a distinguir los efectos de los ovarios frente al envejecimiento sobre la salud.

Comentario. La colaboración ReSTAGE es un esfuerzo para dar guías al clínico sobre cómo predecir mejor el último período de la transición menopáusica registrando los ciclos menstruales. Esto también podría definir para el investigador los tipos de patrones que pueden indicar a los pacientes qué podría ser estudiado para la dinámica hormonal lo más cerca posible a la proximidad de la menopausia (confirmada después de un año de amenorrea). Esto podría demarcar una fase fisiológica diferente en la vida reproductiva de la mujer. En el pasado se sugirió un período de 90 días, pero este reporte define 60 días de amenorrea como un buen predictor del inicio del final de la menstruación.

El ReSTAGE incluyó datos de ciclos menstruales acumulados de cuatro estudios grandes, lo que hace este análisis histórico de datos muy poderoso. Sin embargo, los datos fueron censados una vez el paciente comenzó terapia hormonal. Por lo tanto, las mujeres más sintomáticas quienes empezaron terapia hormonal durante este análisis, no fueron estudiadas.

Puesto que esta parte tardía de la transición de la menopausia es muy sintomática en muchas mujeres, estos datos pueden ser importantes de analizar puesto que la marca de 60 días no definiría este período tardío de transición en tales mujeres.

También es importante analizar otras comparaciones como hábitos de fumar, ejercicio e índice de masa corporal. Este factor de estilo de vida y el uso de terapia hormonal en mujeres sintomáticas puede hacer la diferencia en el patrón que se desarrolla en tales casos antes del último período menstrual. De hecho, estos subgrupos pueden invalidar el hallazgo de que 60 días de amenorrea son un buen predictor de amenorrea permanente.

Estamos yendo en una buena dirección y esperamos ser capaces de usar marcadores externos de longitud del ciclo menstrual para definir más apropiadamente el inicio de la etapa final de la transición menopáusica, puesto que conocer la edad cronológica no nos ayuda ni a los clínicos ni a los investigadores a predecir prospectivamente la menopausia.

Veronica Ravnika, MD
Chair of Ob-Gyn
South Shore Hospital
S. Weymouth, MA
NAMS Menopause Practitioner