

- 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-controles, 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.

Resultados en salud después de suspender TE

Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. JAMA 2011;305:1305-314.

LACROIX AZ, CHLEBOWSKI RT, MANSON JE, ET AL, FOR THE WHI INVESTIGATORS.

Nivel de evidencia: I

Resumen. ¿Qué resultados en la salud están asociados con terapia de estrógenos solos (TE con estrógenos equinos conjugados EEC) entre mujeres con histerectomía previa?

Después de un seguimiento de 10,7 años, 7.645 participantes sobrevivientes con histerectomía previa del estudio randomizado controlado Women's Health Initiative (WHI) fueron examinadas para enfermedad cardíaca coronaria (ECC) y cáncer invasivo de mama más índice global de otros riesgos y beneficios. Las tasas del evento en la fase post intervención fueron como sigue:

- Riesgo de ECC: 0,64% entre mujeres que tomaron TE comparado con 0,67% entre mujeres en el grupo placebo (RR. 0,97; IC 95%, 0,75-1,25).
- Riesgo de cáncer de mama: 0,26% en el grupo de TE frente a 0,34% en el grupo placebo (RR, 0,75; IC 95%, 0,51-1,09).
- Riesgo mortalidad total; 1,47 en el grupo TE frente a 1,48 en el grupo placebo (RR, 1,00; IC 95%, 0,84-1,18).

- Riesgo de ACV: 0,36% entre mujeres recibiendo TE comparada con 0,41% en el grupo placebo (RR, 0,89; IC 95%, 0,64-1,24).
- Riesgo de trombosis venosa profunda (TVP): 0,17% para grupo TE frente a 0,27% para el grupo placebo (RR, 0,63; IC 95% 0,41-0,98).
- Riesgo de fractura de cadera 0,36% en el grupo TE frente a 0,28% en el grupo placebo (RR, 1,27; IC 95%, 0,88-1,82).

Las conclusiones fueron que el uso de TE en las mujeres posmenopáusicas en un promedio de 5,9 años no se asoció a un aumento o disminución del riesgo de ECC, TVP, ACV, fractura de cadera, cáncer colorrectal o mortalidad total durante un seguimiento de 10,7 años. Sin embargo una disminución del riesgo de cáncer de mama fue consistente. También, las mujeres más jóvenes, comparadas con las más viejas, tenían más beneficios de salud.

Comentario. El hallazgo mayor de este informe más reciente del WHI fue que la TE asoció con una reducción significativa del 23%

del riesgo para cáncer invasivo de mama. Esta protección se observó durante las fases activas de tratamiento y después de que el tratamiento activo había finalizado. Además, muchos de los riesgos que ocurrieron durante la fase activa de tratamiento se atenuaron después de suspender la TE, incluyendo el aumento del riesgo de TEV y ACV. Desafortunadamente, algunos de los beneficios de la TE también se atenuaron después de la suspensión del tratamiento, incluyendo la protección contra la fractura de cadera.

Consecuente con los reportes recientes de estudios con cohortes grandes, incluyendo el California Teacher's Survey^{1,2} y el estudio sobre terapia hormonal y demencia del Kaiser-Permanente HMO³, este análisis del WHI encontró que el perfil de riesgo-beneficios de TE es sustancialmente más favorable para mujeres más jóvenes (mujeres en sus 50 o con menos de 10 años de menopausia) que para mujeres más viejas. Por ejemplo, en este reporte del WHI, el riesgo de ECV y todas las causas de mortalidad se redujeron sustancialmente cuando la TE se usó en mujeres en sus 50 y se elevaban cuando se usó en mujeres en sus 70.

Considerando en conjunto con otras evidencias, este nuevo reporte del WHI nos da un

robusto fortalecimiento de la seguridad de la TE. Podemos de manera segura decirles a mujeres jóvenes histerectomizadas con síntomas menopáusicos severos que la TE se asocia con un perfil favorable de riesgos-beneficios.

Andrew M. Kaunitz, MD
Professor and Associate Chairman
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Florida College of Medicine-
Jacksonville
Jacksonville, FL

Referencias

1. Stram DO, Liu Y, Henderson KD, et al. Age-specific effects of hormone therapy use on overall mortality and ischemic heart disease mortality among women in the California Teachers Study. *Menopause* 2011;18:253-261.
2. Allison MA, Manson JE. Age, hormone therapy use, coronary heart disease, and mortality [editorial]. *Menopause* 2011;18:243-245.
3. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: The critical window theory revisited. *Ann Neurol* 2011;69:163-169.

Progesterona y sueño

Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH, and melatonin secretion in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:E614-E623.

CAUFRIEZ A, LEPROULT R, L'HERMITE-BALERIAUX M, KERKHOF M, COPINSCHI G.

Nivel de evidencia: I

Resumen. Este estudio randomizado doble ciego, controlado, con placebo, investigó los efectos de tres semanas de uso de progesterona, sobre el sueño y el perfil hormonal en ocho mujeres posmenopáusicas sanas entre 48 y 74 años de edad, sin trastornos del sueño ni síntomas vasomotores y sin terapia hormonal ni ninguna otra medicación en el momento o dos meses antes.

Los sujetos usaron 300 mg de progesterona o placebo. El sueño se registró en un ológrafo durante las dos últimas noches del período, y se tomaron muestras de sangre cada 15 minutos en 24 horas. El promedio de duración del tiempo de despertarse después del inicio del sueño fue de 53% menor con tratamiento, la duración del sueño de ondas lentas fue de casi el 50% mayor, y la actividad total de ondas lentas (sugiriendo duración e intensidad de sueño profundo) fue casi 45% mayor con progesterona que sin placebo ($p \leq 0,05$).

La secreción nocturna de GH aumentó los niveles de TSH en la tarde y en la noche disminuyeron con progesterona ($p \leq 0,05$).

Los investigadores concluyeron que la progesterona no altera el sueño normal pero que lo restablece a lo normal cuando está alterado. Ella actuó como un regulador fisiológico en lugar de las usuales drogas hipnóticas que inhiben el sueño profundo.

La progesterona debería ser una nueva terapia para los trastornos del sueño, particularmente en personas mayores con sueño fragmentado y de mala calidad.

Comentario. Caufriez y col. hacen una adición importante a nuestro conocimiento de los

efectos de progesterona en el sueño y varias hormonas que son reguladas por o varían con el ciclo de sueño-despertarse. Los autores deben felicitarse por este estudio bien conducido y controlado: los períodos de sueño y despertarse fueron regularizados antes del estudio de laboratorio, se incluyeron dos noches de adaptación al laboratorio, el esquema de sueño en el laboratorio se fijó en ocho horas, y se emplearon métodos estandarizados de polítomografía. El orden de placebo y progesterona de las noches de estudio fue contrabalanceado y los efectos de la droga fueron medidos a niveles estables después de tres semanas de administración diaria. El tamaño de la muestra, que parece un poco pequeña debido a la extensa y controlada evaluación de laboratorio del sueño y hormonas, debe considerarse adecuado.

Para la interpretación de los resultados de laboratorio, es importante entender que las ocho mujeres menopáusicas de este estudio no tenían trastornos del sueño ni síntomas vasomotores. También, hubo un cuidadoso tamizaje para descartar muchos factores médicos, psiquiátricos y de uso de drogas que, se sabe, alteran el sueño. 300 mg de progesterona no tienen efecto en la noche sin inserción de catéter y muestras de sangre cada 15 minutos. En las noches con inserción de catéter y toma de muestras, el sueño fue bastante alterado, un efecto que ha sido reportado previamente. En esas noches de disrupción, la progesterona mejora el sueño reduciendo el tiempo de despertar después del inicio del sueño y aumentando el sueño de ondas lentas y la actividad de ondas lentas durante el sueño.

Dos consideraciones pueden hacerse acerca de estas interpretaciones. Primero, que la sesión de catéter que interrumpe el sueño es un

modelo adecuado del sueño de las mujeres posmenopáusicas con trastornos del sueño. La literatura es diversa en cuanto a el sueño (en particular, sueño de ondas lentas) se trastorna en las mujeres posmenopáusicas con trastornos frente a aquellas sin trastornos. Segundo, que los hipnóticos convencionales reducen el sueño de ondas lentas. Las benzodiazepinas suprimen el sueño de ondas lentas, pero las nuevas nobenzodiazepinas no lo hacen. Algunos estudios han mostrado aun que aumentan el sueño de ondas lentas; típicamente, el sueño de ondas

lentas es relativamente bajo en estos estudios. Como la mayoría de los estudios bien conducidos, los resultados de este puede generar muchas preguntas nuevas que requieren investigación posterior.

Timothy Roehrs, PhD
Director of Research at the Sleep Disorders and
Research Center
Henry Ford Hospital
Detroit, MI

Estrógenos y cáncer endometrial

Their precursors and metabolites in endometrial cancer patients: ssociation with risk and relationship to clinical characteristics. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:E330-E339.

AUDET-WALSH E, LEPINE J, GREGOIRE J, ET AL. PROFILING OF ENDOGENOUS ESTROGENS.

Nivel de evidencia: II-2

Resumen. El cáncer endometrial (CE) ocurre predominantemente después de la menopausia y está fuertemente relacionado con las hormonas esteroideas, particularmente estrógenos. Este estudio examinó la relación entre estas hormonas y características clínicas, analizando los niveles circulantes de 18 esteroides (incluyendo precursores adrenales, andrógenos, estrógenos y sus metabolitos glucuronados), usando métodos específicos y validados basados en espectro de masa en orden de comprar los niveles circulantes en mujeres posmenopáusicas con EC ($n = 126$) con los de mujeres posmenopáusicas sanas ($n = 110$) e investigar como esos niveles hormonales se relacionan con características clínicas.

En pacientes con CE, la mayoría de las hormonas estaban significativamente elevadas comparadas con controles sanas después del ajuste con potenciales factores de confusión. Los niveles de estrógenos estuvieron aumentados hasta tres veces en mujeres con cáncer tipo I que en mujeres sanas ($p < 0,05$), y esos niveles más altos están asociados con un aumento del riesgo de cáncer. Se encontraron altos niveles de estrógenos y sus metabolitos en cánceres endometriales tipo I de bajo grado y no invasivos. Los niveles de sulfato de estrona en pacientes con CE con recidivas fueron el doble de los niveles de pacientes CE sin recidiva ($p < 0,05$), y 4,5 veces de aquellas mujeres sanas ($p < 0,001$).

Los estrógenos pueden predecir las características clínicas, incluyendo el riesgo de recidivas.

Comentario. Durante la década de 1970, el radio inmunoensayo (RIA), el cual requiere pa-

sos de purificación (extracción y cromatografía), se desarrolló para una variedad de esteroides naturales y sintéticos y se usó posteriormente en incontables estudios que enriquecieron el campo de la endocrinología con nuevo conocimiento del papel fisiológico y patofisiológico de las hormonas esteroideas en varias aplicaciones (p. ej. ciclo menstrual, embarazo, endocrinología masculina). Además, esos ensayos fueron usados en estudios epidemiológicos, permitiendo entender mejor el papel de las hormonas esteroideas en la etiología de numerosas enfermedades (p. ej. cánceres hormonas dependientes de mama y próstata). Sin embargo, debido a la limitación de tiempo de los RIA convencionales, inmunoensayos directos que no tienen pasos previos de purificación se realizaron primariamente en una plataforma automatizada.

Aunque los inmunoensayos para medición de las hormonas esteroideas eran simples, rápidos y requerían un volumen de muestra pequeño, generalmente tenían deficiencia de sensibilidad y especificidad que se podía alcanzar con RIA convencionales.

En la década anterior se ha hecho un avance significativo en la técnica de espectrofotometría de masa que ha facilitado el análisis rutinario de las hormonas esteroideas en los laboratorios clínicos y de investigación, de tal manera que el análisis de las muestras se puede hacer con alta seguridad y precisión. También, el método de ensayo de espectrofotometría de masa es ahora suficientemente rápido y robusto para medir hormonas esteroideas en grandes estudios epidemiológicos con alta especificidad y sensibilidad. Un avance importante de la espectrofotometría de masa es su capacidad de medición de múltiples esteroides en una simple alícuota

de suero u orina. En contraste, generalmente solo cinco esteroides diferentes pueden ser medidos en una alícuota simple por RIA convencional. Hace varios años, en el National Cancer Institute, los ensayos de espectrometría fueron desarrollados para medir 15 estrógenos concomitantemente en 0,5 ml de suero u orina; los estrógenos incluían estradiol, estrona y sus metabolitos^{1,2}.

La medición del perfil de metabolitos de una hormona esteroidea tiene el potencial de proveer una información altamente valiosa en una variedad de estudios, y en el diagnóstico de pacientes. El análisis cuantitativo del perfil de metabolitos de moléculas de bajo peso molecular, tal como las hormonas esteroideas, es denominado metabolómica y es un campo de alto crecimiento en investigación.

Audet-Walsh y col. involucran la metabolómica de andrógenos y estrógenos endógenos activos, como también algunos de sus precursores y metabolitos, en relación con el aumento del riesgo de cáncer de endometrio. Un total de 18 hormonas esteroideas fueron medidas en suero de mujeres posmenopáusicas.

Tal perfil de hormonas esteroideas no ha sido reportada previamente en suero de mujeres posmenopáusicas, y nos da una contribución importante en el entendimiento de las características clínicas del cáncer endometrial, tal como tipo de cáncer, grado y recurrencia.

Aunque se han hecho avances mayores en metodología y tecnología de espectrometría de masa, aún persisten muchas deficiencias³. De particular importancia es la estandarización de los ensayos de espectrometría de masa de hormonas esteroideas y la obtención de intervalos de referencia apropiados para los ensayos. Este trabajo está en marcha para la prueba de

espectrometría de masa para el ensayo de testosterona bajo la dirección de la CDC (Center for Disease Control and Prevention) y la Sociedad de Endocrinología. Una importante acción, que es de particular importancia para Audet-Walsh y col. en cuanto al cáncer endometrial, es la determinación de perfiles de hormonas esteroideas en tejidos normales y cancerosos. Tales cosas se podrán hacer en un futuro no lejano.

Frank Z. Stanczyk, PhD

Professor of Research

Departments of Obstetrics and Gynecology and Preventive Medicine

Director of the Reproductive Endocrinology Laboratory

Co-Director of the USC Reproductive Endocrine Clinical Laboratory

University of Southern California

Los Angeles, CA

Referencias

1. Xu X, Veenstra TD, Fox SD, et al. Measuring fifteen endogenous estrogens simultaneously in human urine by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Anal Chem* 2005;77:7757-7765. 2
2. Xu X, Roman JM, Issaq HJ, Keefer LK, Veenstra TD, Ziegler RG. Quantitative measurement of endogenous estrogens and estrogen metabolites in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 2007;79:7813-7821.
3. Stanczyk FZ, Clarke NJ. Advantages and challenges of mass spectrometry assays for steroid hormones. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:491-495.

Conservación del útero para el tratamiento de problemas pélvicos

Success of uterus-preserving treatments for abnormal uterine bleeding, chronic pelvic pain, and symptomatic fibroids: age and bridges to menopause. Am J Obstet Gynecol 2011;204:272.e1-272.e7.

LEARMAN LA, NAKAGAWA S, GREGORICH SE, JACKSON RA, JACOBY A, KUPPERMANN M.

Nivel de evidencia: III

Resumen. ¿La edad del primer tratamiento de preservación de útero (UPT) es predictor de la resolución de síntomas entre mujeres con problemas pélvicos comunes?

Este análisis de 557 participantes (promedio de edad al ingreso $42,7 \pm 4,7$ años; promedio de seguimiento, $4,4 \pm$ años) involucra modelos de regresión multivariable a la primera UPT, histerectomía, menopausia, y otras covariables para predecir la resolución de síntomas. Las participantes fueron parte de la cohorte del estudio Pelvic Problems, Hysterectomy and Intervention Alternatives (SOPHIA), quienes reportaron una UPT. La histerectomía fue un fuerte predictor de resolución de síntomas ($p < 0,001$).

Comparadas con mujeres más jóvenes (primera UPT antes de los 40 años), las mujeres mayores reportaron mayor resolución de síntomas, aun cuando los datos fueron controlados para histerectomía y estatus menopáusico ($p = 0,028$). Los investigadores concluyeron que las mujeres por encima de 40 años con la primera experiencia de UPT experimentan mayor resolución de síntomas que las mujeres más jóvenes. Así, la UPT, como una alternativa de histerectomía, puede ser segura solo para mujeres sobre la edad de 40 años.

Comentario. SOPHIA fue un estudio de cohorte prospectivo de 1.503 mujeres posmenopáusicas de edades entre 31 y 54 años. Esas son mujeres sintomáticas que no van a histerectomía y en su lugar tienen una UPT.

Las UPT de la investigación incluyeron miomectomía, ablación endometrial, embolización de los fibromas uterinos, remoción y

destrucción de endometriosis, inserción de dispositivo intrauterino terapia con agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas. El objetivo de esta particular porción de su estudio fue determinar si las UPT reemplazan o simplemente demoran la histerectomía en mujeres que dejan pasar más de diez años entre su primera UPT y la menopausia.

En esta porción de SOPHIA, 587 participantes se identificaron como que habían tenido una o más UPT. De estas, 55% tenían fuerte o frecuente sangrado, 49% fibromas y 48% dolor pélvico crónico. La cohorte fue clínica y sociodemográficamente diversa.

Las pacientes se observaron por un promedio de 4,4 años después de su primera UPT. Los autores combinaron varias UPT porque estudios con resultados a largo plazo mostraban tasas similares de tratamiento en el tiempo después de varias UPT iniciales, como también el papel similar de la edad y menopausia en la definición del periodo de riesgo de recurrencia después de la mayor UPT inicial.

Un total de 16% de la cohorte fue a histerectomía y otro 37% entró en menopausia. Ellos encontraron que las mujeres por encima de 40 años en la primera UPT experimentaron una mayor resolución de síntomas que aquellas por debajo de 40 años.

La histerectomía predijo resolución de síntomas. La menopausia resolvió problemas de sangrado pero no trajo rápida resolución de muchos síntomas.

No es sorprendente que mujeres más jóvenes se beneficien menos de UPT porque la mayoría de los síntomas (sangrado, efecto de masa de los

fibromas, dolor pélvico crónico) puede ser directamente proporcional a la continua producción de estrógenos.

Adicionalmente, los estrógenos aceleran algunas de las mayores patologías (fibromas, endometriosis) que causan tales síntomas.

Por lo tanto el mensaje para llevar a casa para los clínicos es que la UPT es posiblemente menos satisfactoria y de solución a largo plazo en mujeres jóvenes.

Steven R. Goldstein, MD, FACOG, CCD, NCMP

Professor of Obstetrics and Gynecology
New York University School of Medicine
Director of Gynecologic Ultrasound
Co-Director of Bone Densitometry
New York University Medical Center
New York, NY
President, NAMS Board of Trustees

Artículos escogidos por el editor de la revista *Menopause*

- **Olie V, Plu-Bureau G, Conard J, Horellou M-H, Canonico M, Scarabin P-Y.** Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 2011;18:488-493.

El estudio de cohorte de MEVE investigó el riesgo de recurrencia del tromboembolismo venoso entre mujeres posmenopáusicas usando terapia hormonal. Los resultados sugieren que los estrógenos trasdérmicos pueden ser más seguros con respecto al riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres con una historia personal de tromboembolismo venoso.

- **Lasley BL, Crawford SL, Laughlin GA, et al.** Circulating dehydroepiandrosterone sulfate levels in women who underwent bilateral salpingo-oophorectomy during the menopausal transition. *Menopause* 2011;18:494-498.

El aumento de andrógenos adrenales circulantes (recientemente ha sido identificado que ocurre durante la transición menopáusica) se muestra ahora que ocurre después de salpingooforectomía bilateral durante la perimenopausia temprana. Esta observación demuestra que la glándula adrenal es importantemente responsable

por el aumento de la dehidroepiandrosterona sulfato y esteroides relacionados durante la transición menopáusica.

- **Gibson CJ, Bromberger JT, Weiss GE, Thurston RC, Sowers M, Matthews KA.** Negative attitudes and affect do not predict elective hysterectomy: a prospective analysis from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2011;18:499-507.

En este análisis prospectivo del Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) no hubo relación entre los efectos negativos de actitudes negativas hacia el envejecimiento y la menopausia y la subsecuente histerectomía electiva entre mujeres de edad mediana.

- **Bachmann G, Crosby U, Feldman RA, Ronkin S, Constantine GD.** Effects of bazedoxifene in nonflushing postmenopausal women: a randomized phase 2 trial. *Menopause* 2011;18:508-514.

Este estudio clínico de fase 2 que evalúa los efectos del basedoxifeno en una población de mujeres posmenopáusicas sanas sin fogajes encontró que el basedoxifeno, comparado con el placebo, no aumentaba la incidencia de fogajes.

PCOS después de la menopausia

Unfavorable hormonal, metabolic, and inflammatory alterations persist after menopause in women with PCOS. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1827-1834.

PUURUNEN J, PILTONEN T, MORIN-PAPUNEN L, ET AL.

Nivel de evidencia: II-3

Resumen. El objetivo de este estudio cortado cruzado en un hospital universitario fue descubrir si las alteraciones metabólicas y hormonales adversas en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (PCOS) persistían después de la menopausia. Hubo 10 mujeres premenopáusicas y 11 mujeres posmenopáusicas con PCOS comparadas con 29 mujeres de control sanas. Las mujeres con PCOS se sabe que sufren de hiperandrogenismo, trastorno de la tolerancia a la glucosa, e inflamación crónica, exponiéndose a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Se practicó un test de tolerancia oral a la glucosa de dos horas y la medida de la secreción de esteroides ováricos. Las mujeres pre y posmenopáusicas con PCOS tenían aumento de la respuesta de insulina a la carga de glucosa oral y fueron más insulina resistente que los controles. La capacidad de secreción de andrógenos se aumentó antes y después de la menopausia. La proteína C reactiva de alta sensibilidad permaneció elevada después de la menopausia. El ajuste preíndice de masa corporal (IMC) no alteró los resultados, excepto para el metabolismo de la glucosa.

Los investigadores concluyeron que el trastorno del metabolismo de la glucosa aumentó la secreción de andrógenos por el ovario, y la inflamación crónica continúa después de la transición menopáusica en mujeres con PCOS. Estas mujeres están, por lo tanto, expuestas a través de la vida a riesgos de salud relacionados con el síndrome, incluyendo ECV.

Comentario. El PCOS se caracteriza por un número de anormalidades fenotípicas que incluyen obesidad, hiperandrogenismo, resis-

tencia a la insulina y aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Este último hallazgo puede estar asociado con aumento de los niveles de marcadores inflamatorios en PCOS tales como PCRhs, factor-alfa de necrosis tumoral e interleukina 6². Un área de controversia es si esos cambios son específicos de los pacientes de PCOS o una consecuencia de los cambios metabólicos asociados también vistos en la obesidad³ y si esos cambios metabólicos persisten después de la menopausia, un tiempo donde se prevee que disminuya la función ovárica.

Un factor de confusión mayor en el diseño de este estudio es la falta de un grupo control apareado por IMC en las fases de pre y posmenopausia. La media de IMC para las mujeres premenopáusicas fue significativamente más alta ($31,1 \pm 0,8$) que en el grupo control ($25,2 \pm 0,7$), y en la fase posmenopáusica, el IMC también fue significativamente diferente (PCOS, $34,3 \pm 1,4$ vs. Control $24,1 \pm 0,5$). Por esta debilidad del estudio es difícil de separar el impacto metabólico de pacientes con obesidad sola de esos pacientes con PCOS y obesidad. El estudio también valora un número limitado de marcadores inflamatorios y no examinó el factor alfa de necrosis tumoral o interleukina 6.

El mensaje para llevar a casa para el clínico que evalúa la mujeres menopáusicas es que el fenotipo del PCOS no se resuelve con la disminución de la función ovárica y muchos de los disturbios metabólicos tales como la resistencia a la insulina, el hiperandrogenismo y la inflamación crónica que afectan el endotelio vascular van a persistir.

Más aun, este estudio respalda la función de que el PCOS no es una enfermedad centrada en

el ovario sino un desorden metabólico global. En este estudio no se resuelve si la obesidad es el mediador del proceso inflamatorio y el PCOS se agrega al proceso inflamatorio.

James H. Liu, MD
Arthur H. Bill Professor and Chair
Department of Obstetrics and Gynecology
University Hospitals/MacDonald Women's
Hospital
Department of Reproductive Biology
Case Western Reserve University School of
Medicine
Cleveland, OH

Referencias

1. Gonzalez F, Thusu K, Abdel-Rahman E, Prabhala A, Tomani M, Dandona P. Elevated serum levels of tumor necrosis factor alpha in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999;48:437-441.
2. Gonzalez F, Rote NS, Minium J, Kirwan J. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:336-340.
3. Mohlig M, Spranger J, Osterhoff M, et al. The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol* 2004;150:525-532.

Calidad del sueño, estradiol y estado de ánimo

Increased estradiol and improved sleep, but not hot flashes, predict enhanced mood during the menopausal transition. J Clin Endocrinol Metab 2011 Apr 27. [Epub ahead of print]

JOFFE H, PETRILLO LF, KOUKOPOULOS A , ET AL.

Nivel de evidencia: I

Resumen. El efecto antidepresivo de los estrógenos en las mujeres durante la transición menopáusica, mediada por el sistema nervioso central, incidió aumentando el estradiol sobre el estado de ánimo, o a través de una vía, involucrando la supresión de los fogajes y asociado con trastornos del sueño. En este estudio doble ciego controlado, las mujeres con trastornos depresivos, fogajes y trastornos del sueño se asignaron de una manera aleatorizada a terapia estrogénica, TE, (17β estradiol transdérmico), zolpidem, o placebo por ocho semanas para distinguir los efectos de estradiol, sueño y fogajes sobre la depresión. Los cambios en estradiol plasmático, percepción de calidad de sueño, medida objetiva del sueño y fogajes fueron estudiados como predictores de mejoría de la depresión usando una regresión lineal multivariable.

Entre 72 mujeres posmenopáusicas con depresión, no hubo mejoría significativa en los tres grupos.

El aumento de los niveles de estradiol ($p = 0,009$) y la mejoría de la calidad del sueño ($p < 0,001$) ayudan al estado de ánimo, pero la reducción de los fogajes ($p = 0,09$) no lo hace. Adicionalmente, un análisis de subgrupos mostró que el aumento de los niveles de estradiol afectaba el estado de ánimo en la perimenopausia pero no en las mujeres posmenopáusicas.

Los investigadores concluyeron que la depresión relacionada con la menopausia se puede predecir por mejoría en el sueño y aumento de los niveles de estradiol (en mujeres perimenopáusicas). Estos resultados sugieren cambios en estradiol y calidad del sueño, pero los

fogajes no median la depresión durante la transición menopáusica. Una conclusión adicional fue que las medicaciones para el insomnio pueden ser de valor en el tratamiento de la depresión asociada con la menopausia.

Comentario. Las conexiones entre los fogajes, insomnio/percepción de sueño pobre, y estado depresivo (todos vistos con gran prevalencia durante la transición menopáusica) y los efectos de las hormonas ováricas en esos síntomas permanece controvertido. En este estudio, cuando las mujeres con depresión leve o moderada también reportan insomnio y actividad de fogajes y fueron tratadas ya sea con TE o el hipnótico zolpidem, o placebo, todas reportaron mejoría de los síntomas sin diferencias detectables entre los grupos de tratamiento y el placebo. El hallazgo de no diferencias del placebo sugiere que cosas del estudio como automonitoría, interacciones interpersonales con el clínico y/o “expectativas de resultados positivos, alcanzaron ganancias terapéuticas genéricas que ni el tratamiento con TE ni los hipnóticos pasaron por alto.

El respaldo de que la TE tenga un efecto terapéutico en el estado depresivo es equívoco. Aunque el aumento de estradiol desde el principio hasta el final fue relacionado con la mejoría del estado de ánimo, esto ocurrió solo en mujeres en perimenopausia, una etapa donde las hormonas son de todas maneras fluctuantes, y no en mujeres posmenopáusicas. Las observaciones de Given de un efecto de TE sobre el estado de ánimo no superior, y no aumento global de niveles de estradiol en el grupo de mujeres en perimenopausia (aun con TE), el caso de que la TE reduce la depresión permanece sospechoso.

La hipótesis dominó postula que la reducción de la actividad de los fogajes podría mejorar el sueño y por lo tanto el estado anímico, pero esto no se comprueba en este estudio, en el que la reducción de la actividad de los fogajes no se correlaciona con mejorar la predicción de estado depresivo. Otros estudios refutan esta hipótesis también (p. ej. en mujeres posmenopáusicas sin desórdenes de estado de ánimo ni trastornos del sueño, no se vieron diferencias en el sueño reportado o registrado, a pesar de que la mujer tuviera actividad de fogajes o no).

La calidad del sueño estaba fuertemente relacionada con la reducción de la depresión a pesar del estatus menopáusico pero el sueño registrado no. En el balance, estudios previos han mostrado que durante la transición meno-

páusica el insomnio a menudo no se puede relacionar con déficit de sueño registrado, y esto es particularmente evidente en mujeres con altos puntajes en la percepción de estrés; el estatus menopáusico se relaciona con percepción pobre de sueño pero no con pobre sueño físico. Para muchas mujeres, el insomnio alrededor de la menopausia parece ser más una función de estrés psicológico que actividad de fogajes o fluctuaciones de estradiol. Queda mucho más por determinar.

Joan L. Shaver, PhD, RN, FAAN
Professor and Dean
University of Arizona College of Nursing
Tucson, AZ

Ooforectomía vs. conservación del ovario

Oophorectomy vs ovarian conservation with hysterectomy: cardiovascular disease, hip fracture, and cancer in the Women's Health Initiative observational study. Arch Intern Med 2011;171:760-768.

JACOBY VL, GRADY D, WACTAWSKI-WENDE J, ET AL.

Nivel de evidencia: II-2

Resumen. Esta cohorte prospectiva de mujeres posmenopáusicas (n = 25.448) entre 50 y 79 años de edad reclutadas en el estudio observacional del Women's Health Initiative (WHI) tenían historia de histerectomía y ooforectomía bilateral (BSO; n 14.254) o histerectomía con conservación de los ovarios (n = 11.194) y no tenían historia de cáncer de ovario.

Los investigadores examinaron los efectos de BSO sobre enfermedad cardiovascular (ECV), fractura de cadera, cáncer y mortalidad. Un total de 78,6% de la cohorte tenía uso actual o pasado de estrógenos y/o progestágenos. Usando análisis multivariado, no se encontró asociación entre BSO con aumento de riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) fatal o no fatal, ACV, ECV total, fractura de cadera, trasplante arterial coronario/angioplastia coronaria transluminal percutánea o muerte.

BSO disminuyó el cáncer de ovario incidente (0,02% en el grupo de BSO; 0,33% en el grupo de conservación de ovario; NNT, 323) en 7,6 años de seguimiento. No hubo asociación con cáncer de mama, solo rectal o pulmón.

Los investigadores concluyeron que, comparado con histerectomía y conservación de ovarios, la histerectomía y BSO disminuían el riesgo de cáncer de ovario pero que el cáncer de ovario incidente fue raro en ambos grupos. Adicionalmente, BSO puede no tener un efecto adverso sobre la ECV, fractura de cadera, cáncer o mortalidad total, comparado con la histerectomía con conservación de ovarios.

Comentario. Avances en cirugía mínimamente invasiva han traído nuevas y mejores opciones para muchas condiciones gineco-

lógicas, tales como fibroides uterinos y menorragia. Aún las histerectomías continúan siendo las cirugías no obstétricas que se hacen con más frecuencia en los EUA. El hecho de que la histerectomía sola compromete la función ovárica, aun sin BSO, es debatido. Las mujeres con conservación del ovario al tiempo de la histerectomía están expuestas a un riesgo mayor de menopausia temprana. La frecuencia comparada con mujeres que van a BSO no ha sido bien determinada.

Los autores de este estudio, realizado en la era post WHI, plantean un aparente dilema de tratar las pacientes post BSO. Una resistencia general del uso de TH puede ser resultado de una mala interpretación de pacientes y aun algunos médicos. Primariamente es una percepción de que cualquier mujer que tome TH está propensa a los mismos riesgos vistos en el WHI. Claramente una mujer de 40 años de edad, y aun mujeres en sus cincuenta tempranos, que son recientemente menopáusicas, representan un muy diferente escenario clínico que las mujeres del WHI, que estaban en sus sesenta y eran menopáusicas al menos hace seis años, en promedio. Adicionalmente, los resultados para mujeres recibiendo estrógenos solos (TE) en el WHI, que es aplicable a mujeres con BSO, fueron mucho más favorables. De hecho, para mujeres jóvenes del WHI (50-59 años de edad), los resultados fueron estimulantes, mostrando aun algo de cardioprotección y disminución del riesgo de cáncer de mama. A luz de los hallazgos, las mujeres en sus cuarenta y cincuenta que van a o se consideran BSO deben ser tratadas de manera diferente acerca del uso potencial de TH y TE.

Mientras el presente estudio no muestra detrimento cardiovascular por la BSO, la presencia

de ECV es controversial; presumiblemente la TH podría prevenir la ECV en esta joven cohorte de mujeres posmenopáusicas tempranas¹. Sin embargo, en la mayoría de los análisis de subgrupos del presente estudio, las mujeres que no recibieron TH mostraron un riesgo mayor de ECC que aquellas que fueron a BSO. Mientras estos hallazgos no fueron estadísticamente significantes, cada resultado de ECC mostró un mayor riesgo en aquellas con BSO, con excepción de dos, ambas en mujeres mayores de 50 años, una edad donde las mujeres se están aproximando a la menopausia natural. Como se hizo notar por los autores, si este subanálisis había sido limitado a esas mujeres por debajo de 50 años donde el riesgo relativo de ECC era 1,33, el poder para detectar diferencias tendría tendencia a haber estado ausente. En contraste el Nurse's Health Study (NSH), un estudio grande prospectivo de cohorte, mostró beneficio cardiovascular en esas mujeres que fueron a histerectomía con conservación de ovarios, comparadas con aquellas que fueron a BSO. La mayor diferencia fue que las mujeres NSH eran diez o más años más jóvenes que las del WHI. Además, las mujeres del NSH tenían un seguimiento de más de 24 años, un tiempo suficiente para que diferencias aparentes sean identificadas. Esto contrasta con este estudio donde las mujeres fueron seguidas solo por alrededor de 7 años. La mayoría de las mujeres en el presente estudio estaban por debajo de los 40 años de edad (82,5%), y 40,4% eran menores de 40 años con un promedio de seguimiento de 7,6 años. Al final de este nuevo estudio, más del 82% estaban por debajo de los 57 años, cuando la incidencia general de ECV en las mujeres permanece relativamente baja. Uno se pregunta si el seguimiento hasta los 65 años de edad, cuando la incidencia de ECV aumenta dramáticamente, podría resultar en diferencias significativas.

Investigación adicional ha sugerido la habilidad de predecir la reserva ovárica usando la hormona antimülleriana (HAM) como biomarcador. Hay un gran potencial en el grado de

conocimiento de la reserva ovárica al momento de la histerectomía cuando se necesita la consejería acerca de la conservación del ovario. La habilidad de hacer un estudio prospectivo, randomizando en mujeres con BSO o conservación ovárica es limitada. Un modelo no humano en primates, bien diseñado, donde se elimine patología subsecuente, puede ser un enfoque inicial ideal a este enigma², tal como un estudio randomizado en monos a histerectomía con o sin BSO, y estratificando por reserva ovárica (medida por HAM)

En resumen, Jacoby y col. nos dan pistas adicionales acerca de la decisión de realizar BSO o proceder con conservación de ovarios al tiempo de la histerectomía. Los autores sugieren que en una población predominantemente de mujeres blancas posmenopáusicas que pueden haber recibido o no TH, el riesgo de ECC en los siguientes siete años no se aumenta significativamente. Aunque los hallazgos de este estudio son limitados y necesitan ser examinados en un contexto mayor de información conocida, los autores podrían ser aplaudidos por este aporte a la literatura.

Peter F. Schnatz, DO, FACOG, FACP, NCMP
Associate Chairman and Residency Program
Director
Department of Obstetrics & Gynecology
The Reading Hospital and Medical Center
Reading, PA
Member, NAMS Board of Trustees

Referencias

1. Schnatz PF. Hormonal therapy: does it increase or decrease cardiovascular risk? *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:673-681.
2. Clarkson TB, Mehaffey MH. Coronary heart disease of females: lessons learned from nonhuman primates. *Am J Primatol* 2009;71: 785-793.

Efecto del ejercicio en el fémur

Confounders in the association between exercise and femur bone in postmenopausal women. Med Sci Sports Exerc 2011;43:80-89.

BECK TJ, KOHLMEIER LA, PETIT MA, ET AL.

Nivel de evidencia: II-3

Resumen. Debido a que los efectos de actividad en la densidad mineral ósea (DMO) son a menudo modestos y frecuentemente equívocos, los investigadores sugieren que la influencia de la actividad física sobre el fémur se reflejaría mejor en la geometría que en la DMO. En este estudio de cohorte seccionado cruzado, fueron usados los datos de 6.032 mujeres de etnicidad mixta (edades 50-79) del Women's Health Initiative (WHI) Observational Study quienes tenían absorciometría dual de rayos X (DEXA) del cuerpo total y de la cadera.

Los sujetos del estudio autorreportaban incluyendo terciles o equivalentes metabólicos de tarea (MET) y minutos semanales de caminar como ejercicio. Una tercera categoría, terciles de sujetos con baja fracción corporal de Masa Corporal Magra (LMF) de examen DEXA, también se registraron. Similares efectos de actividad, se mostraron con las tres variables, pero fueron mayores y más significantes por los terciles de LFM. Las mujeres con más alto tercil de LFM tenían los fémures más anchos. Los investigadores concluyeron que las mujeres más activas tenían fémures geométricamente más fuertes.

El ejercicio mejora la fuerza del fémur agregando hueso a la superficie cortical más externa, mejorando la resistencia a doblarse, pero medidas código DEXA pueden, paradójicamente, mostrar una DMO reducida cuando hay una corteza más externa agregada.

Comentario. Cuando estamos trabajando con tratamiento o prevención de osteoporosis y fracturas relacionadas, los clínicos rutinariamente aconsejan a los pacientes realizar ejercicio de sostenimiento de peso. Aunque no hay estudios controlados randomizados que prueben

que la actividad de sostenimiento de peso prevenga las fracturas, un meta-análisis de cohortes prospectivas realizado por Moayyeri y col.¹ reveló una reducción de fracturas de cadera de 38% a 45% para hombres y mujeres, respectivamente. Cuando se mira específicamente el aumento de la DMO relacionado con el ejercicio, reportes publicados revelan pequeña o ninguna respuesta que se puede perder cuando el régimen de ejercicio se descontinúa^{2,3}.

El presente estudio toma un enfoque diferente (aunque para la discusión de los propios autores, dos de la tres variables utilizadas son algo informales), usando autoreportes de actividad física que fue convertida a puntajes MET.

Los autores traen una hipótesis viable, de que la DMO puede no ser la mejor variable a utilizar, cuando se consideren efectos positivos de ejercicio de sostenimiento de peso sobre la fortaleza del hueso. Si la DMO es considerada lo mismo que el contenido mineral óseo por área regional, y la actividad de sostenimiento de peso afecta ambas variables, la DMO resultante podría aparecer sin cambio o solo modestamente cambiada como se ha indicado en reportes publicados previamente.

Lo que se presenta aquí es una teoría más sofisticada involucrando la geometría del hueso, índice de masa corporal, áreas de sostenimiento de peso y trayectoria del tipo de actividad. Las áreas de este estudio (p. ej. la actividad de utilización autorreportada, las propiedades obtenidas del HIP Structure Analysis Software) son altamente sensibles a error; el factor de confusión genético, en relación con la delgadez de un individuo, debilita las conclusiones definitivas.

Sin embargo, los resultados finales del estudio tienen una manera estadísticamente

significante y dan plausibilidad a la hipótesis de los autores. En un escenario similar, las medidas estándar de DMO sola pueden no dar un impacto positivo de la fortaleza ósea de esta cohorte estudiada.

Aunque son necesarios estudios adicionales, esta investigación agrega un nivel de sofisticación al enfoque corriente de salud ósea y da crédito a las continuas recomendaciones de ejercicio de sostenimiento de peso hecho por los médicos.

Marjorie R. Jenkins, MD

Associate Professor

Dept. of Internal Medicine & Dept. of Ob/Gyn
Center for Women's Health and Gender-Based
Medicine

Executive Director, Laura W. Bush Institute for
Women's Health

Director, Women's Health Fellowship Program
Texas Tech University Health Sciences Center
Amarillo, TX

Referencias

1. Moayyeri A. The association between physical activity and osteoporotic fractures: a review of the evidence and implications for future research. *Ann Epidemiol* 2008;18:827-835.
2. Guadalupe-Grau A, Fuentes T, Guerra B, Calbet JA. Exercise and bone mass in adults. *Sports Med* 2009;39:439-468.
3. Barry DW, Kohrt WM. Exercise and the preservation of bone health. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008;28:153-162.

Artículos escogidos por el editor de la revista *Menopause*

- Szmulowicz ED, Manson JE, Rossouw JE, et al. Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopausal women. *Menopause* 2011;18:603-610.

En el estudio Women's Health Initiative Observational Study, los síntomas vasomotores en las mujeres perimenopáusicas se asociaron con disminución del riesgo de ACV, eventos cardiovasculares totales, y todas las causas de mortalidad. En contraste, síntomas vasomotores tardíos se asociaron con un aumento de riesgo de enfermedad cardíaca coronaria y todas las causas de mortalidad. El valor predictivo de los síntomas vasomotores para eventos clínicos de enfermedad cardiovascular puede variar con el inicio de dichos síntomas en diferentes estados de la menopausia.

- Carmody JF, Crawford S, Salmoirago-Blotcher E, Leung K, Churchill L, Olendzki N. Mindfulness training for coping with hot flashes: results of a randomized trial. *Menopause* 2011;18: 611-620.

Los resultados de este estudio sugieren que un programa de entrenamiento cuidadoso, puede ser una fuente significativa clínicamente en la reducción de grados de molestia en mujeres que experimentan fogajes y sudoraciones nocturnas. Tam-

bién se encontró mejoría clínica significativa en calidad de vida, cualidad subjetiva de sueño, ansiedad y percepción de estrés, y se mantuvo durante tres meses después de la intervención.

- Smith RP, Xiao N, Muram D. Breast cancer risk assessment: positive predictive value of family history as a predictor of risk. *Menopause* 2011;18:621-624.

Usar la historia familiar como una herramienta inicial de tamizaje para la asistencia en la identificación de aquellas mujeres expuestas a un riesgo aumentado de cáncer de mama es un método bueno comparado con algoritmos más complejos. Tal tamizaje simplificado puede aumentar la habilidad de identificar efectivamente y dar consejería a aquellas mujeres con riesgo.

- Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Moosavi M-S. Relationship of lumbar spine bone mineral density and oral dryness feeling in menopause. *Menopause* 2011;18:625-628.

En este estudio seccionado cruzado, el promedio de densidad mineral ósea de columna lumbar fue significativamente más bajo en mujeres con sensación de boca seca que en controles. La densidad mineral ósea se correlaciona significativamente con la severidad de la sequedad oral.

HAM como predictor de menopausia

Anti-Mullerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normoovulatory women. J Clin Endocrinol Metab 2011 May 25. [Epub ahead of print]

BROER SL, EIJKEMANS MJ, SCHEFFER GJ, ET AL.

Nivel de evidencia: III

Resumen. Puede un test de reserva ovárica predecir la edad de la menopausia. Este es un estudio de 257 mujeres normoovulatorias (entre 21 y 45 años de edad) de tres cohortes con criterios de selección similares que fueron evaluadas para hormona antimulleriana (HAM), conteo de folículos antrales, y hormona folículo estimulante (FSH) inicialmente y luego 11 años después. Con la segunda muestra los investigadores relacionaron el estatus menopáusico (ciclos menstruales regulares, perimenopausia o posmenopausia) y la edad de la menopausia. El método de regresión de Cox midió la exactitud de los test de reserva ovárica en la predicción del tiempo de menopausia; 48 (19%) de las mujeres fueron posmenopáusicas. Los investigadores construyeron un nomograma para la relación entre la HAM a la evaluación inicial y la edad de la menopausia. La edad, la HAM y el conteo de folículos antrales en las medidas iniciales se correlacionaron significativamente con el tiempo de la menopausia ($p < 0,001$) y a menudo predijeron la edad de de esta correctamente. (C-estadística, 0,87, 0-86 y 0,84), respectivamente. Después de ajustar por edad, solamente la HAM agregó a esta predicción (C-estadística, 0,90). Los investigadores concluyeron que usando la edad y la HAM se puede calcular el rango de edad en la cual la menopausia se va a presentar en un individuo.

Comentario. Una de las preguntas más comunes que un paciente en transición menopáusica puede hacer es “cuándo va terminar esto”. Los niveles de FSH medidos en este período han mostrado no ser predictivos del tiempo futuro de la menopausia. El Stages of Reproductive Aging Workshop System (STRAW), nos da alguna guía de cómo predecir la menopausia basados en la variabilidad del ciclo en la transición menopáusica temprana y tardía.

Adicionalmente, sabemos que la disminución de la HAM con la edad se correlaciona bastante con el recuento folicular por ultrasonido del ovario, investigación que ha sido hecha principalmente en estudios de tecnología de reproducción asistida.

Broer y col. examinaron una importante relación entre medidas de HAM en mujeres ovulatorias normales y la predicción de menopausia futura. Estos datos solo se aplican a mujeres ovulatorias normales. El nomograma que los autores construyeron como parte de este estudio tiene un buen valor predictivo en un paciente que es más joven, ovulatorio y que quiere estimar cuándo puede ocurrirle la menopausia (los rangos predictivos de edad de la menopausia para todos los percentiles de HAM cubren un espacio de 10 años). La HAM puede no ser predictiva de menopausia si las mediciones son tomadas cuando una mujer está en los cuarentas tardíos con ciclos irregulares, cuando las mediciones no se pueden realizar el día³. Desafortunadamente esas son las mujeres que usualmente preguntan qué tanto se van a demorar para llegar a la menopausia y para que sus molestos síntomas terminen, y así es para quienes el test podría ser que tenga más beneficios. También, los autores reconocen que su grupo de pacientes de estudio vienen de tres diferentes cohortes usadas en estudios anteriores y que el HAM fue realizado con dos ensayos diferentes.

Sin embargo, el estudio es un paso en la dirección correcta. Necesitamos una mejor herramienta para predecir la menopausia y estudios como este apuntan a que el marcador más promisorio puede ser la HAM.

Veronica Ravnkar, MD, CCD, NCMP
Associate Clinical Professor of Ob-Gyn
Harvard Medical School
Chair of Ob-Gyn at South Shore Hospital
South Weymouth, MA

Tamizaje para cáncer de ovario

Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancerscreening randomized controlled trial. JAMA 2011;305:2295-2303.szz

BUYS SS, PARTRIDGE E, BLACK A, ET AL, FOR THE PLCO PROJECT TEAM.

Nivel de evidencia

Resumen. Este estudio controlado randomizado de 78.216 mujeres entre 55 y 74 años examinó los efectos del tamizaje para cáncer de ovario sobre mortalidad, en la investigación Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial.

Las mujeres fueron asignadas a un tamizaje anual (n 39.105) o cuidado usual (n 39.111) en 10 centros de tamizaje a través de EUA entre noviembre de 1993 y julio de 2010. Al grupo de intervención se le ofreció tamizaje anual con Ca 125 por seis años y ultrasonido transvaginal por cuatro años. En el grupo de intervención, se diagnosticó cáncer de ovario en 212 mujeres, el cual causó 118 muertes. En el grupo de cuidado usual, se diagnosticó cáncer de ovario en 176 mujeres que causó 100 muertes. Un total de 1.080 de 13.285 mujeres con resultados falsos positivos tuvieron seguimiento quirúrgico. De ellas, 163 (15%) tuvieron al menos una complicación seria. En el grupo de intervención, hubo 2.924 muertes por otras causas (excluyendo cáncer ovárico, colorrectal y de pulmón). En el grupo de cuidado usual, hubo 2.914 muertes. El tamizaje simultáneo con Ca 125 y el ultrasonido transvaginal, comparado con el cuidado usual,

no reduce la mortalidad por cáncer de ovario. La evaluación diagnóstica después de un test de tamizaje falso positivo fue asociada con complicaciones en la población general de EUA.

Comentario. Nos preguntamos con frecuencia acerca del tamizaje para cáncer de ovario, la malignidad más letal en mujeres en los EUAy a menudo lo diagnosticamos tardíamente. Es frustrante ver que este estudio grande, cuidadosamente conducido en EUA, encontró que el tamizaje con Ca 125 y ultrasonido transvaginal no fue efectivo en la reducción de la mortalidad por cáncer de ovario. Además la presencia de serias complicaciones perioperatorias asociadas con cirugías resultantes de test de tamizaje falso positivos nos recuerda que el tamizaje de rutina para cáncer de ovario usando la tecnología existente es no solo inefectiva sino potencialmente dañina.

Andrew M. Kaunitz, MD
Professor and Associate Chairman
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Florida College of Medicine-
Jacksonville
Jacksonville, FL

Guías de referencia de la ACOG para tumores de ovario

Performance of the American College of Obstetricians and Gynecologists' ovarian tumor referral guidelines with a multivariate index assay. Obstet Gynecol 2011;117: 1298-1306.

MILLER RW, SMITH A, DESIMONE CP, ET AL.

Nivel de evidencia: III

Resumen. Los investigadores estimaron la realización de las guías de la American college of Obstetrician and Gynecologist (ACOG).

In memoriam. El mundo de la salud de la mujer perdió el pasado viernes, julio 15, una fuerte voz con la muerte de la Dra. Veroniva Ravnika. Ella fue una amorosa esposa y madre, una médica muy respetada, miembro de la NAMS durante 18 años, y una contribuyente frecuente a los proyectos de la NAMS. Va a ser extrañada.

Para mujeres con masas pélvicas con la adición de una nueva medida de índice multivariable, en este estudio respectivo, multi institucional de 27 sitios de cuidado primario y especializado en US con mujeres programadas para cirugía de una masa ovárica.

Los datos clínicos fueron recolectados antes de cirugía. Millar y col. usaron un test estándar de Ca 125, y el valor aplicado fue el algoritmo del test de índice multivariable y el canal de Ca 125. Hubo 161 lesiones malignas (45 premenopáusicas y 116 posmenopáusicas). Los criterios de referencia de la ACOG encontraron que había una modesta sensibilidad en la detección de lesiones malignas. Cuando el Ca 125 fue reemplazado por el ensayo de índice, multivariable, la sensibilidad y el valor predictivo negativo aumenta con (77%-94% y 87%-93%, respectivamente), mientras la especificidad y el valor predictivo positivo disminuyeron (68%-35% y 52%-40%, respectivamente). La tendencia fue similar en las mujeres premenopáusicas y el estado inicial de la enfermedad.

Comentario. Este artículo identifica un método superior para determinar qué mujer con una masa anexial se puede beneficiar de la cirugía. La mayoría de las pacientes con cáncer de ovario fueron identificadas preoperatoriamente cuando un índice multivariable se aplicó

a las guías de referencia de la ACOG en lugar del Ca125 solo. Esta especificidad aumentada significa que más mujeres con patología benigna tenían falsos positivos.

El único impacto potencialmente adverso de un test falso positivo en este grupo de pacientes es la ansiedad de la paciente. Los autores sugieren que un test menos específico va a producir más referencias innecesarias a los oncólogos ginecológicos. Sin embargo, si se aplica solo a pacientes que ya necesitan cirugía, él no va a resultar en más cirugías, y no parece qué más referencia pudiera impactar adversamente el resultado en las pacientes. Sin embargo, el patrón de referencia de los médicos es complejo. No sabemos si la incorporación de este índice multivariable de las guías de la ACOG podría actualmente resultar en más referencias o, más importante, si podría estar asociado con mejoría en la supervivencia global en cáncer de ovario. El impacto en costos del examen y las referencias a los especialistas son también de interés.

Es importante que los lectores reconozcan que este artículo no evalúa en examen de índice multivariable (test OVA1) como una herramienta de tamizaje en poblaciones a riesgo promedio en poblaciones asintomáticas de mujeres, y que no debe ser usado como tal. Esta investigación evalúa una población predominantemente de mujeres posmenopáusicas con una masa anexial, a las cuales ya se les ha indicado cirugía, con una alta prevalencia de malignidad pélvica (31%). Por lo tanto, los valores predictivos positivos y predictivos negativos del test son mejores en esta población de estudio que lo que se podría esperar en una población de bajo riesgo.

Emma C. Rossi, MD. Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Division of Gynecologic Oncology
Indiana University. Indianapolis, IN

Medida del reflejo de HPV

HPV reflex testing in menopausal women. Patholog Res Int 2011;2011:181870.

KO EM, TAMBOURET R, WILBUR D, GOODMAN A.

Nivel de evidencia: III

Resumen. ¿Cuál es la frecuencia de papiloma virus de alto riesgo (HPV) y neoplasia intraepitelial después del hallazgo en una citología vaginal de células escamosas atípicas de significancia indeterminada (ASCUS)?

De noviembre del 2005 a enero del 2007, los investigadores realizaron una revisión retrospectiva de todos los casos de test de citología con ASCUS, resultados de HPV y dato relevantes en mujeres peri y posmenopáusicas de 50 años de edad o más en un centro de atención terciaria. De 367 tamizajes de citología vaginal, se analizó un total de 344; 25,29% fueron positivos para HPV de alto riesgo, con mayor porcentaje en mujeres de 65 a 74 años de edad. En caso de HPV de alto riesgo, 79,3% (69/87) tenían colposcopia. De estas, 27,5% (19/69) tenían lesiones diagnosticadas por biopsia cervical, vulvar o vaginal. En el grupo negativo de alto riesgo de HPV, 3,1% (8/257) de pacientes tenían displasia o carcinoma. Los investigadores concluyeron que la medida del reflejo del test de HPV es importante en la evaluación de ASCUS y que la citología vaginal junto con el test de HPV puede ayudar a diagnosticar neoplasia intraepitelial en mujeres mayores.

Comentario. El tamizaje con citología vaginal nunca ha sido evaluado en estudio controlado randomizado y no se han publicado estudios que hayan evaluado en particular la efectividad del tamizaje en mujeres mayores. Datos observacionales tales como los resultados de citología en el Women's Health Initiative, de 17.000 mujeres en edades entre 50 y 79 años, han mostrado que el riesgo de anomalías con el tamizaje a tres años de intervalo es bajo si la citología vaginal de base fue normal.

Las mujeres más viejas que nunca habían sido tamizadas tenían la tasa más alta de incidencia de

cáncer cervical y de mortalidad, y fueron las que más se beneficiaron del tamizaje. Se conoce también que el HPV de alto riesgo es crítico para el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) y es detectada en el 99% de los cánceres cervicales. ASCUS es la anomalía cervical más común, reportada en 5% de los tamizajes cervicales. Debido que el hallazgo de ASCUS con HPV negativo puede ser debido a disturbios en los cambios de la maduración celular relacionado con inflamación o atrofia el test de reflejo, ayuda a evitar colposcopia innecesaria.

El Preventive Services Task Force (USPSTF) de los EE.UU. sugiere que las mujeres de 65 años de edad con tres consecutivas citologías vaginales negativas sin tamizajes anormales en los últimos diez años pueden suspender el tamizaje. Ko y col. puntualizan la bien conocida correlación de incidencia de cáncer cervical con actividad sexual y el hecho de que los patrones de comportamiento sexual de la actividad sexual en esta edad de la cohorte pueden ser mayores a la que nosotros asumimos. Las enfermedades de transmisión sexual pueden ser no reconocidas y no reportadas totalmente. Además la adquisición y persistencia de HPV en esta población puede ser diferente que en las pacientes premenopáusicas.

Han habido pocos estudios que sugieran un aumento de la incidencia de HPV de alto riesgo en usuarias de estrógenos^{1,2}. La causa no ha sido identificada y hay solo una asociación con CIN 1, no CIN 2 o 3.

Si ellos siguieron las recomendaciones de USPSTF varias mujeres en este estudio con enfermedad comprobada con biopsia podrían no haber sido identificadas. Un total de 19 de estas mujeres tenían enfermedad comprobada con biopsia, similar a la proporción encontrada en la población de edad reproductiva³.

Lo más importante es que varias de estas mujeres no tenían diagnóstico previo de HPV. Aun con historia idéntica negativa de tamizaje de citología vaginal, los factores de riesgo en una mujer de 65 años de edad recientemente divorciada no son tal vez los mismos que los de una mujer de 65 años en una relación larga y mutuamente monogámica.

El practicante prudente necesita realizar una medida de riesgo que considere la edad como también la expectativa de vida, tamizajes anteriores, y actividad sexual. Ciertamente puede ser razonable tamizar mujeres sobre los 65 años de edad con una expectativa favorable de vida quienes son sexualmente activas con un nuevo compañero, a pesar de una historia de una citología vaginal negativa.

Judith K. Volkar, MD, FACOG, NCMP
Center for Specialized Women's Health
Cleveland Clinic
Cleveland, OH

Referencias

1. Ahn KH, Kim YT, Lee KW, Kim SH. Current hormone therapy associated with atypical squamous cells of undetermined significance in postmenopausal women. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:699-702.
2. Boonyanurak P, Panichakul S, Wilawan K. Prevalence of high-risk human papillomavirus infection (HPV) and correlation with postmenopausal hormone therapy in Thai women aged more than 45 years. *J Med Assoc Thai* 2010;93:9-16.
3. Eltoum IA, Chhieng, DC, Roberson J, McMillon D, Partridge, EE. Reflex human papilloma virus infection testing detects the same proportion of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 in young frente a elderly women. *Cancer* 2005;105:194-198.

Artículos escogidos por el editor de la revista *Menopause*

- **D'haeseleer E, Depypere H, Claeys S, Van Lierde KM.** The relation between body mass index and speaking fundamental frequency in premenopausal and postmenopausal women. *Menopause* 2011;18:754-758.

El propósito de este estudio fue investigar la asociación entre índice de masa ósea y la frecuencia fundamental de la voz en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con y sin terapia hormonal. Los resultados mostraron que en mujeres posmenopáusicas sin terapia hormonal, el aumento de índice de masa corporal está asociado con un aumento de la frecuencia fundamental de la voz.

- **Pettee Gabriel KK, Conroy MB, Schmid KK, et al.** The impact of weight and fat mass loss and increased physical activity on physical function in overweight, postmenopausal women: results from the Women on the Move Through Activity and Nutrition study. *Menopause* 2011;18:759-765.

Hallazgos de este estudio sugieren que el aumento en actividades físicas de entrenamiento y disminución el peso y otras

medidas de composición corporal están relacionadas con la mejoría de tiempo en la caminata de 400 m durante 48 meses.

- **Predicting age at menopause from serum antimüllerian hormone concentration.** *Menopause* 2011;18:766-770.

Un modelo estadístico es introducido para estimar la edad media de menopausia en mujeres a diferentes tiempos de su vida reproductiva con niveles variables de concentración de hormona antimulleriana.

- **Monteiro MA, Gabriel RE, Sousa MF, Abrantes JM, Moreira MH.** Impact of a 12-month exercise program on the temporal parameters of the foot rollover during walking in postmenopausal women. *Menopause.* 2011;18:771-777.

El objetivo de este estudio fue el investigar el impacto del ejercicio por 12 meses en los parámetros temporales del deslizamiento del pie al caminar en mujeres posmenopáusicas. Los resultados indican que las mujeres que practican este programa de ejercicio de 12 meses tienen efectivamente mejoría en los parámetros temporales del soporte plantar.

Tamizaje para cáncer de mama y mortalidad en Suecia

Impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. Radiology 2011 Jun 28. [Epub ahead of print]

TABAR L, VITAK B, HSIU-HSI CHEN T, ET AL. SWEDISH TWO-COUNTY TRIAL.

Nivel de evidencia: I

Resumen. Este estudio estimó el efecto sobre 29 años de tamizaje mamográfico sobre mortalidad por cáncer de mama en 133.065 mujeres de edad entre 40 y 79 años en dos ciudades suecas. Las mujeres fueron randomizadas en dos grupos: uno fue invitado a tamizaje mamográfico y un segundo grupo control recibió cuidado usual. Los comités locales y un comité externo determinaron el estatus de los casos y las causas de muerte. Se usó una regresión binomial negativa para analizar mortalidad.

Se invitaron mujeres tamizadas basadas en datos locales de resultados (RR, 0,69; IC 95% 0,56-0,84; $p < 0,0001$) y en datos de consenso (RR 0,73; IC 95%, 0,59-0,89; $p = 0,002$), hubo una significativa alta reducción en la mortalidad por cáncer de mama. El número de mujeres necesarias para tamizaje por 7 años para prevenir una muerte por cáncer de mama fue 414 para datos locales y 519 para datos de consenso después de 29 años de seguimiento. Sin tamizaje, la mayoría de las prevenciones de muerte por cáncer de mama ocurrió los primeros 10 años de seguimiento.

Los investigadores concluyeron que el tamizaje mamográfico resulta en disminución altamente significativa en muertes por cáncer de mama. Con el fin de evaluar el impacto total de tamizaje (especialmente estimados de beneficio absoluto y número de tamizaje necesario), requieren más de 20 años de seguimiento.

Comentario. Este seguimiento de 29 años de dos estudios de ciudades suecas mostró que la observación original de que el tamizaje reduce la mortalidad en una población de mujeres entre 40 y 69 años persiste en el tiempo. De manera importante, la mayoría de las muertes prevenidas

por el tamizaje ocurrió después de una década de seguimiento. Hay varias observaciones claves que podrían ayudar a nuestros esquemas de enfoque. Este estudio nos da información acerca de los tipos de cáncer que se beneficiarían más con el tamizaje, el tiempo del tamizaje y el umbral para intervención. Primero, los cánceres que más se benefician de la detección temprana no son aquellos que recurren temprano, sino aquellos que recurren tarde. Un análisis previo de los datos de mujeres tratadas antes del uso de terapia adyuvante demostró que tumores con el triple negativo HER2 positivo, y más alto grado de receptores hormonales positivos recurrían más temprano, dentro de cinco años. Es el cáncer intermedio de bajo grado que recurre después de 5 a 10 años¹.

Lo que nos trae el segundo punto, el cual es el intervalo del tamizaje en el estudio, fue cada 24 meses para mujeres en sus comienzos de los 40 y cada 33 meses para mujeres entre 50 y 69 años de edad. A pesar de lo que dice el autor, que el tamizaje más frecuente podría resultar en una mayor reducción de mortalidad, no hay datos que apoyen eso. En efecto, la observación de que la mayoría de las muertes que fueron prevenidas ocurrió después de una década de seguimiento apoya fuertemente el punto de vista opuesto: que los cánceres con trayectoria de crecimiento más lento son los que más se benefician². Estos datos en realidad respaldan el estudio anual de Mandelblatt y col.³ acerca de que el tamizaje más frecuente podría tener poco beneficio, como también las recomendaciones del US Preventive Service Task Force (USPSTF)⁴.

El tamizaje bienal parece ser tan efectivo como el anual pero disminuye las llamadas por falsos positivos y biopsia³.

Se debe recordar que este ensayo fue hecho antes de llegar la terapia adyuvante, la cual ha mostrado que es la causa de los dos tercios de los beneficios de adjudicados al tamizaje^{5,6}.

Así pues, estaremos expectantes acerca de la reducción relativa del 10% en la mortalidad en los tamizajes de la era moderna. De nuevo, el tamizaje tiene un beneficio, pero este es más pequeño que el que nosotros esperábamos, por lo tanto es importante volver nuestra atención a otros esfuerzos preventivos y minimizar cualquier daño del tamizaje.

Esto nos lleva a la observación final: los datos y conclusiones de este manuscrito apoya el punto de vista de que es altamente probable que de manera segura podamos bajar el umbral para la biopsia y reducir el sobrediagnóstico^{7,8}. En este ensayo se usó una vista mamográfica y las tasas de repeticiones fueron del 5% de la ronda prevalente de tamizaje (tamizaje de primera vez) y 2,5% para la ronda incidente (tamizaje repetido). Las tasas de repeticiones son a menudo dos o tres veces mayores en muchas prácticas en los EE.UU., y no es probable que las biopsias adicionales y las detecciones de carcinomas ductales in situ de bajo grado (DCIS) que resultan de esa práctica vayan a hacer la diferencia, y ningún otro ensayo ha mostrado un beneficio mayor. Podríamos indudablemente ser más inteligentes adoptando un enfoque más sistemático de tamizaje, como ha sido usado en Europa para maximizar los beneficios del tamizaje como ha sido recomendado por el Instituto de Medicina⁹. Ningún estudio ha mostrado mejores resultados. Debemos sentirnos muy cómodos con las estrategias del tamizaje bienal para mujeres entre 40 y 75 años, con un enfoque más considerado para mujeres en sus 40, como ha sido recomendado por la USPTF⁴.

Laura J. Esserman, MD, MBA
Professor, Surgery & Radiology
University of California, San Francisco
Director, Carol Franc Buck Breast Care Center
Co-Leader, Breast Oncology Program
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center
San Francisco, CA

Referencias

1. Esserman LJ, Moore DH, Tsing PJ, et al. Biologic markers determine both the risk and the timing of recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129:607-616.
2. Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA* 2009;302:1685-1692.
3. Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, et al, for the Breast Cancer Working Group of the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med* 2009;151:738-747.
4. US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;151:716-726.
5. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al, for the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1784-1792.
6. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med* 2010;363:1203-1210.
7. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:605-613.
8. Esserman L, Thompson I. Solving the overdiagnosis dilemma. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:582-583.
9. Joy JE, Penhoet EE, Petitti DB, eds. *Saving Women's Lives: Strategies for Improving Breast Cancer Detection and Diagnosis*. Washington, DC: National Academies Press, 2005.

Resultados de EIN

Endometrial intraepithelial neoplasia clinical correlates and outcomes. Obstet Gynecol 2011;118:21-28.

SEMERE LG, KO E, JOHNSON NR, ET AL.

Nivel de evidencia: II

Resumen. ¿Cuáles son los resultados de cáncer y de predictores de cáncer con el primer diagnóstico de neoplasia endometrial intraepitelial (EIN)? ¿Hay pacientes demográficos, clínicos o características de modalidades de tratamiento que influyen en esos resultados, tales como involución de EIN a una histología benigna versus la persistencia de progresión del cáncer endometrial?

Los investigadores encontraron 177 casos nuevos de EIN por muestra endometrial en el hospital Brigham and Women's de junio de 2002 a julio de 2006. Con seguimiento de patología, se encontraron cánceres concurrentes en 15% (IC 95%, 9,8-20,8; 26 de 177) de índice de muestras de biopsias. Un total de 25% (IC 95%, 18,4-33,3; 36 de 142) mostraron regresión, 35% (IC 95%, 27-43,7; 50 de 142) mostraron persistencia, y 39% (IC 95%, 31,3-48,0; 56 de 142) mostraron progresión en las mujeres con muestras de biopsia con índice de libre de cáncer y seguimiento por histerectomía o de 18 meses de sobrevida.

Los resultados de cáncer se redujeron con etnicidad no blanca y tratamiento con progestinas (OR, 0,16; IC 95%, 0,03-0,84 y OR 0,24; IC 95% 0,08-0,70 respectivamente), mientras el índice de masa corporal (IMC) después de los 25 aumenta los resultados de cáncer (OR, 3,05; IC 95%, 1,10-8,45). Los investigadores concluyeron que el EIN indica un alto riesgo para cáncer, pero los resultados no se pueden predecir. Así, el manejo debería incluir un seguimiento estricto y consideración de histerectomía.

Comentario. El sangrado uterino anormal (SUA), en la mujer perimenopáusica y posmenopáusica es una queja frecuente que se presenta al médico

menopausólogo. La biopsia endometrial se hace a menudo para descartar cáncer endometrial, una preocupación en este grupo. En el pasado, el manejo de los resultados de la biopsia ha sido difícil, debido a la complejidad e inconsistencia de las interpretaciones de la patología endometrial, además de la falta de regímenes conservadores estandarizados.

El nombre de EIN se introdujo en el 2000 en un intento de alcanzar resultados reproducibles y accionables de los patólogos.

Semere y col. le dan respaldo a esta nueva nomenclatura y su habilidad para identificar correctamente el precursor de malignidad endometrial y así guiar óptimamente las intervenciones terapéuticas en el mundo real. Los investigadores siguieron 177 casos de EIN incidente. De interés, el estudio patológico está de acuerdo con el diagnóstico original el 94% de las veces. Mucho mejor de lo que podía haber sido con los criterios de la Organización Mundial de la Salud^{1,2}.

Las otras lecciones son familiares: en general, 35.6% de mujeres con EIN se diagnosticaron con cáncer. Un total de 26% de las mujeres, las cuales tenían histerectomías por EIN inicialmente, mostraron carcinoma del espécimen y 25% tenían patología benigna. De este 21% (generalmente mujeres jóvenes y delgadas), tratadas con una variedad de regímenes de progestágenos por corto tiempo, los resultados a corto plazo fueron asegurados pero el seguimiento se limitado y el régimen varía.

Estos datos sugieren que el EIN es una denominación inteligente significativa, pero se necesitan más estudios, especialmente en casos donde se ha elegido tratamiento conservador.

Marcie K. Richardson, MD, NCMP
Director
Harvard Vanguard Menopause Consultation
Service
Assistant Professor
Obstetrics, Gynecology, and Reproductive
Medicine
Harvard Medical School
Boston, MA
Member, NAMS Consumer Education
Committee

Referencias

1. Lacey JV Jr, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas* 2009;63:39-44.
2. Mutter GL, Zaino RJ, Baak JP, Bentley RC, Robboy SJ. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26:103-114.

Sistema de clasificación de la HUA por FIGO

Classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynaecol Obstet 2011;113:3-13.

MUNRO M, CRITCHLEY H, BRODER M, ET AL. FIGO

Nivel de evidencia: III

Munro y col.: introducen un sistema de clasificación de hemorragia uterina anormal (HUA) en mujeres en edad reproductiva, aprobado por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Este sistema es el producto de cinco años de proceso de revisión comenzando con un taller en el 2005 y luego replicado por investigadores clínicos en diecisiete países y seis continentes.

Este sistema fue revisado en una reunión junto con el Congreso Mundial de la FIGO en Cape Town, Sudáfrica y posteriormente aprobado por el Comité Ejecutivo de la FIGO.

El sistema de clasificación se compuso de nueve categorías con el acrónimo de PALM-COEIN (pólipo, adenomiosis, leiomiomas, malignidad e hiperplasia, coagulopatía, disfunción ovulatoria, endometrial, iatrogénicas y aún no clasificadas). Los primeros cuatro son definidos como criterios estructurales que pueden ser identificados con imágenes o histopatología, mientras los segundos cuatro no están relacionados con anormalidades estructurales. La categoría final es por entidades no clasificadas aun. Una anotación para el sistema incluye el hecho de que una mujer puede tener más de una causa de HUA. Por ejemplo, una mujer con fibroides submucosos y un desorden anovulatorio que puede ser descrito como una HUA P0 A0L1(Sm)M0-C0 O1 E0 I0 N0 o HUA-LSm;O en versión abreviada.

Comentario. Este artículo revela un impresionante esfuerzo para clarificar la terminología y organizar la clasificación de las causas de HUA en las mujeres en edad reproductiva, la cual puede ser confusa en el área clínica y de

investigación^{1,2}. La clave de los cambios en la nomenclatura incluye descartar el uso de “hemorragia uterina disfuncional” y reemplazarla con “hemorragia uterina anormal”. Por otro lado, “menorragia” ha sido reemplazado por “sagrado menstrual severo” y “metrorragia” ha sido reemplazado por “sangrado intermenstrual”. Hubo también acuerdo en que el sangrado que involucra el tracto reproductivo bajo (de naturaleza no uterina) sea designado como “sangrado anormal del tracto reproductivo” pero no se incluyó en el sistema de clasificación.

Otro aspecto novedoso en este sistema de clasificación es su metodología por la clasificación de los miomas en categorías primarias, secundarias y terciarias. La clasificación primaria refleja la presencia o ausencia de fibroides; la clasificación secundaria, además designa los fibromas de acuerdo con la localización (submucosos versus otros), y la clasificación terciaria clasifica los tumores híbridos. Mientras la clasificación de fibromas es compleja, es necesaria, puesto que muchos fibromas son asintomáticos y no son la etiología de HUA.

Esta clasificación no solo clarifica los términos usados por los médicos, sino que va a mejorar la investigación clínica y básica relacionada con la HUA, dando una terminología cohesiva entre los médicos para el manejo médico y quirúrgico y permitiendo la comparación entre varios sitios y estudios.

Un beneficio adicional es que esto puede ser modificado y revisado en el tiempo. Hay también una categoría (“no clasificada aun”) que permite incluir nuevas causas de HUA que pueden ser agregadas en la medida en que aparezcan. Justo como ha ido siendo aceptado y usado universalmente el sistema de estadio en

oncología por la FIGO, este nuevo sistema de clasificación de HUA demuestra ser mucho más promisorio en cuanto a ser acogido similarmente por los médicos e investigadores.

Mindy S. Christianson, MD
Clinical Fellow
Division of Reproductive Endocrinology and Infertility
Department of Gynecology and Obstetrics
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, MD

Referencias

1. Woolcock J, Critchley H, Munro M, Broder M, Fraser I. Review of the confusion in current and historical terminology and definitions for disturbances of menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2008;6:2269-2280.
2. Fraser I, Critchley H, Munro M. Abnormal uterine bleeding: getting our terminology straight. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19: 591-595.

Artículos escogidos por el editor de la revista *Menopause*

- **Prairie BA, Scheier MF, Matthews KA, Chang CC, Hess R.** A higher sense of purpose in life is associated with sexual enjoyment in midlife women. *Menopause* 2011;18:839-844.

Este estudio examina la asociación entre el sentido del propósito en la vida y aspectos de actividades íntimas de pareja en una cohorte de mujeres de edad mediana en varios estadios de menopausia. Un alto sentido del propósito fue correlacionado positivamente con el disfrute de las actividades íntimas de pareja pero no con si la mujer participa en esas actividades o con su compromiso en ellas.

- **Neubauer H, Yang Y, Seeger H, et al.** The presence of a membrane-bound progesterone receptor sensitizes the estradiol-induced effect on the proliferation of human breast cancer cells. *Menopause* 2011;18:845-850.

La sobre-expresión del componente de membrana del receptor de progesterona puede disparar aumento de proliferación de células de cáncer de mama hacia estradiol y ciertos progestágenos.

- **Bachmann G, Kriegman A, Goncalves J, Kianifard F, Warren M, Simon JA.** Effect of zoledronic acid compared with raloxifene on bone turnover markers in postmenopausal women with low bone density. *Menopause* 2011;18:851-856.

En un estudio randomizado doble ciego, las mujeres posmenopáusicas con baja densidad mineral ósea quienes recibieron una única infusión de ácido zoledrónico endovenoso o seis meses de raloxifeno oral diario, el ácido zoledrónico produce significativamente mayor disminución de marcadores de metabolismo óseo.

- **Kim C, Edelstein SL, Crandall JP, et al.** for the diabetes prevention program research group. Menopause and risk of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Menopause* 2011;18:857-868.

Entre mujeres en alto riesgo de diabetes, la menopausia natural no fue asociada con riesgo de esta enfermedad no afecta la respuesta a las intervenciones de prevención de diabetes.