



ISSN 0122-3429

VOLUMEN 12 No. 2

ABRIL - JUNIO 2006

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Célula Nerviosa

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA
Resolución Mingobierno No. 107 de 1995

AÑO

2006 **VOLUMEN** Volumen 12 NO. 2

ARCHIVO

Portada

1-Inicio

2-Tabla de contenido

3-Editorial

4-Osteoporosis

5-Densitometria

6-Ca de mama

7-Enfermedad coronaria

8-Menopausia al día

9-Perlas

10-Indicaciones a los autores

TITULO

Portada

Inicio

Tabla de contenido

Editorial - ¿Es la medicina actual una profesión liberal?

Osteoporosis posmenopáusica

Utilidad de la densitometría de doble fotón (DXA) vs. densitometría

periférica (PDXA) en el diagnóstico de osteoporosis en mujeres climatéricas

Terapia Hormonal posmenopáusica y riesgo de cáncer de mama: la cohorte multiétnica

Terapia hormonal y enfermedad cardiaca coronaria: el papel del tiempo de inicio después de la menopausia y edad de la iniciación de la hormona

Menopausia al día

Perlas

Indicaciones a los autores

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia

Resolución Mingobierno No. 107 de 1995

Volumen 12 - No. 2 - Año 2006

Decimoquinto número - Tercer milenio

Editor - Jefe

Gustavo Gómez T.

Editores Adjuntos

Germán Barón C.

Miguel Bueno M.

Director Financiero

Gabriel Acuña Díaz

Comité Científico Nacional

Sergio A. Alvernia G.	Ginecoobstetra	Bucaramanga	William Oratta H.	Ginecoendocrino	Bogotá
Rolf Alwers	Internista	Bogotá	Héctor Jaime Fosso V.	Epidemiólogo	Bogotá
Domingo Caraballo G.	Fisiólogo	Medellín	Gabriel Toyar R.	Ginecoendocrino	Bogotá
Álvaro Cuadras	Ginecólogo	Cali	Adolfo Vera D.	Cardiólogo	Cali
Israel Díaz R.	Ginecoobstetra	Barranquilla	Javier Fonseca	Gin-Epidemiólogo	Cali
Jorge León G.	Cardiólogo	Bogotá	Roover Carnaval	Ginecólogo	Cali
Néstor Raúl Martínez P.	Ginecoobstetra	Carepa	Guillermo Llanos B.	Médico-Epidemiólogo	Cali
Hernando Mariz C.	Cardiólogo	Bogotá			

Comité Científico Internacional

Juan Enrique Blümmel	Endocrinólogo	Chile	Giuseppe Rosano	Internista	Italia
Santiago Palacios G.	Ginecólogo	España	J. Christopher Gallagher	Endocrinólogo	USA
Antonio Zárate T.	Internista-Endocrinólogo	México	Mario Gambaciani	Ginecoendocrino	Italia
John Stevenson	Endocrinólogo	UK			

Comité WEB

Alfredo Ruiz R.	Bogotá	Miguel Bueno M.	Cali
Germán Barón C.	Bogotá	Gustavo Gómez T.	Cali
Fabio Sánchez S. C.	Medellín	Gloria S. Penagos V.	Medellín

Asociación Colombiana de Menopausia

Carrera 13 No. 48 - 26 Oficina: 103

Teléfonos 57-1-2457093 - 2853173 - Telefax 57-1-2459646 - Bogotá, D. C.

E-mail: asomenopausia@hotmail.com

Página WEB: <http://www.encolombia.com/comite.htm>

E-mail del editor: gusgomez@mafalda.univalle.edu.co

El contenido conceptual de los artículos incluidos en la revista es responsabilidad exclusiva de los autores.

JUNTA DIRECTIVA
ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA (2005-2007)

Germán Barón Castañeda, M.D. - Presidente
Andrés José Ricaurte Sossa, M.D. - Vicepresidente
David Vásquez Awad, M.D. - Secretario
Gabriel Acuña Díaz, M.D. - Tesorero
Beatriz Sierra Londoño, M.D. - Vocal
Hoover Canaval Erazo, M.D. - Vocal
Julio Faciolince Camargo, M.D. - Fiscal

JUNTAS DIRECTIVAS DE CAPÍTULOS

Zona Norte 1

Capítulo del Atlántico

Alfredo Gómez Méndez, MD - Presidente
Fernando García Hurtado, MD - Vicepresidente
Martha Marrugo Flórez, MD - Secretaria
Ernesto Rebolledo Santoro - Tesorero
Humberto Molinello Blanquicet, MD - Fiscal

ZONA NORTE 2

CAPÍTULO DE BOLÍVAR

Julio Faciolince Camargo., MD - Presidente
Rogelio Méndez Rodríguez, MD - Vicepresidente
Jaime Barrios Amaya, MD - Tesorero
Martha Patricia Vives García, MD - Secretaria
Josefina Colina de Liñan, MD - Fiscal
Alfonso Villaroya López, MD - Vocal
Patricia Srá Fortich, MD - Vocal

CAPÍTULO DE CÓRDOBA

Jaime Usta D., MD - Presidente
Rafael Padrón B., MD - Vicepresidente
Jaime Bechara, MD - Tesorero
Víctor Días, MD. - Fiscal
Álvaro Brunal, MD - Vocal
José García T., MD -Vocal

ZONA ORIENTE 1

CAPÍTULO NORTE DE SANTANDER

Juan Manuel Pinzón, MD - Presidente
Jaime Machicado H., MD - Vicepresidente
Luz Marina Montoya, MD - Secretaria
Saula Turbay M., Lic. - Tesorera
Carlos Eduardo Gómez, MD - Vocal
María Amparo Martínez, MD. Vocal
Carlos Saieh, MD - Vocal
Gerardo Ramírez M., MD -Vocal
Héctor H. Calderón, MD - Fiscal

ZONA ORIENTE 2

CAPÍTULO DE SANTANDER

Isabel Eugenia Jáuregui D., MD - Presidenta
Claudia Santarelli Franco., MD - Vicepresidenta
Irma Moreno Hernández., Lic. - Secretaria
Luisa Salamanca Garzón, MD - Tesorera
Hermes Jaimes Carvajal., M.D. - Fiscal
Oscar Gómez León, MD - Vocal
Alicia Londoño, MD - Vocal

CAPÍTULO EJE CAFETERO

Juan Diego Villegas E., MD - Presidente
Carlos Valencia, MD - Vicepresidente
Sonia Amparo Daza P, MD - Secretaria
Gustavo Cardona, MD - Tesorero
Héctor Hurtado, - Fiscal

Zona Sur 1

Capítulo Valle del Cauca

Hoover Canaval Erazo, MD - Presidente
William Cárdenas Niño, MD- Vicepresidente
Clara H. Torres Contreras, MD - Secretaria
Álvaro Cuadros Caro. MD - Tesorero
Enrique Herrera Castañeda, MD - Fiscal
Luis Fernando Medina Quintero, MD- Vocal
Carmenza Romero de Escobar, MD - Vocal

ZONA SUR 2

CAPÍTULO DE NARIÑO

Fabio Zarama, MD - Presidente
Rigoberto Dávila, MD - Vicepresidente
Javier Salas, MD - Secretario
Ricardo Unigarro, MD - Tesorero
Ana Lucía Guevara, MD - Fiscal
Víctor Suárez, MD - Vocal

ZONA OCCIDENTE

CAPÍTULO DE ANTIOQUIA Y CHOCÓ

Gloria Stella Penagos V., MD - Presidenta
Beatriz Sierra Londoño, MD - Vicepresidente
Dora Luz González , MD - Secretaria
Frank Ospina, MD - Tesorero
Orfa López, MD - Vocal
Patricia Hormaza, MD - Vocal
Carlos Naranjo, MD - Vocal

Capítulo Bogotá

David Vásquez A. , MD - Presidente
Adriana P. Camero L., MD - Vicepresidente
Carlos Pérez Niño, MD - Secretario
Camilo Rueda Beltz, MD - Tesorero
Francisco Pardo V., MD - Fiscal

CONTENIDO

EDITORIAL

¿Es la medicina actual una profesión liberal?

Fabio Sánchez E.

ARTÍCULO DE INTERÉS CLÍNICO

Osteoporosis posmenopáusica

David Vásquez Awad

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Utilidad de la densitometría de doble fotón (DXA) vs. densitometría periférica (PDXA) en el diagnóstico de osteoporosis en mujeres climatéricas

Nidia Fernanda Villanueva, Deyanira Ayala Franco, William H. Onatra, Juan Guillermo Villegas, Jairo Castro

ACTUALIDAD INMEDIATA

Terapia Hormonal posmenopáusica y riesgo de cáncer de mama: la cohorte multiétnica

Sulggi Lee, Laurence Kolonel, Lynne Wilkens, Peggy Wan, Brian Henderson, Malcolm Pike

Terapia hormonal y enfermedad cardiaca coronaria: el papel del tiempo de inicio después de la menopausia y edad de la iniciación de la hormona

Francine Grodstein, Joann E. Manson, Meir J. Stampfer

MENOPAUSIA AL DÍA

La terapia hormonal alrededor de la menopausia reduce el riesgo coronario de acuerdo al Nurses' Health Study

Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ

El calcio más vitamina D no reducen el riesgo de fractura o cáncer colorectal, de acuerdo al Women's Health Initiative

Jackson RD, Lacroix A.Z, Gass M, Wactawski-Wende J, Morley Kotchen J, Anderson GL, et al.

La aspirina reduce el riesgo de ACV en mujeres y de infarto del miocardio en hombres

Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tofnoni G, Brown DL

La terapia hormonal parece que reduce el aumento de riesgo de enfermedad cardiaca en mujeres con menopausia temprana posooforectomía pero no en menopausia temprana espontánea

Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT

Dos informes de últimos cortes del WHI

Wulf H. Utian, Arthur H. Bill

El anticuerpo monoclonal humano, Denosumab, es efectivo para el tratamiento de la osteoporosis
Mc Clung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al.

Glucosamina con condroitina puede ser efectiva para el dolor de la rodilla en osteoartritis moderada a severa
Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al.

Se necesitan estudios posteriores acerca de estrógenos esterificados y riesgo cardiovascular
Lemaitre RN, Weiss NS, Smith NL, et al.

Fumar cigarrillo y exponerse como fumador pasivo aumenta el riesgo y la severidad de los fogajes
Gallicchio L, Miller SR, Visvanathan V, et al.

Black cohosh combinado con St. John's Wort alivia los síntomas climatéricos incluyendo la depresión
Uebelhack R, Blohmer JU, Graubaum HJ, et al.

La soya parece que no baja el colesterol
Dewella, Hollenbeck PLW, Hollenbeck CB

Mujeres con cáncer invasivo de mama con test negativos de mutaciones de BRAC1/2
Walsh T, Casadei S, Coats KH, Swisher E, et al.

El uso sistémico de hormonas aumentó el riesgo de cáncer de mama en mujeres negras
Rosenberg L, Palmer JR, Wise LA, Adams-Campbell LL

PERLAS

Los andrógenos endógenos influyen en el bienestar solamente antes de la menopausia

La TH combinada reduce hiperandrogenicidad

El estrógeno afecta el sistema colinérgico y el estado cognitivo

Cambio cognoscitivo en la menopausia

Un estudio no confirma efecto de ER-beta en la DMO

Ovariectomía asociada con demencia

La función pulmonar disminuye rápido en las fumadoras posmenopáusicas

Ingesta moderada de alcohol aumenta cognición femenina

Las isoflavonas incentivan el estado de ánimo y la cognición posmenopáusicos

No observan riesgo de cáncer con ERT

Más cuestionamiento sobre el efecto protector de las estatinas contra el cáncer de mama

Riesgo cardiovascular asociado con menopausia a edad temprana

Proteína asociada con resistencia al tamoxifeno

Tres preguntas podrían simplificar el diagnóstico de incontinencia

Capacidad limitada de FSH para identificar menopausia

INDICACIÓN A LOS AUTORES

EDITORIAL

¿Es la medicina actual una profesión liberal?

Todo lo que viere u oyere en el ejercicio de la profesión y en el comercio de la vida común y que no deba divulgarse, lo conservaré como secreto. Juramento Hipocrático

La medicina es una profesión que cuenta con un alto reconocimiento social a lo largo de la historia, por el papel que desempeña en la salud de los pacientes y de la comunidad en general, generando calidad de vida y participando en el desarrollo de los pueblos. La medicina moderna ha ampliado su campo de acción, se ha orientado a la protección de la salud y la prevención de las enfermedades, no sólo a nivel personal, físico y psíquico, sino que se ha proyectado a la familia y a la sociedad.

La filosofía de la Ley 100 de 1996, salud para todos, es benéfica para nuestra población y está de acuerdo con los desarrollos modernos de nuestra profesión, orientada y proyectada al campo social; sin embargo, los cambios que han ocurrido en la legislación actual ameritan adecuar su reglamentación a los tiempos actuales, con miras a adaptar el ejercicio de la profesión a los principios éticos que la rigen, tales como el juramento hipocrático, el código de ética médica, las normas emanadas de la OMS (Organización Mundial de la Salud) y una serie de decretos, acuerdos nacionales e internacionales, etc., para evitar que la actividad médica en Colombia, se rija no sólo por normas de rendimiento económico que beneficien a las entidades empleadoras de salud, sino que es necesario el beneficio de los pacientes, razón de ser de nuestro ejercicio profesional, cual es la de la “protección y recuperación de su salud, la cual está por encima de factores económicos” –Ley de Ética Médica (Ley 23 de 1981).

Es necesario que los intermediarios de la salud lleguen a consensos con los profesionales de cómo se debe orientar la práctica médica con miras no sólo a dedicarle al paciente atención eficiente y por el tiempo oportuno, con miras a proporcionarle atención integral, exámenes de laboratorio y medicamentos requeridos y de calidad, puntos neurálgicos para una buena atención médica, y en donde es necesario el compromiso integral del profesional con su paciente, sin detrimento de los prestadores de salud. Para dar cumplimiento al ARTÍCULO 10 de la Ley de Ética Médica (LEM), cuando dice: “El médico dedicará a su paciente el tiempo necesario para hacer una evaluación adecuada de su salud e indicar los exámenes indispensables para precisar el diagnóstico y prescribir la terapéutica correspondiente”.

Para lograr una mejor distribución de los dineros dedicados a la salud y que se orienten en beneficio de nuestros pacientes, es necesario que las empresas intermediarias de Salud -EPS- sean entidades sin ánimo de lucro, que administren eficientemente los recursos del Estado y los trasladen a la comunidad y en donde el objetivo primordial es la salud para todos y lograr así el bienestar físico, mental y social como lo define la Organización Mundial de la Salud.

Es necesario que las contrataciones de los profesionales se basen en salarios decorosos y evitar problemas generados por la oferta y la demanda, que dan como resultado competencia desleal, servicios de mala calidad y pauperización, en donde el profesional, para poder sostener su estatus socio-económico, tiene la 94 REV. COL. DE MENOPAUSIA -VOL. 12 NO. 2 - 2006 necesidad de trabajar mayor número de horas, en diferentes instituciones, para compensar sus bajos salarios, lo que redundo en fatiga física y mental, por ende en mal ejercicio de su profesión, menoscabo de su preparación académica, en su salud mental, en el bienestar familiar y de pareja.

La denominación de clientes es una relación que se establece entre las personas cotizantes y la EPS al afiliarse a las diferentes entidades de salud. Los médicos no podemos olvidar nuestras relaciones médicopaciente, razón de ser de nuestra profesión y lograr nuestros objetivos: diagnóstico y tratamiento de sus enfermedades, ayudarles a rehabilitarse, sobrellevar la enfermedad y cuando no sea curable acompañarlos a bien morir; finalmente lo más importante: participar en los programas de promoción y prevención en salud. Según el ARTÍCULO 4 (LEM), la relación médico-paciente es elemento primordial en la práctica médica. Para que dicha relación tenga pleno éxito debe fundarse en un compromiso responsable, leal y auténtico, el cual impone la más estricta reserva profesional.

Finalmente, es necesario que los tribunales de ética médica se pronuncien ante las entidades de salud, con respecto a como debemos manejar las historias clínicas, que son documentos privados y que permanentemente nos vemos obligados al envío de resúmenes de historias a pesar de que este documento hace parte del fuero interno de la relación médico-paciente y es donde permanentemente violamos el ARTÍCULO 34 de la LEM cuando dice: “La historia clínica es el registro obligatorio de las condiciones de salud del paciente. Es un documento privado sometido a reserva que únicamente puede ser conocido por terceros previa autorización del paciente o en los casos previstos por la Ley”.

Es por ello que invito a los médicos a hacer una atención humanizada y de alta calidad en beneficio de nuestros pacientes, y a que vigilen con diligencia los cambios en la reglamentación de nuestra profesión; a los Comités de Ética Médica del país para que procuren que se respete la legislación en salud, a las diferentes asociaciones para que luchen en defensa de nuestra profesión y a los legisladores para que estudien las reformas que vayan en beneficio de nuestros pacientes y que los dineros sean manejados con una orientación de beneficio social.

Fabio Sánchez MD

Ex presidente, Asociación Colombiana de Menopausia

Osteoporosis Posmenopáusica

DAVID VÁSQUEZ AWAD*

Introducción

La Osteoporosis se ha definido como un “desorden esquelético caracterizado por compromiso de la fortaleza ósea que predispone a un aumento en el riesgo de fractura”. Esta enfermedad ha venido mostrando una frecuencia creciente en la medida en que la expectativa de vida de la población aumenta, con el subsecuente envejecimiento de la misma.

Los estudios epidemiológicos realizados en países desarrollados estiman que en Estados Unidos existen 10 millones de personas que sufren osteoporosis y otros 18 millones tienen importante pérdida de masa ósea. Alrededor del mundo se calcula que existen 200 millones de personas con esta enfermedad, situación que llevó a que la OMS la definiera como “la epidemia del siglo XXI”. No hay datos certeros respecto de la incidencia de osteoporosis en Colombia, aunque se supone que está en aumento dado el incremento de promedio de vida de la mujer, que se sitúa en la actualidad en 74 años. El principal problema de la osteoporosis es el aumento en el riesgo de fracturas: el riesgo de fractura de columna, muñeca y cadera en mujeres mayores de 50 años es del 40% aproximadamente, en contraste con los hombres quienes tienen un riesgo del 13%. Las fracturas osteoporóticas que ocurren en la columna y el antebrazo se asocian a una morbilidad significativa, pero la fractura de cadera, especialmente en personas mayores de 70 años, de ambos sexos, se asocia a un aumento notable de la mortalidad, que se ubica en la mayoría de estudios entre el 15 y el 20%. Esta situación se traduce en un incremento de la ocupación hospitalaria y en los costos por tratamiento y rehabilitación de estos pacientes.

Fisiopatología de la osteoporosis

El esqueleto humano es un órgano altamente especializado, dinámico y complejo, que está permanentemente regenerándose en un proceso de modelado y remodelado. Durante toda la vida humana, el hueso viejo es removido por resorción y el hueso nuevo es formado. Los osteoblastos, o células “erosionadoras” de hueso, invaden la superficie ósea y crean pequeñas cavidades que son subsecuentemente llenadas por osteoblastos o células “formadoras” de hueso.

Durante la infancia y adolescencia, el hueso nuevo es formado más rápidamente que lo que gasta el hueso viejo en reabsorberse, causando huesos que llegan a ser más grandes, más fuertes y más densos (proceso de modelado). Esta fase

normalmente continúa hasta mediados de la década de los 20, cuando se alcanza el llamado “pico de masa ósea”.

Cuando el esqueleto ha alcanzado su madurez, la regeneración continúa con nuevo hueso reemplazando al viejo (proceso de remodelado), lo cual conlleva a que el esqueleto humano sea renovado en su totalidad aproximadamente cada 10 años.

Después de los 30 años, sin embargo, la fase de reabsorción ósea comienza a sobreponerse a la fase de formación. Tanto en hombres como en mujeres, 1% a 3% de masa ósea es perdida cada año después de los 50 años de edad. En las mujeres, la pérdida ósea es más acentuada durante los primeros 5 a 10 años después de la menopausia, aunque continúa durante toda la vida posmenopáusica.

La Osteoporosis se desarrolla cuando la resorción ósea ocurre más rápidamente que la formación ósea. Obviamente, el riesgo de osteoporosis es más grande en individuos que no alcanzan un óptimo pico de masa ósea. La acelerada y severa pérdida ósea que ocurre en algunas mujeres en el período posmenopáusico es clasificada como tipo I (osteoporosis posmenopáusica), mientras que la que ocurre con el proceso normal de envejecimiento, la cual ocurre tanto en mujeres como en hombres, es llamada tipo II (osteoporosis senil).

La Osteoporosis también puede ser clasificada como un desorden primario (típicamente posmenopáusica o senil) relacionado con la edad. O como un desorden secundario (ingesta de glucocorticoides u otras drogas, hipogonadismo, enfermedad inflamatoria intestinal, hipotiroidismo, fibrosis quística, enfermedades malignas u otros desórdenes).

Factores de riesgo

Universalmente se han identificado unos factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis; algunos de ellos han sido mencionados en la fisiopatología. Los podríamos resumir de esta manera:

No modificables

1. Edad avanzada.
2. Género femenino.
3. Raza caucásica.
4. Historia personal o familiar de fracturas.
5. Demencia.

Modificables

1. Menopausia natural o prematura.
2. Bajo peso.
3. Alcoholismo.
4. Historia de baja ingesta de calcio y vitamina D en la dieta.
5. Sedentarismo.
6. Tabaquismo.
7. Alteraciones de visión y caídas recurrentes.
8. Mal estado de salud actual.

Diagnóstico

Evaluación de la masa ósea

Un cambio crucial en la identificación de la osteoporosis ha sido la detección de la enfermedad mediante la evaluación de la densidad mineral ósea. Los métodos disponibles son: la absorción por rayos X de energía dual, conocido como método DEXA o DXA, la absorción fotométrica, la tomografía cuantitativa computarizada y la evaluación ósea ultrasonográfica. De estos, el DEXA es el más usado. Utiliza como fuente de radiación un generador de rayos X, que emite dos fotones de diferente energía. Las ventajas de este método sobre los restantes es la resolución espacial mejorada, un rastreo rápido, no utiliza isótopos y tiene menor costo. Ha demostrado validez en la predicción de fracturas en múltiples estudios. Puede realizarse a nivel del esqueleto axial y apendicular y se considera actualmente como el método estándar para el cálculo de la masa ósea por su costo, rapidez, exactitud, precisión y baja radiación para el paciente. Todo estudio por método DEXA debe incluir columna lumbar -AP y lateral- y fémur. Existe otro método para la determinación de la densidad mineral ósea, aún más económico, pero de menor precisión, como es el método sonográfico de ecografía de calcáneo. Se considera el método ideal para tamizaje en evaluación de grandes poblaciones; pero el método para diagnóstico y seguimiento es el DEXA.

Las indicaciones para la solicitud de la densitometría ósea incluyen:

1. Hombres y mujeres mayores de 65 años.
2. Mujeres con deficiencia estrogénica, natural o iatrogénica, sin suplencia. Se excluyen las pacientes con menopausia natural sin factores de riesgo de osteoporosis.
3. Mujeres con deficiencia estrogénica y bajo peso.
4. Osteopenia radiológica y/o anormalidades

vertebrales, para confirmar o excluir osteoporosis.

5. Pacientes en tratamiento y seguimiento por osteoporosis.
6. Pacientes con antecedente de enfermedades causantes de osteoporosis o con uso de medicamentos predisponentes (Glucocorticoides, tiroxina, anticoagulantes).
7. Historia personal de fracturas.
8. Nunca hacerla si no va a conducir a una intervención terapéutica.

La evaluación de la Densitometría ósea de acuerdo a las recomendaciones de la OMS establece cuatro categorías diagnósticas para la mujer:

*Normal: densitometría ósea no mayor de una desviación estándar (DE) por debajo del promedio para un adulto joven.

*Osteopenia: masa ósea baja. Densitometría ósea de más de una DE por debajo del promedio del adulto joven, pero no inferior a -2.5.

*Osteoporosis: densitometría ósea menor de -2.5 DE por debajo del promedio para un adulto joven.

*Osteoporosis Severa: densitometría ósea menor de -2.5 DE por debajo del promedio para el adulto joven y presencia de una o más fracturas.

*Los mismos criterios se aplican para los hombres.

Valoración bioquímica de la Osteoporosis

Los índices indirectos del metabolismo esquelético proporcionan una valiosa herramienta para la valoración del paciente, especialmente para la evaluación del tratamiento instaurado. En contraste con la valoración de la masa ósea, los índices bioquímicos proporcionan datos sobre la actividad de la enfermedad subyacente, de tal manera que proporcionan una información básica para determinar tempranamente las modificaciones terapéuticas. Ellos son:

Calcio sérico y urinario

En la osteoporosis no complicada los valores de calcio no se modifican significativamente. En algunas formas generalizadas de osteoporosis y debidas generalmente a enfermedad subyacente, los niveles de calcio sérico y urinario pueden incrementarse indicando aumento en la absorción intestinal o de la resorción del hueso. Estas alteraciones son: la enfer-

medad de Paget, el hiperparatiroidismo y las fracturas con inmovilización prolongada. Las mediciones de calcio tienen una utilidad limitada y tan solo la excreción urinaria podría utilizarse para monitorear el tratamiento con estrógenos, bifosfonatos, calcitonina y otros inhibidores de la resorción ósea, cuando ella se demuestre afectada.

Marcadores de formación ósea

1. Fosfatasa alcalina: es el marcador bioquímico empleado con más frecuencia; indica actividad de los osteoblastos y la mitad de su actividad sérica se deriva del hueso. En la actualidad se dispone de ensayos que distinguen la isoenzima derivada del hueso, los cuales se están utilizando ampliamente. Este parámetro se encuentra claramente elevado en la osteoporosis, aún en el inicio de la menopausia cuando se incrementa la renovación ósea.

2. Osteocalcina: es la proteína no colagénica más abundante en el hueso; se cree que es sintetizada exclusivamente por los osteoblastos. Puede ser determinada en el suero y su elevación se asocia con incremento en el índice de renovación ósea.

Marcadores de resorción ósea

1. Deoxipiridinolina y Piridinolina: son índices específicos para metabolismo esquelético. Los estudios disponibles hasta el momento indican que son eficientes para demostrar resorción ósea activa; en la actualidad se utilizan con frecuencia para el seguimiento y evaluación terapéutica en los pacientes con osteoporosis.

2. N-telopéptido: mide el telopéptido N terminal del colágeno tipo I, proveniente en su mayoría del hueso; es un indicador de resorción ósea y ha mostrado una correlación con los parámetros histo-morfométricos de resorción- formación.

Tratamiento

Es claro que las medidas modificadoras de estilo de vida como dieta rica en calcio, ejercicio (básicamente caminar), su-

primir hábitos de tabaquismo y consumo de alcohol, etc. son pilares fundamentales en la prevención y en el tratamiento de la osteoporosis.

Los medicamentos usados para el tratamiento de la osteoporosis pueden dividirse en dos grandes grupos: los agentes que disminuyen la resorción ósea (antiresortivos) y los que estimulan la formación ósea.

Agentes antiresortivos

Terapia de reemplazo hormonal

Los estrógenos conservan la masa ósea reduciendo el recambio al inducir la secreción de mediadores químicos que inhiben la actividad de los osteoblastos. La terapia estrogénica (TE) y la terapia estrógeno-progestágeno (TEP) –esta última en mujeres no hysterectomizadas– ha mostrado aumento de la densidad mineral ósea con disminución en la incidencia de fracturas en columna y cadera, así como en todo el esqueleto I.

Mujeres con menopausia temprana, historia familiar cercana de osteoporosis o presencia de enfermedades o fármacos relacionados con la enfermedad, son candidatas a la TE o TEP, la cual se prefiere en mujeres menores de 55 años ya que a edad mayor la mastalgia y la presencia de sangrado vaginal son frecuentes y mal tolerados. La dosis usada tradicionalmente ha sido de 0.625 mg diarios de estrógenos conjugados o de 2 mg de estradiol, aunque investigaciones recientes hablan de efecto benéfico con la mitad de las dosis mencionadas². El estudio WHI y el HERS mostraron incremento de cáncer de mama y de trastornos cardiovasculares en usuarias de estrógenos con progestinas (pacientes con útero) por lo que en mujeres con alto riesgo cardiovascular o de cáncer de mama, se recomienda el uso de otras terapias para el tratamiento de la osteoporosis.

Existe consenso hoy en día que la terapia estrogénica sería una excelente opción, especialmente en pacientes con síntomas vasomotores y en los primeros cinco años de posmenopausia.

Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs)

Algunos clínicos y pacientes son muy renuentes a usar estrógenos para el tratamiento de la osteoporosis. Los SERMs proveen los beneficios óseos de los estrógenos sin sus efectos indeseables. El primer SERM aprobado para el manejo de la osteoporosis es el Raloxifeno. El estudio MORE3, un estudio multicéntrico, randomizado, que involucra 7.705 mujeres con osteoporosis posmenopáusicas, ha mostrado incremento importante de densidad mineral ósea en columna y fémur, con reducción del riesgo de fracturas vertebrales. RR (95% CI) para fracturas vertebrales 0.60 (0.50- 0.70). RR (95% CI) para fracturas no vertebrales 0.91 (0.79-1.06). El raloxifeno

induce la expresión diferencial de varios genes reguladores de estrógenos en diferentes tejidos, actuando favorablemente en tejido óseo, sin efectos deletéreos en mama y útero. Por otra parte posee efectos benéficos en los niveles de colesterol y perfiles lipídicos.

La dosis usual es de 60 mg. diarios y está contraindicado en pacientes con antecedentes tromboembólicos, alteraciones hepáticas, incluyendo colestasis y en alteración renal severa. No debe usarse en posmenopausia inmediata (tres años posmenopausia) ni en pacientes con síntomas vasomotores porque los puede incrementar.

Existen en investigación actual muchos nuevos SERMs, siendo el Lasofoxifeno y el Bazedoxifeno los más prometedores por su potencia como antiresortivos, su excelente comportamiento en cuanto a perfil lipídico y su carencia de efectos indeseables en útero y mama⁴.

Bifosfonatos

Estos compuestos, actualmente los más potentes anti-resortivos, previenen la resorción e incrementan la densidad mineral ósea, posiblemente por inhibición de la actividad de los osteoblastos y promoviendo la muerte de las células erosionadoras del hueso. El más representativo y probado de los bifosfonatos es el Alendronato, compuesto que en pacientes osteoporóticas protege contra la pérdida de hueso y previene de una forma muy significativa la aparición de fracturas tanto en columna como en cadera⁵, hallazgo muy importante dada la morbilidad tan alta en este último tipo de fracturas. RR (95% CI) para fracturas vertebrales 0.52 (0.43-0.65). RR (95% CI) para fracturas no vertebrales 0.51 (0.38-0.69). Está también aprobado en el tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides y en la masculina. La dosis usual es de 70 mg semanales, en ayunas, dada su escasa biodisponibilidad por vía oral. Otros bifosfonatos que han mostrado efecto anti-resortivo importante incluyen el risedronato¹⁰, con resultados en columna y cadera tan eficaces como el alendronato pero menos efectos gastrointestinales, y el etidronato¹¹, aunque éste último solo ha mostrado eficacia en columna y no en cadera. Pueden producir fenómenos gastrointestinales como diarrea y náuseas y están contraindicados en pacientes con acalasia, especialmente el alendronato. El Ibandronato¹² ha sido lanzado recientemente en Colombia y ha mostrado eficacia en columna y cadera; tiene la ventaja de su administración oral mensual de 150 mg., lo cual, a no dudarlo, hace a las pacientes más adherentes al tratamiento.

Calcitonina

Es un péptido producido por las células C de la tiroides. Previene la pérdida ósea por inhibición de la actividad de los osteoblastos. Su vía más común de

administración es la nasal como calcitonina de salmón, a dosis de 200 UI al día. Mejora la densidad mineral ósea aunque su efecto para prevención de fracturas es dudoso. RR (95% CI) para fracturas vertebrales 0.79 (0.62-1.00). RR (95% CI) para fracturas no vertebrales 0.80 (0.59-1.09)⁶. Es útil en pacientes con dolor asociado a osteoporosis.

Tibolona

Es un esteroide sintético con acción tejidospecífica. En hueso y vagina es convertida en metabolitos estrogénicos, mientras que en el endometrio tiene acción progestacional y en el hígado acción androgénica. Esta singular característica hace que se comporte como un estrógeno a nivel óseo, siendo eficaz en prevenir la pérdida ósea en la posmenopausia, tanto en columna como en fémur⁷. Actualmente es muy usada en Europa y en el resto del mundo, incluido nuestro país, tanto para el alivio de síntomas vasomotores como para prevención de osteoporosis, a dosis de 2.5 mg. al día. No ha sido aprobado su uso en Estados Unidos. Está en fase III un estudio multinacional para evaluar su impacto en disminución de fracturas.

Anabólicos

Análogos de PTH

La PTH es un péptido que se comporta como el principal regulador del calcio. Se libera en respuesta a niveles bajos de calcio y tiene efectos anabólicos en el hueso ayudando a su formación. Tiene doble función: en dosis bajas e intermitentes se comporta como anabólico óseo pero en dosis altas y continuas se comporta como un potente anti-resortivo. El Teriparatide, una forma recombinante de PTH ha sido recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis en dosis de 20 mg diarios aplicados por vía subcutánea. Ha mostrado incremento importante en densidad mineral ósea y disminución de fracturas vertebrales⁸. Tiene el inconveniente de su alto costo.

Estroncio

Un reciente estudio europeo⁹ mostró que el ranelato de estroncio, usado en mujeres con osteoporosis posmeno-

pásica a dosis de 1 a 2 gramos vía oral diarios, incrementó la densidad mineral ósea y disminuyó el índice de fracturas. Tiene acción dual sobre el hueso, esto es, antiresortivo y formador de hueso.

Otras terapias

En esta categoría podríamos incluir el calcitriol, metabolito activo de la vitamina D, que incrementa la absorción intestinal de calcio y aumenta la síntesis de proteínas formadoras como la osteocalcina y la osteopontina. Se usa en la osteoporosis senil y en pacientes con osteodistrofia renal, a dosis de 0.25 mcg. dos veces al día. Las estatinas, hipolipemiantes ampliamente usados, también han mostrado incrementos en la densidad mineral ósea, específicamente la lovastatina y la simvastatina. Igualmente, terapias novedosas, con acción a nivel molecular, genético e inmunológico están en investigación y es probable que ofrezcan alternativas diferentes a lo disponible en el momento actual.

Referencias

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
2. Lees B, Stevenson JC. The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17beta and dydrogesterone. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 251-258.
3. Ettinger B, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* 1999; 282: 637.
4. Ke HZ, et al. Lasofoxifene (CP-336, 156) protects against the age-related changes in bone mass, bone strength, and total serum cholesterol in intact aged male rats. *J Bone Miner Res* 2001; 16(4): 765.
5. Cummins SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates JA, La Croix AZ. Alendronate reduces the risk of vertebral fractures in women without pre-existing vertebral fractures: results of the Fracture Intervention Trial (FIT). *JAMA* 280: 2077-2082.
6. Chesnut III CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Giomona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis. *Am J Med* 2000; 109: 267-276.
7. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McLung MR. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized double-blind, placebocontrolled, dose-finding studies. *J Clin Endocrin Metab* 2001; 86: 4717- 726.
8. Neer RM, Arnaud CD, Zanchette JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-1441.
9. Meunier PJ, Slosman DO, DelmasPD, et al. Strontium ranelate: dose-dependant effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis – a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Metab* 2002; 87: 2060- 066.
10. Watts N, Harris S, Genant H, et al. Intermittent cyclical atidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 73-79.
11. McClung M, Geusens P, Miller P, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-340.
12. Chesnut CH, et al. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241-1249.

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Utilidad de la densitometría de doble fotón (DXA) vs. densitometría periférica (p-DXA) en el diagnóstico de osteoporosis en mujeres climatóricas

NIDIA FERNANDA VILLANUEVA, DEYANIRA FRANCO AYALA - Estudiantes de XII semestre. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales. (UDCA). Trabajo de Grado.

WILLIAM H. ONATRA, Profesor de Ginecología y Obstetricia, Universidad Nacional de Colombia. Docente de Ginecología y Obstetricia de la UDCA.

JUAN GUILLERMO VILLEGAS - Radiólogo, Clínica Reina Sofía. Colsánitas.

JAIRO CASTRO - Epidemiólogo Clínico. UDCA.

Recibido: 10 de febrero de 2006. Aceptado: 15 de marzo de 2006.

RESUMEN

Objetivo: con este estudio se evaluó la eficacia de la densitometría periférica (p-DXA) como método diagnóstico de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, buscando un método alternativo a la densitometría ósea axial, más económico y de una sensibilidad y especificidad similar.

Material y Métodos: se seleccionaron 60 mujeres de la consulta de ginecología quienes habían asistido a la consulta de climaterio del Hospital de Fontibón y quienes no habían recibido Terapia Hormonal de Reemplazo. Se les practicó DXA en columna y cadera en un equipo Lunar DPX y se comparó con p-DXA de falange. Se practicaron Tablas tetracóricas con el fin de conocer la sensibilidad y especificidad entre los métodos.

Resultados: los indicadores de sensibilidad de la p-DXA frente a DXA para detectar osteopenia, fueron de 47.5% con una especificidad del 54%, una exactitud global del 50%, una razón de probabilidad positiva de 0.95 y una negativa de 1.05, un valor predictivo positivo de 37% y un valor predictivo negativo de 61%, para una prevalencia de osteopenia del 38.3%.

La sensibilidad de la p-DXA para detectar osteoporosis es de 38%, con una especificidad del 92%, una exactitud global del 70%, una razón de probabilidad positiva de 4.75 y una negativa de 0.67, un valor predictivo positivo de 75% y un valor predictivo negativo de 69%, para una prevalencia de osteoporosis del 40%.

Se estableció que la sensibilidad de la p-DXA para discriminar entre osteopenia y osteoporosis es de 43%, con una especificidad del 77%, una exactitud global del 56%, una razón de probabilidad positiva de 1.87 y una negativa de 0.74, un valor predictivo positivo de 75% y un valor predictivo negativo de 45.5%.

Conclusión: la densitometría p-DXA no es una prueba que supera la sensibilidad y especificidad de la densitometría (DXA), a pesar de que éstas aumentan de manera muy discreta en mujeres posmenopáusicas mayores de 55 años.

Palabras clave: osteoporosis, osteopenia, densitometría dual de RX (DXA), densitometría periférica de doble fotón (p-DXA), climaterio femenino.

SUMMARY

Objective. To evaluate the efficacy of peripheral densitometry (p-DXA) as a diagnostic tool for osteoporosis in postmeno-

pausal women, while looking for a cost efficient method, with similar sensibility and specificity.

Materials and Methods. Sixty postmenopausal women from the Climateric Clinic of a teaching institution, that had not received any hormone Replacement therapy, were studied. Lumbar and hip DXA studies were obtained by using a Lunar DPX equipment and compared with phalangeal p-DXA. Tetrachoric tables were used to establish the sensibility and specificity between the two x-ray methods.

Results. Sensibility indicators for p-DXA vs DXA to detect osteopenia were 47.5%, specificity of 54%, global exactitude 50%, positive probability ratio, 0.95, negative probability ratio, 1.05, positive predictive value, 37%, negative predictive value, 61%, for a prevalence of osteopenia of 38.3%. The p-DXA sensibility to detect osteoporosis was 38%, with specificity 92%, global exactitude, 70%, positive probability ratio, 4.75, negative probability ratio, 0.67, positive predictive value, 75%, negative predictive value, 69%, for a 40% prevalence of osteoporosis. It was established that p-DXA sensibility to discriminate osteopenia from osteoporosis was 43%, specificity, 77%, global exactitude, 56%, positive probability ratio, 1.87, negative probability ratio, 0.74, positive predictive value, 75%, and negative predictive value, 45.5%.

Conclusion. p-DXA densitometry is not a test with better sensibility and specificity than DXA densitometry, instead of if those parameters show a discrete increase in postmenopausal women older than 55 years of age.

Key words: Osteopenia, Osteoporosis, Dual RX(DXA), Densitometry, Dual Photon Periferal Densitometry (DXA), Female Climateric.

Introducción

La osteoporosis se ha considerado como una enfermedad caracterizada por disminución de la masa ósea y el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, factores determinantes del incremento de la fragilidad del hueso y el consiguiente riesgo de fractura^{1, 2}. Se ha estimado que una mujer y un hombre de 50 años, tendrán un 40% y un 13% de posibilidad de fracturarse, respectivamente³.

La osteoporosis se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino, y se postula que los cambios hormonales, como la disminución de los esteroides gonadales —estrógenos y progestagenos—, los cuales se presentan durante el climaterio, aumentan la susceptibilidad de la mujer al desarrollo de dicha patología⁴. Otros factores que pueden influir son: antecedentes familiares de osteoporosis, edad, raza, localización geográfica, consumo de alcohol y/o tabaco⁵, el peso bajo, el sedentarismo, el uso de corticoides, la edad de la menarquia, y los ciclos anovulatorios⁶. En Colombia, las tasas de fecundidad actualmente tienden a disminuir, mientras que el promedio de edad de los adultos y del adulto mayor, tiende a aumentar.

Los datos estadísticos para Colombia evidencian que el promedio de edad, actualmente, es de 68 años y se espera que para el 2015 sea de 70 años⁷. El número de mujeres para el año de 1951 era un poco más de 625.000 en todo el país, en 1964 fue de 880.000, en 1973 ascendieron a más de 1.060.000, en 1985, 1.673.000 y en el año 2000 se acercaría a los 2.800.000. De este grupo, las mayores de 50 años

representan el 25- 30% indicando un aumento progresivo y cada vez mayor de la población femenina, con la consiguiente aparición de un aumento en la incidencia de osteopenia y osteoporosis^{8, 9}.

Por las anteriores consideraciones, se hace necesaria la realización de técnicas que permitan un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno, con el fin de disminuir la morbimortalidad de la población femenina, así como el mejoramiento de la calidad de vida de las pacientes. Para tal fin se encuentran actualmente métodos cuantitativos para la determinación de la masa ósea, destacándose la Densitometría Fotónica Simple (SPD), la Densitometría Fotónica Dual (DPA) y la Densitometría Radiológica de Doble Energía (DXA). Las dos últimas, se basan en la diferencia de absorción de energía entre tejidos blandos y hueso, lo cual permite eliminar el efecto de error que introduce la mayor o menor cantidad de grasa corporal en la medición de la masa ósea. Esto es importante en zonas de gran espesor de partes blandas (abdomen, lumbar, cadera) pero en zonas periféricas (mano, radio, calcáneo) su efecto es mucho menor, pudiéndose usar sistemas de densitometría de energía única y el Ultrasonido de Calcáneo¹⁰⁻¹².

Con la aparición de los Rayos X (RX), el diagnóstico de osteoporosis se realizaba con radiografías de columna lumbar y, accidentalmente, en los RX de tórax. Inicialmente se utilizó la técnica de absorciometría de fotón único (DPX) y posteriormente la técnica de absorciometría de rayos X de fotón dual (DXA), la cual valora el estado esquelético de los pacientes mediante un rastreo más rápido, con un menor tiempo de estudio, y con una mejor resolución¹³. Sin embargo, dentro

de este método diagnóstico, aparecen nuevas técnicas como la densitometría axial (DXA) y la DXAC (computarizada), las cuales realizan la medición de la densidad mineral ósea (DMO) en sitios como la cadera y la columna, siendo útiles en la detección de la osteopenia regional.

Aparece luego el DXA periférico (p-DXA), el cual evalúa el estado óseo a nivel de miembros superiores en la parte distal (carpo, falanges) constituyéndose como un método ágil y menos costoso, el cual realiza una adecuada medición en pacientes con osteopenia generalizada, en mujeres menores de 60 años, en las cuales la osteopenia del radio distal se correlaciona bien con la deficiencia mineral ósea de cualquier localización^{14,15}.

De acuerdo a las características del DXA y del p-DXA como métodos diagnósticos para osteoporosis, se desea conocer la sensibilidad y especificidad de estas dos técnicas, teniendo en cuenta que el DXA sigue siendo la prueba de oro en el diagnóstico de dicha patología¹⁶. Por otra parte, se busca un método que sea práctico, de bajo costo, el cual se pueda aplicar en forma masiva a la población de riesgo y el p-DXA cumple, en parte, estos requisitos. Si bien el ultrasonido de calcáneo (QUS) se ha utilizado como método de tamizaje, se plantea la posibilidad que tendría el p-DXA como método alternativo^{11, 12, 17}.

Material y métodos

*

Tipo de estudio: el tipo de investigación realizado fue un estudio prospectivo, de prueba diagnóstica, en la cual se evaluó el valor del p-DXA en la falange vs. DXA en columna lumbar y cadera, útiles en el diagnóstico de normalidad o anormalidad de la DMO.

*

Población: la población de referencia estaba conformada por mujeres posmenopáusicas inscritas en el programa de prevención de osteoporosis del Centro de Medicina Preventiva del Hospital de Fontibón. En el estudio, se incluye el p-DXA (falange) y se desea conocer la correlación con el DEXA en este grupo de pacientes. La evaluación se realizó en la Unidad de Radiología de la Clínica Reina Sofía, previa firma del consentimiento informado.

*

Características del DXA: se utilizó un densitómetro Lunar DPX alfa, con un rango de coeficiente de variación de 0.9- .0%, para columna lumbar, y 1.5-2.4% a nivel de cuello femoral. El p-DXA se realizó con un equipo Accudexa, el cual tiene una precisión del 0.67% y una seguridad del 4.1%.

*

Procedimiento: a todas las mujeres posmenopáusicas que se encontraban inscritas en el programa de prevención de osteoporosis, del Centro de Medicina Preventiva de Fontibón, se les realizó la Historia Clínica, en la cual se consignaron datos como la edad y los factores de riesgo, y si estaban toman-

do alguna medicación para la osteoporosis. Como criterios de inclusión sólo entraron al estudio aquellas mujeres con útero y ovarios intactos, quienes no estaban ingiriendo ningún medicamento para la osteoporosis ni Terapia Hormonal de Reemplazo.

Una vez recolectados todos los datos se ingresó la información al paquete estadístico EPIINFO 2002 y con los resultados allí obtenidos se realizó el análisis correspondiente, aceptando los valores de normalidad propuesto por la OMS, la cual considera hasta -1 desviaciones estándar (DS), para osteopenia de -1 a -2.5 DS y para osteoporosis por debajo de -2.5 DS¹⁸.

Tabulación y análisis

Los datos de la investigación se ubicaron en un formato de recolección y los valores se ingresaron posteriormente a una base de datos en el paquete estadístico EPIINFO 2002. Se realizó una Tabla de contingencia de dos por dos o tetracórica (Tabla 1), en la cual se ubicaron, en las filas, el resultado de la prueba de estudio (los positivos arriba y los negativos abajo), y sobre las columnas la verdadera condición establecida por el patrón de oro (el positivo a la izquierda y el negativo a la derecha).

Tabla 1. Tabla Tetracórica.

	Enfermos	Sanos
Positivos	A	B
Negativos	C	D

Se realizó, en primera instancia, un análisis global con toda la población objeto del presente estudio, en el cual se evaluó el resultado de una prueba SPX normal o anormal, comparado con el DXA. En otra tabla de contingencia (tabla 2), se evaluó el resultado de la prueba para osteopenia y no osteopenia comparada con el patrón de oro. Se evaluó el rendimiento de la densitometría periférica (SPX) a través de los indicadores clásicos de sensibilidad, especificidad, exactitud, valores de probabilidades y valores predictivos, definidos de la siguiente manera^{18,19}:

Criterios:

1. Sensibilidad: es la posibilidad que tiene una prueba de detectar los verdaderamente enfermos, o lo que es lo mismo, indicar que un individuo está enfermo cuando realmente lo está. El cálculo de la misma se realiza por medio de la siguiente fórmula: $A/A+C$.
2. Tasa de falsos negativos o complemento de la sensibilidad: es el grado de error de una prueba en no detectar los

enfermos. En la medida en que una prueba tiene una tasa de falsos negativos más altos, se escaparán a su detección más enfermos.

3. Especificidad: es la capacidad que tiene una prueba para detectar los verdaderamente no enfermos o lo mismo, indicar que un individuo está sano cuando realmente lo está. El cálculo se realiza por medio de la siguiente fórmula: $D/B+D$.
4. Tasa de falsos positivos o complemento de la especificidad: es el grado de error de una prueba al detectar como enfermos a los individuos sanos.
5. Exactitud global: es la sumatoria de los verdaderos positivos más los verdaderos negativos, dividida entre el universo de pacientes; este indicador tiene poca aplicación. Se calcula mediante la fórmula: $A+D / A+B+C+D$.
6. Valor predictivo positivo: es la probabilidad de que alguien esté enfermo, dado que el resultado de la prueba en él

resulta positivo, es decir, la probabilidad de estar enfermo. Se calcula por la siguiente fórmula: $A/A+B$.

7. Valor predictivo negativo: es la probabilidad de que alguien esté libre de enfermedad, dado que el resultado de la prueba en él resulta negativo, es decir, la probabilidad de estar sano. Se calcula de la siguiente manera: $D/C+D$.
8. Razón de probabilidades de un resultado positivo: es el número de veces en las cuales la prueba es positiva en los enfermos, en relación con el número de veces que ésta es positiva en los sanos. Para su cálculo se realiza la fórmula: $\text{sensibilidad} / (100 - \text{especificidad})$.
9. Razón de probabilidades de un resultado negativo: es el número de veces en que la prueba es negativa en los enfermos, en relación con el número de veces que ésta es negativa en los sanos. Se calcula por la siguiente fórmula: $(100 - \text{sensibilidad} / \text{especificidad})$.

Tabla 2. Evaluación estadística de la sensibilidad y especificidad.

Resultados de la prueba	Comportamiento de la prueba	
	El paciente tiene la enfermedad	El paciente no tiene la enfermedad
Positivo El paciente SÍ puede tener la enfermedad	Verdaderos positivos	Falsos Positivos
Negativo El paciente puede NO tener la enfermedad	Falsos Negativos	Verdaderos Negativos
$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN} \times 100$ $\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP} \times 100$		

VP = Verdaderos Positivos
FP = Falsos Positivos

VN = Verdaderos Negativos
FN = Falsos Negativos

Para determinar la sensibilidad y especificidad de los dos métodos, se registró el total de los casos verdaderos positivos y verdaderos negativos, así como los falsos positivos y falsos negativos para el diagnóstico de enfermedad, aplicando las fórmulas estadísticas descriptivas de acuerdo al teorema de Bayes 18.

Aspectos éticos y legales de la investigación: en Colombia la investigación en salud se encuentra regulada por la resolución No. 008430 del 4 de octubre de 1993. Por lo tanto, este trabajo de investigación preservó y cumplió los lineamientos que allí se exponen; el trabajo de tesis, por ser un estudio prospectivo que emplea el registro de datos a través

de procedimientos radiológicos, en los cuales existe una mínima probabilidad de afectar a los sujetos de estudio, se cataloga como una investigación con riesgo mayor que el mínimo, según el artículo 11 de la citada resolución; y de acuerdo a los artículos 14, 15 y 16 obteniendo el consentimiento informado por escrito de los sujetos de estudio, de acuerdo a la declaración de Helsinki 20.

Resultados

El número de pacientes en el estudio fue de 60, con un promedio de edad de 58.8 años, con una mínima de 46 y máxima de 80 años. Los resultados de T-score para p-DXA y

DXA, muestran que el promedio fue de -1.34 desviaciones estándar (DS) para la p-DXA y -2.06 DS para el DXA.

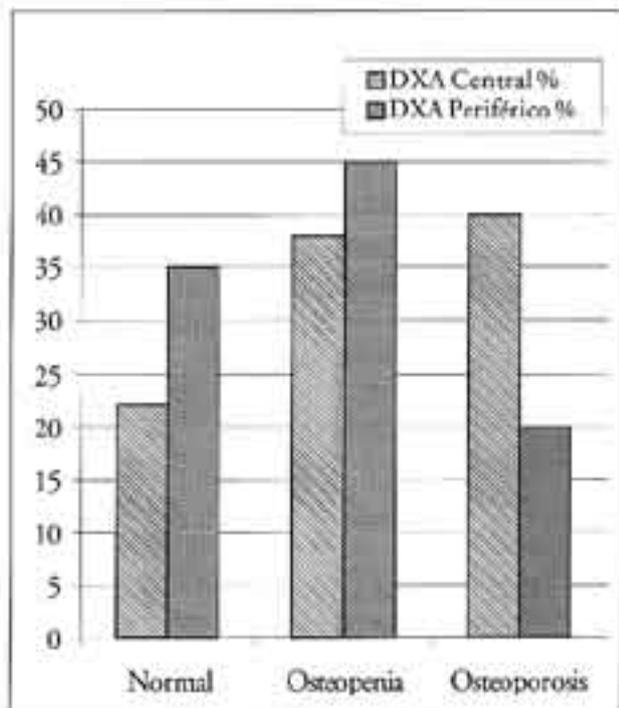
Población general

Correlación entre los dos procedimientos:

Al comparar los dos procedimientos en la población general, se aprecian diferencias entre el DXA y el p-DXA de acuerdo a los estándares establecidos de normalidad (22% vs. 35%), osteopenia (38% vs. 45%) y osteoporosis (40% vs. 20%), evidenciándose que el DXA es más útil en el diagnóstico de osteoporosis que el p-DXA, sin diferencias significativas ($p < 0.761$) –Gráfica 1.

Indicadores en la población general

Se determinó que la sensibilidad del p-DXA, para detectar normalidad en relación con el DXA, fue de 72%, con especificidad de 61.5%, exactitud global del 70%, razón de probabilidad positiva de 1.87 y una negativa de 0.45, valor predictivo positivo de 87.2% y uno negativo de 38.1%, para una prevalencia del 78.3% (Tabla 3).



Gráfica 1. Correlación entre el DXA central y periférico en la población general.

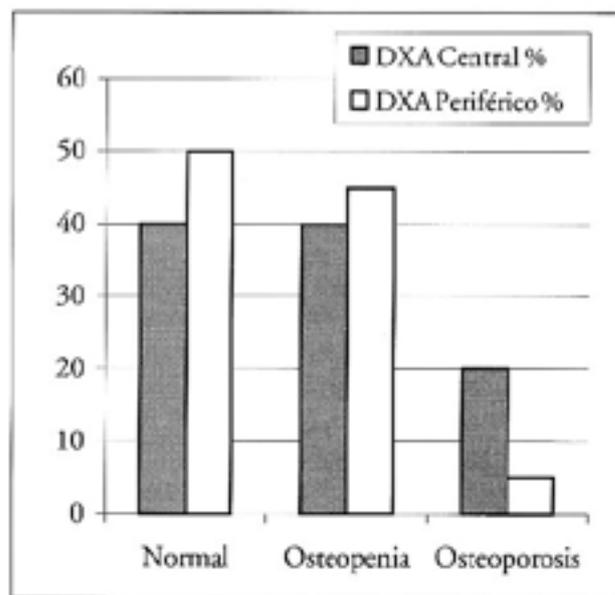
Sensibilidad del P-DX vs. DXA entre osteopenia y osteoporosis

La sensibilidad de la p-DXA para detectar osteopenia comparada con el DXA fue del 47.5%, especificidad del 54%, exactitud global del 50%, razón de probabilidad positiva de 0.95 y una negativa de 1.05, un valor predictivo positivo de 37% y un valor predictivo negativo de 61%, para una prevalencia de osteopenia del 38.3%. Se estableció que la sensibilidad de la p-DXA para detectar osteoporosis, comparada con el DXA, es de 38% con una especificidad del 92%, una exactitud global del 70%, una razón de probabilidad positiva de 4.75 y una negativa de 0.67, valor predictivo positivo de 75% y un valor predictivo negativo de 69%, para una prevalencia de osteoporosis del 40% (Tabla 1). El factor de sensibilidad de la p-DXA para discriminar entre osteopenia y osteoporosis, comparada con el DXA, es de 43%, especificidad del 77%, exactitud global del 56%, razón de probabilidad positiva de 1.87 y una negativa de 0.74, valor predictivo positivo de 75% y un valor predictivo negativo de 45.5% (Tabla 4).

Grupos de edad, entre 45 y 55 años y mayores de 55

Correlación entre los dos procedimientos:

Al dividir la población por debajo de 45-55 años, se evidencia que el DXA ofrece diferencias significativas a nivel de osteoporosis para este grupo de edad. DXA vs. p-DXA periférico presenta niveles de normalidad del 40% vs. 50%, osteopenia 40% vs. 45%, osteoporosis 20% vs. 5%. No hay diferencias significativas en los dos grupos ($p < 0.219$ y $p < 0.351$) respectivamente (Gráfica 2).



Gráfica 2. Correlación entre el DXA central y periférico en la población entre 45 y 55 años.

Tabla 3. Indicadores en la población general, entre los dos métodos.

POBLACIÓN GENERAL			
p-DXA vs. DXA	Normal %	Osteopenia %	Osteoporosis %
SENSIBILIDAD	72	47.50	38
ESPECIFICIDAD	61.50	54	92
EXACTITUD GLOBAL	70	50	70
RAZÓN DE PROBABILIDAD (+)	1.87	0.95	4.75
RAZÓN DE PROBABILIDAD (-)	0.45	1.05	0.67
VALOR PREDICTIVO (+)	87.20	37	75
VALOR PREDICTIVO (-)	38.10	61	69
PREVALENCIA	78.3	38.3	40

Tabla 4. Sensibilidad entre el p-DXA y el DXA entre Osteopenia vs. Osteoporosis.

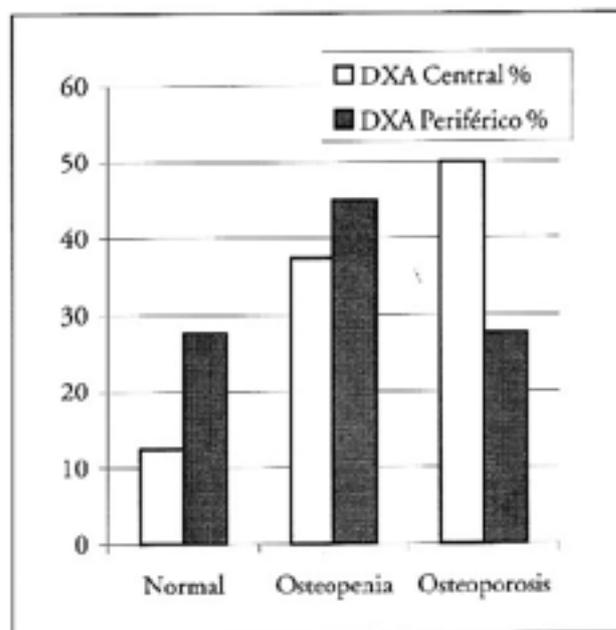
POBLACIÓN GENERAL: SENSIBILIDAD DEL p-DXA ENTRE OSTEOPENIA vs. OSTEOPOROSIS	
	%
CORRELACIÓN	43
ESPECIFICIDAD	77
EXACTITUD GLOBAL	56
RAZÓN DE PROBABILIDAD (+)	1.87
RAZÓN DE PROBABILIDAD (-)	0.74
VALOR PREDICTIVO (+)	75
VALOR PREDICTIVO (-)	45

En la población mayor de 55 años el p-DXA muestra diferencias significativas a nivel de normalidad y osteopenia, pero a nivel del diagnóstico de osteoporosis ofrece más ventajas el DXA central. Los datos muestran que el DXA vs p-DXA, en los niveles de normalidad, fue del 12.5% vs. 27.5%, osteopenia 37.5% vs. 45%, osteoporosis 50% vs. 27.5% (Gráfica 3).

Indicadores: población entre 45 y 55 años

La sensibilidad de la p-DXA para normalidad, comparada con el DXA, es de 54%, especificidad del 62.5%, exactitud global del 57.1%, razón de probabilidad positiva de 1.44 y una negativa de 0.74, valor predictivo positivo de 70% y un valor predictivo negativo de 45.4%, para una prevalencia del 62%.

Se estableció que la sensibilidad de la p-DXA para detectar osteopenia, comparada con el DXA, es del 50%, especificidad del 61.5%, exactitud global del 57.1%, razón de probabilidad positiva de 1.3 y negativa de 0.81, valor predictivo positivo de 44.4% y valor predictivo negativo de 76.7%, para una prevalencia de osteopenia del 38.1%.



Gráfica 3. Correlación entre el DXA central y periférico en la población mayor de 55 años.

La sensibilidad de la p-DXA para detectar osteoporosis, comparada con el DXA, es de 20%, especificidad del 100%, exactitud global del 80.9%, razón de probabilidad positiva difícil de calcular y una negativa de 0.8, valor predictivo positivo de 100% y valor predictivo negativo de 80%, para una prevalencia de osteoporosis del 23.8% (Tabla 5).

Población mayor de 55 años

Se estableció que la sensibilidad de la p-DXA en mayores de 55 años para detectar anomalía comparada con el DXA es de 79.4%, con una especificidad del 60%, exactitud global del 76.9%, razón de probabilidad positiva de 1.98 y una negativa de 0.34, un valor predictivo positivo de 93.1% y un valor predictivo negativo de 30%, para una prevalencia del 87.1%.

La sensibilidad de la p-DXA para detectar osteopenia

comparada con la DXA es de 40%, especificidad del 50%, exactitud global del 46.1%, razón de probabilidad positiva de 0.8 y una negativa de 1.2, valor predictivo positivo de 33.3% y valor predictivo negativo de 57.1%, para una prevalencia de osteoporosis del 38.4%. Se estableció que la sensibilidad de la p-DXA para detectar osteoporosis comparada con el DXA es de 42.1%, especificidad del 85%, exactitud global del 64.1%, razón de probabilidad positiva de 2.80 y una negativa de 0.68, valor predictivo positivo de 72.7% y valor predictivo negativo de 60.7%, para una prevalencia de osteoporosis del 48.7% (Tabla 3).

Tabla 5. Indicadores de normalidad, osteopenia y osteoporosis, entre los dos métodos en la población de 45 a 55 años y mayores de 55 años.

Población	45-55 AÑOS			> 55 AÑOS		
	Normal	Osteopenia	Osteoporosis	Normal	Osteopenia	Osteoporosis
p-DXA vs. DXA						
SENSIBILIDAD	54	50	20	79.40	40	42.10
ESPECIFICIDAD	62.50	61.50	100	60	50	85
EXACTITUD GLOBAL	57.1	57.1	80.9	76.9	46.1	64.1
RAZÓN DE PROBABILIDAD (+)	1.44	1.3	No calculable	1.98	0.8	2.80
RAZÓN DE PROBABILIDAD (-)	0.74	0.81	0.8	0.34	1.2	0.68
VALOR PREDICTIVO (+)	70	44.40	100	93.10	33.3	72.7
VALOR PREDICTIVO (-)	45.40	76.70	80	30.00	57.10	60.70
PREVALENCIA	62	38.1	23.8	87.1	38.4	48.7

Sensibilidad de la p-DXA en la población de 45 a 55 años y mayores de 55 años

El factor de sensibilidad de la p-DXA para discriminar entre osteopenia y osteoporosis, comparada con el DXA entre los 45 y los 55 años, es de 33.3% con una especificidad del 100%, exactitud global del 71.4%, razón de probabilidad positiva difícil de calcular y negativa de 0.67, valor predictivo positivo de 100% y valor predictivo negativo de 67.7%.

Se estableció que la sensibilidad de la p-DXA, para discriminar entre osteopenia y osteoporosis, comparada con el DXA en mayores de 55 años, es de 44.4%, una especificidad del 66.6%, exactitud global del 51.8%, razón de probabilidad positiva de 1.32 y una negativa de 0.83, un valor predictivo positivo de 72.7% y un valor predictivo negativo de 37.5%, para una prevalencia de osteoporosis del 66.6% (Tabla 6).

Discusión

El concepto actual de osteoporosis, en los diferentes consensos, se acepta que es un entidad caracterizada por una baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura, lo cual conlleva un aumento de la fragilidad ósea y consecuentemente a un aumento del riesgo de fractura. Aunque la determinación de la masa ósea por métodos físicos no evalúa la microarquitectura, y a pesar de que existen otros factores los cuales pueden precipitar la aparición de las fracturas, diversos estudios prospectivos han establecido que la medición de la DMO es el mejor factor predictivo individual para el desarrollo de fracturas²¹.

Dentro de las técnicas cuantitativas para la determinación de la DMO se destacan: la densitometría fotónica simple (SPA), la densitometría fotónica dual (DPA), la densitometría radiológica de doble energía (DXA), radioabsorciometría

ósea digital (RXA), tomografía cuantitativa computarizada (QTC). La DPA, DXA y RXA se basan en la diferencia de absorción de energía entre tejidos blandos y hueso, de modo que permite eliminar el efecto de error que introduce la mayor o menor cantidad de grasa corporal en la medición de la masa ósea²². La QTC es la única técnica tridimensional volumétrica que permite evaluar la DMO en volumen y sus valores se dan en g/cm³. Los QTC son los únicos densitómetros capaces de diferenciar el hueso cortical, del trabecular. Se ha demostrado que la diferencia de la DMO con la edad y entre sujetos sanos y osteoporóticos es mejor medida con QTC que con DXA²³.

Densitometría DXA

La densitometría DXA de cadera y columna lumbar tiene la ventaja de medir la DMO en las localizaciones en donde, preferentemente, se quiere prevenir fractura. La columna medida anteroposteriormente (AP) con el densitómetro DXA, contiene aproximadamente un 66% de hueso trabecular y la cadera un 75% de hueso cortical. Por tanto, con esta técnica y midiendo ambas localizaciones se obtienen datos de ambos tipos de hueso. Son fiables y precisos; la radiación es baja y han demostrado su capacidad de predecir fracturas en las localizaciones estudiadas. Se considera hoy el "gold estándar" en el diagnóstico de osteoporosis; su medición en cadera y columna se ha convertido en la determinación estándar con la cual se compara cualquier otro densitómetro. Tiene el inconveniente del alto costo y de requerir espacio y personal técnico especializado.

Densitómetros periféricos

En los últimos años se han desarrollado densitómetros periféricos, unos por absorciometría de rayos X simple (RA) y otros por doble energía de rayos X (p-DXA)²⁵. Todos ellos tienen la ventaja de su menor tamaño, escasa radiación y de no precisar personal especializado para su uso.

Hay periféricos de antebrazo, de calcáneo, de metacarpiario y de falanges^{26, 27}. La radioabsorciometría simple (RA) utiliza una sencilla radiografía de manos con una placa de alta precisión²⁸.

Entre los DXA periféricos (p-DXA) se destaca la absorciometría digital computarizada de doble energía de rayos X (CDA), diseñado para medir la masa ósea de la falange media del tercer dedo de la mano no dominante²⁹. Este densitómetro (Accudex,) ha demostrado tener una alta precisión³⁰ y buena correlación con las mediciones obtenidas con periféricos de radioabsorciometría de la mano y antebrazo ($r > 0.90$). La correlación con la DMO de cadera y columna lumbar es moderada (r entre 0.5 y 0.6)^{27, 31}. Con este densitómetro, como ocurre con otros periféricos, se ha observado escasa concordancia con la Tscore, por lo que diversos autores sugieren usar un corte diagnóstico

de osteoporosis distinto del - 2.5 de la definición de la OMS^{32, 34}. Ibañez y col. han evaluado la correlación entre la DMO de falange, utilizando el densitómetro periférico Accudexa (CDA), y la obtenida en cadera y columna lumbar con el densitómetro Hologic (DXA), describiendo que es el mejor punto de corte del densitómetro digital para uso diagnóstico en -1 DS (Sensibilidad 70.4; Especificidad 73.2). Otros autores sugieren puntos de corte de -1.616, como tamizaje, el intervalo T-score -0.5 a -1.9 DS. El densitómetro de falange Accudexa, demostró un ahorro del 55% de las DXA de cadera y columna.

El valor de densidad ósea de falanges o de metacarpianos tiene el inconveniente de dar una medición fundamentalmente cortical, mientras que la pérdida de hueso trabecular es más frecuente en todos los tipos de osteoporosis. La medición en carpo y epífisis de radio contiene entre un 50 y un 75% de hueso trabecular.

El densitómetro de falange, CDA, ha demostrado ser predictivo de fractura vertebral^{32, 33} y de cadera^{34, 35}. Varios estudios han probado el valor predictivo de fracturas vertebrales de la radioabsorciometría simple (RA), la radioabsorciometría doble (SXA) de radio o de talón y los ultrasonidos de calcáneo^{26, 36}.

Se puede resumir que los densitómetros periféricos son rápidos, seguros, fiables y económicos. En un estudio realizado por Belmonte y col.²¹ en 169 sujetos, se ha comparado la RXA con la densitometría estándar medida mediante sistema Lunar®. El coeficiente de correlación de Pearson osciló de $R = 0.581$ a 0.597 según se muestra en la Tabla 7. Este valor no fue muy distinto del hallado para DXA respecto al AccuDXA comercial de falange, con R de 0.528 para columna lumbar y 0.645 para cadera.

Cabe destacar que la correlación de la DMO en las tres localizaciones estudiadas por RXA (falange medial, proximal y MC) fue muy elevada, con valores de R entre 0.736 y 0.855. La correlación entre DXA lumbar y de cadera también fue alta, con $R = 0.73020$ (Tabla 7).

De acuerdo a los datos obtenidos en el presente estudio, la prueba tiene una buena sensibilidad para la detección de normalidad en la población general, pero cuando se analiza la distribución por edades, se encuentra que posee una baja sensibilidad en pacientes menores de 55 años, en comparación con la buena sensibilidad alcanzada en pacientes de mayor edad. La especificidad para esta prueba en cambio, se encuentra relativamente baja tanto en el diagnóstico de osteopenia y osteoporosis para la población general, como en la distribución por edades. Estos datos coinciden con los de otros autores, cuando encuentran que la correlación existente entre la DMO de cadera y columna²⁴ no es superior a la hallada entre cualquiera de estas localizaciones con los densitómetros periféricos, los cuales tienen una precisión del 0.67% y una seguridad del 4.1%.

Tabla 7. Correlaciones entre los distintos métodos de medición de masa ósea utilizados.

RXA		R	R2	N
BMD Medial - Proximal		0,855	0,731	192
BMD Medial - Metacarpiano		0,736	0,542	192
BMD Proximal - Metacarpiano		0,819	0,671	192
ACCUDEXA		R	R2	
BMD Medial - AccuDXA		0,701	0,492	86
BMD Proximal - AccuDXA		0,762	0,580	86
BMD Metacarpiano - AccuDXA		0,672	0,451	86
DXA LUNAR		R	R2	
DXA Lumbar -DXA Cadera		0,730	0,533	169
DXA Lumbar -AccuDXA		0,528	0,279	86
DXA Cadera -AccuDXA		0,645	0,416	86
RXA-DXA		R	R2	
BMD Medial - DXA Cadera		0,573	0,328	169
BMD Proximal - DXA Cadera		0,595	0,354	169
BMD Metacarpiano - DXA Cadera		0,581	0,338	169
BMD Medial - DXA Lumbar		0,582	0,338	172
BMD Proximal - DXA Lumbar		0,597	0,356	172
BMD Metacarpiano - DXA Lumbar		0,524	0,274	172

Los pacientes diagnosticados con osteoporosis en cadera, según los criterios de la OMS tampoco coinciden con los diagnosticados con osteoporosis en columna lumbar, con el mismo densitómetro. Es conocido que entre mujeres de edad superior a 70 años, es más frecuente la osteoporosis en cadera, mientras que en edades cercanas a la menopausia es más frecuente la osteoporosis en columna37.

En un estudio realizado por Wasnich38 para evaluar la DMO con una p-DXA y Absorciometría de RX (RA) y riesgo de fractura, demuestra que la sensibilidad y especificidad es mayor con el DXA periférico, que este riesgo aumenta con la edad y que estos métodos podrían servir como métodos de tamizaje. En otro estudio de casos y controles Ohtsuka y col39 en 199 mujeres posmenopáusicas, midiendo DMO con el accuDXA y riesgo de fractura vertebral, encuentra que la razón de probabilidad (odds ratios) es de 1.5 (1.0 -2.1) identificando las mujeres con riesgo de fractura, pero que no es útil cuando tienen establecido un proceso osteoartrítico ($p < 0.68$). Por tanto, a mayor edad, la densitometría periférica es útil como prueba diagnóstica y podría determinar el riesgo de fractura. El presente estudio al comparar con el DXA mejoran tanto la sensibilidad como la especificidad y los valores predictivos con el aumento de la edad, la cual, a su vez también depende de la prevalencia de la enfermedad.

Al comparar diferentes métodos periféricos Boonen y col. 40 realizan un estudio comparativo entre la absorciometría por RX (RA), radiogrametría digital por RX (DXR) en falange y ultrasonido cuantitativo de calcáneo (QUS) en 221 mujeres posmenopáusicas blancas entre 50 y 75 años. La sensibilidad para identificar osteoporosis con el QUS fue del 67.6% CI del 95%, (50.2-82.0%), con el DXR fue del 76.9% (95% CI, 60.7-88.8%) y el RA 82.9% (95% CI, 67.9- 92.8%). El Valor predictivo negativo (VPN) de las que no tenían osteoporosis fue de 90% para QUS, 94% para ambos DRX y RA. Estos datos sugieren que tanto el DXR como el RA de falange pueden ser tan efectivos como el ultrasonido de calcáneo en detectar osteoporosis en mujeres de riesgo. El presente estudio al comparar el p-DXA muestra una sensibilidad en el diagnóstico de osteoporosis en la población general del 45% y un VPN de 69.0%. En un estudio en nuestro medio, Ochoa y col.41 compararon el DXA con ultrasonido de falange en 217 mujeres entre 30 y 83 años. El tscore mostró que el 30% presentaban osteoporosis y en el QUS de falange, 24.4%, sensibilidad del 90% y especificidad del 70%, con VPN del 70%, demostrando las bondades de este método, útil para tamizaje, y de bajo costo. Drake y col.42 utilizando una comparación de métodos DXA, accuDexa, y ultrasonido en antebrazo, muñeca y falange, para evaluar la respuesta a un año recibiendo alendronato en dosis de 80 mg. demuestran ($p < 0.001$) signi-

ficativamente que las evaluaciones periféricas no son útiles en el seguimiento terapéutico y confirman la evaluación de la respuesta del DMO en el tiempo.

En este sentido se está de acuerdo con que el análisis por ultrasonido evalúa un parámetro como la calidad del hueso y los métodos radiológicos cuantifican el estado de mineralización⁴³. Se considera que la p-DXA es una prueba que, comparada con la prueba de oro (DXA) tiene una sensibilidad y especificidad disminuidas en la evaluación de la DMO; sin embargo, dichos valores aumentan en el caso de mujeres de mayor edad, por lo cual podría considerarse como una prueba de tamizaje para el diagnóstico de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas de 55 años y más. Se recomienda, como fue aceptado en el Consenso Colombiano de Osteoporosis⁴⁴, la evaluación de pacientes perimenopáusicas y posmenopáusicas con factores de riesgo, se debe continuar con la utilización de la densitometría central por debajo de los 60 años y obligatoria cada dos años en mujeres de 60 años. Sin embargo, podría recomendarse la utilización de la densitometría periférica como prueba de tamizaje en pacientes por encima de 55 años.

Referencias

1. Barret-Connor E. Epidemiology and the menopause: a global overview. *Int J fertil* 1993; 38 (suppl): 6-14.
2. World Health Organization (WHO). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report. 1994; serie 843.
3. Watts NB. Osteoporosis Methods to prevent fractures in patients at high risk. 1994; 95: 73-88.
4. Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Trabecular bone resorption depth decreases with age: Differences between normal males and females. *Bone* 1985; 6: 141-146. 113 UTILIDAD DE LA DENSITOMETRÍA DE DOBLE FOTÓN (DXA) VS. DENSITOMETRÍA PERIFÉRICA (P-DXA). . . VILLANUEVA NIDIA FERNANDA, FRANCO AYALA DEYANIRA, ONATRA WILLIAM H., VILLEGAS JUAN GUILLERMO, CASTRO JAIR
5. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking and bone loss among postmenopausal women. *J Bone mineral Res* 1991; 6: 331-338.
6. Park KH, Song CH. Bone mineral density in premenopausal anovulatory women. *J Obstet Gynecol* 1995; 21: 89-97.
7. Chiappe de Vills ML. Demografía actual, aspectos sociales y nutricionales. Demografía actual: Proyecciones sobre la menopausia y el climaterio en Colombia. DANE, Bogotá, 1994.
8. Ardila E, Mautalen CA. Osteoporosis en Iberoamérica. Vesalius Arte y Ciencia Ltda.. Bogotá, Colombia. 2000.
9. Yabur JA. Epidemiología de la menopausia. Una visión global. *Clínica médica H.C.C.* 1993; 1: 63-77.
10. Bachman DM, Levis RS, Crewson PE. Comparison of heel ultrasound and ringer DXA to central DXA in the detection of osteoporosis. Implications for patients management. *J Clin Densitom* 2002.
11. Ragi Eis S. Densitometría ósea: características y aplicaciones clínicas. *Boletín Informativo de Osteología.* 2002; 1: 2-7.
12. Umaña DL, Castillo M, Bacón GM. Ultrasonido de calcáneo en el diagnóstico de la osteoporosis posmenopáusica. *Controversias en Ginecología y Obstetricia* 2002; 782-789.
13. Nottestad SY, Baumel JJ, Kimmel DB, Recker RR, Heaney RP. The proportion of trabecular bone in human vertebrae. *J Bone Miner Res* 1987; 2: 221-229.
14. Steven R, Cummings DB, Black DM. Clinical use of bone densitometry: Scientific review. *JAMA* 2002; 15: 1889- 897.
15. McClung MR. Clinical Utility of Bone Density Testing. *Menopause Management* 2000; 9: 6-12.
16. Nachtigal LE. Clinical mangement of the menopause. Sydney, Australia: Mc Graw Hill. 1996; 86-105.
17. Meunier PJ. Prevention of hip fractures. *Am J Med* 1993; 95: 75-76.
18. Ruiz AM, Morillo LE. Epidemiología Clínica. Editorial Médica Panamericana. Bogotá. Colombia. 2004.
19. Guerrero R, Gonzalez CL, Medina E. Epidemiología. Editorial Addison-Wesley Iberoamericana Willmington. USA. 1986.
20. Declaración de Helsinki. Adoptada en la LII Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Edimburgo. Escocia. Octubre 2000.
21. Belmonte MA, Sotoca JM, Valero S, Domingo A, Doménech S. Validación de una nueva técnica densitométrica por radioabsorciometría de fotón único de falange: estudio de fiabilidad y reproducibilidad IV Congreso Nacional de Informática de la Salud Madrid, 2001.
22. Ibáñez R. Técnicas de medida de densidad de masa ósea. *Anales Sistema Sanitario de Navarra.* España 2001; 34-40.
23. Pacifici R, Rupich R, Griffin M, Chines A, Susman N, Avioli LV. Dual energy radiography versus quantitative computer tomography for the diagnosis of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990; 70: 705-710.

24. Gulam M, Trotón MM, Hodsmán AB, Holdsworth DW. Bone Mineral Measurement of Phalanges: comparison of Radiographic Absorptiometry and Area Dual X-ray Absorptiometry Radiology. 2000; 216: 586- 591.
25. Cosman F, Herrington B, Himmelstein S, Lindsay R. Radiographic absorciometry: a simple method for determination of bone mass. Osteoporosis Int 1991; 2: 34-38.
26. Yamada M, Ito M, Hayashi K, Ohki M, Nakamura T. Dual energy X-ray absorptiometry of the calcaneus: comparison with other techniques to assess bone density and value in predicting risk of spine fracture. Am J Roentgenol 1994; 163: 1435-1440.
27. Fiter J, Nolla JM, Gomez Vaquero C, Martínez Aguilá D, Valverde J, Roig D. A comparative study of Computed Digital Densitometry and Conventional Dual- Energy X-ray absorciometry in postmenopausal women. Osteoporosis Int 2001; 12: 565-569.
28. Yates AJ, Ross PD, Lydick E, Epstein RS. Radiographic absorptiometry in the diagnosis of osteoporosis. Am J Med 1995; 98 (Suppl 2^a): 41-46.
29. Ross PD. Radiographic absorciometry for measuring bone mass. Osteoporosis Int 1997; 7 (Suppl 3): 103-107.
30. Bouxsein ML, Michaeli DA, Plass DB, Schick DA, Melton ME. Precision and accuracy of computed digital absorciometry for assessment of bone density of the hand. Osteoporosis Int 1997; 7: 444-449.
31. Michaelis DA, Mirshahi A, Singer J, Rapa FG, Plass DB, Bouxsein ML. A new X-Ray based osteoporosis screening tool provides accurate and precise assessment of phalanx bone mineral content. J Clin Densitometry 1998; 2: 23-30.
32. Wasnick RD, Davis JW, Knowlton W. Association between phalangeal BMD and vertebral fractures among postmenopausal women. J Bone Miner Res 1999; 14 (Suppl 1): 200-201.
33. Ohtska M, Michaelis D, Wasnick RD. Relationship between phalangeal bone density and risk of vertebral fracture. J Clin Densitometry 2002; 5: 1-5.
34. Bouxsein ML, Palermo L, Young C, Black DM. Digital x-ray radiogrammetry predicts hip, wrist and vertebral fracture risk in elderly women: a prospective analysis from the study of osteoporotic fractures. Osteoporosis Int 2002; 13: 358- 65.
35. Mussolino ME, Looker AC, Madams J, Edelstein D, Walker R, Lydick E et al. Phalangeal bone density and hip fracture risk. Arch Intern Med 1997; 157: 433-438.
36. Mulder J, Michaeli D, Flaster E, Siris E. Comparison of bone mineral density of the phalanges, lumbar spine, hip and forearm for assessment of osteoporosis in postmenopausal women. J Clin Densitometry 2000; 3: 373-381.
37. Villegas JG, Onatra W, Sanchez J, Posso JH, Diaz I. Densidad Mineral Ósea medida por densitometría dual de RX en mujeres climatóricas de Bogotá. Rev Col de Menopausia 1995; 1: 30-35.
38. Wasnick RD. Perspective on fracture risk and phalangeal bone mineral density. J Clin Densitom 1998; 1: 259-268. 39.
39. Ohtsuka M, Michaeli D, Wasnick RD. Relationship between phalangeal bone density and risk of vertebral fracture. Clin Densitom 2002; 5: 11-15.
40. Boonen S, Nijs J, Borghs H, Peeters H, Vanderschueren D, Luyten FP. Identifying postmenopausal women with osteoporosis by calcaneal ultrasound, metacarpal digital X-ray radiogrammetry and phalangeal radiographic absorptiometry: a comparative study. Osteoporosis Int 2005; 16: 93-100.
41. Ochoa FL, Molina JF, Sánchez F, Alvarez RO, Molina J, Castañeda A, Naranjo C. Ultrasonografía de falange o densitometría Axial: estudio comparativo en una población latinoamericana. Acta Médica Col 2000; 5: 1306.
42. Drake WM, Brown JP, Banville C, Kendler DL. Use of phalangeal bone mineral density and multi-site speed of sound conduction to monitor therapy with alendronate in postmenopausal women. Osteoporosis Int 2003; 14: 90-91.
43. Damilakis J, Papadokostakis G, Perisinakis K, Hadjipavlou A, Gourtsoyiannis N. Can: radial bone mineral density and quantitative ultrasound measurements reduce the number of women who need axial density skeletal assessment? Osteoporosis Int 2003; 2: 1-40.
44. Ardila E y col. Consenso de Osteoporosis. Rev Col Osteol Metab Miner 2003; 1-40

Terapia Hormonal Posmenopáusica y Riesgo de Cáncer de Mama: la Cohorte Multiétnica

SULGGI LEE*, LAURENCE KOLONEL**, LYNNE WILKENS**, PEGGY WAN*, BRIAHENDERSON* AND MALCOLM PIKE*

RESUMEN

Estudios epidemiológicos diversos indican que la terapia menopáusica estrógenos-progestágenos (TEP) se asocia con un aumento del cáncer de mama. No obstante, se hacen necesarios estudios adicionales para establecer si esta asociación varía según factores pronósticos específicos, y con la etnicidad. Realizamos un estudio de cohorte en un grupo de 55.371 mujeres afroamericanas, hawaianas nativas, japonesas-americanas, latinas y blancas, posmenopáusicas, entre 45 y 75 años de edad, en el Estudio de Cohorte Multiétnico (ECM). Después de un promedio de 7.3 años, se identificaron 1.615 casos incidentes de cáncer invasivo de mama. Los riesgos relativos ajustados (RRs) fueron analizados según las diversas formas de terapia hormonal (TH). Asumiendo que las usuarias actuales continuaran el uso de TH hasta el final del seguimiento, el uso actual de TEP se asoció con un 29 % de aumento del riesgo de cáncer de mama por cinco años de uso (IC95% = 23-35%), y en los casos del uso actual de Terapia Estrogénica (TE), con un aumento del 10% en el riesgo, por cinco años de uso (IC95% = 5-16%). Tales datos aumentaron sólo en forma muy poco importante cuando ajustamos para el estimado -3% de aquellas mujeres quienes suspendieron la TH, por año de seguimiento. La TEP y la TE se asociaron con riesgos mayores en las mujeres más delgadas, pero el aumento en el riesgo con TEP fue aún más evidente en mujeres con Índice de Masa Corporal (IMC) > 30 kg/m². El uso actual de TEP se asoció con mayor riesgo para tumores ER+/PR+, ER+/PR- y ER-/PR-. Hubo escasa diferencia en el riesgo, según el estado de la enfermedad o el subtipo histológico. El aumento con TEP fue visto muy claramente en todos los cinco grupos étnicos, y el aumento con TE, en cuatro de los cinco grupos.

Palabras clave: cáncer de mama; terapia de reemplazo hormonal.

SUMMARY

Epidemiological studies indicate that menopausal estrogen-progestin therapy (EPT) use is associated with an increase in breast cancer risk. Further data are needed on whether this association varies by specific prognostic factors and ethnicity. We conducted a cohort study among 55,371 African-American, Native Hawaiian, Japanese-American, Latina and White postmenopausal women aged 45-75 years old in the Multiethnic Cohort Study (MEC). A total of 1,615 incident invasive breast cancer cases were identified over an average of 7.3 years. Adjusted relative risks (RRs) were computed for the various forms of hormone therapy (HT). Assuming current users continued HT use to the end of followup, current EPT use was associated with a 29% increased risk of breast cancer per 5 years of use (95% confidence interval (CI) = 23-35%), and current estrogen therapy (ET) use with a 10% increase in risk per 5 years of use (95% CI = 5-16%). These figures increased to only a very small extent when we adjusted for the estimated -3% of such women who stop HT use, per year of follow-up. EPT and ET use were associated with greater risk among leaner women, but the increase in risk with EPT use was still very evident in women with BMI >30 kg/m². Current EPT use was associated with increased risk for ER+/PR+, ER+/PR- and ER-/PR- tumors. There was little difference in risk by stage of disease or histology subtype. The increase with EPT use was clearly seen in all 5 ethnic groups; and the increase with ET in 4 of the 5 groups.

Key words: breast cancer; hormone replacement therapy.

Desde los años 1960, la terapia hormonal posmenopáusicas, inicialmente en forma de TE y desde la mitad y al final de 1970, en forma de terapia combinada estrógeno-progestágeno (TEP), ha sido ampliamente usada. El Grupo Colaborador sobre Factores Hormonales en Cáncer de Mama (CGHFBC), condujo un análisis con datos de 51 estudios epidemiológicos sobre el efecto de TH en el aumento del cáncer de mama. En esta revisión, el RR de cáncer de mama se consideró aumentado en 2.3% (IC 95% = 1.1- 3.6%) por año de TH y 5.8% (IC 95% = 2.0- 12.4%) por año de TEP, en estudios para evaluar el riesgo de TEP2-5. Desde entonces, diversos estudios con poder estadístico6-15 y dos estudios aleatorizados16-17 han reportado mayor aumento de riesgo con TE que con TEP. En un meta análisis reciente de todos los estudios publicados para evaluar la duración de TEP y aumento de riesgo de cáncer de mama, hemos calculado que el aumento en el riesgo fue del 5.2% por año de uso (29%/5 años de uso) en estudios realizados en los EE. UU., y 7.9% por año de uso en los estudios europeos, en los cuales diversas dosis y compuestos son usados18.

Pese a que el uso de TEP está claramente asociado con un aumento global en el riesgo de cáncer de mama, hacen falta más datos para demostrar si la TEP y el aumento del riesgo de cáncer de mama varían según factores específicos pronósticos (IMC, estado de la enfermedad, subtipo histológico y estado de los receptores hormonales) o por diversas fórmulas de TEP (por ejemplo esquema secuencial versus continuo-combinado del progestágeno). Más significativo aún, estudios previos han evaluado el riesgo de cáncer de mama y uso de TH, principalmente en mujeres blancas. En este estudio, presentamos nuestro análisis de la relación entre duración de la TH y riesgo de cáncer de mama en la cohorte multiétnica Hawai-Los Ángeles (CME), estudio de mujeres afro-americanas (AA), nativas hawaianas (NH), japonesas-americanas (JA), latinas (L), y mujeres blancas (WWW). También evaluamos el uso de TEP y riesgo de cáncer de mama por IMC, estado de la enfermedad, subtipo histológico y estado de los receptores hormonales.

Material y métodos

Población para estudio

El CME es un estudio prospectivo, en desarrollo, sobre factores dietarios, ambientales y genéticos, en relación con el cáncer y otras enfermedades crónicas. La cohorte incluye 215.251 hombres y mujeres, edades 45 a 75 años en 1993, captados entre 1993 y 1996 en Hawai y California (principalmente en el condado de Los Ángeles). Los aspirantes llenaron un formulario de 26 páginas, autodilucidado, por correo, el cual incluyó aspectos sobre dieta, factores demográficos, hábitos personales, condición médica previa, medicamentos usados, historia familiar de cánceres comunes, y para las mujeres, historia reproductiva y uso de anticoncepción hormonal y TH. El estudio fue aprobado por el Consejo Institucional

de Revisión de la Universidad de California del Sur y de la Universidad de Hawai.

La fuente primaria para la captación de pacientes fueron los archivos de licencias de conducción del Departamento de Vehículos Automotores de Hawai y Los Ángeles. Una fuente adicional de afro-americanas en California fueron los archivos de la Administración de Cuidado Médico, y en Hawai, se usaron los archivos de registro de votantes para identificar otras hawaianas nativas y japonesas-americanas. Otras informaciones sobre el diseño del estudio y características de la cohorte, han sido publicadas en otro trabajo19.

Para este análisis, hemos clasificado los miembros de la cohorte en cinco grupos "étnicos": AA, NH, JA, LA y WH, basados en la autoinformación. Las personas de ancestro mixto se asignaron a una de las dichas categorías, según la prioridad en la clasificación siguiente: AA, NH, LA, JA y WH. La cohorte también incluyó un número relativamente escaso de chinas, filipinas y otras etnias, no incluidas en este trabajo.

Vigilancia

Los casos de cáncer incidente en California fueron identificados pareando individuos del Programa de Vigilancia de Cáncer en el condado de Los Ángeles y del Registro de Cáncer del Estado de California (RCC). Los casos incidentes de cáncer en sujetos reclutados en Hawai fueron identificados a través del Registro Total de Tumores de Hawai y del RCC (para identificar casos que se habían trasladado a California). Todos tres registros de tumores participaron en la Vigilancia del Instituto Nacional de Cáncer, Epidemiología, y el Programa de Resultados Finales del Registro de Cáncer (SEER)20.

La mortalidad por cáncer y por otras causas se determinó mediante cruce anual con los archivos de mortalidad del Estado de California y de Hawai, y periódicamente con Índice Nacional de Mortalidad. El seguimiento comenzó cuando la mujer ingresó a la cohorte, al tiempo de completar el cuestionario.

Abreviaturas: AA, Afro-Americanas; IMC, Índice de Masa Corporal; CCR, Registro de Cáncer de California; CGHFBC, Grupo Colaborador sobre Factores Hormonales en Cáncer de Mama; IC, Intervalo de Confianza; ICD-O, Clasificación Internacional de Enfermedad para Oncología; TEP, Terapia Estrógenos-Progestágenos; RE, Receptor Estrogénico; TE, Terapia Estrogénica; TH, Terapia Hormonal; JA, Japonesa-Americana; LA, Latina-Americana; MEC, Estudio Multiétnico de Soporte; NH, Nativa-Hawaiana; RP, Receptor progestacional; TP, Terapia Progestacional; RR, Riesgo Relativo; SEER, Programa de Vigilancia, Epidemiología y Programas de Resultados Finales del Instituto Nacional de Cáncer; WH, Blanca.

Colaborador financiero: Instituto Nacional de Cáncer de los EE. UU.; Grant No. CA14089, CA54281.

Correspondencia: Departamento de Medicina Preventiva, USC/Norris Comprehensive Cancer Center, 1441 Eastlake Avenue, Room 4436, Los Angeles, CA 90033-0800 E-mail: mcpike@usc.edu

Recibido: mayo 23 de 2005; aceptado posrevisión: julio 12 de 2005. Publicación de la Unión Internacional de Lucha Contra el Cáncer.

Este estudio incluye la conexión completa al registro de cáncer de Hawai hasta diciembre 31 de 2001 y al registro de cáncer de los Ángeles hasta diciembre 31 de 2002. La relación con el registro de California está completa hasta diciembre 31 de 2001. Las mujeres reclutadas en el condado de los Ángeles se consideraron haber sido seguidas hasta diciembre 31 de 2002; otros sujetos a diciembre 31 de 2001. Los sujetos fueron censados en estas fechas de unión, a menos que se haya hecho un diagnóstico de cáncer incidente o de muerte ocurrida antes de esta fecha.

Criterios de exclusión: cualquier cáncer prevalente (incluyendo carcinoma in situ de mama) identificado por cuestionario o de un registro de cáncer; antes del tiempo de vinculación, estado premenopáusico e histerectomía simple premenopáusica, con conservación de ovarios.

Lo anterior resultó en datos de 55.371 casos adecuados para análisis.

Sólo casos de cáncer invasivo de mama fueron considerados como cáncer de mama en el análisis; se encontraron 1.615 de tales casos. Los datos sobre características de los tumores se obtuvieron del registro de información SEER. Los tumores invasivos se definieron según La Clasificación Internacional de Enfermedad para Oncología (ICDO); clasificación de histología: Carcinoma Dúctal (ICD-O código 8500; n = 1.168), carcinoma lobular puro (ICD-O código 8520; n = 129) y Carcinoma Mixto lóbulo-dúctal (ICD-O código 8522; n = 95). En el análisis, el Carcinoma Lobular fue definido como carcinoma lobular puro o como carcinoma lobular mixto; sin embargo, se realizó un sub-análisis sólo de los casos de carcinoma lobular puro. Otros subtipos excluidos del análisis histopatológico fueron: papilar (ICD-O códigos 8050, 8260, y 8503; n = 18), tubular (ICD-O código 8211; n = 46), mucinoso (ICD-O códigos 8480, 8481; n = 58), medular (ICD-O códigos 8510, 8512; n = 6) y otros (n = 95). El estadio del cáncer mamario fue establecido según el sistema de clasificación SEER, como localizado o no localizado ("avanzado")²⁰. El estado de los receptores estrogénicos (RE) y progestacionales (RP) fueron obtenidos de los registros.

Tipo y edad a la menopausia

Edad a la menopausia se definió como la edad a la última menstruación. Menopausia Natural se definió como el

cese de la menstruación sin uso de anticonceptivos orales o TH. En usuarias de anticonceptivos orales se definió edad a la menopausia como el final del periodo de uso de anticonceptivos orales, si no ocurrió menstruación natural subsiguiente. Para mujeres con TH, edad a la menopausia se definió como el año de iniciación de TH, en la suposición de que la TH se prescribió para síntomas climatéricos. Si una mujer reinició la menstruación normal después de que la TH fue suspendida, se ignoró este periodo de uso de TH. Este es el mismo esquema para aproximar la edad a la menopausia, el cual fue usado en estudios previos sobre TH y cáncer endometrial y de mama^{7, 21, 22}.

Fueron excluidas de todo análisis mujeres con histerectomía simple previa a la menopausia, puesto que se ha demostrado que no hay forma de asignarles una edad a la menopausia en estas mujeres, lo cual llevaría a estimados no ecuanimes de los efectos de TH sobre el riesgo de cáncer de mama^{23, 24}.

Duración de TH según el cuestionario de base

Se preguntó a las participantes en el estudio acerca de TE y TP por separado en el cuestionario. El uso de TEP se calculó con base en la sobre posición entre los periodos reportados de uso de TE y TP. La edad al inicio de TH (TE, TP) se registró como una variable categórica (< 40, 40- 44, 45- 49, 50-54, 55-59, y 60 o más), al igual que la duración del uso de TH (<1, 1-2, 3-5, 6-9, 10-14, 15-19, y 20 o más). Después de que un análisis inicial mostró que la edad al comienzo y años de uso de TH fueron compatibles con la edad de la mujer a la línea basal, se crearon nuevas variables usando tales valores promedio para cada categoría de edad al comienzo y años de uso de TH. Con base en estos valores promedio, la sobre posición del uso de TE y TP fue usada para calcular la edad al comienzo y años de uso de TEP, TE, y TP como variables continuas. Usuarias previas sin información sobre edad al inicio o años de uso de TH, fueron excluidas. Usuarias actuales sin información sobre la edad al inicio y años de uso de TH, fueron excluidas, pero se asumió que eran usuarias continuas si los datos faltantes lo eran sólo en una de tales variables.

Los promedios de riesgo relativo para incidencia de cáncer de mama, los cuales son referidos aquí como riesgos relativos (RR), fueron calculados por medio de modelos de riesgos proporcionales de registros lineales, estratificados por edades al ingreso (en grupos de edades de un año), año de ingreso (años individuales), y ajustados para siete factores de riesgo conocidos de cáncer de mama: edad a la menarca (más o menos 12, >12 a < 15, 15+), edad al primer parto de término (nunca, hasta más o menos 20, >20 a <31, 31+), número de niños (0-1, 2-3, 4+), edad y tipo de menopausia (natural: edad <45, 45-<50, 50-<55, 55+; ooforectomía: edad <45, 45-<50, 50+), IMC (kg/m²) al ingreso (<25, 25-<30, 30+), consumo de alcohol (ninguno, <1 trago/día, un trago al día) y uso de TH. La variable subyacente tiempo en el análisis fue

tiempo desde el día de inscripción hasta el día del diagnóstico de cáncer de mama, muerte o empadronamiento.

Duración del uso de terapia hormonal de reemplazo, actual, ajustada para tiempo en el estudio

El uso actual de TH al ingreso al estudio para la mayoría de las mujeres, continúa por lo menos un periodo más hasta el tiempo del censo, por lo cual el tiempo preciso de la duración del uso de TH es subestimado. En estudios previos nuestros, realizados aproximadamente a cuatro y siete años posreclutamiento, la proporción restante en TH fue 87% y 81%, respectivamente. Nosotros hemos incluido por lo tanto, análisis según los cuales, se asigna una duración de uso adicional para usuarias actuales de TH, basados en la suposición conservadora (es decir, la suposición tendiente a un mayor subestimado de riesgo), de que las usuarias actuales continúan usando TH hasta el día de su censo. Este análisis fue hecho mediante el uso de los métodos antes descritos, con la única modificación de que la duración de uso de TH en usuarias actuales a la línea de base, fue manejada como una covariante tiempo dependiente.

En los resultados ajustados para etnicidad, esta variable fue usada como una variable de estratificación y los riesgos relativos asociados con las variables de exposición fueron asumidos como iguales para los cinco grupos étnicos. Realizamos también análisis estratificados por IMC al ingreso (<25, 25- <30, 30+), estado de la enfermedad (localizado vs. avanzado), subtipo histológico (lobular vs. ductal) y estado de RE y RP. Todos los niveles de significancia estadística (valores de p) mencionados son bidireccionales. Los datos fueron analizados con paquetes de software SAS (Instituto SAS, Cary, Carolina del Norte) y STATA (Stata Corporation, College Station, Texas).

Resultados

Después de todas las exclusiones, se incluyeron en el análisis 55.371 mujeres posmenopáusicas. Después de un periodo de seguimiento de 7.3 años se diagnosticaron 1.615 casos de carcinoma incidente, invasivo, de mama. La edad promedio al ingreso fue 61.1 años. Las mujeres latinas tuvieron una mayor tendencia a presentar una menopausia natural (81.7%) y las afroamericanas a haber tenido ooforectomía bilateral (29.1%) más frecuentemente que los otros grupos étnicos. Las hawaianas tuvieron la menarca a una edad menor (56.6%, más o menos 12 años de edad) que los otros grupos étnicos. Las blancas tuvieron mayor tendencia a ser nulíparas (16.9%), en tanto que las japonesas americanas tuvieron la edad más tardía para el primer parto. Las japonesas-americanas fueron también las más livianas, con el 7.51% (con IMC <25 kg/m²), en tanto que las afroamericanas fueron las más pesadas, con el 35.6% de ellas con IMC de más o menos 30 kg/m², seguidas de cerca por las hawaianas nativas. Las mujeres blancas tuvieron mayor tendencia a consumir alcohol, con el 22.2%

de ellas informando el consumo diario de uno o más tragos de licor, mientras la mayoría de las japonesas-americanas nunca tomaron alcohol (78.8%). Las japonesas-americanas (43.7%) y las blancas (45.4%) fueron usuarias mayores de TH y las afroamericanas (55.9%) y las latinas (55.3%) fueron menos propensas a usar TH.

El uso actual de TEP (ajustada por el tiempo en estudio) se asoció con un riesgo aumentado de cáncer de mama para todas las duraciones de uso; el riesgo se consideró aumentado en 29% por cinco años de uso (RR 1.29; IC 95%, 1.23-1.35). El uso actual de TE (ajustado por tiempo en el estudio) se asoció con un aumento del 10% en el riesgo de cáncer de mama por cinco años de uso (RR 1.10; IC 95%, 1.05-1.16). El uso previo de TEP se asoció también con un aumento en el riesgo de cáncer de mama por cinco años de uso (RR 1.12; IC 95%, 0.92-1.38), pero este aumento no fue estadísticamente significativo. El uso previo de TE no se asoció con aumento del cáncer de mama (RR 0.99; IC 95%, 0.88-1.11).

Como se esperaba, ajustando para tiempo en el estudio en usuarias actuales de TH, disminuyen los estimados de riesgo para uso actual de TEP y TE, de RR 1.39 a RR 1.29 y de RR 1.13 a RR 1.10, respectivamente.

El aumento del riesgo asociado con el uso actual de TEP se observó en todos los grupos étnicos. El uso actual de TEP se asoció con aumento de riesgo estadísticamente significativo entre afroamericanas (RR 1.19, IC 95% = 1.01-1.41), japonesas-americanas (RR 1.33, IC 95%, 1.24-1.43), latinas (RR = 1.36, IC 95%, 1.20-1.54) y en blancas (RR 1.26, IC 95%, 1.17-1.37). Hubo aumento de riesgo en usuarias actuales de TE en todos los grupos excepto en afroamericanas, este aumento fue estadísticamente significativo para las hawaianas (RR 1.28, IC 95%, 1.05-1.55) y en japonesas americanas (RR 1.18, IC 95%, 1.08-1.30). Esas diferencias por etnicidad para TEP actual (heterogeneidad = 0.272), o TE actual (heterogeneidad = 0.117) o el uso de terapia actual, no fueron estadísticamente significantes. Observamos un aumento significativo en el riesgo entre afro-americanas con uso de TEP previa (RR 1.82, IC 95%, 1.30-2.55). El uso previo de TE no estuvo asociado con un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de cáncer de mama en ninguno de los grupos étnicos.

Los riesgos relativos para uso actual de TEP y TE fueron mayores con IMC < de 25 kg/m². No hubo tendencia con IMC para uso previo de TEP. El uso previo de TE no se asoció con riesgo en ningún grupo de IMC. En la relación entre el uso de TH y riesgo de cáncer de mama por estado de la enfermedad e histología, los riesgos fueron algo mayores para la enfermedad localizada que para la enfermedad avanzada, pero en particular, el uso de TPE se asoció con un aumento claro en el riesgo para enfermedad avanzada (RR 1.23, IC 95%, 1.11-1.36). El riesgo para carcinoma ductal no fue menor que el riesgo para carcinoma lobular. Una comparación de tumor lobular puro versus carcinoma ductal no cambió los resultados.

El uso actual de TEP estuvo asociado significativamente con tumores ER+/PR+ tumores (RR, 1.34; IC 95%, 1.26-1.43). El uso actual de TEP estuvo también asociado con tumores ER+/PR-, pero el riesgo estimado fue considerablemente menor (RR 1.15) y fue no-significante estadísticamente. a TE actual se asoció con ER+/PR+ y ER+/PR- en grado similar, pero el último resultado no fue estadísticamente significativo.

Nosotros realizamos también análisis estratificados en mujeres cuya edad a la menopausia fue definida por su comienzo de uso de TH y mujeres cuya edad a la menopausia fue definida por el cese de la menstruación. Sin embargo, ni las diferencias en riesgo por tipo específico de uso de TH ni la diferencia general en el riesgo entre los dos grupos, fueron estadísticamente significantes (datos no incluidos).

Discusión

Los hallazgos de nuestro estudio son consistentes con la literatura previa de una asociación entre el uso de TH y cáncer de mama, particularmente un aumento en el riesgo asociado con el uso de TEP actual¹⁸ Nosotros observamos un aumento del 29% en riesgo de cáncer de mama por cinco años de uso actual de TEP y un aumento del 10% en el riesgo de uso actual de TE. Estos aumentos en el riesgo se observaron en todos los grupos étnicos. Observamos un aumento significativo en el riesgo entre afroamericanas con uso previo de TEP, pero este efecto fue basado solo en 25 casos y puede por lo tanto ser debido al azar.

El riesgo relativo asociado con uso actual de EP fue más pronunciado entre las mujeres delgadas (IMC < 25 kg/m²). Sin embargo, se observó un aumento claro en el riesgo en mujeres más pesadas. El uso de TE, sin embargo, ha sido encontrado generalmente relacionado con un efecto mayor en mujeres delgadas¹⁸. Datos sobre este aspecto de la relación del uso de TEP y el riesgo, son escasos^{8, 25} y es aún muy temprano para tener una conclusión final.

Se encontró un efecto mayor del uso actual de TEP en la enfermedad localizada (RR5 = 1.32) que sobre la enfermedad avanzada (RR5 = 1.32).

Estos hallazgos están de acuerdo con los de la mayoría de otros estudios^{1, 8, 16, 18}. El uso actual de TEP aumentó el riesgo de carcinoma lobular y ductal, con un aumento mayor, pero no significativo, en el carcinoma ductal. Reduciendo el análisis solo a los subtipos de lobular puros, no cambió estos resultados. Dos estudios previos encontraron la posibilidad de un efecto mayor sobre el cáncer lobular^{25, 26}, pero no se encontró ninguna diferencia en los otros dos estudios que dieron resultados por la histología^{8, 10}.

El uso actual de TEP se asoció estadísticamente significativo solo con tumores ER+/PR+, pero el riesgo aumentó

también tanto en tumores ER+/PR+ como ER-/PR+. La TE se asoció con ambos tumores ER+/PR+ y ER+/PR-. Esos hallazgos son generalmente consistentes con estudios previos²⁵⁻³⁰.

Al interpretar estos resultados es importante considerar ciertos aspectos metodológicos. Primero, existe la posibilidad de seguimiento diferencial, es decir, la magnitud de los pacientes perdidos para el control, según el tipo de estado hormonal. No tenemos datos acerca de esta posibilidad pero la migración externa es muy baja desde California y Hawai y esta posibilidad parece poco probable.

Existe, también, la posibilidad de que los resultados puedan haber sido sesgados hacia arriba ya que las usuarias de TH están más propensas a ser (o son más frecuentemente) tamizadas para cáncer de mama, que las nunca usuarias. En la Cohorte Multiétnica, 96% de usuarias de TH y 83% de nunca usuarias informaron haber tenido una mamografía de base, y 65% y 43% dijeron haber tenido una mamografía durante el último año. Sin embargo, cuando ajustamos por la frecuencia de mamografías en el análisis general, los resultados fueron esencialmente los mismos (Datos no incluidos).

En estudios de cohorte, como lo mencionamos atrás, la duración cierta del uso de TH es subestimada en usuarias actuales, puesto que el uso de la TH se establece en la línea de base pero continúa para alguna proporción desconocida de tales individuos por los menos por un periodo mayor hasta el tiempo del empadronamiento. Por lo tanto, en este estudio establecemos el riesgo tanto en la línea de base y ajustado por tiempo en el estudio, asumiendo que las usuarias actuales continuaron con la TH hasta el fin del período de seguimiento, usando métodos descritos previamente¹⁸. Este periodo de ajuste al estudio redujo el estimado del efecto de TEP después de cinco años de uso, de 39% a 29%. Si ajustamos la cifra de tiempo en el estudio de 29% aceptando que algunas de esas mujeres podrían haber suspendido el uso de TH antes del fin del seguimiento (estimado ser de alrededor del 3% por año de seguimiento), esta cifra se aumenta aproximadamente al 30%. Esta reducción de 39% a 29% (o 30%) es un cambio alrededor del 25% en nuestro estimativo del riesgo y muestra el valor de hacer tales ajustes en análisis de estudios de cohorte.

Nuestro estudio proporciona algunos de los primeros resultados que comparan el riesgo de cáncer de mama entre grupos étnicos diferentes en relación con el uso de TH. Los resultados sugieren que el riesgo entre mujeres de otras razas es similar al riesgo previamente reportado entre blancas.

Agradecimientos

Especial agradecimiento para las mujeres quienes voluntariamente hicieron parte del MEC; a ellas les debemos una gratitud especial.

Referencias

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52, 705 women with breast cancer and 108, 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059.
2. Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med* 1989; 321: 293-297.
3. Schairer C, Byrne C, Keyl PM, Brinton LA, Sturgeon SR, Hoover RN. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of breast cancer (US). *Cancer Causes Control* 1994; 5: 491-500.
4. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, Speizer FE. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-1593.
5. Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF, Daling JR, Habel LA, Rossing MA. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middleaged women. *JAMA* 1995; 274: 137-142.
6. Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO, Persson I. Breastcancer risk following long-term oestrogen and oestrogen progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 1999; 81: 339-344.
7. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 328-332.
8. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485-491.
9. Kirsh V, Kreiger N. Estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of postmenopausal breast cancer in Canada. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 583-590.
10. Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Egan KM, Trentham-Dietz A, Baron JA, Storer BE, Willett WC, Stampfer MJ. Postmenopausal estrogen and progestin use in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 593-600.
11. Porch JV, Lee IM, Cook NR, Rexrode KM, Burin JE. Estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk: the women's health study (US). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 847-854.
12. Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Haugen KL, Voigt LF, Simon MS, Daling JR, Norman SA, Bernstein L, Ursin G, Marchbanks PA, Strom BL, Berlin JA, et al. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1148-1158.
13. Million Women Study. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
14. Stahlberg C, Pedersen AT, Lyng E, Andersen ZJ, Keiding N, Hundrup YA, Obel EB, Ottesen B. Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. *Int J Cancer* 2004; 109: 721-727.
15. Chen WY, Hankinson SE, Schnitt SJ, Rosner BA, Holmes MD, Colditz GA. Association of hormone replacement therapy to estrogen and progesterone receptor status in invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 1490-1500.
16. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the women's health initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-3253.
17. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
18. Lee SA, Ross RK, Pike MC. An overview of postmenopausal estrogen-progestin hormone therapy and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2005; 92: 2049-2058.
19. Kolonel LC, Henderson BE, Hankin JH, Nomura AMY, Wilkens LR, Pike MC, Stram DO, Monroe KR, Earle ME, Nagamine FS. A multiethnic cohort in Hawaii and Los Angeles:

- baseline characteristics. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 346-357.
20. Summary Staging Guide for the Cancer Surveillance Epidemiology and End Results Reporting Program (SEER). National Institutes of Health, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, April, 1977.
21. Pike MC, Peters RK, Cozen W, Probst-Hensch NM, Felix JC, Wan PC, Mack TM. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1110-1116.
22. Pike MC, Kolonel LN, Henderson BE, Wilkens LR, Hankin JH, Feigelson HS, Wan PC, Stram DO, Nomura AM. Breast cancer in a multiethnic cohort in Hawaii and Los Angeles: risk factor-adjusted incidence in Japanese equals and in Hawaiians exceeds that in whites. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2002; 11: 795-800.
23. Pike MC, Ross RK, Spicer DV. Problems involved in including women with simple hysterectomy in epidemiologic studies measuring the effects of hormone replacement therapy on breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 718-21.
24. Rockhill B, Colditz GA, Rosner B. Bias in breast cancer analyses due to error in age at menopause. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 404-408.
25. Ursin G, Tseng CC, Paganini-Hill A, Enger S, Wan PC, Formenti S, Pike MC, Ross RK. Does menopausal hormone replacement therapy interact with known factors to increase risk of breast cancer? *J Clin Oncol* 2002; 20: 699-706.
26. Daling JR, Malone KE, Doody DR, Voigt LF, Bernstein L, Coates RJ, Marchbanks PA, Norman SA, Weiss LK, Ursin G, Berlin JA, Burkman RT, et al. Relation of regimens of combined hormone replacement therapy to lobular, ductal, and other histologic types of breast carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 2455-2464.
27. Gajdos C, Tartter PI, Babinszki A. Breast cancer diagnosed during hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 513-518.
28. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002; 287: 734-741.
29. Kerlikowske K, Miglioretti DL, Ballard-Barbash R, Weaver DL, Buist DS, Barlow WE, Cutter G, Geller BM, Yankaskas B, Taplin SH, Carney PA. Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4314-4321.
30. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003; 289: 3254-3263.

Terapia Hormonal y Enfermedad Cardíaca Coronaria: el Papel del Tiempo de Inicio después de la Menopausia y Edad de la Iniciación de la Hormona*

FRANCINE GRODSTEIN, JOANN E. MANSON AND MEIR J. STAMPFER

Introducción

Estudios observacionales de uso de hormonas en la posmenopausia reportan sustancial disminución de tasas de enfermedad cardíaca coronaria, ECC, con el uso de estrógenos más progestinas y de estrógenos solos¹. En contraste, el estudio Women's Health Initiative (WHI), un estudio randomizado de terapia hormonal (TH), reportó un posible aumento en ECC en las mujeres asignadas a estrógenos más progesterona comparadas con placebo^{2, 3} y no relación entre estrógenos solos y ECC⁴.

Numerosas hipótesis se han sugerido, para explicar estas aparentes discrepancias. Sumado al potencial para factores de confusión no controlados en los estudios observacionales, otra limitante metodológica de los estudios observacionales es la inhabilidad de captar eventos clínicos que ocurran cerca de la iniciación de la TH (como la mayoría de los estudios actualizan los sujetos que usan las hormonas infrecuentemente). Más aún, hay importantes diferencias entre la edad de ingreso en el WHI y la edad del inicio de las hormonas en la mayoría de las investigaciones observacionales. La gran mayoría de los sujetos en el WHI fueron mujeres más viejas y más de una década de menopáusicas. El promedio de edad a la randomización en los estudios de terapia combinada y de estrógenos solos fue alrededor de los 63 años, cuando muchas de las mujeres ya podrían tener arteriosclerosis.

En los estudios observacionales, la mayoría de las mujeres inician la terapia cerca del inicio de la menopausia. Estudios en monos ooforectomizados muestran beneficios coronarios con TH comenzando en la menopausia pero no más tarde, e indudablemente, el WHI de estrógenos solos y de terapia combinada sugieren diferentes efectos de la TH con aumento del tiempo desde la menopausia o edad de inicio.

Muchos otros temas importantes acerca del uso de hormonas, aún permanecen. Hay relativamente pocos datos acerca de la TH combinada, y datos que muestren la relación entre bajas dosis de estrógenos y riesgo de ECV casi no existen. Aunque nosotros previamente hemos dado datos sobre ambos temas, el análisis actual incluye cuatro años más de seguimiento. Con cerca de 200 casos adicionales de ECC, nuestro poder estadístico para examinar asociaciones específicas se aumenta sustancialmente. Así, en el artículo actual,

exploramos la relación de la enfermedad cardíaca y el tipo de hormonas usado y la dosis de estrógenos, además de la posible influencia del perfil de riesgo de la ECC de las mujeres, el tiempo de su inicio de la TH y la captación incompleta de eventos clínicos tempranos.

Materiales y métodos

The Nurses' Health Study Cohort

El Nurses' Health Study comenzó en 1976, cuando 121.700 enfermeras, entre 30 y 55 años, devolvieron por correo un cuestionario que incluía información detallada sobre el uso de terapia hormonal en la menopausia y en la posmenopausia, como también el diagnóstico de ECV y riesgo cardiovasculares. Nosotros actualizamos información sobre salud y estilo de vida con un seguimiento por cuestionarios cada dos años. Cuestionarios sobre actividades dietarias y de ejercicio se agregaron en 1980, información específica sobre drogas que bajan el colesterol fue solicitada en 1988, e información específica sobre estatinas se pidió en 1994, 1996 y posteriormente. El seguimiento de la cohorte es del 90%.

Estudio de uso hormonal posmenopáusico

En cada formulario bianual a las mujeres se les pidieron detalles acerca de la TH posmenopáusica, incluyendo el uso actual (dentro del último mes), duración y uso, tipo de hormonas tomadas, y dosis de estrógenos conjugados orales (datos sobre la dosis de estrógenos se recolectaron por primera vez en 1980).

Identificación de enfermedad cardíaca coronaria

Identificamos los primeros casos de infarto del miocardio (IM) fatal y no fatal entre la devolución de los cuestionarios en 1976 y junio 1 de 2000. A las enfermeras que reportaron un IM no fatal se les pidió permiso para revisar la historia clínica. Los IM no fatales se confirmaron por las historias del hospital para ver si ellos llenaban los criterios de la Organización Mundial de la Salud OMS, (síntomas más elevación de las enzimas cardíacas o diagnóstico por electrocardiograma).

Los infartos que requirieron hospitalización y corroborados por entrevista o carta, pero cuyos registros médicos no se obtuvieron, fueron incluidos como “probables”. Los infartos a edad no determinada descubiertos en un examen rutinario no se incluyeron.

La mayoría de las muertes fueron reportadas por las familias de las participantes. Nosotros buscamos en el National Death Index para identificar las muertes entre las que no respondieron el cuestionario bianual; el seguimiento de mortalidad fue de más del 98% completo. Para todas las muertes atribuibles posiblemente a enfermedad coronaria, pedimos permiso a sus familiares (sujeto a regulaciones estatales) para revisar las historias clínicas.

Las muertes fueron atribuibles a enfermedad coronaria si las historias clínicas o los hallazgos de las autopsias conformaban el IM fatal. También incluimos en la lista de enfermedad coronaria en el certificado de defunción y la causa de la muerte sin otra causa más probable, si la enfermera supo (de los registros del hospital, familia u otras fuentes) que tenían enfermedad coronaria antes de la muerte. En ningún caso la causa escrita en el certificado de defunción fue usada como un único criterio de muerte coronaria. Se incluyó la muerte súbita dentro de una hora del inicio de los síntomas en sujetos con otra probable causa de muertes junto a la enfermedad coronaria; los médicos investigadores no supieron cuáles eran los sujetos que recibían hormonas; en los cuestionarios bianuales se condujeron todas las revisiones de las historias.

La categoría de ECV mayor incluyó el IM no fatal (74%) y la muerte coronaria (26%). Casos confirmados o probables en cada categoría se analizaron juntos (80% de los casos fueron confirmados); en análisis separados, los resultados de casos probables fueron similares a los casos confirmados.

Población de análisis

En el análisis primario, las mujeres que reportaron ACV, IM, angina, revascularización coronaria o cáncer (excepto melanoma de la piel) en el cuestionario de 1976 se excluyeron porque estaban entre las enfermedades mayores más comunes que hacen que los sujetos alteren su uso hormonal. Las exclusiones han sido incorporadas en análisis previstos del Nurses' Health Study de TH y ACV7.

Similarmente, las mujeres que reportaron tales diagnósticos en un cuestionario subsecuente se excluyeron de análisis posterior. Así, al inicio del intervalo de dos años, la población base incluyó mujeres que no reportaron esos diagnósticos.

Clasificamos a las mujeres como posmenopáusicas desde el tiempo de la menopausia natural o con histerectomía y ooforectomía bilateral. Las mujeres que tenían histerectomía sin ooforectomía bilateral se consideraron posmenopáusicas cuando llegaban a la edad en la cual ocurre la menopausia

natural en el 90% de la cohorte (54 años en las fumadoras y 56 en las no fumadoras). Los reportes de edad de las mujeres y el tipo de menopausia fueron altamente exactas en esta cohorte.

El análisis primario incluyó seguimiento desde 1976 hasta el 2000 y consideró solamente mujeres sin historia previa de enfermedad coronaria.

En un análisis secundario, incluimos mujeres que reportaron previamente enfermedad coronaria (definida como IM, angina o revascularización coronaria); estos análisis fueron hechos para proveer criterios de inclusión similares al estudio WHI, en el cual se incluyó una pequeña proporción de mujeres con enfermedad coronaria existente (p. ej., en el estudio de terapia combinada^{2, 3} el WHI incluyó 1.8% de mujeres con IM previo, 2.9% con historia de angina, 1.3% con cirugía de revascularización). Como en el WHI, las mujeres con enfermedad coronaria prevalente en nuestra cohorte representaron un pequeño número de la población de este análisis, entre las usuarias corrientes de estrógenos solos o estrógenos más progestinas, en total de 5.7% de personas-tiempo estaba entre las mujeres con enfermedad coronaria prevalente.

También exploramos los efectos de inicio de TH a diferentes intervalos desde la menopausia y a diferentes edades. Primero, examinamos a mujeres de al menos 10 años después de la menopausia para hacer un análisis similar al del WHI (en el estudio de terapia combinada del WHI, por ejemplo, 87% de casos de ECV fueron entre mujeres randomizadas a terapia, al menos diez años después de la menopausia). En comparación, con el fin de proveer separadamente datos para mujeres que inician la terapia hormonal cerca de la menopausia, examinamos mujeres que comenzaron a usar hormonas dentro de los cuatro años de menopausia; escogimos uno a cuatro años para definir “cerca” de la menopausia porque nuestro seguimiento a un intervalo de dos años, y creemos que un corte de seguimiento a los dos años es excesivamente corto y un corte a los seis años, demasiado largo.

En este análisis, excluimos a las mujeres con edad de menopausia desconocida (p. ej., aquellas sin útero pero con ovarios conservados). Además, examinamos las mujeres que iniciaron la terapia a los 60 años, y las comparamos con las mujeres que nunca habían tomado hormonas. Finalmente, condujimos el análisis estratificando el análisis por factores de riesgo cardiovasculares mayores.

Análisis estadístico

Para cada participante, fueron asignadas personas- mes a categoría de hormonas de acuerdo a los datos de 1976 y fueron actualizados cada dos años (para dosis de estrógenos el seguimiento comenzó en 1980). Nosotros específicamente investigamos estrógenos conjugados orales con o sin acetato

de medroxiprogesterona, puesto que eso eran los regímenes de hormonas más comunes. Si no hubo datos disponibles sobre hormonas en un período dado, las mujeres se asignaron a la categoría de pérdidas por ese período. Con el fin de mantener la naturaleza prospectiva del estudio, el estatus hormonal durante cada período de dos años se definió con base en los reportes de las mujeres al inicio del período. Sin embargo, en el análisis de sensibilidad, evaluamos el efecto de grados variables de errores de clasificación de TH para aquellos sujetos que iniciaron la terapia subsecuentemente al inicio de un período dado de dos años de seguimiento.

El seguimiento de cada participante terminó con el primer diagnóstico de ECV, o muerte en junio 1 de 2000, cualquiera que sucediera primero.

En el análisis estratificado por drogas reductoras de colesterol, comenzamos el seguimiento en 1988 (cuando pregunta por la droga la primera vez) y aplicamos la información de las drogas reductoras de colesterol obtenida de 1988 hasta los períodos de seguimiento de 1990 y 1992; en 1994 y después, usamos el dato específico de las estatinas.

Los análisis están basados en las tasas de incidencia usando personas-mes de seguimiento como denominador. Usamos el riesgo relativo (RR) como medida de asociación, definido como la incidencia de la tasa de eventos coronarios entre mujeres en varias categorías de uso de hormonas dividida por la tasa entre mujeres que nunca han tomado hormonas.

Nosotros calculamos la tasa de edad específica usando la categoría de cinco años y calculamos los RRs de edad ajustados usando la relación de tasas de Mantel-Haenszel¹², con intervalos de confianza (IC) del 95%¹³. Para la evaluación de las diferencias estadísticas en el efecto de las hormonas entre mujeres que iniciaron la terapia cerca de la menopausia y las que la comenzaron muchos años después de la menopausia, calculamos la heterogeneidad de la p .

Calculamos los RRs ajustados con los modelos de peligro proporcionales de Cox, controlados para edad (continuos), IMC (21 kg/m², 21-32), fumar cigarrillo (nunca, en el pasado, fumadora actual de 1-14 cigarrillos/día 15-35, historia de hipertensión (sí, no), diabetes (sí, no), IM antes de la edad de 60 años, uso de alcohol (no, 5 g/día 5-15), suplementos de vitamina E (sí, no), uso de multivitaminas (sí, no), uso regular de aspirina (no, 1-6 semanas, 7 semanas), y se agregaron a este modelo actividad física (quintiles de horas de MET de actividad); en este análisis, el seguimiento comenzó en 1980 cuando esa información fue recolectada por primera vez e incluyó solamente mujeres en la cohorte de dieta (aproximadamente 80% de los sujetos). En esos modelos, se ajustaron por educación de los esposos como una medida adicional de estatus socioeconómico.

No tenemos datos específicos sobre el ingreso familiar; sin embargo, entre las enfermeras con educación e ingreso

relativamente uniforme, la educación de los esposos parecía representar bien la variabilidad del ingreso familiar. Finalmente, el ajuste por estatus de histerectomía no tuvo impacto en nuestros resultados; por lo tanto, no incluimos esta variable en nuestros modelos.

Análisis de eventos clínicos tempranos

Le preguntamos a los sujetos acerca del uso de hormonas y acerca de eventos CV cada dos años. En nuestro análisis prospectivo, categorizamos la TH de acuerdo a los reportes de las mujeres en cuestionarios, antes de su evento; esto induce a un espacio de dos años entre la identificación del estatus hormonal y el evento CV. De esta manera hemos limitado la oportunidad de identificar los efectos agudos de la TH. Para medir la extensión que estos hechos pueden impactar nuestros resultados, hicimos análisis de sensibilidad.

Primero en nuestra cohorte, 17 casos de ECC no fatal se presentaron en mujeres que reportaron no haber usado nunca hormonas y habiendo usado hormonas en el cuestionario antes de su evento, con uso actual o pasado en el primer cuestionario después de su evento. En el análisis primario, todos esos casos se catalogaron como “nunca usuarias”. Algunas de estas mujeres parece que inician sus hormonas justo antes de su evento CV, y a algunas ciertamente se les prescribieron hormonas después de su evento para prevenir una recurrencia. En los análisis de sensibilidad, la asunción extrema de que todas las 17 mujeres habían iniciado TH antes de su evento de ECC. Adicionalmente fuimos incapaces de identificar tales mujeres de aquellas que habían tenido un evento fatal (puesto que murieron antes de poder reportar su uso de hormonas), y asumimos que la relación no fatal/ fatal ECC podría ser similar entre el total de la cohorte y entre aquellas que recientemente iniciaron el uso de hormonas (es decir, una relación aproximada 3: 1). Así, por ejemplo, si 17 casos no fatales habían sido mal clasificados, 6 casos fatales también habían sido mal clasificados.

Segundo, recalculamos el RR para ECC para usuarias de hormonas actuales comparadas con nunca usuarias calculando el peso promedio del RR para todas las usuarias actuales y el RR para las usuarias de hormonas de corto tiempo (de los datos del WHI²⁴). Los pesos de esos cálculos se determinaron por los porcentajes estimados de nuevas iniciadoras vs. todas las demás entre las usuarias actuales de hormonas. El estudio fue financiado por la NIH que no tuvo nada que ver en el diseño del estudio, la inclusión de pacientes en el análisis y la interpretación de los datos, o la decisión de aprobar la publicación del informe final.

Este estudio fue aprobado por el Institutional Review Board of Partners Healthcare.

Resultados

Para los estrógenos solos, el RR ajustado por edad de ECV mayor para las usuarias corrientes fue de 0.57 comparado con mujeres que nunca habían usado TH. Para la TH combinada, este RR fue de 0.49. El ajuste para una amplia variedad de potenciales factores de confusión atenuó esos estimativos: el RR para estrógenos solos se elevó a 0.71 y el RR para estrógenos con progestinas se elevó a 0.68. Para ambos regímenes, la vasta mayoría de atenuación se notó después del control del mayor riesgo conocido de ECV (modelo A: fumar, presión sanguínea alta, hipercolesterolemia, diabetes, historia familiar de enfermedad cardíaca prematura, IMC); ajuste adicional para la educación de los esposos como un marcador de estado socioeconómico, no tuvo influencia en los resultados. Ajuste por factores dietarios, actividad física, y uso no regular de aspirina, también tuvieron poco impacto en los RR estimados (modelo B), y el riesgo de ECV entre las usuarias corrientes de hormonas permanece significativamente menor que entre las mujeres que nunca usaron hormonas en todos los modelos estadísticos. Además, como en el WHI, los hallazgos fueron similares cuando no excluimos los pequeños porcentajes de mujeres con enfermedad cardíaca prevalente. Encontramos una fuerte relación inversa entre TH y ECV para mujeres que empiezan el uso de hormonas cerca de la menopausia, en análisis incluyendo y excluyendo sujetos con ECV prevalente.

Solamente una pequeña proporción de mujeres en nuestra cohorte comienzan hormonas mucho después de la menopausia. En total, el 16% de las usuarias corrientes de estrógenos fue entre mujeres que iniciaron la TH 10 años o más después de la menopausia, y esta proporción fue del 10% para la terapia combinada. Sin embargo, los RRs de ECV aparecen algo incrementados con la iniciación tardía de TH (para estrógenos solos, RR, 0.76, IC 95%, 0.57-1.00; para terapia combinada, RR, 0.80, IC 95%, 0.53-1.23). Esos estimados se aumentan algo en el análisis posterior en el cual usamos criterios de inclusión similares a los del WHI la inclusión de un pequeño porcentaje de mujeres con ECV existente. Encontramos un RR de 0.87 (IC 95%, 0.59-1.10) para estrógenos solos y un RR de 0.90 (IC 95% 0.62-1.29) para estrógenos con progestinas. Comparamos específicamente nuestros estimados de RR de un análisis similar de la mayoría de los estudios observacionales (es decir, mujeres sin ECV prevalente quienes comenzaron TH cerca de la menopausia; RR, 0.66 para estrógenos solos y RR 0.72 para terapia combinada) con el estimado de análisis similar al del WHI (es decir en mujeres con y sin ECV prevalente quienes comenzaron TH 10 años después de la menopausia; RR 0.87 para estrógenos solos y RR de 0.90 para terapia combinada).

Para estrógenos solos encontramos una diferencia significativa en el límite entre los dos estimados (heterogeneidad p 0.07), pero no hubo una diferencia significativa para estrógenos con progestinas (heterogeneidad p 0.4).

También examinamos la relación de TH a ECV en mujeres que iniciaron la TH en edades mayores. Para mujeres

de 60 años a la iniciación de la TH, no encontramos relación entre los estrógenos solos y ECV (RR ajustado, 1.07; IC 95% 0.31-1.38 entre mujeres sin ECV prevalente; RR 1.03; IC 95%, 0.65-1.64, entre mujeres con y sin ECV prevalente). Encontramos diferencias significativas cuando comparamos directamente el estimado más consistente con el análisis de WHI (RR 1.03) con los estimados más consistentes de los estudios observacionales (mujeres entre 50-59 años de edad, sin ECV prevalente: RR 0.51; IC 95%, 0.32-0.82; p 0.05). Para estrógenos progestinas hubo una disminución no significativa del riesgo de ECV entre las mujeres más viejas (RR ajustado, 0.65, IC 95%; 0.31-1.38 entre mujeres sin ECV prevalente; RR 0.68; IC 95% 0.35-1.31 entre mujeres con y sin ECV prevalente).

No encontramos diferencias apreciables en las relaciones de TH y ECV entre los estratos de mayor riesgo de ECV o el uso de drogas hipolipemiantes. En el análisis de la dosis de estrógenos combinamos los estrógenos solos y los estrógenos progestinas, el RR de ECV fue similar entre los regímenes.

Aunque relativamente pocas mujeres usaron dosis altas y bajas, encontramos generalmente riesgos reducidos de ECV entre las dosis de estrógenos (0.3 mg; RR 0.74; 0.625 mg: RR 0.70; 1.25 mg: RR 0.80).

Finalmente exploramos el impacto potencial de la captura incompleta de eventos clínicos tempranos. Basamos estos cálculos en los datos para el análisis con criterios de inclusión similares al WHI. Así, los análisis de sensibilidad incluyeron los que tomaban corrientemente TH (estrógenos solos o estrógenos más progestinas). En la asunción extrema que todas las mujeres habían iniciado TH cerca de su evento CV y habían comenzado a tomar hormonas antes del evento, estimamos que 23 de tales casos se incluyeron en nuestra base de datos (17 no fatales y casos fatales). Si esas 23 mujeres fueron consideradas usuarias corrientes en lugar de nunca usuarias de TH, ellas representarían el 5% de los casos entre las usuarias corrientes (23 por 405). Así, si usamos un RR de 0.71 para el 95% de las mujeres actualmente usando TH (el RR ajustado total se encontró para usuarias corrientes) y un RR de 1.8 para el 5% de nuevas usuarias (el RR encontró en el estudio WHI de terapia combinada en el primer año de seguimiento², lo cual podría alcanzar un RR de 0.76. Si usamos un RR de 1.2 para las nuevas usuarias (el RR encontrado en el WHI para estrógenos solos en el primer año)⁴, podría alcanzar un RR de 0.73. Si nosotros consideramos el escenario más probable que la mitad de las nuevas usuarias habían comenzado TH antes de su evento CV, esos RRs podrían ser 0.73 para la terapia combinada y 0.72 para estrógenos solos.

Discusión

En general, después de ajustarse por una amplia variedad de probables factores de confusión, encontramos aproximadamente un 30% menos riesgo de ECV para mujeres que

usan TH con estrógenos solos o combinados con progestinas comparadas con mujeres posmenopáusicas que nunca habían tomado hormonas. Los hallazgos fueron similares a través de varias dosis de estrógenos orales conjugados y entre mujeres con o sin numerosos factores de riesgo para ECV. Aunque la gran mayoría de mujeres en nuestra cohorte iniciaron TH cerca de la menopausia, hubo la sugerencia de que los aparentes beneficios de las hormonas, especialmente de estrógenos sin oposición, disminuye cuando la terapia se inició mucho después de la menopausia o a edades mayores. Finalmente, el análisis de sensibilidad explorando el impacto potencial de captura temprana de eventos clínicos indicó que esta hipótesis no daría una explicación plausible de cualquier diferencia aparente entre la relación de la TH y ECV en nuestra cohorte vs. el WHI. Nuestros datos acerca de asociaciones similares entre la ECV y los estrógenos solos o los estrógenos más progestinas son consistentes con otros estudios observacionales¹. Sin embargo, muy pocas investigaciones han sido hechas en relación con la dosis de hormonas y el riesgo de ECV, y los datos disponibles de los beneficios de dosis bajas de estrógenos no son claras.

Por ejemplo, dosis bajas de estrógenos pueden aumentar las lipoproteínas de alta densidad (HDL) similar a la dosis de 0.625 mg de EEC pero pueden no bajar las de baja densidad (LDL) comparablemente con las altas dosis de estrógenos¹⁴, ¹⁵. En contraste, bajas dosis de estrógenos pueden no aumentar ciertos marcadores tromboticos e inflamatorios en el mismo grado que dosis mayores¹⁵. De manera interesante, encontramos cerca de un RR idéntico de ECV asociado con 0.3 y 0.625 mg de estrógenos. De forma clara también, se necesita sustancialmente más datos de los efectos CV de 0.3 mg de estrógenos, puesto que esta dosis está siendo ya el estándar en la práctica clínica.

En la interpretación de estos datos, varios temas importantes deben considerarse. Primero, encontramos que los potenciales factores de confusión sustancialmente atenuaron la asociación entre TH posmenopáusica y enfermedad cardiaca (rango 25%-39% de atenuación), elevando la posibilidad de que la relación podría posteriormente atenuarse con aún más datos seguros sobre conocidos factores de confusión o datos adicionales de factores de confusión actuales desconocidos. Sin embargo, como la mayoría de factores de confusión resultaron de factores de riesgo coronarios mayores (fumar, presión sanguínea alta, colesterol alto, diabetes, historia familiar de ECV e IMC alto), no parece que haya factores de confusión residuales¹. Estos factores son todos relativamente simples de medir, y los estudios de validación en nuestra cohorte han establecido la alta seguridad¹⁶, ¹⁷ de factores de riesgo reportados entre las enfermeras registradas², y ajustados a numerosos factores adicionales (p. ej., dieta, estado socioeconómico, actividad física, uso de aspirina) tenían poco impacto en los RR estimados, siendo menos plausible que los desconocidos, producen un 30% de menos riesgo de ECV entre las usuarias de hormonas. Reconocemos, sin embargo, que no es posible eliminar del todo los factores de confusión

en un estudio observacional.

Segundo, hemos limitado nuestros datos para alcanzar conclusiones firmes acerca del impacto potencial CV del comienzo de TH a edades mayores o a intervalos incrementalmente mayores desde la menopausia. Sin embargo, nuestros datos sugieren que tal uso puede estar asociado con reducidos beneficios de ECV. Estos hallazgos son apoyados por estudios en animales⁶, ¹⁸. Por ejemplo, los estrógenos conjugados no tienen efecto sobre la placa arterial coronaria en monos randomizados a estrógenos solos o combinados con medroxiprogesterona comenzando dos años después de la ooforectomía (equivalente a aproximadamente seis años humanos) y, por lo tanto, sustancialmente después del establecimiento de arteriosclerosis. En un estudio separado, la TH causa un 50% de reducción en la extensión de la placa cuando se da inmediatamente después de la ooforectomía a monos más jóvenes en estados tempranos de arteriosclerosis⁶. Similarmente en un estudio randomizado pequeño de TH en mujeres posmenopáusicas, varios factores de riesgo CV (p. ej. hipertensión, resistencia vascular) mejoró en sujetos cerca de la menopausia (5 años), mientras que el efecto parecía menos marcado en aquellas con menopausia más lejos (> 5 años)¹⁹. Igualmente un subgrupo de análisis, del reporte del WHI² para terapia combinada de hormonas sugirió mayor riesgo con la iniciación de la terapia a intervalos más largos desde la menopausia; RR 1.22 para 10-19 años; RR 1.71 para > 20 años. Aunque no hubo interacción significativa entre la asignación de hormonas y el tiempo desde la menopausia (p. interacción 0.33), en un reanálisis de los estimados presentados, encontramos una tendencia significativa de aumento del riesgo de ECV con aumento de tiempo desde la menopausia (p. de tendencia 0.036; p. de tendencia calculada en un análisis de meta regresión usando el comando "metareg" en el programa STATA). Similarmente, en un subgrupo de análisis del estudio de estrógenos solos, el WHI reportó un RR de 0.56 con la iniciación de hormonas entre 50 y 59 años (similar a nuestro estimado de 0.51 de mujeres comenzando estrógenos sin oposición a la edad de 50-59). El RR aumenta a 0.92 a la edad de 60-69 (de nuevo, similar a nuestro estimado de 1.07 para mujeres a los 60 años de edad) y 1.04 a edades de 70-79 años. Hubo una interacción significativa ligera entre la asignación de hormonas y edad (p de interacción 0.1) .

Tercero, la incapacidad de medir efectos seguros del uso de hormonas es una limitación de nuestro estudio. Indudablemente, el tema de captura incompleta de eventos clínicos tempranos en un estudio observacional se ha sugerido como una explicación de la aparente discrepancia entre los estudios observacionales y el WHI. No tenemos suficientes datos para identificar mujeres que han comenzado TH temprano antes de su evento coronario, y en nuestro análisis primario, estos sujetos podrían generalmente clasificarse entre aquellos que nunca han tomado TH. Sin embargo, tenemos adecuada información para determinar el número de casos no fatales de ECV quienes han iniciado hormonas cerca de su evento coronario. Usamos esa información para conducir análisis de

sensibilidad para estimar los posibles efectos que tales casos hayan tenido en nuestros RR estimados. Reconocemos que esos cálculos fueron limitados e incluyeron muchas suposiciones acerca del uso de los sujetos de TH. Sin embargo, aun con asunciones muy conservadoras, esos cálculos indicaron que la captura incompleta de eventos clínicos tempranos no pueden tener un resultado plausible en los RRs que fueron sustancialmente diferentes de los reportados en nuestro análisis primario.

En conclusión, nuestros hallazgos en el estudio Nurses'Health apoyan la posibilidad de que el momento de la iniciación de las hormonas con relación al inicio de la menopausia o la edad podría influenciar en el riesgo coronario. Sin embargo, con los datos existentes, no podemos sacar conclusiones firmes acerca de esas asociaciones porque pocas mujeres en los estudios de TH fueron randomizadas cerca de la menopausia, mientras en nuestra cohorte y otros estudios observacionales, solamente una pequeña proporción de sujetos iniciaron las hormonas lejos de la menopausia. Más importante, aunque mujeres menopáusicas nuevas son candidatas más apropiadas para TH para sus síntomas vasomotores, el riesgo claro de las hormonas posmenopáusicas (p. ej., aumento de ACV4, 7, 20, embolismo pulmonar 3, 4, 21 y la posibilidad de cáncer de mama3, 22) en los estudios randomizados y observacionales se descarta la indicación general de su uso por largo plazo en la prevención de enfermedad crónica.

Referencias

1. Hu FB, Grodstein F. Postmenopausal hormone therapy and the risk of cardiovascular disease: The epidemiologic evidence. *Am J Cardiol* 2002; 90: 26F.

2. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523.

3. Writing Group for the Women's Health Initiative. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321.

4. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701.

5. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2003; 348: 645.

6. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function.

Cardiovasc Res 2002; 53: 605.

7. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933.

8. World Health Organization. IHD register: Report of the Fifth Working Group. Copenhagen, Denmark: World Health Organization, 1971.

9. Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, et al. Test of the National Death Index. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 837.

10. Willett WC, Stampfer MJ, Bain C, et al. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 651.

11. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Reproducibility and validity of self-reported menopausal status in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 319.

12. Rothman KJ, Boice JD. Epidemiologic analysis with a programmable calculator. Washington, DC: Government Printing Office, 1979 (NIH publication No. (PHS)79-1649).

13. Rothman KJ. Modern epidemiology. Boston, MA: Little, Brown, and Co., 1986: 153.

14. Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril* 2001; 76: 13.

15. Koh KK, Shin MS, Sakuma I, et al. Effects of conventional or lower doses of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1516.

16. Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Physical activity and incidence of noninsulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 1991; 338: 774.

17. Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Chute CG, Litin LB, Willett WC. Validity of self-reported waist and hip circumferences in men and women. *Epidemiology* 1990; 1: 466.

18. Holm P, Andersen HL, Andersen MR, Erhardtson

E, Steen S. The direct antiatherogenic effect of estrogen is present, absent or reversed, depending on the state of the arterial endothelium: A time course study in cholesterol-clamped rabbits. *Circulation* 1999; 100: 1727.

19. Brownley KA, Hinderliter AL, West SG, et al. Cardiovascular effects of 6 months of hormone replacement therapy versus placebo: Differences associated with years since menopause. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1052.

20. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke

in postmenopausal women: The Women's Health Initiative: A randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673.

21. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983.

22. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiologic studies of 52, 705 women with breast cancer and 108, 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047.

MENOPAUSIA AL DÍA

La terapia hormonal alrededor de la menopausia reduce el riesgo coronario de acuerdo al Nurses'Health Study*

Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. J Women's Health 2006; 15: 35-44.

GRODSTEIN F, MANSON JE, STAMPFER MJ.

Nivel de Evidencia: I

De acuerdo a la evidencia de un nuevo análisis del Nurses'Health Study sobre el tiempo de iniciación de la terapia hormonal en relación con el inicio de la menopausia o edad que pueda influir en el riesgo coronario.

Las mujeres en el estudio, quienes comenzaron la terapia hormonal cerca de la menopausia, tenían una reducción significativa del riesgo de enfermedad cardiaca coronaria (ECC), con una disminución aproximada de 30% del riesgo de ECC para mujeres que usaban estrógenos solos u hormonas combinadas, comparadas con mujeres posmenopáusicas que nunca usaron hormonas. El estudio examinó prospectivamente la relación de la terapia hormonal con la ECC de acuerdo al tiempo desde la menopausia. Las participantes fueron mujeres posmenopáusicas del Nurses'Health Study, quienes fueron seguidas desde 1976 al 2000.

El estudio siguió 121.700 mujeres enfermeras, entre 30 y 55 años, quienes devolvieron unos cuestionarios por correo incluyendo información detallada del uso de hormonas en la menopausia y en la posmenopausia, y el diagnóstico de enfermedad cardiovasculas (ECV) y factores de riesgo de ECV. La información fue actualizada bianualmente. Los infartos fueron confirmados revisando la historia médica de las participantes.

Las mujeres que comenzaron la terapia cerca de la menopausia tenían un riesgo reducido de ECV (RR, 0.66; IC 95%, 0.54-0.80 para estrógenos solos. RR, 0.72; IC 95%, 0.6-0.92 para estrógenos con progestinas).

Pero en mujeres que iniciaban la terapia al menos 10 años después de la menopausia, no hubo una reducción significativa en la incidencia de ECC comparada con las mujeres no tratadas (RR, 0.87; IC 95%, 0.69-1.10 para estrógenos solos. RR 0.90; IC 95% 0.62-1.29 para estrógenos con progestinas). Estas mujeres mayores fueron demográficamente similares que aquellas en el estudio Women's Health Initiative, donde la vasta mayoría de las mujeres fueron más de una década después de la menopausia. Ese estudio reportó un posible aumento en la ECV para las mujeres que fueron asignadas

a estrógenos más progestinas y no relación entre los estrógenos solos y ECV. La mayoría de las mujeres en el presente estudio y otros estudios observacionales iniciaron la terapia cerca del inicio de la menopausia, anotan los autores.

Comentario. Este artículo es una nueva revisión de la incidencia de ECV en el estudio Nurses'Health, incluyendo cuatro años adicionales de seguimiento (con 200 eventos adicionales). Un análisis cuidadoso de la incidencia de la enfermedad reveló más baja incidencia en ECV en las enfermeras que iniciaban la terapia estrogénica temprano, después de la menopausia, pero no afectó la ECV si ellas comenzaban la terapia de estrógenos o estrógenos/progestinas 10 años después de la menopausia. Este hallazgo fue cierto sin importar los riesgos de ECC tales como hipertensión e hipercolesterolemia.

Aunque los autores comparan sus resultados a los del estudio Women's Health Initiative, las mujeres en este estudio son todas en los servicios de salud, haciéndolas muy diferentes que las participantes en otros estudios, especialmente el WHI.

Es muy posible que estas mujeres fueron monitorizadas para otros factores de riesgo y algunas pueden haber suspendido su terapia estrogénica cuando los riesgos van alto para ECV (por lo tanto incluyendo esas mujeres en el grupo "de no usuarias actuales"). El uso de estrógenos no fue randomizado; también las mujeres que tenían significativos síntomas vasomotores en la menopausia tenían más baja posibilidad de desarrollar ECV (no hay evidencia de esto). Sin embargo, dentro de este estudio, aquellas que usaban estrógenos debían haber sido seleccionadas para hacerlo, haciéndolas diferentes de las del grupo de comparación. Tal vez las usuarias corrientes son realmente participantes más sanas.

Puesto que este no es un estudio clínico, el análisis no requiere "intento de tratar". En el WHI, más del 40% de las mujeres del grupo de estrógenos habían suspendido la medicación. Esas que aún tomaban solamente una tableta de estrógenos se incluyeron en el grupo de tratamiento. Esto podría anular cualquier hallazgo.

Los autores correctamente puntualizan que ellos no po-

drían estar seguros de quienes tenían eventos de ECV en el primer o segundo año del inicio de estrógenos, pero hicieron algunos análisis que sugieren que esto no cuenta para la diferencia entre sus hallazgos y los del WHI. En el estudio Nurses'Health, solamente los individuos adherentes se usaron en el análisis.

A pesar de las anteriores críticas, hay considerables datos básicos y algunos datos clínicos que sugieren que el uso temprano en la menopausia de estrógenos puede tener un impacto en la disminución de eventos ECV. El más grande análisis profundo de los datos del WHI revisado en el número de febrero del 2006 de "First to Know" también sugirió que la iniciación temprana en la posmenopausia de estrógenos puede reducir la incidencia de eventos CV. Una manera útil de pensar acerca del papel de los estrógenos que puede ser considerado como la disminución de los niveles de estrógenos solamente un factor de ECV, pero que este factor debe considerarse junto con muchos otros factores que sabemos que están involucrados (p. ej., diabetes mellitus, colesterol alto, homocisteína).

La decisión de cómo tratar con los estrógenos no se ha aclarado, pero este estudio ayuda mostrando que no hay riesgo de ECV con el uso de estrógenos cerca de la menopausia. Sin embargo, los estrógenos no deberían usarse como terapia para prevenir la enfermedad cardíaca hasta que se pruebe claramente los beneficios en estudios clínicos. Tal vez, el recientemente iniciado estudio Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) nos ayudará a aclarar los riesgos y beneficios de esta terapia.

Ruth Freeman, MD
Professor of Medicine and Obstetrics and
Gynecology
and Women's Health
Albert Einstein College of Medicine
Montefiore Medical Center
Bronx, NY

El Women's Health Initiative encontró que reducir la ingesta total de grasas no tiene efecto significante en el riesgo de cáncer de mama, o enfermedad coronaria o apoplejía cerebral.

Una dieta enfocada en la disminución de la grasa total en la dieta y el aumento del consumo de las frutas, vegetales y los granos, no reduce significativamente el riesgo de cáncer de mama, cáncer colorectal, o enfermedad cardíaca y apoplejía cerebral en mujeres posmenopáusicas sanas, de acuerdo a los últimos hallazgos del Women's Health Initiative (WHI). El estudio randomizado y controlado Dietary Modification

fue diseñado para medir los efectos de la disminución de las grasas totales en la dieta de mujeres de edad media sobre el riesgo de cáncer y ECV. Este estudio siguió a 48.835 mujeres posmenopáusicas, entre 50 y 79 años, por 8.1 años en 40 centros clínicos.

El grupo de intervención (19.541 mujeres) fue a intensa modificación de su comportamiento a través de consejería individual y de grupo en sesiones diseñadas para reducir la ingesta de grasa total a 20% de las calorías y aumentar el consumo de frutas, vegetales y granos. El grupo de comparación consistió en 29.294 mujeres que recibieron solo material de educación relacionado con la dieta y siguiendo su patrón de dieta normal. Las mujeres en ambos grupos comenzaron con 35% a 38% de sus calorías de la dieta provenientes de grasas. Por el año 6, la ingesta media de grasa disminuyó en 8.2% en el grupo de intervención frente a los grupos de comparación, y los grupos de intervención aumentaron su consumo de frutas y vegetales en 1.1 comida diaria y granos en 0.5 comidas / días.

Los hallazgos fueron publicados en tres artículos en JAMA, resúmenes adelante.

For the Women's Health Initiative Investigators. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative randomized controlled Dietary Modification Trial. JAMA 2006; 295: 629-642.

PRENTICE RL, CAAN B, CHLEBOWSKI RT, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Entre mujeres posmenopáusicas, un patrón de dieta baja en grasas, no reduce significativamente el riesgo de cáncer de mama. La intervención dietaria del WHI no resultó en reducción estadísticamente significativa en riesgo de cáncer invasivo de mama en un promedio de 8.1 años de seguimiento. El principal objetivo medido fue la incidencia de cáncer de mama.

Un total de 655 mujeres en el grupo de intervención y 1.072 en el grupo control desarrollaron cáncer invasivo de mama en el período de seguimiento (RR 0.91; IC 95%, 0.83-1.01 para la comparación entre los dos grupos). El 9% de menor incidencia de cáncer de mama en el grupo de intervención puede ser explicado por el azar.

Los autores observaron, sin embargo, que las mujeres en el grupo de intervención con una alta línea basal de energía provista por la grasa proveía una evidencia más fuerte de reducción de cáncer de mama que las mujeres en el grupo de comparación. Además, los RRs variaron entre los subtipos

de cáncer de mama definidos por las características de los receptores hormonales de los tumores. Finalmente, las implicaciones en salud de una dieta baja en grasas pueden tomar años para realizarse completamente. Los autores sugieren que un seguimiento más largo, planeado y sin intervenciones, nos puede llevar a una comparación más definitiva.

For the Women's Health Initiative Investigators. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative randomized controlled Dietary Modification Trial. JAMA 2006; 295: 643-654.

BERESFORD SAA, JOHNSON KC, RITEN-BAUGH C, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Un patrón dietario bajo en grasas no reduce el riesgo de cáncer colorectal en mujeres posmenopáusicas. La intervención dietaria en el WHI no reduce el riesgo de cáncer colorectal en las mujeres durante el seguimiento de 8.1 años. El principal objetivo medido fue la incidencia de cáncer colorectal.

A pesar de los cambios dietarios, los autores no encontraron evidencia de una reducción de la incidencia de cáncer colorectal. Un total de 201 mujeres en el grupo de intervención y 279 en el grupo de comparación desarrollaron cáncer durante el período del estudio (RR, 1.08, IC 95%, 0.90-1.9). Los autores establecen que los resultados sugieren que bajando el consumo dietario de grasas y aumentando las frutas, vegetales y fibra en la mitad al final de la vida no se espera que se reduzca el riesgo de cáncer colorectal en este período de tiempo.

For the Women's Health Initiative Investigators. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative randomized controlled Dietary Modification Trial. JAMA 2006; 295: 655-666.

HOWARD BV, VAN HORN L, HSIA J, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Reduciendo la grasa total y aumentando las frutas, los granos y los vegetales no se reduce significativamente el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC), ACV, o ECV en mujeres posmenopáusicas, y tal enfoque tiene solo un efecto modesto en los factores de riesgo CV. Los principales objetivos medidos fueron la ocurrencia de ECC fatal y no fatal y ACV (compuesto de ECC y ACV).

La intervención causó significantes reducciones en las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la presión sanguínea diastólica (PSD) y el factor VIIc a 3.55 mg/dl, 0.31 mm Hg, y 4.29%, respectivamente. Los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos, glucosa e insulina no difieren significativamente entre los dos grupos.

La intervención no produjo efectos significantes en la incidencia de ECC (RR, 0.97; IC 95%, 0.90-1.06), ACV (RR, 1.02; IC 95%, 0.90-1.15), o ECV (RR, 0.98; IC 95%, 0.92- 1.05), pero las reducciones mayores en riesgos de ECC se observaron en aquellas participantes con la menor ingesta de grasas saturadas o mayor ingesta de frutas, vegetales y granos. La falta de apreciable efecto sobre la ECV puede deberse a los limitados efectos sobre el LDL colesterol, y una dieta que específicamente bajó las grasas saturadas y trans, junto con un aumento de frutas, vegetales y granos, que podría haber llevado a una disminución del riesgo de ECV, establecen los autores.

Notablemente, el estudio no encontró eventos adversos de aumento de los carbohidratos sobre los niveles de lípidos, glucosa o insulina. Además la intervención mejoró el peso y la circunferencia de la cintura, la presión diastólica y el factor VIIa. Esto sugirió que se necesita una dieta más focalizada, cambios en el estilo de vida que lleven a mejorar los factores de riesgo y reduzcan el riesgo de ECV.

Comentario. El estudio WHI Dietary Intervention fue el estudio aleatorizado más grande a largo plazo de una intervención dietaria jamás hecho.

Antes de revisar los mensajes para "llevar a casa" de los tres estudios individualmente, debemos considerar algunos temas generales que fueron comunes para los tres estudios. Primero, hubo salidas del diseño del estudio: la diferencia en el porcentaje de energía de la grasa entre los dos grupos fue solamente de 70% de la disminución del diseño, y el reclutamiento tomó más tiempo que el previsto. Esos factores no esperados disminuyen el poder estadístico y también alteran la habilidad de los investigadores para determinar firmemente la eficacia de la intervención como fue planeada. Segundo, los participantes tenían que reducir su ingesta total de grasas a 20% de la ingesta de energía. El hecho de que solamente un tercio de las mujeres al año 1, y 14% al año 6, cumplen las metas dietarias habla de la dificultad que presenta esta intervención. Tercero, preocupa que múltiples pruebas deben ser consideradas en la interpretación de los análisis de los subgrupos (ver abajo). Debido al gran número de test estadísticos realizados, al menos uno de ellos podría ser significativo por azar solo al nivel alfa de 0.05 en cada estudio. El artículo de ECC estudió 27 subgrupos, en el artículo de cáncer colorectal se probaron 23 interacciones, y el de cáncer de mama reportó 17 interacciones. ¿Cuáles son las implicaciones en el estudio de ECC? La tasa de incidencia de ECC en el grupo control fue de solo 2/3 de las asunciones del diseño, trasladando al proyecto un poder de solo el 40%.

Aunque debemos tener en mente que la significancia estadística podía haber sido más difícil de alcanzar con un inesperado bajo poder, no hay ningún valor que puede ser sacado, en los patrones generales observados. Específicamente, la tendencia (aunque no significativa) hacia la disminución de las tasas de ECC en el grupo de intervención en los últimos años es promisoria.

También es promisoria la tendencia a la reducción del riesgo de ECC entre mujeres del grupo de intervención que alcanzaron el nivel más bajo de grasas saturadas y trans pronostica bien para las actuales guías de reducción de riesgo de ECC, las cuales intentan minimizar el uso de grasas saturadas y trans. Estudios pequeños anteriores han insinuado que la sustitución de grasas saturadas y trans con monoinsaturadas y poliinsaturadas, mejor que la composición de la dieta consumida de grasa per se, hace la diferencia en la reducción del riesgo de ECC.

El estudio de cáncer de mama fue el primer estudio aleatorizado y controlado que evaluó la eficacia del consumo de dieta baja en grasa en la etapa media de la vida para disminuir el riesgo de cáncer de mama. Tomando en cuenta esas salidas como de las asunciones del diseño, el estudio tuvo bajo poder para detectar diferencia estadística significativa en el riesgo de cáncer de mama en los dos grupos. La tasa de cada uno de los objetivos relacionados con el cáncer fue menor para el grupo de intervención que el grupo de comparación, aunque la diferencia no alcanza significancia estadística.

La evidencia en favor de la intervención, trabajando en la reducción del riesgo, incluye: un mecanismo biológico posible (una mayor reducción de estradiol y un aumento de la hormona ligadora de las hormonas sexuales observadas en el grupo de intervención o en el grupo de comparación), las curvas de peligro separándose a favor del grupo de intervención después de cuatro años, y el grado de reducción de riesgo siendo significativamente mayor en mujeres adherentes.

También, las mujeres con mayor porcentaje de energía de las grasas de base tenían una mayor evidencia de reducción del riesgo de cáncer de mama. Al final del estudio, el estudio de cáncer colorectal, tenía tal vez los mejores resultados. Ambos grupos tenían similares tasas de tamizaje de cáncer de colon (colonoscopia o sigmoidoscopia), así que las tasas diferenciales de tamizaje no influyen en los resultados.

La tasas de incidencia analizadas de autoreportes de pólipos de colon o adenomas fueron más bajas en el grupo

de intervención que en el grupo de comparación. Debido a que no hubo colonoscopia específicamente para el estudio, ni tamizaje sistemático para pólipos adenomatosos, la incidencia de cáncer colorectal y pólipos fue altamente subestimada. Aún, en general, parece que esta intervención específica disminuye el riesgo de cáncer colorectal.

El resultado final es así:

1. Dada la tendencia a la disminución del riesgo de ECV y la disminución del riesgo de cáncer de mama en los últimos años de la intervención, un seguimiento más largo puede mostrar un mayor beneficio de la intervención en la disminución del riesgo de ECV y cáncer de mama. Esta tendencia, sin embargo, no parece ser cierta para protección de cáncer colorectal en este estudio.

2. Una simple “dieta saludable” no resulta en disminución del riesgo de ECV. Estos resultados son consistentes con la noción de que cambiando los componentes individuales de la grasa en la dieta (p. ej., enfatizando en la sustitución de grasas saturadas y trans por dietas poliinsaturadas, o aumentando el consumo de pescado, granos enteros, nueces, frijoles y productos lácteos bajos en grasa como lo recomiendan las más actuales guías para reducción de ECV se reduce el riesgo CV en las mujeres que actualmente adquieren la ingesta recomendada. Debido a las recomendaciones de dieta individualizada dadas a las participantes, y las intensas modificaciones de comportamiento, la introducción de esta intervención exactamente en la práctica clínica puede no ser muy factible. Sin embargo, seguir las recomendaciones dietarias para la prevención de la ECV es nuestro sustituto más disponible y clínicamente práctico.

Estos estudios a gran escala y rigurosamente diseñados fueron extremadamente difíciles de realizar y los investigadores deben felicitarlos por su diligente y duro trabajo.

Carolyn J. Crandall, MD, MS
Associate Professor of Medicine
NAMS Menopause Practitioner
University of California, Los Angeles
Los Angeles, CA

MENOPAUSIA AL DÍA

El calcio más vitamina D no reducen el riesgo de fractura o cáncer colorectal, de acuerdo al Women's Health Initiative

Suplementación con Calcio y bajas dosis de vitamina D en mujeres posmenopáusicas sanas ingiriendo ya las dosis de calcio recomendadas terminan en una pequeña pero significativa mejoría de la densidad ósea de la cadera. El riesgo de fractura total fue la mitad de lo anticipado, y el calcio adicional no mejora posteriormente el riesgo de fractura no vertebral. Hubo un pequeño (17%) aumento del riesgo de cálculos renales.

Además, el régimen de suplemento de calcio y las bajas dosis de vitamina D no tiene efecto en la incidencia de cáncer colorectal, de acuerdo a un segundo análisis de los datos.

Estos son los hallazgos reportados por el Women's Health Initiative (WHI). Los dos objetivos fueron el resultado del estudio randomizado, controlado con placebo, doble ciego de 36.282 mujeres posmenopáusicas, entre 50 y 79 años, quienes fueron reclutadas en el WHI. Las participantes se randomizaron a recibir 1.000 mg de calcio carbonato más 400 UI de vitamina D3 diariamente, o placebo por un promedio de siete años. Los dos estudios publicados se resumen más adelante.

Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med 2006; 354; 669-683.

JACKSON RD, LACROIX AZ, GASS M, ET AL. FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS.

Nivel de Evidencia: I

La eficacia de la suplementación con calcio y bajas dosis de vitamina D para la prevención de fracturas en mujeres posmenopáusicas recibiendo las dosis recomendadas de la ingesta de calcio permanece incierta. El estudio terminó con un pequeño pero significativo aumento de la densidad ósea de la cadera, pero no reducción de fracturas y sí un aumento en el riesgo de cálculos renales. Los objetivos primarios fueron fracturas y densidad mineral ósea.

Las fracturas fueron averiguadas por un promedio de siete años: la DMO fue medida en solo tres centros del WHI. La densidad ósea de la cadera fue 1.06% mayor en el grupo de

suplementación que en el grupo placebo ($p < 0.01$). El análisis por intención mostró que el grupo de suplementación tenía un RR de 0.88 para fractura de cadera, 0.90 para fractura clínica de columna, y 0.96 para fracturas totales. La reducción observada del 12% en la incidencia de fractura de cadera no fue significativa.

El riesgo de cálculos renales se aumento (RR, 1.17). Sin embargo, un análisis de un subgrupo de mujeres que se adhirió al protocolo mostró que la suplementación reducía el RR de fractura de cadera a 0.71. Aunque los investigadores arguyen en contra de recomendaciones universales de suplementación, establecen que los hallazgos proveen evidencia de un efecto positivo de salud ósea en mujeres posmenopáusicas mayores.

Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 2006; 354: 684-696.

WACTAWSKI-WENDE J, MORLEY KOTCHEN J, ANDERSON GL, ET AL. FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS.

Nivel de Evidencia: I

Suplementos de calcio y vitamina D en mujeres posmenopáusicas por siete años, no proveen protección contra el cáncer de colon, de acuerdo al estudio WHI. La suplementación aparentemente no tiene efecto en la incidencia de cáncer colorectal en estas mujeres. Cáncer colorectal confirmado por patología fue designado como un objetivo secundario del estudio.

La incidencia de cáncer colorectal invasivo no difiere significativamente entre los grupos de tratamiento y placebo. La frecuencia de tamizajes de cáncer y síntomas abdominales también fue similar.

Los autores especulan que la probable larga latencia de diez a veinte años, junto con la corta duración del estudio de siete años, puede haber contribuido a los nulos resultados. Una extensión de cinco años del WHI está en camino y medirá si hay otros efectos posteriores de la intervención.

Comentario. La cobertura nueva de estos dos artículos ha creado una potencial crisis de salud que los médicos necesitan entender, puesto que ellos estarán en la línea del frente en el esfuerzo de reparar este daño. La gran conclusión

negativa acerca del calcio y vitamina D en el medio es, de hecho, esencialmente opuesta a lo que los hechos muestran. Es instructivo notar que los oficiales del National Institute of Health sostuvieron una rueda de prensa el día de la publicación de los dos artículos, expresando que nada en ellos ha cambiado las recomendaciones de la ingesta de calcio y vitamina D [NIH Press Release 2/15/06].

Desafortunadamente a esto no fue dada atención por los medios. Los hechos son que los objetivos del brazo del calcio y vitamina D del WHI fue lo que se esperaba y de hecho, había sido predicho [Heaney RP, et al. J Women's Health 2005].

Aquí es donde radican las aparentes contradicciones.

El calcio, como el hierro y otros varios nutrientes, tiene niveles basales de comportamiento benéfico, esto se incrementa de acuerdo a como la ingesta aumenta hasta determinado valor (el nadir), y el aumento sobre estos niveles no produce un beneficio adicional.

Las actuales recomendaciones de consumo de calcio están relacionadas con el nadir de consumo de calcio para beneficios esqueléticos [Panel on Calcium and Related Nutrients. Calcium. In: Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 1997]. De acuerdo a NHANES-III [Alaimo K, et al. Advance Data from Vital and Health Statistics; No. 258. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 1994], el consumo medio de calcio en mujeres por encima de los 60 años es alrededor de la mitad de los valores recomendados (esta fue la justificación básica para el brazo de calcio del WHI).

Pero, como se desarrolló, las mujeres que entraron al WHI diferían de la población general en varios aspectos cruciales. Lo más importante es que su ingesta promedio fue a los niveles recomendados. Lo más importante, no hubo un grupo de control de bajo calcio en el WHI.

Adicionalmente, cerca de la mitad de las mujeres del WHI eran obesas (IMC > 30 kg/m²), y la mitad recibían estrógenos como parte del estudio WHI. Cualesquiera que sean los otros efectos de los estrógenos y la obesidad, ambos son protectores de hueso. Las mujeres obesas, por ejemplo, tienen un riesgo de fractura de solo un tercio en comparación con las mujeres de peso normal, y los estrógenos cambian el nadir de toma de calcio hacia abajo.

El estudio ha sido diseñado usando datos disponibles de ingesta de calcio y tasas de fracturas basados en la población. Desafortunadamente, el reclutamiento muestra un sesgo fuerte de voluntarias sanas, como lo prueba la ingesta promedio de calcio que fue alrededor del doble de los niveles previstos. De forma interesante, los autores anotan que la tasa de fracturas de cadera, el objetivo primario variable, fue

solamente la mitad de lo que se había proyectado. Curiosamente, los autores parece que no hicieron conexión entre las tasas de fracturas más bajas de lo esperado y la ingesta de calcio más alta de lo esperado, al menos tanto como el artículo mismo hace. Desde este punto, uno podría pensar que estos hallazgos apoyan la hipótesis de que una alta ingesta de calcio disminuye el riesgo de fractura. Desafortunadamente, sin un verdadero grupo de ingesta baja de calcio de control, es imposible desenmarañar la interacción entre el consumo de calcio, obesidad, y estrógenos, sobre el riesgo de fracturas.

Básicamente, las mujeres que en el WHI muy posiblemente se beneficiaron del calcio adicional fueron aquellas con ingesta de calcio sustancialmente por debajo del promedio, que no eran obesas, y quienes no recibieron estrógenos, un pequeño subgrupo que no fue analizado por separado.

Estas mujeres pueden, en realidad, haber sido las responsables de la observada disminución del 12% en el riesgo de fracturas de cadera, y de aproximadamente el 30% de la reducción encontrada en las participantes adherentes al tratamiento. Es imposible decirlo con certeza.

Problemas similares acosan al estudio de cáncer de colon. Aquí el umbral para el beneficio del calcio no se conoce con certeza, y si las mujeres en el WHI lo habían alcanzado en promedio, no es claro. Sin embargo, una ingesta de 500- 00 mg/ día más alta que el promedio nacional podría predecirse alcanzar alguno, si no todos, los beneficios anticipados. Entonces, aquí también, no hubo un grupo control de ingesta de calcio necesario para apoyar la hipótesis. Hoy, los datos que apoyan el papel protector de la vitamina D en el cáncer de colon son, si algo, más precisos que los del calcio. Pero el WHI no encontró efectos de la vitamina D, ¿o sí? Cuando el WHI se diseñó, 400 UI/día de vitamina D se consideraron muy suficientes. Sabemos ahora que esto no es correcto. La cantidad diaria consumida de todas las fuentes (la mayoría síntesis cutánea en adultos jóvenes) necesita ser del orden de los 4.000 UI para mantener lo que se considera como óptimos valores de 25(OH)D [Heaney RP. J. Steroid Biochem Mol Biol 2005], aun para prevención de fracturas, donde los datos de eficacia fueron claros, 400 UI/día.

No es suficiente para hacer una diferencia perceptible [Bischoff-Ferrari HA, et al. JAMA 2005]. Así, los niveles de intervención del WHI fueron muy bajos.

¿Pero esto significa que el WHI falló en encontrar efectos de la vitamina D? Al contrario. Los autores analizaron el riesgo de incidencia de cáncer colorectal por niveles basales de 25(OH)D y encontraron un aumento significativo de 2.5 veces en el riesgo de cáncer en los del cuartil más bajo para 25(OH)D, en contraste con los del más alto.

Más aún, hubo una tendencia significativa para disminución del riesgo en cuanto la 25(OH)D aumenta. Incidentemente, es interesante anotar que la cantidad de vitamina D oral que se necesita para mover una mujer del percentil 25 al percentil 75 en el WHI puede mostrar ser de cerca de 1.600 UI/día, o cuatro veces la dosis diseñada y por encima de seis veces la dosis alcanzada, afectando la adherencia al tratamiento.

En resumen, el WHI no probó nada acerca del calcio y la vitamina D y si algo, provee datos para dar recomendaciones actuales. Si nuestros pacientes están en duda acerca de algo de esto, deben ser tranquilizados.

Robert P. Heaney, MD
John A. Creighton University Professor
Creighton University
Osteoporosis Research Center
Omaha, NE

MENOPAUSIA AL DÍA

La aspirina reduce el riesgo de ACV en mujeres y de infarto del miocardio en hombres

Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2006; 295: 306-313.

BERGER JS, RONCAGLIONI MC, AVANZINI F, PANGRAZZI I, TOGNONI G, BROWN DL.

Nivel de Evidencia: III

La terapia con aspirina reduce el riesgo de eventos cardiovasculares en hombres y mujeres, con reducción en los ACV pero no en el infarto del miocardio (IM) o muerte cardiovascular en las mujeres, y la reducción en IM pero no de ACV o muerte cardiovascular en los hombres. Este meta-análisis de estudios controlados y aleatorizados examinó que las mujeres derivaban los mismos beneficios y riesgos de la terapia con aspirina para la prevención primaria de eventos cardiovasculares como sucede en los hombres.

Los estudios elegibles para el meta-análisis fueron prospectivos randomizados de terapia con aspirina en participantes sin enfermedad cardiovascular, quienes reportaron datos de IM, ACV y mortalidad CV. Se incluyeron seis estudios, con un total de 95.456 individuos. Los objetivos examinados fueron IM no fatal, ACV no fatal, mortalidad CV, una mezcla de todos esos componentes y sangrado mayor.

Entre 51.342 mujeres, la terapia con aspirina (predominantemente dos de 100 mg día de por medio) fue asociada a una reducción en los eventos cardiovasculares (RR, 0.88; IC 95%, 0.79- 0.99; $p = 0.03$) y una reducción del 17% en ACV isquémico (RR, 0.85; IC 95%, 0.70-0.97; $p=0.02$).

No hubo un efecto significativo en IM o mortalidad CV.

Entre 41.114 hombres, la terapia con aspirina se asoció con una reducción del 14% en eventos cardiovasculares (RR, 0.86; IC 95%, 0.78-0.94; $p = 0.01$) y una reducción del 32% en IM (RR, 0.68; IC 95%, 0.54-0.86; $p = 0.001$). No hubo un efecto significativo sobre ACV o mortalidad CV. La aspirina aumenta significativamente el riesgo de sangrado en un grado similar en hombres y mujeres.

Comentario. En este meta-análisis, el 78% de las mujeres eran del estudio Women's Health (WHS). Los resultados casi son similares a los publicados el último año (Ridker PM, et al. *New Engl J Med* 2005). La terapia con aspirina reduce el total de ACV en 17% con un 24% de reducción en el ACV isquémico y un 22% de reducción en TIA. No hubo un beneficio significativo global para el riesgo de ataque cardíaco. Un análisis de un subgrupo no se publicó en el actual meta-análisis, sino en el WHS, la terapia con aspirina reduce significativamente el riesgo de eventos car-

diovasculares mayores, ACV isquémico e infarto del miocardio entre mujeres de 65 años o más. No hubo beneficio significativo en mujeres más jóvenes en el subgrupo de análisis.

El riesgo de sangrado GI es mayor en este meta-análisis (68% más de riesgo vs. 40% en el WHS), posiblemente porque las 11.000 mujeres adicionales incorporadas de otros estudios fueron en promedio una década mayores que las mujeres en el WHS y probablemente tiene más disposición para aumentar su susceptibilidad al sangrado GI. ¿Trabaja la aspirina de una forma diferente en el hombre que en la mujer, o tiene más ataques cardíacos el hombre y más ACVs la mujer, de tal manera que los beneficios son mayores para los que prevalecen la vasculopatía? La respuesta a esta pregunta no es clara, y la discusión de teorías relevantes está más allá de los alcances de este resumen.

¿Podrían los resultados de este meta-análisis cambiar nuestras recomendaciones del uso de aspirina para la prevención de enfermedad cardiovascular en las mujeres? La actual Guía basada en la evidencia para prevención en enfermedad cardiovascular de la American Heart Association (Mosca L, et al. *Circulation* 2004, publicada antes de ambas publicaciones del WHS y este meta-análisis) sugirió que la terapia con aspirina debe ser recomendada para mujeres de alto riesgo (p. ej., mujeres que ya saben que tienen enfermedad cardíaca coronaria – ECC), mujeres con riesgo equivalente de ECC, o mujeres con un riesgo absoluto a diez años de ECC >20%.

Es considerada para mujeres con riesgo intermedio (10 años de riesgo absoluto para ECC de más de 10%, 20%, calcificación arterial coronaria, o síndrome metabólico) mientras la presión sanguínea esté controlada y el beneficio sobrepase el riesgo de sangrado GI.

Dados los resultados del WHS y este meta-análisis, los proveedores de salud deben también considerar la terapia con aspirina para mujeres sanas mayores de 65 años para prevenir eventos cardiovasculares. En mujeres jóvenes, un estilo de vida saludable puede aun ser entre todas, la terapia mejor.

Cynthia A. Stuenkel, MD
Clinical Professor of Medicine
Endocrinology and Metabolism
University of California, San Diego
La Jolla, California

MENOPAUSIA AL DÍA

La terapia hormonal parece que reduce el aumento de riesgo de enfermedad cardiaca en mujeres con menopausia temprana posooforectomía pero no en menopausia temprana espontánea.

The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. Maturitas 2006; 53: 226-233.

LOKKEGAARD E, JOVANOVIC Z, HEITMANN BL, KEIDING N, OTTESEN B, PEDERSEN AT.

Nivel de Evidencia: II-2

Menopausia antes de la edad de 40 o 45 años es independientemente asociada con el aumento el riesgo de enfermedad cardiaca isquemia, fue lo que encontró este estudio. La enfermedad parece más pronunciada cuando la menopausia es debida a ooforectomía bilateral y menos cuando la menopausia temprana es espontánea.

De manera significativa, la terapia hormonal (TH) mejora el riesgo de enfermedad cardiaca isquémica (ECI) en mujeres después de menopausia quirúrgica pero no tiene impacto sobre el riesgo en mujeres con menopausia temprana espontánea. Este estudio prospectivo de cohorte examinó la cuestión de si la menopausia temprana es un factor de riesgo independiente de ECI y, si es así, si la TH mitiga este riesgo.

Se enviaron por correo cuestionarios en 1993 a enfermeras danesas con más de 44 años de edad. El cuestionario buscó información sobre menopausia, uso de TH, y salud y estilo de vida (p. ej., actividad física, uso de alcohol, fumar cigarrillo, hipertensión, diabetes, angina e IMC). De las 19.898 que respondieron, 10.533 eran posmenopáusicas.

En general, la menopausia temprana fue un factor de riesgo débil para ECI y el riesgo no fue influido por la TH. Sin embargo, un aumento del riesgo de ECI se encontró para mujeres que tuvieron menopausia debido a la remoción de los ovarios, y el riesgo se redujo en estas mujeres con el uso de TH. Los autores previenen que hay algunos pocos participantes del estudio en esta categoría y que se necesita información con otros estudios.

Comentario. Este artículo del estudio Danish Nurse Cohort usa los datos de una encuesta enviada a un gran número de enfermeras en 1993, seguidas en busca de ECI. Hay un fuerte interés de muchos acerca del tema de inicio de la TH específicamente, si la TH se usó durante los años tempranos de la vida de la mujer y si lleva los mismos riesgos frente al uso muchos años más tarde.

Mientras el estudio es de interés, los términos que usa parecen sugerir causalidad. Un mejor término es asociación. Es peligroso, a lo mejor, hacer una encuesta en un selecto grupo de personas (selección); aparentemente no se lo encuentra intermitentemente (que si fue hecho en el Nurses' Health Study) y entonces el resultado o conclusión es casual. Los mismos autores, al final del artículo, puntualizan la debilidad potencial de su estudio. El problema potencial de no medir los factores de confusión durante la observación de los paciente a través del seguimiento (sesgo de confusión) es muy grande.

Otra preocupación incluye el deseo de información (clasificación) y el sesgo de selección. Por ejemplo, ¿cuáles fueron las condiciones médicas asociadas con la necesidad de cirugía (p. ej., sangrado uterino anormal) y cómo difieren estas en el grupo?

Tenían estos grupos factores independientes de riesgo para explicar las diferencia en el tiempo? ¿Cómo cambia en el tiempo la tendencia coronaria en cada grupo? Los sujetos pueden cambiar sus hábitos.

Así, ¿cuántas personas inactivas comienza a hacer "jogging"?, ¿cuántas comienzan dieta?, ¿los no fumadores pueden comenzar a fumar y viceversa?, etc.

La lección importante para mí es que cuando el tema de TH aparece yo tengo una ventana de oportunidades que influyen el riesgo de enfermedad cardiovascular en mis pacientes, estoy en una posición de hacer diferencia acerca del peso y control de lípidos, control de la presión sanguínea, hacer indicaciones nutricionales con el completo convencimiento al final de una escogencia de alternativa de riesgo-beneficio.

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

MENOPAUSIA AL DÍA

Dos informes de últimos cortes del WHI con comentarios de Wulf H. Utian, MD, PhD y

Arthur H. Bill*

- Tratamiento con EEC disminuye la incidencia de cáncer de mama**

Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative. JAMA 2006; 295: 1647-1657.

STEFANICK ML, ANDERSON GL, MARGOLIS KL ET AL. FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS

Nivel de Evidencia: I

De acuerdo a los resultados del seguimiento del Studio Women's Health Initiative (WHI) Estrogen- Alone, los estrógenos equinos conjugados (EEC) no aumentan la incidencia de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con histerectomía previa. El tratamiento con EEC, sin embargo, aumenta la frecuencia del tamizaje con mamografías.

La fase de intervención de este brazo del WHI se suspendió en febrero del 2004 debido a la falta de beneficios coronarios.

Sin embargo, análisis preliminares han encontrado menos cánceres de mama en mujeres del grupo de EEC (10.739 mujeres) cuando se compara con el grupo de estrógenos más progestágenos, el cual produjo mayores riesgos en la salud, incluyendo una mayor incidencia de cánceres invasivos de mama urgando un análisis actualizado de la incidencia de cánceres de mama y los informes de mamografía.

Las nuevas conclusiones son que los EEC solos por 7.1 años no aumentan la incidencia de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con histerectomía y pueden disminuir el riesgo de la enfermedad en estado temprano y de carcinomas ductales.

Comentario. Esto representa los resultados finales ajustados de la rama de estrógenos solos del WHI en su impacto en el cáncer de mama y en la mamografía. La línea inferior presentada por los investigadores del WHI, es que el tratamiento con EEC solos en mujeres entre 50 y 79 años de edad con histerectomía previa no aumentan el riesgo de cáncer de mama, aumentan la incidencia de requerimiento de mamografías con corto intervalo en seguimiento, y muestran una reducción de cánceres ductales (RR, 0.71; IC 95%, 0.52-0.99) pero no de enfermedad lobular. Hubo una divergencia

continua de las curvas, a través de más de seis años de seguimiento. Sin embargo, enterrado en los resultados está el hallazgo, de que en el análisis ajustado de adherencia, que censó seguimiento después de seis meses y después de que una mujer fue no adherente, una reducción mayor y significativa en la incidencia de cáncer de mama fue observada en el grupo de EEC comparada con el grupo placebo (RR, 0.67; IC 95%, 0.47-0.97; p = 0.03). Mientras estos hallazgos no se esperaban cuando empezó el estudio y son tranquilizantes para mujeres histerectomizadas que toman EEC por más de siete años, el estudio nos deja preguntas sin responder.

Primero: ¿es el aumento del riesgo de cáncer de mama en el grupo de EEC más AMP en mujeres no histerectomizadas, un efecto del AMP, o cualquier progestina, y hay una diferencia entre el uso combinado continuo de estrógenos más progestinas (como en el WHI), o podría la reducción de exposición a las progestinas (secuencial o secuencial a largo plazo) reducir el riesgo? Segundo: esos resultados implican que los EEC son una droga efectiva, y puesto que los EEC son un producto multicomponente biológico, podrían los resultados emularse con otras preparaciones puras de estrógenos, por ejemplo, 17 beta estradiol. El tema de efecto específico de la droga vs. el tipo de efecto es de extrema importancia. Tercero: dado que la acción de progestinas (al menos AMP) para protección endometrial parece que tiene un impacto negativo en las mamas, ¿hay algún lugar para la terapia de estrógenos solos en todas la mujeres en quienes los estrógenos progestinas estén indicados, con una monitoría estricta del endometrio a intervalos anuales o bianuales? Otras preguntas vienen a la mente.

Desafortunadamente, nada de lo anterior parece que sea contestado pronto. Por lo tanto, es imperativa la vigilancia constante. Sin embargo, desde la perspectiva de mama las mujeres y los médicos pueden respirar más tranquilos, y las mujeres posmenopáusicas sintomáticas pueden sentirse más seguras con la terapia de estrógenos solos a corto y mediano plazo.

Riesgo temprano de trombosis venosa con terapia de estrógenos/estrógenos más progestinas

Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus: data from the Women's Health Initiative. Arch Int Med 2006; 166: 772-780. —

CURB JD, PRENTICE RL, BRAY PF, ET AL. FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS.

Nivel de Evidencia: I

Los últimos datos adjudicados a la trombosis venosa (TV) en el Women's Health Initiative (WHI) de estrógenos equinos conjugados (EEC) consiste en que hay un aumento en el riesgo de TV con el uso de estrógenos, especialmente en los primeros dos años pero el riesgo es aún mayor con el uso de estrógenos más progestinas (acetato de medroxiprogesterona, AMP; E más P). El estudio de estrógenos, el cual fue suspendido prematuramente por un aumento del riesgo de ACV, estudió 10.739 mujeres sin útero entre 50 y 79 años de edad.

El estudio se basó en estudios observacionales y ensayos clínicos de prevención primaria que asociaron la terapia hormonal posmenopáusica (TH) con un aumento de dos a tres veces del riesgo de TV, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.

La comparación de los hallazgos previos de TV en el WHI para estrógenos progestinas mostró que los riesgos de peligro (RR) fueron significativamente más altos que para los estrógenos solos ($p = 0.03$) aun después de ajustarlos para factores de riesgo para TV.

Comentario. Este reporte confirma los reportes previos del WHI y otros estudios acerca de que aunque la incidencia absoluta es relativamente baja, el uso de EEC aumenta el riesgo relativo de trombosis venosa en mujeres posmenopáusicas sin útero.

Es pertinente que cuando los resultados del WHI para el brazo de EEC/AMP se compararon con el brazo de estróge-

nos solos, el RR de EEC fue significativamente más bajo que el de EEC/AMP; RR ($p = 0.02$). Esto fue más evidente dos a cinco años después de la randomización. De nuevo, las progestinas caen bajo sospecha para los componentes de riesgos.

También es de interés el hecho de que cerca del 2% del total de las participantes tenían historia previa de TV. Esto genera la pregunta acerca de la selección y si los criterios de inclusión/ exclusión fueron adecuadamente monitorizados. El tema es de importancia en que hubo al menos el doble en la posibilidad de TV, trombosis venosa profunda (TVP), embolismo pulmonar (EP) o enfermedad cardíaca. De manera confusa, en la sección de resultados los investigadores reportan que el RR fue mayor en mujeres sin historia previa de TV con relación a la de historia o revisión de TV y dicen que "no hay datos que los muestre".

Este aspecto podría haber sido dicho más claramente como un tema clínico importante. Ciertamente, mirando los datos presentados, yo creo fuertemente que la historia previa de TV, TVP, o EP es una contraindicación para el uso de estrógenos solos estrógenos progestinas como terapias. Más aún, los investigadores del WHI confirman esta opinión en su discusión con la excepción de si "están recibiendo terapia anticoagulante". Tampoco el WHI indicó el uso de estatinas o aspirina para prevenir la TV en las mujeres que estaban recibiendo terapia hormonal.

Mientras estos resultados son consistentes con otros estudios de TH y SERMs, este artículo sirve de nuevo como un recordatorio a los médicos de mantener alerta a este problema potencial, aunque el riesgo absoluto afortunadamente aún permanece bajo.

MENOPAUSIA AL DÍA

El anticuerpo monoclonal humano, Denosumab, es efectivo para el tratamiento de la osteoporosis

Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2006; 354: 821-831.

MCCLUNG MR, LEWIECKI EM, COHEN SB, ET AL. FOR THE AMG 162 BONE LOSS STUDY GROUP.

Nivel de Evidencia: I

El anticuerpo monoclonal, denosumab (conocido anteriormente como AMG 162), aumenta la densidad ósea y disminuye la resorción ósea de acuerdo a este estudio con fondos del fabricante, randomizado, controlado con placebo por 12 meses.

Un total de 412 mujeres posmenopáusicas con densidad mineral ósea (DMO), baja, definida como un T escore de -1.8 a -4.0 en la columna lumbar y de -1.8 a -3.5 en el fémur proximal, recibieron denosumab subcutáneo de una a tres dosis cada tres meses (6, 14, o 30 mg.) o seis meses (14, 60, 100, o 200 mg.); alendronato oral 30 mg. semanales; o placebo en tabletas. La edad promedio de las participantes fue de 63 años; 85% fueron blancas y 11% hispanas y 3% negras. El objetivo primario fue el porcentaje de cambio en la DMO en la columna lumbar a los doce meses.

El recambio óseo se determinó midiendo telopéptidos séricos y urinarios y fosfatasa alcalina específica del hueso. Las inyecciones de denosumab aumentaron la DMO de la columna lumbar en un 3% a 6%, mientras el alendronato y placebo se asociaron con un aumento del 4.6% y una pérdida de 0.8% respectivamente. La DMO de la cadera total aumentó de 1.9% a 3.6% con denosumab, comparado con un aumento del 2.1% con alendronato y una pérdida de 0.6% con placebo.

Los marcadores séricos y urinarios indicaron que la supresión de resorción ósea ocurrió dentro de los tres días de la inyección de denosumab, y que la duración de esta supresión fue dosis dependiente. Con relación a los efectos adversos, el denosumab parece bien tolerado. La observación más importante fue la alta ocurrencia de diapepsia con alendronato que con denosumab o placebo.

Comentario. Dada la alta prevalencia de osteoporosis y el importante gasto de personal y dinero causado por las fracturas por fragilidad ósea, nuevos enfoques de esta condición son importantes. Denosumab es un anticuerpo monoclonal humanizado del receptor activador del factor nuclear κ B ligando (RANKL). El RANKL es expresado por las células estromales osteoblásticas y media la resorción ósea. Unién-

dose al RANKL de alta afinidad, el denosumab reduce la resorción ósea.

Aunque la terapia hormonal y por bifosfonato previene efectivamente las fracturas en mujeres posmenopáusicas, muchas pacientes no se adhieren al tratamiento. Los resultados de este importante estudio soportan el futuro desarrollo de denosumab, un innovativo agente que parece que de forma rápida y reversible inhibe la resorción ósea y aumenta la DMO con inyecciones subcutáneas cada tres a seis meses.

Andrew M. Kaunitz, MD
Professor and Assistant Chair
Department of Obstetrics
and Gynecology
University of Florida Health Science
Center at Jacksonville. Director,
Menopause and Gynecologic Services.
Medicus Women's
Diagnostic Center. Jacksonville, FL

Respuesta del autor

Estuve interesado en leer los comentarios del número de abril 17 de 2006, de "First to Know" acerca del artículo que escribió McClung y col. (McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. N Engl J Med 2006; 354: 821-831) describiendo los efectos del denosumab para el tratamiento de la osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas. Los comentarios, un pequeño pero importante error, principalmente que el denosumab es un anticuerpo humanizado del RANKL. En realidad la droga es un anticuerpo humano completo. Los anticuerpos humanizados contienen una pequeña cantidad de material no humano, mientras los anticuerpos humanos completos, como el denosumab, no. Adicionalmente, en el resumen del artículo, se hace notar que la ocurrencia de dispepsia con alendronato fue más grande que con denosumab y placebo. Este hallazgo debe ser cualificado, puesto que el alendronato fue administrado en una forma abierta-marcada a una cohorte randomizada de sujetos. Así pues, no es posible determinar si la frecuencia de la dispepsia fue actualmente mayor en el grupo tratado con alendronato que en los otros sujetos.

Michel R. McClung, MD, Director
Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR

Respuesta al comentarista

Agradezco a los comentarios del Dr McClung corrigiendo acerca de que el denosumab es un anticuerpo humano

MENOPAUSIA AL DÍA

Glucosamina con condroitina puede ser efectiva para el dolor de la rodilla en osteoartritis moderada a severa

Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med 2006; 354: 795-808.

CLEGG DO, REDA DJ, HARRIS CL, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Glucosamina y sulfato de coindritina solos o en combinación no reducen el dolor de rodilla en general pero pueden ser efectivos en un subgrupo de pacientes con dolor moderado o severo, de acuerdo a este estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo y con celecoxib, multicéntrico financiado por la NIH (Glucosamine/ chondroitin Arthritis Intervention Trial o GAIT). Un total de 1.583 pacientes recibieron 1.500mg. de glucosamina diariamente; 1.200 mg. de condroitin sulfato diario; ambos, glucosamina y condroitin sulfato, 200 mg. de celecoxib diario; o placebo por 24 semanas. Los pacientes fueron al menos de 40 años de edad y tenían dolor de rodilla por al menos seis meses; dos tercios fueron mujeres.

El objetivo primario fue 20% de disminución en el puntaje sumado de la escala de dolor WOMAC, de base y a la semana 24.

Los pacientes se clasificaron en grupos de dolor de rodilla leves (n 1.229) y moderado a severo (n 354). En el grupo total la glucosamina y el condroitin sulfato no fueron significativamente mejores que el placebo en aliviar el dolor al 20%. La tasa de respuesta al placebo fue del 60%; la respuesta a glucosamina fue 3.9% mayor (p = 0.30), con condroitin sulfato fue 5.3% más alto (p = 0.17), al tratamiento combinado fue 6.5% mayor (p = 0.09). La terapia combinada tenía una mayor tasa de respuesta que el placebo en el grupo de dolor moderado a severo sobre la línea de base, con una diferencia estadísticamente significativa (79.2% vs. 54.3%; p = 0.002). Dado lo conflictivo de los resultados en el estrato de moderado a severo, debe ser confirmado por otros estudios.

completo. Desafortunadamente, mi terminología incorrecta fue tomada de un editorial acerca de este artículo que apareció en el mismo número donde se publicó el artículo (Whyte MP. N Engl J Med 2006; 354: 860- 863). Acerca de la dispepsia, mi comentario seguramente refleja los hallazgos del estudio, pero estoy de acuerdo con que el diseño del estudio hace imposible medir la validez de esta observación.

Comentario. Aunque el tratamiento no farmacológico (ejercicio, y pérdida de peso) y farmacológico [analgésicos simples, y agentes antiinflamatorios no esteroideos ciclooxigenasa no selectivo y selectivos y terapia intra-articulares (corticoides y hialuronanos)] son efectivos en muchos pacientes, se ha extendido el uso de los llamados agentes nutraceúticos, el más popular de ellos la glucosamina y el condroitin sulfato. Aunque el GAIT fue diseñado rigurosamente, varias fallas se pueden anotar.

Primero, la tasa de placebo de aproximadamente 60% es cerca del doble de lo que usualmente se ve en estudios clínicos de osteoartritis; la razón de esto no se sabe.

Segundo, la glucosamina hidrocloreto más que la glucosamina sulfato fue utilizada en el estudio; el sulfato tiene un efecto positivo sobre el metabolismo del cartílago. La observación que en un análisis exploratorio en un grupo a priori de individuos con dolor moderado a severo mostró una respuesta estadísticamente significativa es de interés y consonante con estudios con otros agentes donde se muestra que individuos con alto dolor al inicio tienen respuesta clínica más rápida. Al momento hay datos suficientes en la literatura con respecto a estudios bien hechos, de glucosamina y coindritin sulfato, para tener en cuenta su alivio del dolor en pacientes con osteoartritis. Los resultados del estudio GAIT con componentes modificados en su estructura, deben en algún momento de este año, ser mirados con interés.

Roland W. Moskowitz, MD
Professor of Medicine
Case Western Reserve University School of
Medicine. University Hospitals
Cleveland, OH

MENOPAUSIA AL DÍA

Se necesitan estudios posteriores acerca de estrógenos esterificados y riesgo cardiovascular

Esterified estrogen and conjugated equine estrogen and the risk of incident myocardial infarction and stroke. Arch Intern Med 2006; 166: 399-404.

LEMAITRE RN, WEISS NS, SMITH NL, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

No hay diferencia entre el riesgo de infarto del miocardio (IM) y accidente cerebrovascular (ACV) asociado con el uso de estrógenos equinos conjugados (EEC) o estrógenos esterificados (EE) con o sin progestinas comparados con no tratamiento hormonal, pero hay una posible mayor posibilidad de ACV isquémico con EEC solos comparados con EE solos de acuerdo a este estudio poblacional de casos y controles en una gran organización de mantenimiento de salud (HMO).

Los casos se aleatorizaron a mujeres posmenopáusicas con un incidente de IM (n 1 644) o ACV (n 1 080) entre los años 1986 y 2001 y fueron identificados por código de altas del hospital y la lista de muertes el estado de Washington. Los controles (n 4 205) fueron mujeres posmenopáusicas de la población de HMO sin IM ni ACV antes del índice de datos y fueron apareados a los casos por edad y presencia de hipertensión. La edad promedio de los casos y los controles fue de 67 y 70 años, con un promedio de ingreso al HMO de 18 a 20 años. Los objetivos finales fueron ocurrencia de IM o ACV (isquémico o hemorrágico). El uso de hormonas fue medido usando los datos de la farmacia del HMO.

Al final, los autores no encontraron diferencia en el riesgo de IM, ACV isquémico, o hemorrágico entre los grupos de estudio. En análisis restringido a las usuarias de hormonas, se detectó que los EEC estaban asociados con un mayor riesgo de IM en mujeres cuyos regímenes de estrógenos fueron iniciados recientemente. Los autores sugieren estudios posteriores de los efectos de los EE sobre objetivos cardiovasculares.

Comentario. En los últimos años recientes, el tema de la terapia hormonal (TH) en las mujeres envejecientes ha sido enfocado por médicos e investigadores desde dos puntos de vista: algunos miran esta intervención farmacológica como el vaso medio vacío con más riesgos que beneficios, mientras otros lo miran como medio lleno con más beneficios que riesgos. Inmediatamente después de la publicación de los datos iniciales del WHI

en el 2002, hubo una definitiva tendencia para ambos médicos e investigadores de mirar la TH desde el punto de vista del vaso medio vacío.

Sin embargo, esta tendencia está revirtiéndose, debido a los continuos datos que están emergiendo, que reportan los beneficios generales de la TH con poco o ningún riesgo. Tal es el caso con los recientes datos publicados en este artículo, mostrando no diferencia en el riesgo de IM o ACV asociado con el uso de estrógenos frente al no uso. Como un OB/GIN que está a cargo especialmente de mujeres posmenopáusicas, no solo estoy confiada de esos datos sino convencida que la TH es una invaluable intervención con pocos riesgos para la mayoría de las mujeres que requieren intervención para sus dificultades por sus síntomas vasomotores, atrofia genital, y dispareunia. De hecho, están saliendo datos acerca de que la TH no solo ayuda a manejar los síntomas menopáusicos y previene la pérdida ósea, sino que su inicio temprano también da protección cardiovascular.

Teniendo en cuenta todas las variables inherentes a los estudios observacionales, la amplia base de ACV en los datos de Lemaitre continúa apoyando los mismos buenos resultados: el uso de estrógenos en la posmenopausia no parece que aumente el riesgo de IM, ACV isquémico o hemorrágico entre las usuarias de estrógenos (EEC o EE) comparadas con mujeres que no están en terapia hormonal. En relación con el WHI, lo que es particularmente importante de estos datos es que el uso de EEC solos o con progestinas mostró un menor riesgo de efectos cardiovasculares adversos comparado con las no usuarias en esta cohorte de mujeres con edad promedio con esas en el WHI (rango promedio entre 62.1 a 68.9 años, en el estudio actual). Como los autores lo anotan, la comparación del tipo de estrógenos parece estar en el área de evaluación continua como también la comparación de la dosis de TH y la liberación de la misma.

Estos datos respaldan otros recientes artículos publicados que mostraron resultados similares. Por ejem-

plo, según el estudio de Hsia y col.¹, el uso de EEC solos no incrementa el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) y en mujeres de 50 a 59 años, el riesgo fue más bajo en las usuarias de EEC que en el placebo. Grodstein y sus colegas² también encontraron algunos resultados alentadores acerca de la terapia de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas en su reciente análisis del Nurses' Health Study. Estos investigadores encontraron que hubo un riesgo reducido en ECC en mujeres que inician la TH cerca de la menopausia, con el soporte que los estrógenos disminuían la formación de ateroma, pero podían aumentar la ruptura de la placa.

Creo que sería beneficioso para nuestros pacientes si los titulares de la TH que se relacionan con interpretaciones personales de los datos son reemplazados por titulares que reporten los hechos y presenten estos factores en el contexto global de cómo ellos comparan los datos de estudios similares.

Referencias

1. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Arch Intern Med 2006; 166: 357-365.
2. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. J Wom Health 2006; 15: 35-44.
3. Libby P. Nature 2002; 420: 868-874. Gloria A. Bachmann, MD
Associate Dean for Women's Health
Professor of Obstetrics and Gynecology Professor of
Medicine. University of Medicine and Dentistry of New
Jersey

Robert Wood Johnson Medical School Director of
Women's Health Institute Chief of OB/GYN Service
Robert Wood Johnson University Hospital New
Brunswick, NJ

MENOPAUSIA AL DÍA

Fumar cigarrillo y exponerse como fumador pasivo aumenta el riesgo y la severidad de los fogajes

Cigarette smoking, estrogen levels, and hot flashes in midlife women. Maturitas 2006; 53: 133-143.

GALLICCHIO L, MILLER SR, VISVANATHAN V, ET AL.

Fumar cigarrillo aumenta las posibilidades de que la mujer tenga fogajes y de tenerlos más severos diariamente. El riesgo y la severidad de los fogajes aumenta con la cantidad de cigarrillos, y el aumento del riesgo de fogajes es independiente de los niveles de estrógenos, fue lo que encontró este estudio de casos y controles. Éste examinó la asociación de fumar con la ocurrencia, frecuencia y severidad de los fogajes y si el riesgo de fogajes fue reflejado en la disminución de los niveles de estradiol o estrona. Las mujeres ingresadas en este estudio estaban entre 45 y 54 años de edad. Los casos fueron mujeres que reportaron fogajes (n 353); los controles fueron mujeres que nunca los tuvieron. El estudio fue hecho cuando las participantes completaron un cuestionario y proveyeron muestra de sangre para medir los niveles de estradiol y estrona aleatorizados.

Los casos fueron significativamente mayores que los controles, más tendencia en afroamericanas, y significativamente con más bajos niveles de estradiol. En el estudio el 64% de los casos reportaron que sus fogajes eran moderados a severos; 23% tenían fogajes diarios. Las mujeres que eran fumadoras actuales o fumadoras de siempre tenían un RR más alto que aquellas que nunca fumaron, de tener uno o más fogajes severos. El aumento del número de paquetes de cigarrillos por día se asoció con aumento del RR de tener fogajes. Las mujeres que fumaban más de un paquete/día fueron cinco veces más propensas a tener fogajes comparadas con las que nunca fumaban; las mujeres que fumaban menos de un paquete diario fueron 2.5 veces más propensas a tener fogajes que las que nunca habían fumado. Adicionalmente el aumento de fumar fue asociado con más RR de tener fogajes moderados y severos. Las no fumadoras que vivían con un fumador tenían significativamente más fogajes que las no fumadoras que vivían con un no fumador (RR 4.24).

El fumar no se asoció con concentraciones de estradiol y estrona sugiriendo que los fogajes no fueron debidos a cambios en los niveles de estrógenos. Los autores recomendaron estudios posteriores para determinar el mecanismo por el cual el fumar aumenta el riesgo y la severidad de los fogajes.

Comentario. Como en muchos estudios epidemiológicos, las bases fisiológicas de los hallazgos se le escapan a los autores. Los fogajes son causados por pequeñas elevaciones de la temperatura corporal central actuando dentro una reducida zona termoneutral en mujeres posmenopáusicas sintomáticas. Esta deducción es debida a la suspensión de los estrógenos y la activación central simpática, entre otros factores. Los estudios en animales y en humanos han mostrado que la nicotina aumenta significativamente la temperatura corporal central y la activación simpática central. Por lo tanto, su papel en la producción de los fogajes es obvia. Los andrógenos son irrelevantes aquí.

Referencias

1. Jessen AB, Toubro S, Astrup A. Am J Clin Nutr 2003; 7: 1442-1447.

Robert R. Freedman, PhD
Professor, Departments of Psychiatry and
Obstetrics and Gynecology
Wayne State University School of Medicine
Detroit, MI Member, Board of Trustees
The North American Menopause Society

MENOPAUSIA AL DÍA

Black cohosh combinado con St. John's Wort alivia los síntomas climatéricos incluyendo la depresión

Black cohosh and St. John's Wort for climacteric complaints: a randomized trial. Obstet Gynecol 2006; 107: 247-255.

UEBELHACK R, BLOHMER JU, GRAUBAUM HJ, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Un producto multibotánico de black cohosh más St. John's Wort alivia los síntomas climatéricos entre mujeres cuyas quejas tienen componentes psicológicos pronunciados, y el tratamiento es altamente efectivo, fue lo que encontró este estudio doble ciego, randomizado y controlado con placebo.

Un total de 301 mujeres entre 45 y 60 años de edad (promedio de edad, 52 años) que tenían síntomas climatéricos con síntomas psicológicos fueron tratadas con una combinación fija de black cohosh y St. John's Wort (n 151) o placebo (n 150) por un período de 16 semanas. Después del período de tratamiento los síntomas fueron evaluados por medio de la escala Menopause Rating (MSR) y la escala Hamilton Depression Rating (HDRS).

El tratamiento fue significativamente más efectivo que el placebo medido por ambos instrumentos. Después de ocho semanas, el tratamiento redujo los puntajes del MRS en un 34.8 % y el placebo en un 21.7%. El promedio de los puntajes del HDRS disminuyó en un 30% en el grupo de tratamiento y en 13.7% en el grupo placebo. La diferencia fue estadísticamente significativa para ambos puntajes ($p < 0.001$). Después de las 16 semanas completas del estudio, el promedio del puntaje del MSR disminuyó en un 50% en el grupo de tratamiento y en un 19.6% en el grupo placebo. La superioridad del tratamiento comparado con el placebo fue observada en todos los 16 puntos del MSR. El HDRS disminuyó en un 41.8% en el grupo de tratamiento y en un 12.7% en el grupo placebo ($p < 0.001$ para ambos puntajes).

Los autores anotan que la combinación del remedio botánico fue tan efectiva como la terapia hormonal de tres meses encontrada por un estudio (Schneider, et al. *Maturitas* 2000; 37: 113-124). Comentario. La busca de remedios no hormonales y no farmacológicos para tratar los síntomas menopáusicos continúa. En este estudio grande randomizado, un producto con black cohosh y St. John's Wort se comparó con placebo. Dado el interés actual en el uso de SSRI's para el tratamiento de los síntomas menopáusicos, esta es una línea interesante de explorar, particularmente dados los bajos per-

files de efectos secundarios reportados con el St. John's Wort. Se debe notar que el estudio fue financiado por el productor del mismo, Schaper & Brümmer GmbH, a través de una organización de investigación contratada (analyze & realize ag). No hay evidencia de que el producto haya sido examinado independientemente para confirmar sus ingredientes.

Dos instrumentos validados, el MSR y el HDRS, se usaron para medir los síntomas climatéricos y el estado anímico. Los autores reportaron un mayor efecto de la intervención en todas las medidas. Y en todos los puntos asumiendo el uso de los 17 puntos de la versión estándar del HDRS, la elegibilidad requería la presencia de depresión moderada (un puntaje de 15-23), limitando la generalización a mujeres que tenían síntomas climatéricos y depresión moderada. Sin embargo, esta población tiene la tendencia a buscar terapia y se podría beneficiar de esa terapia. Las participantes reportaron un promedio de cuatro fogajes diarios de base, pero los fogajes no se midieron como un objetivo ya sea por un diario o por conductancia de la piel del esternón.

Esto es una pérdida de oportunidad de tener una información importante acerca de la frecuencia y la intensidad de los fogajes, una infortunada omisión en un estudio de esta magnitud y duración. La razón de los autores de estudiar una terapia combinada fue su creencia en la eficacia terapéutica del black cohosh, junto con la necesidad del tratamiento de los síntomas psicológicos que algunas veces acompaña a la menopausia. Sin embargo, estoy menos entusiasmado acerca de la totalidad de la evidencia del black cohosh. Los pocos estudios bien diseñados randomizados han reportado resultados mixtos, mientras otros estudios no han tenido controles con placebo y/o ciegos. Siendo de corta duración, muestran un efecto solo en un subgrupo seleccionado^{1, 2}. Por estas razones sería importante explorar si el St. John's Wort solo provee los beneficios encontrados en este estudio, y si ofrece beneficios en mujeres sin depresión moderada. Sería también de interés realizar una comparación cabeza-cabeza entre este producto y la terapia hormonal. El arsenal actual de terapias para los síntomas menopáusicos es limitado. Los resultados de este estudio indican que el St. John's Wort merece escrutinio adicional.

Referencias

1. Borelli, et al. Eur J Clin Pharmacol 2002; 58: 235-241.
2. Huntley, et al. Menopause 2003; 5: 465-476.

Katherine M. Newton, PhD
Associate Director for External Research
Center for Health Studies
Group Health Cooperative, and Affiliate
Associate Professor
Department of Epidemiology
University of Washington, Seattle, WA

MENOPAUSIA AL DÍA

La soya parece que no baja el colesterol

A critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 772-780.

DEWELLA, HOLLENBECK PLW, HOLLENBECK CB.

Nivel de Evidencia: III

La proteína de soya y las isoflavonas, se ha sugerido, basados en estudios en animales y otras evidencias epidemiológicas de poblaciones humanas que consumen cantidades de esas sustancias, son útiles en reducir las concentraciones de colesterol plasmático y prevenir la enfermedad cardiaca coronaria (ECC). Basadas en la evidencia disponible en el 2000 las guías de la American Heart Association recomendaron el consumo de proteínas de soya e isoflavonas para reducir el riesgo de ECV. Este artículo de revisión examinó los artículos relevantes sacados de varias bases de datos médicos y científicos para evaluar la evidencia experimental de esas afirmaciones. Uno de los artículos más influyentes en el campo fue el meta-análisis de 38 estudios, el cual concluyó que el consumo de 31 a 47 gr de proteína de soya diariamente podría reducir la concentración de colesterol total plasmático y lipoproteínas de baja densidad. Pero la revisión actual mostró que los cambios en la concentración de colesterol fueron dependientes de los valores iniciales.

Esta revisión encontró problemas adicionales con las conclusiones del meta-análisis, primariamente debido a factores de confusión. Los estudios utilizaron diferentes variedades de proteínas de soya o alimentos con diferentes cantidades de isoflavonas, y tenían diferentes diseños de los estudios y diferentes poblaciones (p. ej., hombres, y mujeres premenopáusicas y menopáusicas).

Cuando todos los datos disponibles se sintetizaron en esta revisión, la creencia primera de que la soya reduce la ECV mejorando el perfil de las lipoproteínas plasmáticas, no fue consistente en los hallazgos. Variación estadísticamente en los efectos hipocolesterolemicos; en lugar que diferencias cuantitativas, parece que son la causa de las discrepancias en los hallazgos. El papel de la proteína de soya de isoflavonas en

la disminución del colesterol parece no ser importante desde el punto de vista clínico.

Comentario. Esta es una bien hecha revisión de los efectos de la proteína de soya e isoflavonas en los perfiles de lípidos de sujetos humanos en mujeres posmenopáusicas principalmente. La revisión consideró 17 estudios en los cuales a los sujetos se les dieron proteínas de soya y 9 estudios en los cuales se les dieron extractos de isoflavonas. Los autores concluyen que los efectos de ambos tratamientos generaron resultados en una muy pequeña reducción de la concentración de colesterol (principalmente asociada con reducciones en LDL y no cambios en HDL), lo cual se consideró como un beneficio muy pequeño clínicamente.

Esa conclusión es consistente con la de la American Heart Association's 2006 Scientific Advisory de soya y salud cardiovascular. El panel de expertos, dirigido por Frank M. Sacks I, MD, revisó 22 estudios randomizados en los cuales proteínas de soya aislados conteniendo isoflavonas se compararon con leche u otras proteínas y encontró que la soya redujo las concentraciones plasmáticas de LDL en promedio en el 3%. Ellos no encontraron efecto significativo sobre el HDL colesterol, triglicéridos, lipoproteína (a), o la presión sanguínea.

Otros 19 estudios administraron extractos purificados de isoflavona de soya y no hubo efectos consistentes en el LDL u otros factores de riesgo de lípidos plasmáticos. El panel concluyó que "los beneficios directos sobre la salud cardiovascular de la proteína de soya o los suplementos de isoflavonas son mínimos".

¿Cómo puede ser que los beneficios sobre los lípidos plasmáticos de isoflavona contenida en las proteínas de soya sean tan impresionantes cuando se dan a monos cynomolgus aún sin serlo en estudios con sujetos humanos? La mejor res-

puesta parece ser la diferencia de especies en el metabolismo de la isoflavona de soya. Recientemente, nosotros colaboramos con el Arkansas Children's Nutrition Center y el Yerkes Nacional Primate Center en la Universidad de Emory para determinar los fenotipos de isoflavona de soya entre ratas, cerdos, monos y mujeres. Se encontraron diferencias importantes entre monos y mujeres². Primero, la orina de los monos contenían altas concentraciones de aglycones, mientras las mujeres excretaban isoflavonas principalmente en forma de glucuronidos. La significancia metabólica de esta diferencia no se ha clarificado.

Segundo, los monos convierten casi toda la isoflavona de soya, daidzein a equol, considerado uno de los metabolitos más potentes de la isoflavona de soya; mientras, solo cerca del 35% de los sujetos humanos convertían daidzein a equol y entre esas personas la cantidad de equol producido era considerablemente menos que la producida por los monos. Setchell y col.³ han sugerido que las mujeres que son productoras de equol derivan beneficios sobre los lípidos plasmáticos del tratamiento con soya mientras que las no productoras de equol, no. Hemos descrito con algún detalle la similitud en los cambios de los lípidos plasmáticos de las mujeres productoras de equol y los monos *cynomolgus* cuando ambos son alimentados con isoflavona de la proteína de soya⁴.

De lejos, no hemos sido capaces de establecer qué producción de equol por nuestros monos es la responsable de los grandes beneficios sobre los lípidos plasmáticos, aunque hemos reportado que la abolición de la flora intestinal (que convierte daidzein a equol) usando antibióticos enteritos reduce los beneficios plasmáticos de la dieta de soya⁵. El mejor consejo para los proveedores de salud en el momento con relación a la soya y la salud cardiovascular: la revisión de Dewell y col. y la nueva posición de la AHA Scientific Advisory y no correr a juzgar. Viene más en el desarrollo de esta historia. También los proveedores de salud deben recordar que los lípidos plasmáticos son solo un marcador subrogado de la progresión de la arteriosclerosis y el desarrollo de la ECC. Por ejemplo, Nestel y col.⁶ encontraron que mientras el tratamiento con isoflavonas en mujeres posmenopáusicas no mejoran sus perfiles lipídicos, hubo una mejoría significativa en el estado arterial (una medida muy asociada con la extensión de la arteriosclerosis). Esta observación fue confirmada por Vander Schouw y col.⁷. La ingestión de isoflavona se asoció a una menor rigidez arterial. Además, la presencia de LDL oxidado en las paredes arteriales aumenta la acumulación de macrófagos derivados de las células espumosas dentro de la placa arteriosclerótica, resultando placas más complicadas y menos estables. Varios estudios han encontrado reducciones de marcadores de oxidación de LDL en humanos que consumen proteína de soya con isoflavonas o píldoras de isoflavonas⁸⁻¹².

Finalmente, acerca de no apresurarse en el juzgamiento: debemos esperar la conclusión del primer estudio prospecti-

vo, randomizado, doble ciego y controlado con placebo para determinar si el tratamiento con proteína de soya con isoflavona reduce la progresión de la arteriosclerosis de las mujeres posmenopáusicas. El Nacional Center for Complementary Dietary Supplements de la NIH, la oficina de Research on Women's Health y la Solae Company están financiando al profesor Howard N Hodis y sus asociados en la Universidad de Southern California para llevar a cabo el estudio Women's Isoflavone Soy Health (WISH). El estudio está en camino. Debe durar 2.5 años, y el objetivo primario son los cambios en el grosor de la intima media de la arteria carótida

Referencias

1. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, et al. Soy protein, isoflavones and cardiovascular health. *Circulation* 2006; 113: 1034-1044.
2. Gu L, House SE, Prior RL, et al. Metabolic phenotype of isoflavones differ among female rats, pigs, monkeys, and women. *J Nutr* 2006; 136: 1215-1221.
3. Setchell KD, Brown NM, Lydeking-Olsen E. The clinical importance of the metabolite equol – a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *J Nutr* 2002; 132: 3577-3584.
4. Clarkson TB, Appt SE. Cardiovascular effects of dietary soy. In: Watson RR, Preedy VR, eds. *Nutrition and Heart Disease: Causation and Prevention*. Boca Raton, FL: CRC Press, 2004; 215-236.
5. Blair RM, Appt SE, Franke AA, Clarkson TB. Treatment with antibiotics reduces plasma equol concentration in *cynomolgus* monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Nutr* 2003; 133: 2262- 2267.
6. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, et al. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3392-3398.
7. van der Schouw YT, Pijpe A, Lebrun CE, et al. Higher usual dietary intake of phytoestrogens is associated with lower aortic stiffness in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1316-1322.
8. Jenkins DJ, Kendall CW, Garsetti M, et al. Effect of soy protein foods on low density lipoprotein oxidation and ex-vivo sex hormone receptor activity – a controlled crossover trial. *Metabolism* 2000; 49: 537-543.
9. Jenkins DJ, Kendall CW, Vidgen E, et al. Effect of soy-based

breakfast cereal on blood lipids and oxidized low-density lipoprotein. *Metabolism* 2000; 49: 1496-1500.

10. Tikkanen MJ, Wahala K, Ojala S, Vihma V, Adlercreutz H. Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 3106- 3110.
11. Wiseman H, O'Reilly JD, Adlercreutz H, et al. Isoflavone phytoestrogens consumed in soy decrease F2- isoprostane concentrations and increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 395- 00.
12. Samman S, Wall PM, Chan GS, Smith SJ, Petocz P. The effect of supplementation with isoflavones on plasma lipids and oxidisability of low density lipoprotein in

premenopausal women. *Atherosclerosis* 1999; 147: 277-283.

ThomasB. Clarkson, DVM
Professor of Comparative Medicine
Comparative Medicine Clinical Research Center
Wake Forest University School of Medicine
Winston-Salem, North Carolina
Dr. Clarkson will be speaking on "Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression". October 12 at the NAMS 2006 Annual Meeting in Nashville.

MENOPAUSIA AL DÍA

Mujeres con cáncer invasivo de mama con test negativos de mutaciones de BRAC1/2

Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. JAMA 2006; 295: 1379-1388.

WALSH T, CASADEI S, COATS KH, SWISHER E, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-3

Las mujeres con riesgo alto de cáncer de mama son ahora comúnmente examinadas para las mutaciones del BRAC1 y BRAC2, pero algunas reciben resultados falsos negativos, y ellas no son examinadas para otros genes que se conocen están asociados con cáncer de mama. Este estudio examinó mujeres con cáncer invasivo de mama que fueron test negativas para mutaciones de BRAC1 y BRAC2 para determinar si tenían cambios geonómicos no detectados en esos genes, o en genes CHEK2, TP5 3, y PTEN.

Sertraline reduce los fogajes

Muss HB. Randomized, double-blind, placebocontrolled, crossover study of sertraline (Zoloft) for the treatment of hot flashes in women with early stage breast cancer taking tamoxifen. Breast J 2006; 12: 114-122.

KIMMICK GG, LOVATO J, MCQUELLON R, ROBINSON E.

Nivel de Evidencia: I

Los fogajes son comunes en las sobrevivientes de cáncer de mama que toman tamoxifen. El tratamiento hormonal con estrógenos o progestágenos está contraindicado en esas mujeres. Este estudio se diseñó para determinar si un inhibidor selectivo de la captación de serotonina, la sertralina (Zoloft), podría ser efectivo en la disminución de la frecuencia y severidad de los fogajes en esas mujeres.

Usando un diseño dobleciego, cruzado, 62 sobrevivientes de cáncer de mama se randomizaron a recibir 50 mg. de sertralina o placebo cada mañana por seis semanas. Las participantes del estudio llevaron un diario con los fogajes que documentara su frecuencia y severidad. Un puntaje de fogaje se obtuvo multiplicando la frecuencia por la severidad.

Un total de 47 mujeres completaron las primeras seis semanas del estudio y 39 completaron las doce semanas. De base, la frecuencia diaria de fogajes fue de 5.8 (DS 4.1) y el puntaje de fogajes fue de 11.5 (DS 14.0).

La sertralina disminuyó la frecuencia de los fogajes en un 50% en el 36% de las mujeres (comparado con 27% de las

mujeres que recibían placebo) después de seis semanas, pero este cambio no fue significativamente diferente de la línea basal, no fue diferente al final de las doce semanas.

En un análisis cruzado, las mujeres que se cruzaron de placebo a sertralina tenían una disminución significativa en la frecuencia de los fogajes (-0.9) y en el puntaje de los fogajes (-1.7); y las mujeres que se cruzaron de sertralina a placebo tenían un aumento significativo en la frecuencia de los fogajes y en el puntaje del mismo (1.5 y 3.4 respectivamente, $p = 0.03$ para ambos). Más mujeres (48%) prefirieron el período de sertralina al período del placebo (11%) mientras 41% no tenían preferencia. Los puntajes de depresión y de calidad de vida fueron normales y no mostraron cambios entre los grupos.

Comentario. Estudios previos controlados doble ciego han demostrado que los nuevos antidepresivos, venlafaxina y paroxetina, reducen de manera significativa los fogajes en aproximadamente 60% - 70% comparado con cerca del 20% al 30% de reducción vista con el placebo^{1, 2}.

Un estudio controlado doble ciego ha dado evidencia de otro antidepresivo, la fluoxetina, de reducción de los fogajes³. Ahora, los datos de este estudio doble ciego cruzado y controlado con placebo sugieren que la setralina también reduce los fogajes más que el placebo. Los resultados de los estudios de sertralina y fluoxetina, sin embargo, no parecen ser tan impresionantes como los de venlafaxina y paroxetina. Así, al momento, solamente los dos últimos antidepresivos son recomendados para los fogajes en lugar de los otros antidepresivos.

Los participantes en este estudio de Kimmick y col. involucran mujeres con fogajes asociados con el uso de tamoxifeno. Algunos podrían cuestionar si esos datos podrían aplicarse a otras mujeres con fogajes. Los resultados de varios estudios

previos, sin embargo, sugieren que la medicación que ayuda a los fogajes lo hace sin relación de si estos están asociados con la menopausia sola o con el uso de tamoxifeno.

Es de notar que la paroxetina, en menos grado que la sertralina, interfiere con el metabolismo del tamoxifeno a su producto activo, y no es recomendado para el uso en pacientes que estén tomando tamoxifeno⁴.

Referencias

1. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Randomized phase III controlled trial of venlafaxine in the management of hot flashes. *Lancet* 2000; 356: 2059-2063.
2. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2827-2834.
3. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1578-1583.
4. Stearns V, Johnson MD, Rae JM, et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1758-1764.

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

MENOPAUSIA AL DÍA

El uso sistémico de hormonas aumentó el riesgo de cáncer de mama en mujeres negras

A prospective study of female hormone use and breast cancer among black women. Arch Intern Med 2006; 166: 760-765.

ROSENBERG L, PALMER JR, WISE LA, ADAMS-CAMPBELL LL.

Nivel de Evidencia: II-3

Ha sido demostrado en algunos estudios que el uso a largo plazo de hormonas femeninas sistémicas, especialmente la combinación de estrógenos con progestinas, está asociado

con un aumento del riesgo de cáncer de mama. El riesgo se ha sugerido ser más fuerte cuando la ingesta de hormonas fue actual o reciente (dentro de 1-5 años previos), y es mayor en mujeres delgadas. La mayoría de los estudios, sin embargo, se han limitado principalmente a mujeres blancas. El propósito de este estudio prospectivo fue medir el riesgo de cáncer de

mama en mujeres negras que estaban tomando hormonas, y examinar la contribución del índice de masa corporal (IMC) en esta población.

La información fue obtenida de cuestionarios distribuidos bienalmente (desde 1995 hasta 2003) a mujeres ingresadas en el estudio Black Women Health, un grupo que incluyó 23.304 mujeres de 40 años o más. Los datos se obtuvieron de uso de hormonas, y factores de riesgo para incidencia de cáncer de mama.

Un total de 615 casos de cáncer de mama fueron reportados. Las mujeres que recientemente habían usado hormonas tenían una incidencia aumentada de la relación de cáncer de mama comparada con aquellas que nunca habían tomado hormonas, después de que fueran controladas para factores de confusión. La relación fue 1.59 (IC 95% 1.12-2.23) para diez o más años de uso; 1.41 (IC 95%, 0.95-2.10) para uso de estrógenos solos; y 1.45 (IC 95%, 0.94-2.23) para cinco o más años de uso de estrógenos con progestinas.

Como se mostró en estudios previos, mujeres más delgadas (IMC <25) que estaban usando recientemente hormonas por diez años o más estaban a mayor riesgo (tasa de incidencia 3.08; IC 95%, 1.70-5.56) que las mujeres más pesadas (tasa de incidencia de 1.43 y 0.91 respectivamente para IMC de 25-29 y de 30 o más).

Este estudio concluyó que el uso sistémico de hormonas de estrógenos solos o combinados con progestinas aumenta el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres negras y que las más delgadas están a mayor riesgo que las más pesadas.

Comentario. En la década pasada se vio un progreso significativo en nuestro entendimiento de los efectos del género y la raza en medicina. La asunción anterior por la comunidad médica de que la variación en el comportamiento del cáncer de mama en las mujeres negras era solamente un factor socioeconómico ha sido refutado por el estudio Black Women Health (BWHS) y otros más. La investigación epidemiológica sigue avanzando también como la molecular, genética y bioquímica básica de la alta incidencia de cáncer de mama en mujeres negras jóvenes, y el exceso de mortalidad en mujeres negras comparadas con las blancas. Sin embargo, hay poca información disponible para pacientes y médicos acerca del efecto de la terapia hormonal (TH) ya sean estrógenos solos (TE) o estrógenos más progestinas (TEP) en mujeres negras. El estudio BWHS es un estudio grande, prospectivo de seguimiento que comenzó en 1995.

La más reciente publicación del estudio buscó los efectos de la TE y TEP en la incidencia del cáncer de mama e incluyó análisis de los efectos de IMC.

Los autores muestran una incidencia de cáncer de mama que no se aumentó con uso de TE y TEP reciente (menos de cinco años) y de corta duración, excepto para mujeres con IMC de menos de 25, en las cuales se sugirió que la incidencia aumenta para TE y TEP, pero la única categoría estadísticamente significativa fue en las mujeres delgadas que tomaron por más de 10 años cualquier preparación hormonal, donde la relación de tasa de incidencia fue de 3.08.

La estratificación por nivel de educación no reveló ninguna diferencia en los resultados, y el análisis de otros factores fue impedido por el pequeño número, pero fue neutro.

Hacer conclusiones definitivas acerca de TE y TEP y cáncer de mama es difícil generalmente. Basados en el WHI y otros estudios, uno puede concluir que la TEP probablemente causa un aumento del riesgo de cáncer de mama en muchas mujeres y está relacionada con el tiempo de uso.

La magnitud de este aumento es incierta. Con la TE, la relación es aún menos clara. La actualización del análisis del WHI publicado en abril del 2006 mostró una seguridad total en el seno, pero esto no aplica para mujeres de alto riesgo en quienes un subgrupo de análisis mostró un riesgo aumentado. El estudio del Millón de mujeres fue menos esperanzador. El BWHS ha intentado dar luz en este importante aspecto en mujeres negras. Las conclusiones no son estadísticamente fuertes pero pueden ser de ayuda como un punto de partida en la consejería de mujeres negras, especialmente esas con IMC normal.

La habilidad para individualizar la terapia todavía nos elude. Las mujeres negras no son médicamente idénticas. Las variaciones étnicas, raciales, bioquímicas y moleculares en la susceptibilidad a la enfermedad necesitan ser vigorosamente estudiadas.

Deborah Morgan Davenport, MD
Clinical Assistant Professor
SUNY Stony Brook School of Medicine
Stony Brook, NY
NAMS Menopause Practitioner

PERLAS

Los andrógenos endógenos influyen en el bienestar solamente antes de la menopausia

Investigan si los niveles de andrógeno se asocian con el bienestar en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas.

Fuente: Menopause 2006; 13: 65-71.

La exposición a andrógenos endógenos parece influir en la vitalidad de las mujeres premenopáusicas, pero podría no ser un determinante importante del bienestar después de la menopausia, dicen investigadores australianos. “La testosterona exógena y el sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) influyen favorablemente en el estado de ánimo y el bienestar pero no existen evidencias de que tener un nivel reducido de cualesquiera de éstos se asocie con efectos psicológicos adversos”, comentan Robin Bell (de la Facultad de Medicina Monash, en Victoria) y colaboradores. Para investigar el tema, inscribieron a 1.423 mujeres de 18 a 75 años de edad.

Cada participante proporcionó una muestra de sangre por la mañana y completó el Índice de Bienestar General Psicológico. Se evaluaron los niveles séricos de cada uno de los principales esteroides androgénicos. Las mujeres que tomaban medicamentos para entidades psiquiátricas y las que tenían función tiroidea anormal o síndrome de ovario poliquístico fueron excluidas.

Ninguno de los andrógenos se asoció independientemente con el bienestar en las mujeres posmenopáusicas. Pero en las mujeres premenopáusicas, los niveles de sulfato de deshidroepiandrosterona se asociaron positiva e independientemente con la vitalidad.

Bell y colaboradores dicen que los resultados no “necesariamente” significan que el DHEAS carezca de importancia en las mujeres posmenopáusicas.

“Posiblemente es una consecuencia de la variedad de niveles de DHEAS mucho más elevados en las mujeres más jóvenes, que proporcionan a nuestro análisis el surgimiento de suficiente variabilidad para una relación entre el DHEAS y la vitalidad en este grupo”, escriben los investigadores.

PERLAS

La TH combinada reduce hiperandrogenicidad

Analizan los efectos de estradiol más TH con acetato de noretisterona en la homeostasis de glucosa, lípidos en plasma y la hiperandrogenicidad.

Fuente: Maturitas 2006; 53: 430-438.

La TH combinada puede reducir la hiperandrogenicidad y algunos factores de riesgo de enfermedad coronaria en las mujeres diabéticas posmenopáusicas, informan investigadores suecos. La TH compuesta solamente de estradiol disminuye la hiperandrogenicidad –un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular– y mejora el metabolismo de glucosa y lípidos en las mujeres posmenopáusicas con diabetes. Pero se ha descubierto que los efectos de diferentes combinaciones de estrógeno y progestágeno varían.

Louise Thunell y colaboradores, del Hospital Universitario de Sahlgrenska en Gothenburg, evaluaron los efectos del tratamiento diario con 2 mg de estradiol y 1 mg de acetato de noretisterona (NETA). Treinta y una mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2 fueron designadas al azar para recibir TH o placebo durante seis meses y luego cambiadas al otro tratamiento.

Con la terapia de estradiol/NETA se observó un aumento de globulina de unión a hormonas y una disminución de testosterona libre, lo que demostró una reducción de la hiperandrogenicidad. Los niveles de lipoproteína(a) y de inhibidor activador de plasminógeno I, ambos factores de riesgo independientes de enfermedad coronaria, también disminuyeron, informan Thunell y colaboradores.

El equipo de investigadores concluye: “Para obtener efectos benéficos en el metabolismo de glucosa y lípidos, podrían ser preferibles las combinaciones de estrógenos y progestágenos con poca androgenicidad”.

El volumen ovárico es un marcador independiente del estado menopáusico, pero también se asocia con la edad, el uso de anticonceptivos orales (AOs), y el índice de masa corporal, muestra una investigación. El volumen ovárico ha sido

propuesto como un marcador de la transición menopáusica. En el presente estudio, Carlos Bastos (de la Universidad de Passo Fundo, Brasil) y colaboradores evaluaron si el hábito de fumar, la paridad, el índice de masa corporal y las hormonas exógenas influyen en el volumen ovárico.

El estudio contó con la participación de 273 mujeres de 36 a 62 años de edad, que fueron consideradas representativas de la población urbana de Passo Fundo en el sur de Brasil. Las mujeres fueron entrevistadas en su casa y luego fueron evaluadas y se examinaron sus ovarios por medio de ecografía en un centro clínico. El análisis multivariado mostró que el volumen ovárico disminuía en la transición menopáusica, y mucho más en la posmenopausia y con el aumento de la edad, mientras que se incrementaba a mayor índice de masa

corporal.

Por el contrario, el hábito de fumar, el uso en el pasado de AOs y de TH no se asociaron con el volumen ovárico, incluso en el análisis univariado.

En su reflexión sobre la importancia de sus hallazgos, los investigadores comentan que el volumen ovárico “no es el único criterio para la evaluación estructural y morfológica de los ovarios, sino que también podría utilizarse como un parámetro ecográfico normal”.

Y concluyen: “Para que esta evaluación sea más precisa, sugerimos que deberían tomarse en cuenta el estado menopáusico, la edad, el uso de AOs y la obesidad”.

PERLAS

El estrógeno afecta el sistema colinérgico y el estado cognitivo

Investigan el impacto del estrógeno en la cognición de mujeres posmenopáusicas luego de provocación con un fármaco anticolinérgico

Fuente: Neuropsychopharmacology 2006; Early online publication.

El tratamiento con estrógeno parece contrarrestar los efectos negativos de los agentes anticolinérgicos en la cognición de las mujeres posmenopáusicas, dicen investigadores estadounidenses.

El equipo de investigadores, dirigido por Julie Dumas (del Colegio de Medicina de la Universidad de Vermont, en Burlington), comenta que el estrógeno ha demostrado previamente interactuar con el sistema colinérgico e influir en la cognición en animales.

Para investigar si también tiene estos efectos en mujeres mayores y sanas, los investigadores inscribieron a 15 mujeres posmenopáusicas. Las mujeres fueron puestas al azar bajo 1 mg de 17 beta estradiol o placebo durante tres meses y luego cambiadas al otro tratamiento.

Luego de cada fase del tratamiento, fueron puestas a provocación con uno o dos agentes colinérgicos —escopolamina o mecamilamina— y evaluadas en cuanto a su cognición.

Los investigadores informan que el pretratamiento de estrógeno atenuó los deterioros de la atención y de las tareas de velocidad inducidos por los anticolinérgicos en las mujeres que tomaron placebo.

“Este estudio es el primero en demostrar la interacción del estrógeno y del sistema colinérgico y los efectos en el rendimiento cognoscitivo en los humanos”, escriben Dumas y colaboradores.

“Los resultados sugieren que el estado del estrógeno podría afectar el tono del sistema colinérgico y podría ser importante para la integridad del sistema colinérgico”.

PERLAS

Cambio cognoscitivo en la menopausia

Un estudio de observación que controló a mujeres que ingresaban a la menopausia no ha encontrado una disminución significativa en las mediciones de la función cognoscitiva, a excepción de la fluidez verbal.

Fuente: Maturitas 2006; 53: 447-453.

Investigadores de centros de Taiwan y de EE. UU. llevaron a cabo un estudio longitudinal de base poblacional de 495 mujeres de 40 a 54 años de edad quienes eran premenopáusicas en la base y sin antecedentes de uso de TH o histerectomía.

Las mujeres completaron una serie de pruebas neuropsicológicas, para medir su función cognoscitiva, en la base y en el seguimiento 18 meses más tarde. Las pruebas realizadas fueron: el Test de Aprendizaje Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT,

su acrónimo en inglés); el paradigma continuo de reconocimiento de Kimura; fluidez verbal; la prueba de apertura de caminos (Trail Making Test) partes A y B, y el sub-test de lapso de memoria (dígitos hacia delante y hacia atrás) de la Escala de Inteligencia de Adultos de Wechsler, Revisada.

Durante el período de seguimiento, 114 de las mujeres (23 %) avanzaron a la perimenopausia. Una mujer fue considerada perimenopáusica si sus ciclos menstruales habían sido irregulares, o si su último sangrado menstrual había ocurrido más de tres meses, y menos de doce meses, antes.

Función cognoscitiva: antes y después

Al escribir en la revista *Maturitas*, los investigadores presentan su comparación de los cambios cognoscitivos en las mujeres que continuaron premenopáusicas con los cambios cognoscitivos en las mujeres que se convirtieron en perimenopáusicas durante el período de seguimiento.

Los investigadores informan que la función cognoscitiva en el seguimiento no fue diferente en las mujeres que continuaron premenopáusicas a la de las mujeres que se convirtieron en perimenopáusicas, con la excepción de la medida de la fluidez verbal. Esto fue luego de controlar la edad, la educación y los valores cognoscitivos en la base. Las mujeres que ingresaron a la perimenopausia durante el seguimiento tuvieron un valor inferior de fluidez verbal, en comparación

con las mujeres premenopáusicas. En la prueba de fluidez verbal, la que proporciona una medida de la producción verbal, memoria semántica y lenguaje, se pide a los sujetos que mencionen tantos animales como les sea posible en un minuto.

Los investigadores informan que, en general, los puntajes de seguimiento para las pruebas de cognición fueron frecuentemente mejores que los puntajes basales. En el grupo de las mujeres que continuaron premenopáusicas durante los 18 meses de seguimiento, los puntajes fueron mucho mejores en este período, en comparación con la base para todas las pruebas, a excepción de RAVLT y el sub-test de lapso, de memoria de dígitos hacia atrás. En el grupo de las mujeres que se convirtieron en premenopáusicas, los puntajes fueron mucho mejores en el seguimiento en comparación con la base para ambas partes del Trail Making Test y para el sub-test de lapso de memoria de dígitos hacia delante.

En la discusión de sus hallazgos, los investigadores dicen que la educación tuvo un efecto significativo en los resultados, y sugieren que “la función cognoscitiva en el seguimiento es más atribuible a la educación, con niveles educativos más elevados que dieron lugar a puntuaciones de la función cognoscitiva en el seguimiento”. También dicen que la edad no fue un factor importante.

Y concluyen: “La transición menopáusica podría no acompañar a una disminución cognoscitiva importante excepto por la fluidez verbal”.

PERLAS

Un estudio no confirma efecto de ER-beta en la DMO

Investigan el posible efecto de polimorfismos del gen del receptor de estrógeno beta en la densidad mineral ósea de columna y marcadores óseos metabólicos en mujeres griegas.

Fuente: Maturitas 2006; 53: 380-385.

Un estudio de mujeres maduras oriundas de Grecia no ha podido hallar una asociación convincente entre polimorfismos en el receptor de estrógeno (ER) beta y la densidad mineral ósea (DMO) de columna.

Los estrógenos desempeñan un papel importante en la fisiología ósea, principalmente por su acción en sus receptores. Se ha mostrado un rol principal del ER-alfa en la homeostasis ósea, y algunas evidencias sugieren que el ER-beta también podría cumplir un papel.

Para investigar, A. Tsatoulis (de la Universidad de Ioannina, en Grecia) y colaboradores estudiaron a 147 mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas, a quienes se les habían medido su DMO y sus niveles de marcadores óseos bioquímicos.

También se llevó a cabo la genotipificación para dos po-

limorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) del gen del ERbeta, RsaI en el exón 5 y AluI en el exón 8. La DMO de columna no difirió significativamente entre las mujeres que tenían un “estado natural” de cada uno de los polimorfismos y las que tenían uno o más alelos con el correspondiente sitio de restricción, informan los investigadores.

También hubo diferencias no significativas en los marcadores óseos metabólicos a excepción de una diferencia marginal en la proporción hidroxiprolina/creatinina urinaria entre las mujeres con RsaI “natural” y las portadoras de RsaI. A pesar de estos hallazgos negativos, Tsatoulis y colaboradores sostienen: “Se necesitan investigaciones a mayor escala que incluyan más sitios polimórficos y replicación de los resultados en diferentes poblaciones antes de trazar conclusiones definitivas”.

PERLAS

Ovariectomía asociada con demencia

Comparan la incidencia de demencia entre mujeres sometidas a ovariectomía y las que conservan sus ovarios.

Fuente: Annual Meeting of the American Academy of Neurology; San Diego, California, USA: 1-8 April 2006

Las mujeres a las que se les han extraído sus ovarios están en riesgo elevado de demencia y deterioro cognoscitivo, muestra una investigación.

Walter Rocca (de la Mayo Clinic, en Rochester, Minnesota, EE.UU.) y colaboradores inscribieron a 1209 mujeres a quienes se les habían extraído sus dos ovarios y a 1302 a las que sólo se les había extraído uno y las compararon con mujeres que conservaban ambos ovarios. Las mujeres fueron controladas para monitorizar desarrollo de demencia o deterioro cognoscitivo.

Dado que los estudios epidemiológicos y de laboratorio previos han indicado un rol del estrógeno para proteger el cerebro del envejecimiento, los investigadores conjeturaron que las mujeres ovariectomizadas cuando eran jóvenes serían más propensas a desarrollar demencia o deterioro cognoscitivo que las tratadas a mayor edad. El equipo de investi-

gadores halló que la ovariectomía no solamente aumentaba el riesgo de demencia y deterioro cognoscitivo, sino que, en concordancia con su hipótesis, el riesgo era más elevado para las mujeres que se sometieron a remoción de ovarios a edad temprana.

En virtud de estos hallazgos, los investigadores sugieren que a las mujeres operadas cuando son jóvenes no se les dé TH durante tiempo suficiente para compensar la falta de estrógeno. “La suplementación de estrógeno normalmente no es tan prolongada –se administra a las mujeres durante 5 o 6 años, hasta que disminuyen sus síntomas menopáusicos”, dijo Rocca.

“El tratamiento actual a menudo no es suficiente para alcanzar a las mujeres que han sido ovariectomizadas durante la edad de la menopausia natural, especialmente si la cirugía se realiza a una edad joven”.

PERLAS

La función pulmonar disminuye rápido en las fumadoras posmenopáusicas

Comparan las tasas de disminución de la función pulmonar entre hombres y mujeres que fuman.

Fuente: Respiratory Research 2006; 7: 52.

Las fumadoras posmenopáusicas muestran una disminución más rápida de su función pulmonar que los fumadores hombres de edad similar, sugieren los resultados de un meta-análisis.

Los hallazgos podrían explicar la razón por la cual la incidencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está aumentando más en las mujeres que en los hombres, a pesar del hecho de que las mujeres continúan fumando menos, dicen Don Sin (de la Universidad de British Columbia, en Vancouver, Canadá) y colaboradores.

El meta-análisis fue llevado a cabo sobre la base de once estudios que tenían como mínimo tres años de seguimiento, que incluían mediciones del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) en dos o más momentos del tiempo, y datos de FEV1 estratificados por género y estado del hábito de fumar. Se analizaron los datos de 55.097 individuos.

Sin y su equipo hallaron que, en los fumadores actuales, las

mujeres tenían una disminución mucho más rápida de FEV1 porcentual previsto a mayor edad comparadas con los hombres.

La diferencia en esta disminución se hizo evidente desde cerca de los 45 a los 50 años de edad, comentan los investigadores. Contrariamente, las diferencias en la tasa de disminución de FEV1 porcentual previsto entre hombres y mujeres que nunca habían fumado o que no habían fumado previamente no se vieron afectadas por la edad.

“Hemos encontrado que después de la edad de 45 o 50 años, las mujeres fumadoras parecen experimentar una disminución acelerada del porcentaje de FEV1 previsto por año en comparación con los hombres fumadores”, escribe el equipo investigador.

“En virtud de la creciente incidencia del hábito de fumar y... de EPOC en la población femenina, hay una urgente necesidad de promover la abstinencia o el cese del hábito de fumar en la población femenina”, concluyen los investigadores.

PERLAS

Ingesta moderada de alcohol aumenta cognición femenina

Investigan la asociación de la ingesta de alcohol con el rendimiento cognoscitivo y el grosor máximo de la placa carótida en hombres y mujeres.

Fuente: Stroke 2006; Early online publication.

Una copa o dos por día parece asociarse con un mejor rendimiento cognoscitivo en las mujeres, pero no en los hombres, sugiere un estudio.

Pero en contraposición a la hipótesis de los investigadores, el efecto no parece estar mediado por la aterosclerosis. Para el estudio, Clinton Wright (del Colegio de Médicos y Cirujanos de la Universidad de Columbia en Nueva York, EE. UU.) y colaboradores correlacionaron la ingesta de alcohol con el rendimiento sobre la base del MMSE (acrónimo en inglés de Mini Examen de Estado Mental) de 2.215 personas que tomaron parte en un estudio cruzado con base en el Norte de Manhattan. Los participantes tenían una edad promedio de 69 años.

Luego de controlar los factores de riesgo sociodemográficos y vasculares, las mujeres que informaron beber entre una copa por semana a dos por día rindieron un 19 por

ciento mejor en el MMSE que las que no bebían, informan los investigadores.

Sin embargo, esta asociación no estuvo presente en los hombres, y el grosor máximo de la placa carótida no se asoció con la ingesta de alcohol.

“Este estudio transversal de ingesta de alcohol y rendimiento cognoscitivo informados sugiere que beber moderadamente podría conferir protección a las mujeres en una comunidad multiétnica”, escriben Wright y colaboradores.

“La ausencia de un efecto mediador de aterosclerosis de grandes vasos proporciona evidencias de que otros mecanismos podrían estar involucrados y que se necesitan estudios futuros que clarifiquen la importancia del daño a los pequeños vasos, la función plaquetaria, y la inflamación”, dicen los investigadores.

PERLAS

Las isoflavonas incentivan el estado de ánimo y la cognición posmenopáusicas

Investigan los efectos de las isoflavonas de soja en el estado de ánimo y la función cognoscitiva en mujeres posmenopáusicas.

Fuente: Fertility and Sterility 2006; 85: 972-978.

Las isoflavonas parecen incentivar tanto el estado de ánimo como la cognición en las mujeres posmenopáusicas, indican los hallazgos de un estudio.

A pesar de los resultados conflictivos de los ensayos clínicos que evaluaron el efecto de los estrógenos en el estado de ánimo y la cognición, la presencia generalizada de receptores de estrógeno (ERs) en las áreas correspondientes del cerebro apoyan fuertemente un rol fundamental de las hormonas en la regulación de estas funciones.

En el último estudio, María Casini (de la Universidad de Roma “La Sapienza,” en Italia) y colaboradores evaluaron los efectos de las isoflavonas –sustancias no esteroideas tipo estrógeno– en mujeres posmenopáusicas en un estudio transversal controlado con placebo.

En total, 78 participantes recibieron 60 mg/ día de isoflavonas de soja o placebo durante seis meses seguidos de un período de lavado (washout) de un mes antes de cambiar al tratamiento alternativo.

Se realizaron pruebas al finalizar cada período de tratamiento.

Se observó una ventaja con los fitoestrógenos en los 17 puntos de la prueba de rendimiento cognoscitivo y los seis de la evaluación del estado de ánimo.

También se observó una mejoría en la fase con fitoestrógenos en siete de las ocho escalas análogas visuales utilizadas para indicar el estado de ánimo.

Además, 49 pacientes prefirieron fitoestrógenos, mien-

tras que sólo nueve prefirieron placebo. “Estos resultados sugieren que las isoflavonas podrían tener efectos positivos en las

mujeres posmenopáusicas, mejorando el rendimiento cognoscitivo y el estado de ánimo”, concluyen los investigadores.

PERLAS

No observan riesgo de cáncer con ERT

Examinan el riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben estrógeno equino conjugado en el estudio Women’s Health Initiative.

Fuente: Journal of the American Medical Association 2006; Not yet available online.

La terapia de estrógeno a largo plazo no parece aumentar el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas que habían sido hysterectomizadas, indica un análisis actualizado de los datos del estudio Women’s Health Initiative (WHI).

Aunque considerable evidencia epidemiológica ha asociado el uso de estrógenos exógenos con una elevada incidencia de cáncer de mama, los análisis preliminares del brazo de estrógeno equino conjugado (EEC) solo del WHI revelaron menos cánceres de mama en las mujeres del grupo con EEC, en comparación con las controles. En total, 10.739 mujeres de 50-79 años de edad con hysterectomía previa fueron incluidas en el estudio. Las mujeres fueron designadas al azar para recibir 0.625 mg/d por día de EEC o placebo durante un promedio de 7.1 años.

En el análisis actualizado, Marcia Stefanick (de la Univer-

sidad de Stanford, en California, EE. UU.) y colaboradores observaron reducciones no significativas de cáncer de mama invasivo y total (20 % y 18 %, respectivamente) en las mujeres que recibieron EEC, en comparación con las que recibieron placebo.

Un mayor análisis mostró que los cánceres de mama con enfermedad localizada eran 31 por ciento menos comunes con EEC, aunque la incidencia de cánceres más avanzados era comparable.

Se halló una reducción similar para los carcinomas ductales, comentan los investigadores. Concluyen los investigadores “que el EEC solo durante siete años no aumenta la incidencia del cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas con hysterectomía, y podría disminuir el riesgo de enfermedad de estadio inicial y carcinomas ductales”.

PERLAS

Más cuestionamiento sobre el efecto protector de las estatinas contra el cáncer de mama

Fuente: Journal of the National Cancer Institute 2006; 98: 700-707.

Evalúan el potencial de las estatinas para reducir el riesgo de una mujer de padecer cáncer de mama utilizando datos de más de 150.000 mujeres.

Las mujeres posmenopáusicas que toman estatinas tienen un riesgo general de cáncer de mama similar a las que no, según han descubierto investigadores.

Sin embargo, una subclase de estos fármacos para reducir lípidos parece que sí disminuye el riesgo, dicen Jane Cauley (de la Universidad de Pittsburg, en Pensilvania, EE.UU.) y colaboradores. Aunque los experimentos han sugerido que las estatinas tienen actividad antitumoral, los estudios clínicos de la relación entre el uso de estatinas y el riesgo de cáncer de mama han dado como resultado conclusiones muy diversas.

Para investigar más profundamente, el equipo de investigadores utilizó los datos de un grupo de 156.241 mujeres que

tomaron parte en el estudio Women’s Health Initiative Study. Luego de un seguimiento promedio de 6.7 años, se habían identificado 4.383 cánceres de mama invasivos.

Cauley y cols. hallaron que, cuando todas las estatinas fueron consideradas en conjunto, su uso no afectaba el riesgo de un individuo de padecer cáncer de mama invasivo. En el análisis multivariado, las usuarias de estatinas tuvieron un riesgo reducido no significativo del nueve por ciento.

Sin embargo, el uso de un tipo de estatina, estatinas hidrofóbicas, que incluyen la simvastatina, lovastatina, y la fluvastatina, se asoció con una reducción del riesgo del 18 por ciento de cáncer de mama —una diferencia significativa. “Los futuros estudios de estatinas y cáncer de mama deben evaluar las asociaciones con cada estatina o con categorías de estatinas porque podrían existir diferencias de clase”, concluye el equipo investigador.

PERLAS

Riesgo cardiovascular asociado con menopausia a edad temprana

Fuente: *Journal of the American College of Cardiology 2006; Advance online publication.*

Investigadores analizan si un perfil de riesgo cardiovascular perjudicial acelera la menopausia. Tener factores de riesgo cardiovascular podría acelerar el inicio de la menopausia en lugar de demorarla, sugiere una investigación. Las mujeres con menopausia precoz están en elevado riesgo de enfermedad cardiovascular, y se ha sugerido que dicha menopausia precoz es el factor causal.

Pero el equipo de investigadores de la Universidad de Utrecht en Holanda señala que “la hipótesis alternativa, de que el riesgo cardiovascular premenopáusico elevado promueve la menopausia a edad temprana, necesita ser examinada”. En consecuencia, los investigadores evaluaron los datos de 695 mujeres que tomaron parte en el estudio Framingham Heart Study, que eran premenopáusicas al momento de ingreso al estudio, y que ingresaron a la menopausia cuatro o

más años después.

Un nivel más elevado de colesterol sérico total antes de la menopausia se asoció con una edad mucho más joven al comenzar la menopausia, como lo fueron los aumentos de colesterol total sérico, el peso relativo, y la presión arterial. Y las mujeres que fumaban a la edad de 43 años comenzaron la menopausia 1.6 años promedio antes que las no fumadoras.

“Los hallazgos avalan la opinión de que el riesgo de cardiopatía determina la edad menopáusica”, escriben H. Kok y colaboradores.

“Esto ofrece una nueva explicación de los hallazgos inconsistentes sobre la tasa de enfermedad cardiovascular y su relación con la edad a la menopausia y los efectos de la TH”.

PERLAS

Proteína asociada con resistencia al tamoxifeno

Fuente: *Journal of the National Cancer Institute 2006; 98: 671-680.*

Investigan si la expresión de Pak1 en células de cáncer de mama se asocia con la resistencia al tamoxifeno. La proteína denominada Pak1, la quinasa p21-activada, que puede activar al receptor de estrógeno, parece vincularse con la resistencia al tamoxifeno en células de cáncer de mama, sugiere una investigación.

“Nuestros resultados abren la posibilidad de que las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama cuyos tumores sobreexpresan Pak1 muy probablemente no respondan al tamoxifeno y podrían necesitar que se les ofrezca un tratamiento endocrino alternativo”, dicen Caroline Holm (del Hospital Universitario de Malmö, en Suecia) y colaboradores. Junto con esta capacidad para activar al receptor de estrógeno, Pak1 se asoció con la invasividad del cáncer de mama, lo que lleva a la especulación de que podría llegar a interferir con la acción de las terapias antiestrógeno, como el tamoxifeno. Para analizar el tema, los investigadores correlacionaron

los niveles tumorales de Pak1 con la recurrencia de cáncer de mama en 403 mujeres premenopáusicas, quienes fueron designadas al azar para recibir tamoxifeno o ningún tratamiento.

Los resultados mostraron que Pak1 se asociaba con una elevada resistencia al tamoxifeno en las mujeres con patología positiva al receptor de estrógeno (ER). Las pacientes con tumores ER-positivos y bajos niveles de Pak1, por otro lado, sobrevivieron por más tiempo –sin que sus tumores recurrieran– que las pacientes que no recibieron tratamiento. “En general, nuestros resultados sugieren que la activación de Pak1 y la localización nuclear contribuyen a la reducida sensibilidad al tamoxifeno que ha sido observada en algunas células tumorales en mamas”, escribe el equipo investigador. “Las terapias que apunten a la expresión o la actividad de Pak1 podrían por ende representar una estrategia para aumentar la respuesta del tratamiento endocrino en el cáncer de mama”.

PERLAS

Tres preguntas podrían simplificar el diagnóstico de incontinencia

Fuente: *Annals of Internal Medicine* 2006; 144: 715-723.

Investigan el potencial de reemplazar exámenes complicados por tres preguntas sencillas para diagnosticar incontinencia de urgencia y de esfuerzo.

Un test de tres preguntas podría ayudar a los médicos a diagnosticar la incontinencia de urgencia y de estrés sin llevar a cabo una extensa evaluación, según creen investigadores.

Jeanette Brown (de la Universidad de California en San Francisco, EE. UU.) y colaboradores hallaron que preguntarle a las pacientes si habían perdido orina durante los tres meses anteriores, cuándo la perdían y cuándo perdían más cantidad permitía a los médicos distinguir entre incontinencia de urgencia y de esfuerzo con "exactitud aceptable".

Los investigadores dicen: "Dada la simplicidad y facilidad de uso del cuestionario de tres preguntas de incontinencia (3IQ) y el hecho de que éste permite evitar una evaluación invasiva y onerosa, creemos que la exactitud documentada en nuestro estudio es aceptable".

En el estudio participó un total de 301 mujeres mayores de 40 años de edad que concurrían a centros médicos académicos por incontinencia. Las mujeres habían sufrido este estado durante un promedio de siete años, pero nunca habían sido tratadas.

Los hallazgos mostraron que, en comparación con un examen extenso, el 3IQ diagnosticó incontinencia de urgencia con una especificidad del 77 por ciento y una sensibilidad del 75 por ciento.

Para la incontinencia de esfuerzo, la sensibilidad fue del 86 por ciento y la especificidad del 60 por ciento. Brown y cols. dicen que los hallazgos son importantes porque la incontinencia de esfuerzo y de urgencia son tratadas en forma diferente, y proporcionar una alternativa a las pruebas complicadas actualmente en uso podría dar lugar a que más mujeres reciban un diagnóstico.

PERLAS

Capacidad limitada de FSH para identificar menopausia

Fuente: *Menopause* 2006; 13: 171-177.

Evalúan la eficacia de las concentraciones de hormona foliculo estimulante para distinguir mujeres en diferentes fases reproductivas.

Evaluar los niveles de hormona foliculo estimulante (FSH) de una mujer parece ser una mala guía para su estado menopáusico, sugiere una investigación. "La edad y el estadio reproductivo son los determinantes más importantes de los niveles de FSH en las mujeres estadounidenses; sin embargo, la FSH por sí misma tiene utilidad limitada para distinguir entre las mujeres en diferentes estadios reproductivos", dicen Janet Henrich (de la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale, en New Haven, Connecticut, EE.UU.) y colaboradores.

Los resultados toman como base un análisis de datos de 576 mujeres entre 35 y 60 años de edad, que tomaron parte en el Sondeo Nacional de Salud y Nutrición en 1999 y 2000.

Henrich y cols. hallaron que los niveles de FSH aumentaban significativamente con el estadio reproductivo, de 7.0 mIU/ml para las mujeres en edad reproductiva a 21.9 mIU/ml y 45.7 mIU/ml en las mujeres menopáusicas y posmenopáusicas, respectivamente. De hecho, la edad y el estadio reproductivo fueron los únicos factores que mostraron una asociación importante con la FSH en el análisis multivariado.

No obstante, las distribuciones de FSH para cada estadio mostraron una importante superposición, dicen los investigadores. El punto límite entre los estadios reproductivos y la transición menopáusica, en 13 mIU/ml, tuvieron una sensibilidad de 67.4 por ciento y una especificidad de 88.1 por ciento, y los valores correspondientes para el punto límite de FSH de 45 mIU/ml para distinguir entre los estadios menopáusico y posmenopáusico fueron 73.6 por ciento y 70.6 por ciento.

INDICACIONES A LOS AUTORES

Revista Colombiana de Menopausia

1. Revista Colombiana de Menopausia, como órgano oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia, publica artículos de la especialidad o relacionados con ella, previa aprobación del Comité Editorial.
2. Los trabajos deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la revista. Su reproducción total o parcial debe contar con la aprobación del editor y dar crédito a la publicación original. Al someter un trabajo para publicación, el autor debe siempre informar al editor sobre las remisiones e informes previos que puedan considerarse publicaciones previas. Para facilitar el trabajo del editor debe remitirse copia de todo el material mencionado anexo al original. En algunos casos, y sólo por acuerdo con el editor, podrá aceptarse la difusión pública previa de los datos contenidos en el artículo, por ejemplo, para alertar sobre riesgos de salud pública. La publicación posterior o reproducción total o parcial de un artículo aparecido en Revista Colombiana de Menopausia, por parte del mismo autor o de otras personas interesadas, requerirá de la autorización del editor.
3. Los trabajos deben ser remitidos a Revista Colombiana de Menopausia, Apartado Aéreo 76827. Santa Fe de Bogotá-2, en original y una copia, escritos a máquina en papel blanco tamaño carta empleando una sola cara del papel, con tinta negra y doble espacio, guardando un margen izquierdo de 4 cm. Si se utiliza reproducción de computador, ésta debe llenar los requisitos de puntuación y ortografía de las composiciones usuales y, preferiblemente, enviar el diskette, indicando el programa o procesador utilizado. El trabajo debe venir acompañado de una carta firmada por todos los autores, en donde se exprese claramente que ha sido leído y aprobado por todos. Igualmente, debe informar si se ha sometido parcial o totalmente a estudio por parte de otra revista. El autor debe guardar copia de todo el material enviado
4. Se debe seguir las siguientes secuencias: página del título, resumen, texto, resumen en inglés, agradecimientos, referencias, tablas (cada tabla en página separada con su título y notas) y leyendas para las figuras.
5. En la primera página se incluye el título, corto y que refleje el contenido del artículo, el nombre del autor y sus colaboradores con los respectivos títulos académicos y el nombre de la institución a la cual pertenecen. Se señalan los nombres y direcciones del autor responsable de la correspondencia relacionada con el trabajo y de aquel a quien deben solicitarse las separatas. Se especifican las fuentes de ayuda para la realización del trabajo en forma de subvenciones, equipos y drogas.
6. El resumen, de no más de 250 palabras, debe enunciar los propósitos del estudio de la investigación, los procedimientos básicos, los hallazgos principales y las conclusiones, de acuerdo con los siguientes títulos: objetivos, métodos, resultados y conclusiones.
7. El texto debe incluir introducción, material y métodos, resultados y discusión; las abreviaturas deben explicarse y su uso limitarse.
8. Las referencias se numeran de acuerdo con el orden de aparición de las citas en el texto y se escriben a doble espacio.
 - a. En caso de revistas: apellidos e iniciales del nombre del autor y sus colaboradores (si son más de seis puede escribirse, después de los seis primeros, "et al."); título completo del artículo; nombre de la revista abreviado según estilo del Index medicus; año de publicación; volumen; paginación; volumen; páginas inicial y final. Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: Jones HR, Siekert RG, Geraci JE. Neurologic manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1969; 71: 21-28.
 - b. En caso de libros: apellidos e iniciales de todos los autores; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final. Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: Fenichel O. Teoría psicoanalítica de las neurosis. 3a. ed. Buenos Aires; Editorial Paidós; 1966: 56.
 - c. En caso de capítulos de libros: apellidos e iniciales de los autores del capítulo; título del capítulo; autores o editores del libro; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final. Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: Drayer BP, Poser CM. Enfermedad e inclusión citomegálica del SNC. En: Toro G, Vergara I, Saravia J, Poser CM, eds. Infecciones del sistema nervioso central. Bogotá: Fondo Educativo Interamericano S.A.; 172-175.
9. Las tablas y cuadros se denominarán tablas, y deben llevar numeración arábiga de acuerdo con el orden de aparición. El título correspondiente debe estar en la parte superior de la hoja y las notas en la parte inferior. Los símbolos para unidades deben aparecer en el encabezamiento de las columnas. Las fotografías, gráficas, dibujos y esquemas se denominan figuras, se enumeran según el orden de aparición y sus leyendas se escriben en hojas separadas. Al final de las leyendas de las microfotografías se deben indicar la técnica de colaboración y el aumento utilizados. No se publicarán fotografías en color; los originales en blanco y negro deben enviarse en papel y tener nitidez y contraste suficientes para lograr una buena reproducción. Si son gráficas o dibujos deben ser elaborados en cartulina blanca o papel vegetal con tinta china e identificarse con su número de orden en la parte inferior. Si una figura o tabla ha sido previamente publicada se requiere el permiso escrito del editor y debe darse crédito a la publicación original. Si se utilizan fotografías de personas, éstas no deben ser identificables; en caso contrario, debe obtenerse el permiso escrito para emplearlas. El Comité Editorial se reserva el derecho de limitar el número de figuras y tablas.
10. Los editoriales y las actualizaciones se publicarán exclusivamente por solicitud del Comité Editorial.
11. Se consideran actualizaciones aquellos trabajos que contienen una completa revisión de los adelantos recientes ocurridos en un campo específico de la medicina interna.
12. Comunicaciones y conceptos son aquellos que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina o para la práctica médica. Pueden incluir una revisión del tema.
13. Comunicaciones breves son aquellas que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina y puede acompañarse de una breve revisión. Su extensión no debe sobrepasar 12 páginas y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
14. Notas técnicas son aquellas comunicaciones que describen de manera completa y detallada una técnica original o la modificación de un procedimiento, que tengan aplicación definitiva en alguna disciplina médica, sin incluir experiencias clínicas. Se debe presentar las referencias bibliográficas del caso, así como las correspondientes a los aspectos técnicos descritos, tales como equipos, reactivos, instrumentos y otros. Su extensión no debe ser mayor de 10 páginas a doble espacio y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
15. Los apuntes de la literatura biomédica son de la competencia de uno o varios colaboradores permanentes de Revista Colombiana de Menopausia. Se trata de cubrir los temas más interesantes y actualizados de

la medicina interna a partir de artículos de importantes revistas y autores reconocidos, de forma que los lectores de la Revista puedan hacer una revisión rápida pero ilustrativa de un tópico específico.

16. Presentación de casos son los trabajos destinados a describir uno o más casos que el autor considere de interés especial; debe constar de resumen, descripción detallada del caso y discusión. Su extensión no debe ser mayor de ocho páginas a doble espacio y se acepta un máximo de cinco ilustraciones. No se admitirá revisión de la literatura.

17. Las cartas al editor son comentarios cortos sobre algún material previamente publicado por Revista Colombiana de Menopausia.

18. El título resumido de los artículos publicados aparece en la carátula y en las páginas impares interiores, por lo cual el autor debe sugerir este título si el de su trabajo contiene más de cinco palabras.

19. Revista Colombiana de Menopausia no asume ninguna responsabilidad por las ideas expuestas por los autores.

20. Para citas de referencias la abreviatura de Revista Colombiana de Menopausia es: Rev Col de Menop.

21. Revista Colombiana de Menopausia hace parte de las revistas que suscribieron el acuerdo "Requisitos Uniformes para Trabajos Presentados a Revistas Biomédicas".