



ISSN 0122-3429

VOLUMEN 12 No. 3

JULIO - SEPTIEMBRE 2006

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

CUERNOS DE RINOCERONTE

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

**AÑO**

2006 **VOLUMEN** Volumen 12 NO. 3

**ARCHIVO**

Portada  
1-Inicio  
2-Tabla de contenido  
  
3-Editorial  
  
4-Osteoporosis  
5-Isoflavonas  
  
6-ENC y mama  
  
7-Posicion Asomenopausia  
8-Menopausia al dia  
9-Perlas  
10-Congresos

**TITULO**

Portada  
Inicio  
Tabla de contenido  
Editorial - Los 10 trabajos más respetados  
  
Terapia con testosterona para la mujer posmenopáusica: eficacia y seguridad  
Isoflavonas y densidad mineral ósea  
Efecto de los estrógenos equinos conjugados (EEC) sobre el cáncer de mama y el tamizaje de la mamografía en mujeres posmenopáusicas con histerectomía  
Posición oficial sobre el uso de fitoestrógenos en la mujer madura  
Menopausia al día  
Perlas  
Congresos

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia  
Resolución Mingobierno No. 107 de 1995

Volumen 12 - No. 3 - 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 Onatra H.	Ginecoendocrino	Bogotá
Rolf Alwers	Internista	Bogotá	Héctor Jaime Posso V.	Epidemiólogo	Bogotá
Domingo Caraballo G.	Fisiólogo	Medellín	Gabriel Tovar R.	Ginecoendocrino	Bogotá
Álvaro Cuadros	Ginecólogo	Cali	Adolfo Vera D.	Cardiólogo	Cali
Israel Díaz R.	Ginecoobstetra	Barranquilla	Javier Fonseca	Gin-Epidemiólogo	Cali
Jorge León G.	Cardiólogo	Bogotá	Hoover Canaval	Ginecólogo	Cali
Néstor Raúl Martínez P.	Ginecoobstetra	Cartagena	Guillermo Llanos B.	Médico-Epidemiólogo	Cali
Hernando Matiz 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
Arturo Zárate T.	Internista-Endocrinólogo	México	Marco 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](mailto:asomenopausia@hotmail.com)

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

E-mail del editor: [gusgomez@mafalda.univalle.edu.co](mailto: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

Julio Faciolince Camargo, M.D. - Fiscal

Gabriel Acuña Díaz, M.D. - Tesorero  
Beatriz Sierra Londoño, M.D. - Vocal  
Hoover Canaval Erazo, M.D. - Vocal

**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 Sará Fortich, MD - Vocal

**Capítulo de Córdoba**

Jaime Usta D., MD - Presidente  
Rafael Padrón B., MD - Vicepresidente  
Jaime Bechara, MD - Tesorero  
Víctor Díaz, 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., MD - 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**

Hermes Jaimes Carvajal, MD - Presidente  
Miguel Ángel Alarcón Nivia, MD - Vicepresidente  
Irma Moreno Hernández, Lic. - Secretaria  
Luisa Salamanca Garzón, MD - Tesorera

Sergio Augusto Alvernia Gonzalez, MD - Fiscal  
Óscar Gómez León, MD - Vocal  
Isabel Eugenia Jáuregui Durán, MD - Vocal

**Capítulo Eje Cafetero**

Sonia Amparo Daza P., MD - Presidenta  
Héctor Jaime Hurtado, MD - Vicepresidente  
Martha Inés Acevedo, MD - Tesorera  
Gustavo Adolfo Cardona, MD - Secretario  
Juan Diego Villegas E., MD - Vocal  
Luis Miguel Jiménez Sanz, MD - Vocal

**Zona Sur 1**

**Capítulo Valle del Cauca**

Hoover Canaval Erazo, MD - Presidente  
William Cárdenas Niño, MD - Vicepresidente  
Clara H. Torres Contreras, MD - Secretaria  
Alvaro 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**

Beatriz Sierra Londoño, MD - Presidenta  
Gloria Stella Penagos V., MD - Vicepresidenta  
Lorencita Correa de Halpert, MD - Secretaria  
León Darío Arboleda G., MD - Tesorero  
Silvia Gaviria A., MD - Vocal  
Frank Ospina M., MD - Vocal  
José Fernando Molina R., MD - Vocal

**Capítulo Bogotá**

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

**Armada digital, impresión y acabados:**

EDITORIA GUADALUPE LTDA. Tel.: 5627250 - Fax: (571) 2685308

E-mail: ediguada@etb.net.co - Bogotá, D.C., Colombia

---

# CONTENIDO

---

<b>EDITORIAL</b>	177
<hr/>	
<b>ARTÍCULO DE REVISIÓN</b> <b>Terapia con testosterona para la mujer posmenopáusica: eficacia y seguridad</b> Woraluk Somboonporn	180
<hr/>	
<b>ARTÍCULO DE INTERÉS CLÍNICO</b> <b>Isoflavonas y densidad mineral ósea</b> Sergio Augusto Alvernia González	193
<hr/>	
<b>ACTUALIDAD INMEDIATA</b> <b>Efecto de los estrógenos equinos conjugados (EEC) sobre el cáncer de mama y el tamizaje de la mamografía en mujeres posmenopáusicas con histerectomía</b> Marcia L. Stefanick, Garnet L. Anderson, Karen L. Margolis, Susan L. Hendrix, Rebecca J. Rodabough, Electra D. Paskett, Dorothy S. Lane, F. Allan Hubbell, Annlouise R. Assaf, Gloria E. Sarto, Robert S. Schenken, Shagufta Yasmeen, Lawrence Lessin, Rowan T. Chlebowski	199
<b>Posición oficial sobre el uso de fitoestrógenos en la mujer madura</b> Asociación Colombiana de Menopausia - Junta Directiva	212
<hr/>	
<b>MENOPAUSIA AL DÍA</b> <b>La pobre adherencia limita la efectividad de la suplementación con carbonato de calcio en la prevención de fracturas</b> Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM	216
<b>La terapia no hormonal da un poco de alivio a los fogajes</b> Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al.	218
<b>La terapia hormonal reduce el riesgo de ECV en mujeres posmenopáusicas más jóvenes; el riesgo en mujeres mayores disminuye con el tiempo</b> Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE	219
<b>Usuarías a largo plazo de estrógenos sin oposición están en riesgo aumentado de cáncer invasivo de mama</b> Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al.	221
<b>Respuesta al <i>First to Know</i> de abril 17 de 2006: el anticuerpo monoclonal humano denosumab es efectivo para la osteoporosis</b> McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al.	222

<b>El raloxifeno es tan efectivo como el tamoxifeno en la reducción del riesgo de cáncer invasivo de mama, con similares reportes de los pacientes de salud y bienestar. El estudio NSABP STAR</b>	
Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al.	224
<b>Los anticonceptivos orales pueden disminuir la aparición de enfermedad arteriosclerótica</b>	
Bairey Merz CN, Johnson BD, Berga S, Braunstein G, Reis SE, Bittner V, For The WISE	227
<b>¿Puede el riesgo de Enfermedad Cardíaca determinar la edad de la menopausia?</b>	
Kok HS, Van Asselt KM, Van Der Schouw YT, et al.	228
<b>Los estrógenos Equinos conjugados aumentan el riesgo de ECV</b>	
Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al.	230
<b>La ultrasonografía y la biopsia es una estrategia costo-efectiva diagnóstica para el cáncer endometrial</b>	
Clark TJ, Barton PM, Coomarasamy A, Gupta JK, Khan KS	231
<b>Osteonecrosis de la mandíbula se asocia con terapia con bifosfonatos</b>	
Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR	233
<b>La disminución de inhibina durante la menopausia se correlaciona estrechamente con un aumento del recambio óseo</b>	
Perrien DS, Achenbach SI, Bledsoe SE, Walser B, Suva LJ, Khosla S, Gaddy D	235
<b>La sensibilidad a la sal aumenta inmediatamente después de la menopausia quirúrgica</b>	
Schulman IH, Aranda P, Rajj L, Veronesi M, Aranda FJ, Martin R.	236
<b>Mujeres afroamericanas tienen un mayor riesgo de fogajes</b>	
Miller SR, Gallicchio LM, Lewis LM, et al.	237

## PERLAS

<b>Biofosfonatos asociados con osteonecrosis de mandíbula</b>	239
<b>El folato podría no proteger contra el cáncer de mama, sino potenciarlo</b>	239
<b>DMO comprometida en pacientes maduras con VIH</b>	240
<b>Capacidad limitada de FSH para identificar menopausia</b>	241
<b>La menopausia quirúrgica aumenta la sensibilidad a la sal de la PA</b>	241
<b>Mal dormir asociado con aumento de peso</b>	242
<b>Una dieta baja en carbohidratos podría no aumentar el recambio óseo</b>	242
<b>Ensayos clínicos de la salud de las mujeres</b>	243
<b>Revelan efectos anti-osteoporósicos de la cimicífuga</b>	244

No hay asociación entre el estado posmenopáusico y el riesgo de CV	244
Explican disparidades raciales relativas a los sofocos	245
Raloxifeno en el ensayo STAR para la prevención del cáncer de mama	246
El humo pasivo activa el riesgo de osteoporosis	246
Deficiencia de vitamina D posmenopáusica diseminada en Europa	247
Capacidad limitada de FSH para identificar menopausia	247
La menopausia quirúrgica aumenta la sensibilidad a la sal de la PA	248
<hr/>	
CONGRESOS	249
<hr/>	
INDICACIÓN A LOS AUTORES	250
<hr/>	

**Foto de portada:**

Cuerno de rinoceronte: utilizado por la medicina alternativa china para la fiebre y para limpiar el cuerpo de toxinas. Polarised light micrograph by Spike Walker.

## Los 10 trabajos más respetados

*Dentro de los 10 trabajos más respetados en los EE. UU. se encuentran los de los doctores en medicina con el 27 % de los votos, seguidos de los soldados con 18.6%, los educadores con el 16.4% y los bomberos con el 9.7%. De acuerdo con la encuesta a la pregunta de “¿qué hace que un trabajo sea respetable?”, la respuesta es hacer cosas como las siguientes en su trabajo diario:*

- *Ayudar al futuro de los niños.*
- *Salvar vidas.*
- *Ayudar a curar a la gente enferma.*
- *Hacer cosas para que avance la civilización.*
- *Servir a otros.*
- *Llevar una gran responsabilidad.*
- *Sostener compañías unidas.*
- *Estimular la economía.*
- *Arriesgar sus vidas para salvar a otros.*
- *Ser autosuficiente.*

*Y el autor se pregunta (sic): So, where are the lawyers?!*

*Evidentemente, leyendo la lista anterior nos damos cuenta que, por mucho, el médico ejecuta la gran mayoría de esas actividades en su quehacer diario. En EE. UU. todavía es reconocido por la comunidad en general, por los gobernantes en particular y por los legisladores, que el médico es el profesional que logra que una comunidad avance.*

*Dos cosas son, a mi parecer, imprescindibles para que el ser humano transite por esta vida con un poco de satisfacción, seguridad y productibilidad: el trabajo y la salud. Pero sin dudas, si no hay salud, aun habiendo trabajo, no hay futuro. Por lo tanto, la salud es primordial como motor de todo en la civilización: la ciencia, la tecnología, la economía, y en general todas las actividades de la humanidad, incluyendo el amor.*

*Entonces ¿por qué en nuestro medio y en otros el acoso al médico por los legisladores, apoyados en los abogados, los economistas y los “vivos con ganas de enriquecerse”, hace que los jóvenes no quieran entregar su vida a la medicina y los que lo hacen se sientan arrepentidos de haberlo hecho? Precisamente porque al médico no se le reconoce el mérito de lo que hace ni en su posición en la sociedad, ni en su retribución económica.*

*Las compañías de seguros médicos de responsabilidad civil, los abogados especialistas en defender (y atacar) a los médicos demandados, están en correría alertando a los médicos de lo que deben hacer para evitar que pierdan sus demandas. Lógicamente una de las soluciones es tener un buen seguro y abogados que sepan del asunto. También y secundariamente, hacer una muy buena historia clínica, hacer firmar consentimientos informados con detallada lista de las posibles complicaciones, ser muy cautos y precavidos*

*en lo que dicen delante del paciente; no ocurrírsele decir en frente del paciente que está seguro de algo con relación a su tratamiento (porque de pronto no sale) y mucho menos considerar que el paciente le va a agradecer lo que está haciendo por él, porque “para eso le está pagando” (con una boleta con tarifa POS o SOAT).*

*No hay duda que esto es otra razón por la cual los muchachos no quieren estudiar medicina, además de lo comentado en un editorial anterior con relación a la falta de libertad del médico para ejercer la profesión, debido a la presión de las EPS en los tratamientos, la justificación de los diagnósticos con artículos de Chocran<sup>2</sup>. No sé cuántos médicos están en la misma situación, pero mis dos hijos (hombre y mujer) al tiempo de decidir qué carrera escoger me respondieron al unísono, al preguntarles qué iban a estudiar, “que no sabemos aún qué estudiar, pero lo que sí sabemos es que no vamos a estudiar medicina”.*

*¿De quién es la culpa y qué podemos hacer al respecto? Pues, creo que la culpabilidad es multifactorial. Primero, la descomposición social y el cambio de los valores al posicionar el dinero como uno de los parámetros de éxito profesional (no el conocimiento). Segundo, el arribismo del médico, que apenas sale de la facultad se endeuda para comprar carro tipo “burbuja”, casa con piscina, y finca; obviamente, tiene que trabajar 24 horas y al precio que le ofrezcan: la experiencia nos dice que las entidades contratadoras de médicos ponen el precio porque si uno no acepta, hay 3 o más que se la pelean. Tercero, los empresarios esclavistas (dentro de ellos hay algunos médicos) que quieren enriquecerse haciendo trabajar al médico para ganar ellos (y allí están los economistas, administradores de empresa y obviamente los abogados), que quieren que las instituciones sigan funcionando con el mínimo de presupuesto, recortando el salario de los profesionales de la salud.*

*Lógicamente la solución no es cerrar las escuelas de medicina (tampoco abrir más) ni decirle a los hijos que no estudien medicina si les gusta como carrera, ni ponerse en la onda del ansia desahogada por el dinero, o la vía del oropel, ni convertirnos en empresarios de médicos necesitados. Hay que organizarse, apoyar efectivamente las instituciones que luchan para acabar esas aberraciones en la profesión, enseñar ética en las facultades de medicina, enseñarle a los padres a que enseñen valores a sus hijos y una buena dosis de autoestima y coraje.*

## Referencias

1. Robert Modugno MD, MBA, FACOG. Marietta, GA. salary.com (de marzo del 2006). The Top Ten Most Respected Jobs
2. Gómez T. El profesionalismo médico en nuestro medio. Rev. Col. Menop. 2005; 11: 311.

**Gustavo Gómez Tabares**  
Editor Jefe

## Terapia con testosterona para la mujer posmenopáusica: eficacia y seguridad \*

---

WORALUK SOMBOONPORN \*\*

### RESUMEN

El tratamiento de la mujer posmenopáusica con diversos compuestos androgénicos está aumentando, a pesar de la ausencia de guías de manejo claras sobre el diagnóstico de la deficiencia de andrógenos. Esta revisión resume la evidencia con respecto a la eficacia y la seguridad de adicionar testosterona a la terapia hormonal para la mujer posmenopáusica. Existe evidencia entre regular y buena sobre el uso de la testosterona en combinación con la terapia hormonal, la cual exhibe tanto riesgos como beneficios. Los beneficios son la mejoría en la función sexual con diferentes esquemas de uso de testosterona (buena evidencia), el aumento en la sensación de bienestar con la testosterona transdérmica (evidencia regular) y la reducción de los niveles de triglicéridos con metiltestosterona (evidencia regular). El hallazgo de riesgo que ha sido más consistente es la reducción de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), particularmente con el uso de metiltestosterona (buena evidencia). No existen los suficientes reportes sobre otros efectos secundarios, razón por la cual la terapia con testosterona se debe usar con cautela. El uso de testosterona puede estar justificado en circunstancias clínicas especiales y debe limitarse a cortos períodos; no hay estudios sobre efectos a largo plazo. Se debe supervisar de cerca la evolución del colesterol HDL y la aparición de otros efectos secundarios.

**Palabras clave:** terapia hormonal, mujeres posmenopáusicas, testosterona.

### SUMMARY

Testosterone use have been increasing instead of there are not clear guides about the testosterone deficiency syndrome in the woman. This is a review of the evidence of the efficacy and security of use of testosterone in addiction to post menopause hormone replacement therapy. The evidence is not clear enough.

Improvement of the sexual function with different approaches of testosterone use had good evidence, increase in the wellbeing with the use of transdermal testosterone had regular evidence and the reduction of the levels of triglycerides with metiltestosterone had regular evidence.

The most consistent finding mainly with the use of metiltestosterone (good evidence) is the reduction of the levels of HDL-cholesterol.

**Key Words:** hormonal therapy, post menopause, testosterone

---

\* Publicado en *Seminars In Reprod Med* 2006; 24(2): 115-123.

\*\* Profesor asistente, departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad Kohn Kaen, Khon Kaen, Tailandia.  
Traducido del inglés: Germán Barón C. MD

## Introducción

La testosterona es una de las tres hormonas secretadas por los ovarios y la investigación ha documentado que esta tiene diversos papeles fisiológicos de manera tal que cualquier desbalance en la biosíntesis o el metabolismo de los andrógenos afectará cualquiera o todos estos sistemas<sup>1, 2</sup>. Clínicamente el concepto de la deficiencia androgénica en la mujer se encuentra soportado por la evidencia derivada de ensayos terapéuticos y de opiniones de expertos. Los síntomas que con frecuencia se describen asociados a la deficiencia androgénica son fatiga, disminución de la energía, disminución o ausencia de la motivación y el deseo sexual, y una reducción generalizada de la sensación de bienestar<sup>3</sup>.

Está bien establecido que los niveles de testosterona disminuyen luego de la ooforectomía<sup>4-7</sup>. Varios estudios de corte transversal y prospectivos han reportado que los niveles séricos de testosterona total disminuyen a lo largo de la transición menopáusica<sup>8-12</sup>, dato que no es respaldado por un estudio prospectivo<sup>13</sup>.

Se sabe que los niveles de testosterona varían a lo largo del ciclo menstrual<sup>14, 15</sup>, logrando un pico hacia el tercio medio del ciclo y permaneciendo moderadamente elevados a través de la fase mesolútea<sup>15</sup>. Hacia el final de la vida reproductiva no se presenta este aumento de la testosterona libre en la fase mesolútea, característico del ciclo menstrual de las mujeres ovulatorias jóvenes<sup>16</sup>.

Por ende, para establecer si los niveles declinan a lo largo de la transición menopáusica, es necesario medirlos en momentos diferentes al nadir que se presenta en la fase folicular temprana de mujeres premenopáusicas. Hay que tener en cuenta que

los dos estudios prospectivos que reportaron disminución de la testosterona a lo largo de la transición menopáusica no especificaron algún día especial del ciclo menstrual en que las muestras fueron tomadas<sup>10, 11</sup>.

Por el contrario, Burger y cols.<sup>13</sup> midieron los niveles de testosterona total con un ensayo poco sensible, entre los días 4 y 8 del ciclo menstrual, momento en el cual se sabe que son bajos y compararon estos niveles con aquellos de las mujeres posmenopáusicas. Por lo tanto, la interpretación de estos hallazgos es limitada.

Recientemente la Fuerza de Trabajo de los Servicios Preventivos de Estados Unidos encontró evidencia adecuada de que el uso de la combinación de estrógenos y progestágenos se asocia tanto con beneficios como con riesgos y recomendaron en contra del uso de esta combinación para la prevención de condiciones crónicas en la mujer posmenopáusica<sup>17</sup>. El tratamiento de las mujeres posmenopáusicas con una variedad de formulaciones androgénicas está aumentando, a pesar de la falta de guías de manejo claras respecto al diagnóstico de la deficiencia androgénica<sup>18</sup>. Por lo tanto, se ha revisado la evidencia disponible sobre la eficacia y la seguridad de combinar testosterona con terapia hormonal (T + TH) sobre la salud de la mujer posmenopáusica.

## Clasificación de la evidencia

El nivel de evidencia epidemiológica para cada desenlace fue clasificado de acuerdo a su poder (Tabla 1). La conclusión sobre el poder de la evidencia y la magnitud del beneficio neto (beneficios menos riesgos) de adicionar testosterona de la terapia hormonal fue graduada de acuerdo a

**Tabla 1.** Calificación de los grados de evidencia.

Grado	Definición
Buena	La evidencia incluye resultados consistentes de estudios bien diseñados y conducidos en poblaciones representativas que directamente evalúan los efectos en desenlaces relacionados con salud.
Regular	La evidencia es suficiente para determinar los efectos en desenlaces de salud, pero el poder de la evidencia es limitado por el número, la calidad o la consistencia de estudios individuales. Es generalizable a la práctica de rutina. La evidencia puede provenir de manera indirecta.
Pobre	La evidencia es insuficiente para evaluar los efectos en desenlaces de salud, debido a limitaciones en el número, poder o calidad en el diseño del estudio. Fallas importantes en el diseño o conductas, brechas en la cadena de evidencia o falta de información de desenlaces importantes.

(De Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005; 142: 855-860.)

uno de los cinco aspectos incluidos en la clasificación (Tabla 2).

### Esquemas de testosterona

Diversos preparados con testosterona se utilizan actualmente para la terapia (Tabla 3). La disponibilidad depende de su aprobación por entes reguladores que varía entre los estados y las naciones.

A comienzos de los noventa el implante de testosterona fue aprobado para uso en mujeres posmenopáusicas en el Reino Unido. Como alternativas, la testosterona y sus ésteres están disponibles como inyección intramuscular. Una dosis de 50 a 100 mg de cualquiera de ellos puede ser administrada si los niveles de testosterona están en el rango normal bajo para mujeres jóvenes; los últimos se pueden administrar cada cuatro a seis semanas<sup>19</sup>.

La terapia oral que combina estrógeno y metiltestosterona (MT) está disponible en los Estados Unidos en dos concentraciones: 0.625 o 1.25 mg de estrógenos esterificados y 1.25 o 2.5 mg de MT, respectivamente. Hasta la fecha la FDA no ha aprobado ninguna indicación para el síndrome de deficiencia androgénica<sup>20</sup>. El undecanoato de testosterona, una forma oral, está disponible en Europa y Canadá. Es ampliamente utilizada en el tratamiento de la deficiencia parcial de andrógenos en hombres. Se cree que es eficaz en la medida que se absorbe a través de los linfáticos, particularmente si se ingiere con una carga de grasa<sup>21</sup>.

El parche de matriz transdérmica ha sido desarrollado específicamente para uso en mujeres. Los estudios han llegado hasta la fase III y, aunque no se ha determinado la dosis óptima, se ha diseñado para que libere 150 a 300 µg/día con una aplicación dos veces a la semana.

**Tabla 2.** Clasificación de la recomendación.

Categoría	Definición
A	Hay buena evidencia para soportar la recomendación que la intervención mejora desenlaces de salud y concluye que los beneficios claramente sobrepasan los riesgos.
B	Hay evidencia regular para soportar la recomendación que la intervención mejora desenlaces de salud y concluye que los beneficios sobrepasan sustancialmente los riesgos.
C	La evidencia es pobre para recomendar en pro o en contra de la intervención, pero se pueden hacer recomendaciones en otros terrenos. El balance entre riesgos y beneficios es indistinguible de manera tal que no se puede justificar una recomendación general.
D	Hay evidencia regular en contra del uso de la intervención. La intervención es inefectiva o los riesgos sobrepasan los beneficios.
E	Hay buena evidencia en contra del uso de la intervención. La evidencia respecto a que la intervención sea efectiva está ausente, es de pobre calidad o conflictiva y el balance de beneficios y riesgos no puede ser determinado.

(De Canadian Task Force for Periodic Health Care. Evidence-based clinical prevention. Available at: <http://www.ctfphc.org>. Accessed June 27, 2005; and Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005; 142: 855-860.)<sup>22</sup>.

**Tabla 3.** Fórmula de testosterona en mujeres posmenopáusicas.

Vía	Tipo	Rango de Dosis	Frecuencia
Subcutánea	Implante de testosterona.	50-5 mg	Una vez cada 3-6 meses.
Intramuscular	Esteres mezclados de testosterona.	50-100 mg	Una vez cada 4-6 semanas.
Oral	Metiltestosterona.	1.25-2.5 mg	Diaria.
	Undecanoato de testosterona.	40 mg	Diaria.
Transdérmica	Parche de testosterona.	150-300 µg	Dos veces a la semana.
	Crema de testosterona 1%.	5-10 mg	Diaria.

Los artículos de los mismos estudios fueron: (1) Davis 1995 y Davis 2000; (2) Basaria 2002, Dobs 2002, Nguyen 1999, y Wisniewski 2002; (3) Miller 2000, Luciano 1998a, y Luciano 1999; (4) Barrett-Connor 1999 y Barrett-Connor 1996; (5) Sherwin 1988, Sherwin 1984, Sherwin 1985a, Sherwin 1985b, Sherwin 1985c.

Las cremas de testosterona están disponibles en Australia y se han utilizado en ensayos clínicos.

## Eficacia de la testosterona

### *Sensación de bienestar*

La disminución en la sensación de bienestar es uno de los síntomas cardinales propuestos como parte de la insuficiencia androgénica en la mujer. La administración de andrógenos puede afectar la función cerebral de manera directa, a través de receptores de andrógenos, e indirecta, a través de la conversión a estrógenos y dihidrotestosterona, ambos neuromoduladores importantes capaces de estimular receptores de 5 – hidroxitriptamina y el metabolismo de proteínas transportadoras de serotonina<sup>22, 23</sup>. Las disfunciones en la neurotransmisión de serotonina se han asociado con la ocurrencia del trastorno depresivo mayor<sup>24</sup>.

El beneficio observado con la adición de testosterona a la terapia hormonal fue reportado en estudios con parches de testosterona; uno fue diseñado como un estudio de entrecruzamiento sin período de lavado<sup>25</sup>, y el otro fue un estudio paralelo<sup>26</sup>. Ambos estudios fueron conducidos en mujeres con menopausia quirúrgica. En todo caso hay que tener en cuenta que no hay evidencia que indique efectos clínicamente significativos sobre la sensación de bienestar con ninguna otra forma de testosterona, incluyendo implantes<sup>27</sup>, inyecciones<sup>28</sup> o presentaciones orales<sup>29, 30</sup>. La discrepancia de estos resultados puede ser debida a diferencias en la farmacocinética de cada fórmula de testosterona, el tipo de menopausia (natural o quirúrgica) y el tipo de cuestionario utilizado.

Por lo tanto, se puede afirmar que existe evidencia regular sobre los efectos del parche de testosterona sobre el bienestar en mujeres con menopausia quirúrgica, pero la evidencia para los otros regímenes es pobre.

### *Función sexual*

La disfunción sexual femenina es un problema complejo con múltiples etiologías que se superponen. La activación androgénica del comportamiento sexual se encuentra documentada para hombres, pero es menos clara en el caso de las mujeres (revisado por Bancroft)<sup>31</sup>. La correlación entre los niveles endógenos de testosterona y la función

sexual tampoco es conclusiva (revisado por Cameron y cols.<sup>32</sup>). Las variables que son más problemáticas en los intentos de correlacionar los niveles de andrógenos y la función sexual incluyen pruebas de laboratorio de testosterona poco sensibles, poder del estudio insuficiente y la ausencia de medidas validadas para valorar la función sexual<sup>32</sup>. El estudio más reciente midió la testosterona por un radioinmunoanálisis manual altamente sensitivo y valoró la salud sexual con un cuestionario validado en 1.021 mujeres. La conclusión de este estudio es que no hay ningún valor de testosterona que sea predictivo de baja función sexual en la mujer<sup>33</sup>. Esto lo sustenta la importancia del papel que tuvo la fisiología intracrina. Los esteroides sexuales influyen en la disfunción sexual femenina, pero no existe un nivel sérico de andrógenos que defina la insuficiencia de andrógenos en la mujer.

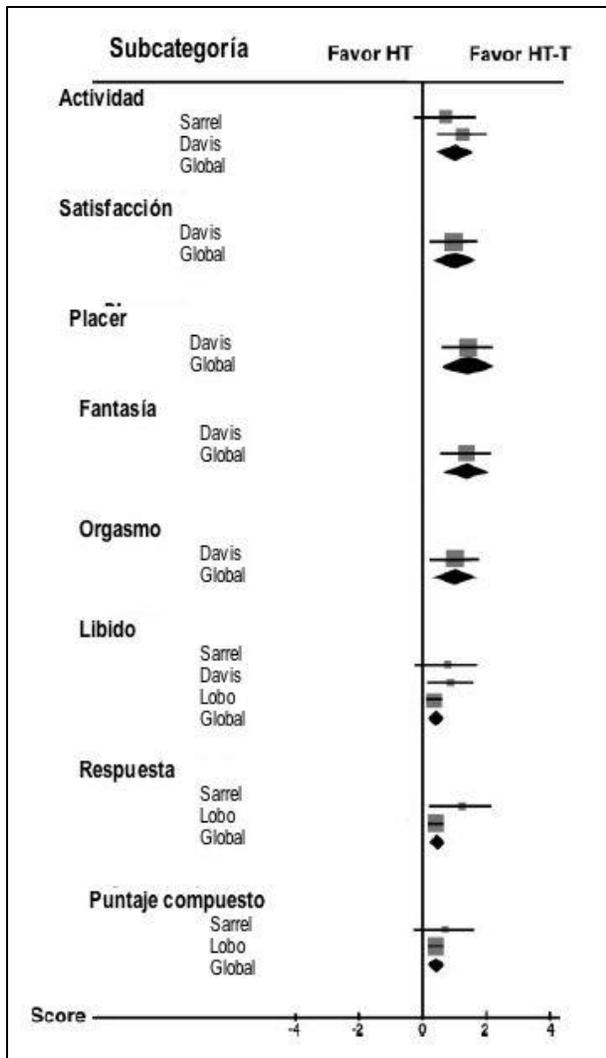
Para la testosterona exógena, los beneficios sobre la función sexual han sido confirmados en todos los estudios que han usado cuestionarios validados para monitorear la función sexual<sup>25, 26, 29, 34-41</sup>. Otros estudios que midieron la función sexual utilizando otros puntajes o escalas o cuestionarios no especificados reportaron resultados inconsistentes<sup>30, 42-46</sup>.

En nuestra revisión de Cochrane, un meta-análisis de dos de tres estudios de regular calidad, aleatorizados y controlados (Figura 1), que compararon la terapia hormonal sola o combinada con testosterona, indica que en el último grupo la libido aumentó en 0.42 puntos (intervalo de confianza del 95%, 0.15 a 0.67) y el puntaje promedio para actividad sexual en 1.00 puntos (intervalo de confianza del 95%, 0.4 a 1.58)<sup>47</sup>. Por lo tanto, existe evidencia para apoyar el efecto benéfico de la terapia con testosterona sobre la salud sexual en mujeres posmenopáusicas.

### *Fatiga inexplicada*

La fatiga inexplicada es otro de los síntomas propuesto dentro del espectro de la insuficiencia androgénica femenina. En todo caso la evidencia farmacológica no es suficiente para demostrar el beneficio de la testosterona en este síntoma. Esto es sencillamente por el número limitado de estudios así como por su poder estadístico.

Un estudio con entrecruzamiento y un período de lavado encontró que aquellas mujeres con me-



**Figura 1.** Meta-análisis de la función sexual. El tamaño de cada punto está definido por el peso del estudio. Un modelo de efectos fijos fue utilizado para combinar los estudios (De Somboonporn y cols.<sup>47</sup>).

nopausia quirúrgica tratadas con estrógenos solos reportaron niveles significativamente menores de energía que aquellas que recibieron cualquier preparación que contenía andrógenos ( $p < 0.01$ )<sup>28</sup>. Para los parches de metiltestosterona o testosterona los estudios de entrecruzamiento sin ningún período de lavado no mostraron diferencias significativas en la vitalidad entre las mujeres con menopausia quirúrgica tratadas con testosterona más terapia hormonal y las tratadas con terapia hormonal sola<sup>25, 29</sup>. Es posible que la ausencia de un período de lavado en los dos últimos estudios o posiblemente las diferencias en la formulación de testosterona puedan tener influencia.

## Salud ósea

Los andrógenos parecen jugar un papel crítico en el desarrollo y el mantenimiento del esqueleto; a pesar de ello no hay certeza respecto a los mecanismos por los que ejercen su efecto<sup>48</sup>. Los andrógenos, así como los estrógenos, mantienen la masa y la integridad del hueso trabecular, independiente de la edad o el sexo<sup>49</sup>. Aunque el andrógeno a través de su receptor y los estrógenos a través del suyo pueden ejercer dichos efectos, su contribución relativa sigue siendo incierta<sup>49</sup>.

En un estudio de intervención el punto clínico final de importancia con respecto a la salud ósea es la incidencia de fracturas osteoporóticas; a pesar de ello el desenlace que se ha utilizado es la densidad mineral ósea (DMO). Se han realizado diversos estudios sobre los efectos de la testosterona sobre la DMO, pero sus resultados son conflictivos. Para implantes de testosterona, hay un efecto significativo al adicionar 50 mg de testosterona a 50 mg de estrógenos sobre la DMO lumbar y femoral, hecho reportado en un estudio con un solo enmascaramiento<sup>36</sup>. Garnett y cols.<sup>50</sup> estudiaron el implante de testosterona y no encontraron diferencias significativas en la DMO en ningún sitio, medida entre mujeres que recibieron estrógeno solo (75 mg) o implantes con estrógenos (75 mg) y testosterona (100 mg). Estos dos estudios reclutaron tanto pacientes con menopausia natural como quirúrgica<sup>36</sup>.

Para metiltestosterona oral, Watts y cols.<sup>51</sup> reportaron que la diferencia en la DMO lumbar y femoral no era significativa al comparar la terapia hormonal con la adición de testosterona a los 12 o 24 meses, mientras que el grupo de Barrett-Connor<sup>45</sup> demostró mayor incremento tanto en DMO lumbar como femoral a los 24 meses en el grupo combinado con metiltestosterona respecto al que recibió solo terapia hormonal. Estos estudios incluyeron solo mujeres con menopausia quirúrgica.

Cuando se utilizó testosterona sublingual en mujeres con menopausia natural o quirúrgica, no se encontraron diferencias significativas en la DMO lumbar entre las que recibieron terapia hormonal sola o combinada con testosterona, con cambios similares ( $p = 0.58$ ); sin embargo, el incremento fue significativo en la DMO de la cadera en el grupo de terapia hormonal más testosterona respecto al de terapia hormonal ( $p < 0.05$ )<sup>52</sup>.

Hasta la fecha no se ha publicado ninguna investigación con respecto a la inyección o los parches de testosterona sobre la DMO.

Un estudio abierto, aleatorizado, no reportó efectos significativos sobre los marcadores de resorción ósea luego de la adición de metiltestosterona a un régimen de terapia hormonal; sin embargo, un incremento significativo en todos los marcadores de formación se registró luego de la terapia combinada estrógeno más testosterona respecto al estrógeno solo<sup>53</sup>. Miller y cols.<sup>52</sup> reportaron que los niveles de deoxipiridinolina y el N-telopéptido disminuían de manera significativa en todos los tratamientos, pero no hay resultados comparativos de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo.

La falta de información sobre fracturas y la inconsistencia de los hallazgos sobre DMO oscurecen cualquier beneficio putativo sobre salud ósea que pueda tener la adición de testosterona.

### ***Composición corporal***

En un pequeño estudio de mujeres posmenopáusicas, la terapia de estrógenos más testosterona por dos años resultó en un aumento en la masa libre de grasa en el grupo de terapia combinada, mas no en el de estrógenos solos durante el período de estudio (24.8 + 5.9 kg a 27.9 + 5.9 kg), mientras que la relación entre masa grasa y masa libre de grasa disminuyó<sup>54</sup>. El análisis posterior de las variables corporales indicó que había un efecto significativo del tratamiento<sup>54</sup>.

De manera similar, un estudio de metiltestosterona más terapia hormonal mostró un incremento significativo en la masa magra en los brazos, las piernas y el tronco con la inclusión de metiltestosterona comparado con la terapia hormonal sola<sup>39</sup>. Cuando los cambios en los brazos, piernas y tronco de cada paciente se analizaron de manera simultánea, la diferencia entre los tratamientos fue significativa para la masa magra ( $p < 0.05$ ) y el porcentaje de tejido graso ( $p < 0.05$ ), pero no para el tejido graso ( $p > 0.05$ )<sup>39</sup>. Aunque los dos estudios citados son de buena calidad y sus resultados consistentes, el número pequeño de sus participantes limita la validez de generalizar sus hallazgos hacia la población.

### ***Función cognitiva***

La testosterona puede modular la función cognitiva a través de su influencia sobre las vías de

neurotransmisión colinérgica, estimulando la liberación de acetilcolina y modulando los receptores para ácido nicotínico (revisado en Bates y cols.)<sup>55</sup>. La interacción de neuroesteroides, incluyendo andrógenos, con neurotransmisión y excitabilidad neuronal, tiene diversas implicaciones, no solo para los trastornos cognitivos sino también para epilepsia, depresión, alcoholismo y trastornos de ansiedad (revisado en Rupprecht y cols.)<sup>56</sup>.

Los efectos de la testosterona exógena sobre la cognición fueron reportados en cuatro estudios aleatorizados y controlados,<sup>30,40,57,58</sup> uno en mujeres con menopausia quirúrgica<sup>30, 40, 57, 58</sup> y tres tanto en mujeres con menopausia quirúrgica como natural<sup>30, 40, 57, 58</sup>. Las investigaciones se enfocaron en desenlaces específicos relacionados con el efecto androgénico. Para la administración de hormonas por inyecciones, los puntajes de función cognitiva en mujeres tratadas con todos los compuestos hormonales (estrógeno solo, testosterona sola o combinados) fueron mejores durante las dos fases de tratamiento comparados con el de las mujeres que recibieron placebo ( $p < 0.01$ )<sup>58</sup>. Este estudio con diseño de entrecruzamiento no reportó un efecto comparativo de la función cognitiva en el tratamiento de estrógenos solos comparados con el combinado estrógeno más testosterona<sup>58</sup>.

Tres estudios han evaluado los efectos de la testosterona oral sobre la cognición<sup>30, 40, 57</sup>. Las mujeres que recibieron estrógenos más metiltestosterona mantuvieron un nivel constante en el desempeño de tareas de construcción y memoria, mientras que aquellas que recibieron estrógenos solos tuvieron disminución significativa en su desempeño<sup>57</sup>. Este efecto fue significativamente diferente entre los dos grupos<sup>57</sup>. En la prueba de Desvío de la Atención, el tiempo promedio en la condición alternante fue más rápido en el grupo de testosterona respecto al de estrógenos ( $t = 3.25$ ;  $df = 37$ ;  $p < 0.002$ ; tamaño del efecto = 0.53 desviaciones estándar)<sup>30</sup>. Los resultados de otro estudio doblemente enmascarado no mostraron ninguna ventaja significativa al adicionar testosterona a los estrógenos en tareas relacionadas con transformación u orientación espacial, matemáticas o razonamiento no-verbal<sup>40</sup>.

En general, estos resultados sugieren que la testosterona puede ejercer efectos benéficos sobre las tareas de construcción de memoria y la Prueba

de Desvío de la Atención. En todo caso, dado el número pequeño de estudios y sus limitaciones de diseño, los hallazgos hasta la fecha permanecen inconclusos.

### ***Síntomas de la menopausia***

En la década de los sesenta la metiltestosterona fue adicionada a los estrógenos esterificados y recibió aprobación de clase por la FDA tan solo para la mejoría en síntomas menopáusicos, tales como las oleadas de calor (revisado por Lobo<sup>20</sup>). Sin embargo, la mayoría de estudios sobre metiltestosterona no han mostrado beneficios respecto al uso de estrógenos solos<sup>30, 38, 51, 53, 59</sup>. En contraste con esto, Simón y cols.<sup>60</sup> informaron que la combinación de estrógenos y metiltestosterona proveía mayor alivio de los síntomas de la menopausia que el estrógeno solo.

Para la inyección de testosterona Sherwin y cols.<sup>28</sup> reportaron un incremento significativo en la mejoría de síntomas somáticos y psicológicos en el grupo de testosterona y estrógenos combinados comparado con el grupo tratado con solo estrógenos. En otro análisis del mismo estudio, los efectos comparativos, cabeza a cabeza, no fueron reportados<sup>61</sup>. Para otros regímenes de testosterona (en forma de implante<sup>46</sup> y administración sublingual<sup>43</sup>) no existen datos que sustenten que la adición de testosterona a la terapia hormonal pueda tener efectos benéficos sobre el alivio de síntomas menopáusicos.

En conclusión, la evidencia es inadecuada para demostrar los efectos de la testosterona adicionada a la terapia hormonal en mujeres sintomáticas con menopausia natural o quirúrgica.

### ***Seguridad***

#### ***Hirsutismo y acné***

La evidencia que arrojan los estudios aleatorizados y controlados ha mostrado que la adición de testosterona exógena a la terapia hormonal puede asociarse con una incidencia más elevada de acné e hirsutismo, comparada con la terapia hormonal sola. En la mayoría de los estudios la incidencia de hirsutismo y acné fue notablemente más alta en el grupo de terapia combinada testosterona más terapia hormonal que en el de terapia hormonal sola, aunque no se alcanzó diferencia estadísticamente significativa<sup>26, 34, 37, 43, 45, 51, 59</sup>. La adición de testosterona a la terapia hormonal tiende a relacio-

narse con hirsutismo y acné, aunque hay poco fundamento en la evidencia. De hecho, la mayoría de los estudios carecían de un plan formal para reportar estos eventos. Además, en el caso de la investigación con testosterona el enfoque ha sido hacia su eficacia más que hacia su seguridad; por ende, los efectos adversos rara vez son reportados.

#### ***Alteración en el ánimo, en especial a lo que hace referencia a agresividad***

El comportamiento agresivo en hombres y mujeres se ha relacionado con niveles endógenos de testosterona; sin embargo, una relación causa-efecto no ha sido demostrada (revisado por Christiansen<sup>62</sup>). La testosterona exógena no ha mostrado tener relación con la hostilidad<sup>63</sup>. No obstante, no es muy claro el efecto de la testosterona sobre el ánimo, dada la limitada cantidad de datos clínicos disponibles.

#### ***Perfil lipídico***

El hiperandrogenismo en la mujer no solo se asocia con aumento en el riesgo de enfermedad coronaria, sino con obesidad visceral, resistencia a la insulina, disminución de HDL, elevación de triglicéridos, LDL e inhibidor del activado de plasminógeno tipo 1 (revisado por Wu y von Eckardstein<sup>64</sup>). En mujeres posmenopáusicas los efectos de la terapia con testosterona exógena sobre el perfil de lipoproteínas son descritos en las siguientes secciones.

#### ***Testosterona no-oral***

La evidencia que demuestra la seguridad de la testosterona no-oral sobre el perfil lipídico es débil. Los estudios con parche de testosterona no mostraron cambios de manera consistente en el perfil de lípidos<sup>25, 26, 34, 35</sup>; sin embargo, los estudios fueron diseñados más para probar la eficacia que los efectos secundarios, y los datos sobre perfil lipídico no se mostraron. Para el implante de testosterona y la forma sublingual no ha habido análisis comparativos entre la combinación de testosterona con terapia hormonal y esta última sola<sup>36, 42, 65, 66</sup>.

#### ***Testosterona oral***

Se han realizado meta-análisis que resumen los efectos de la testosterona oral sobre el perfil lipídico, tal como se muestra en las figuras 2 a 4. La evidencia

para la metiltestosterona es buena y demuestra los efectos adversos del tratamiento combinado sobre el colesterol HDL durante todas las fases del estudio (Figura 2). Además, el aumento de colesterol LDL se observó a los 12 y 24 meses de tratamiento (Figura 3). A pesar de estos efectos secundarios, existe evidencia regular para reducción de los niveles de triglicéridos (Figura 4). La disminución en los niveles de triglicéridos fue evidente entre 3 y 12 meses, 12 y 24 meses.

Para el undecanoato de testosterona, el nivel de colesterol HDL fue significativamente más bajo en el grupo de estrógenos y progesterona que en el de estrógenos solos. En contraste, el colesterol LDL fue más alto.

### Cáncer de seno

En estudios experimentales la acción de la testosterona es antiproliferativa y proapoptótica, efecto mediado a través del receptor de andrógenos, a pesar del potencial que tiene la testosterona para ser aromatizada a estrógenos<sup>67</sup>. Los estudios animales sugieren que la testosterona puede servir como un protector natural, endógeno del seno, al limitar los efectos mitogénicos y promotores de cáncer de los estrógenos en el epitelio mamario<sup>67</sup>. Sin embar-

go, en mujeres posmenopáusicas, repletadas de estrógenos y que tienen mayor actividad de aromataasa en el tejido adiposo, niveles elevados de testosterona endógena se han asociado con mayor riesgo de cáncer de seno<sup>67</sup>. La valoración de los efectos de adicionar testosterona a la terapia hormonal sobre el riesgo de cáncer de seno no es conclusiva ya que hay limitaciones metodológicas significativas en el diseño de los estudios<sup>68-70</sup>.

### Enfermedad cardiovascular

Las hormonas sexuales pueden tener influencia sobre una multitud de factores implicados en la patogénesis de la arterioesclerosis y la enfermedad coronaria (revisado por Wu y von Eckardstein<sup>64</sup>). No ha habido estudios sobre los efectos de la adición de testosterona a la terapia hormonal en la enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas. En una encuesta retrospectiva de 20 años realizada a 293 transexuales transformados de femenino a masculino entre 17 y 70 años de edad (edad promedio 34 años), tratados con undecanoato de testosterona (160 mg/d) o testosterona (250 mg cada 2 semanas) por un lapso entre 2 meses y 41 años (exposición total de 2.418 pacientes - año), no hubo exceso de mortalidad o

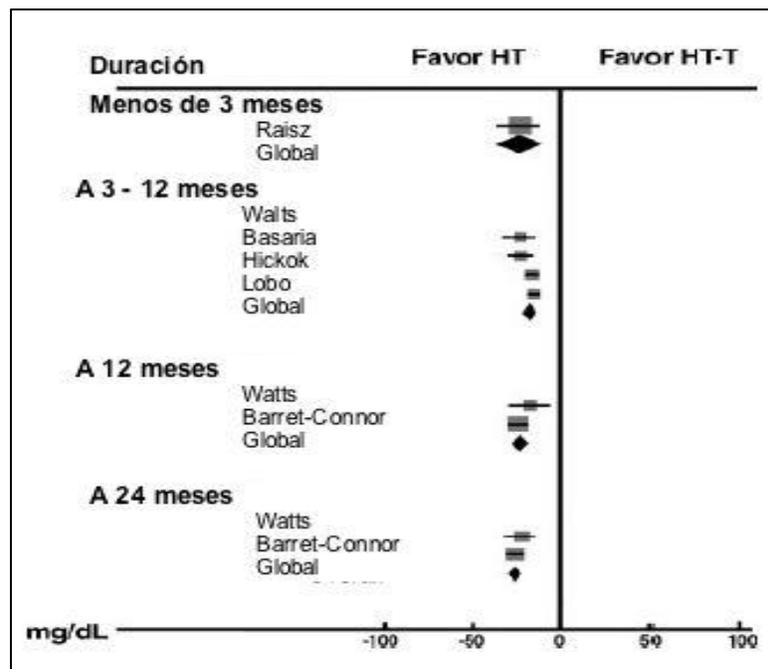
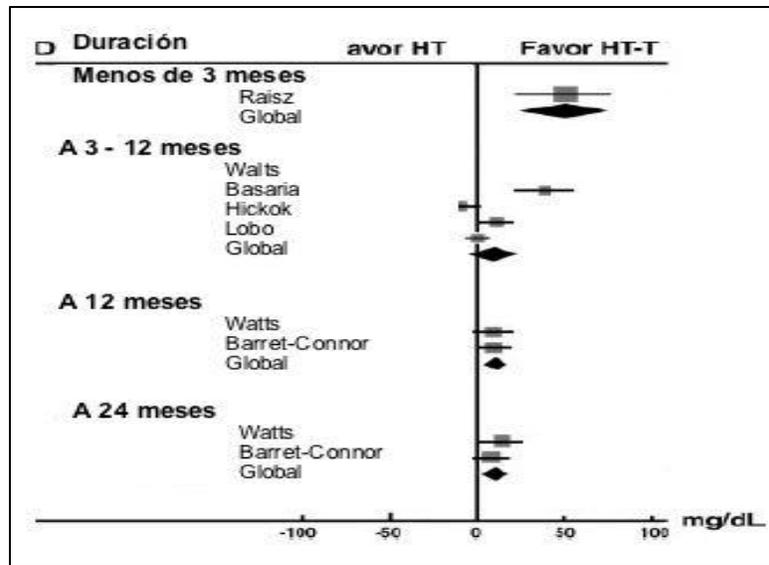
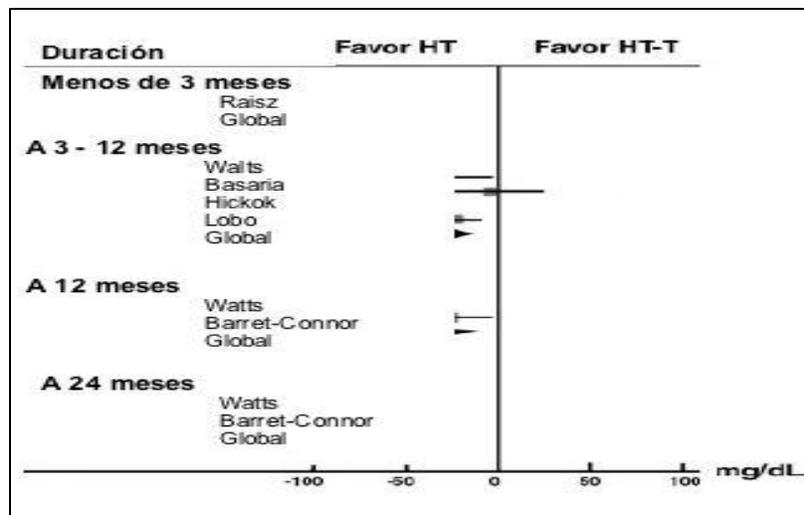


Figura 2. Meta-análisis de colesterol HDL. El tamaño de cada punto está definido por el peso del estudio. Un modelo de efectos aleatorios fue utilizado para combinar los estudios.



**Figura 3.** Meta-análisis de colesterol LDL. El tamaño de cada punto está definido por el peso del estudio. Un modelo de efectos aleatorios fue utilizado para combinar los estudios.



**Figura 4.** Meta-análisis de los niveles de triglicéridos. El tamaño de cada punto está definido por el peso del estudio. Un modelo de efectos aleatorios fue utilizado para combinar los estudios.

morbilidad cardiovascular, comparados con la población general femenina<sup>71</sup>.

#### *Tasa de discontinuación*

Un meta-análisis reciente de 15 estudios aleatorizados y controlados de regular calidad, indicó que no había diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos<sup>47</sup>. La razón de disparidad de Peto para la tasa global de discontinuación, así como la secundaria a eventos adver-

sos fue 1.01 (intervalo de confianza 95%, 0.76 a 1.33) y 1.28 (intervalo de confianza 95%, 0.85 a 1.92), respectivamente<sup>47</sup>. Los análisis de sensibilidad (de acuerdo a estudios muy grandes, duración del seguimiento, diferentes dosis) y análisis de subgrupos (de acuerdo a menopausia natural/quirúrgica, terapia hormonal oral/no – oral, metiltestosterona + testosterona y lo adecuado del control de síntomas) no afectaron los resultados<sup>47</sup>. De acuerdo con este meta-análisis, hay un

soporte regular basado en evidencias de que la testosterona más la terapia hormonal no se asocia con una tasa mayor de discontinuación.

## Conclusiones

Se ha encontrado evidencia entre regular y buena de que el uso de testosterona en combinación con la terapia hormonal se traduce tanto en beneficios como en riesgos. El beneficio es la mejoría en la función sexual en las mujeres posmenopáusicas (buena evidencia) con diferentes regímenes de uso de testosterona. La sensación de bienestar mejora con el parche de testosterona (evidencia regular). La adición de testosterona a la terapia hormonal se asocia con reducción en el colesterol HDL (buena evidencia) y los triglicéridos, particularmente con metiltestosterona (regular evidencia). Dada la evidencia insuficiente, no se ha podido valorar el impacto de la terapia con testosterona en otros desenlaces de salud. Adicionalmente, no se pueden determinar los efectos, de acuerdo al tipo de menopausia (inducida quirúrgicamente o natural) sobre los beneficios y los riesgos de sumar testosterona a la terapia hormonal, ya que los datos que hay son insuficientes. Aunque se ha establecido el beneficio de la terapia con testosterona sobre la función sexual, la duración ideal del tratamiento aún no es clara.

Basados en la evidencia no podemos recomendar en favor o en contra del uso rutinario de testosterona en la mujer posmenopáusica. El uso de la testosterona puede estar justificado en circunstancias clínicas específicas y debe limitarse al uso por corto término, dado que no hay estudios a largo plazo. En esta aplicación se debe hacer seguimiento estrecho de cambios en el colesterol HDL y de aparición de otros efectos secundarios.

## Investigación adicional

Con el ánimo de proveer evidencia concreta respecto al uso de testosterona en mujeres posmenopáusicas, se requiere de investigaciones enfocadas a aspectos de seguridad. Los efectos adversos importantes incluyen efectos a corto plazo, tales como hirsutismo, acné y engrosamiento de la voz y efectos a largo plazo tales como enfermedad cardiovascular, cáncer (seno, endometrio y ovario) y otros. Las poblaciones

estudiadas deben ser más específicas en cuanto al tipo de menopausia y la estratificación, dependiendo de si esta es natural o quirúrgica antes del reclutamiento, es esencial. Además de seguridad, los beneficios potenciales deben ser investigados directamente, incluyendo sensación de bienestar, fatiga de causa inexplicada, salud ósea (DMO y riesgo de fracturas) y cognición.

## Referencias

1. Davis S. Androgen replacement in women: a commentary. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1886-1891.
2. Simpson ER. Role of aromatase in sex steroid action. *J Mol Endocrinol* 2000; 25: 149-156.
3. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002; 77: 660-665.
4. Heinonen PK, Koivula T, Rajaniemi H, Pystynen P. Peripheral and ovarian venous concentrations of steroid and gonadotropin hormones in postmenopausal women with epithelial ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1986; 25: 1-10.
5. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritzer-Silverstein D, von Muhlen D. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 645-651.
6. Hughes CL Jr, Wall LL, Creasman WT. Reproductive hormone levels in gynecologic oncology patients undergoing surgical castration after spontaneous menopause. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 42-45.
7. Judd HL, Lucas WE, Yen SS. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 793-798.
8. Bancroft J, Cawood EH. Androgens and the menopause; a study of 40-60-year-old women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 577-587.
9. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, et al. The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a

- population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3537-3545.
10. Overlie I, Moen MH, Morkrid L, Skjaeraasen JS, Holte A. The endocrine transition around menopause –a five years prospective study with profiles of gonadotropines, estrogens, androgens and SHBG among healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 642-647.
  11. Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, et al. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 1995; 21: 103-113.
  12. Rozenberg S, Bosson D, Peretz A, Caufriez A, Robyn C. Serum levels of gonadotrophins and steroid hormones in the post-menopause and later life. *Maturitas* 1988; 10: 215-224.
  13. Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2832-2838.
  14. Judd HL, Yen SS. Serum androstenedione and testosterone levels during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36: 475-481.
  15. Massafra C, De FC, Agnusdei DP, Gioia D, Bagnoli F. Androgens and osteocalcin during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 971-974.
  16. Mushayandebvu T, Castracane VD, Gimpel T, Adel T, Santoro N. Evidence for diminished midcycle ovarian androgen production in older reproductive aged women. *Fertil Steril* 1996; 65: 721-723.
  17. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005; 142: 855-860.
  18. Davis SR. Androgens and female sexuality. *J Genit Specif Med* 2000; 3: 36-40.
  19. Davis SR. Rationale for treating hypoandrogenism in women. In: Bagatell C, Bremner W, eds. *Androgens in Health and Disease*. Totowa, NJ: Humana Press; 2003: 365-379.
  20. Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56: 361-376.
  21. Wang C, Swerdloff R. Androgen pharmacology and delivery systems. In: Bagatell C, Bremner W, eds. *Androgens in Health and Disease*. Totowa, NJ: Humana Press; 2003: 141-153.
  22. Simerly RB. Distribution and regulation of steroid hormone receptor gene expression in the central nervous system. *Adv Neurol* 1993; 59: 207-226.
  23. Celotti F, Negri-Cesi P, Poletti A. Steroid metabolism in the mammalian brain: 5alpha-reduction and aromatization. *Brain Res Bull* 1997; 44: 365-375.
  24. Maes M, Meltzer HY. The serotonin hypothesis of major depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology. The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press; 1995: 933-944.
  25. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000; 343: 682-688.
  26. Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 944-952.
  27. Montgomery JC, Appleby L, Brincat M, et al. Effect of oestrogen and testosterone implants on psychological disorders in the climacteric. *Lancet* 1987; 1: 297-299.
  28. Sherwin BB, Gelfand MM. Differential symptom response to parenteral estrogen and/or androgen administration in the surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 153-160.
  29. Floter A, Nathorst-Boos J, Carlstrom K, von Schoultz B. Addition of testosterone to estrogen replacement therapy in oophorectomized women: effects on sexuality and well-being. *Climacteric* 2002; 5: 357-365.
  30. Regestein QR, Friebely J, Shifren J, Schiff I. Neuropsychological effects of methyltestosterone in women using menopausal hormone replacement. *J Womens Health Genit Based Med* 2001; 10: 671-676.
  31. Bancroft J. Androgens and sexual function in men and women. In: Bagatell C, Bremner W, eds. *Androgens in Health and Disease*. Totowa, NJ: Humana Press; 2003: 259-290.

32. Cameron DR, Braunstein GD. Androgen replacement therapy in women. *Fertil Steril* 2004; 82: 273-289.
33. Davis S, Davison S, Donath S, Bell R. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA* 2005; 294: 91-96.
34. Braunstein G, Shifren J, Simon J, et al. *Testosterone patches for the treatment of low sexual desire in surgically menopausal women*. Paper presented at the NAMS 2003, 14th Annual Meeting; May 17-21, 2003; Jackson Hole, WY.
35. Davis S, Lucas J, Moufarege A, Braunstein G. *Testosterone patches for treatment of low sexual desire in surgically menopausal women*. Paper presented at: 7th Australian Menopause Society Congress; November 13-15, 2003; Tasmania, Australia.
36. Davis SR, McCloud P, Strauss BJ, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 1995; 21: 227-236.
37. Lobo RA, Rosen RC, Yang HM, Block B, Van Der Hoop RG. Comparative effects of oral esterified estrogens with and without methyltestosterone on endocrine profiles and dimensions of sexual function in postmenopausal women with hypoactive sexual desire. *Fertil Steril* 2003; 79: 1341-1352.
38. Sarrel P, Dobay B, Wiita B. Estrogen and estrogen-androgen replacement in postmenopausal women dissatisfied with estrogen-only therapy. Sexual behavior and neuroendocrine responses. *J Reprod Med* 1998; 43: 847-856.
39. Dobs AS, Nguyen T, Pace C, Roberts CP. Differential effects of oral estrogen versus oral estrogen-androgen replacement therapy on body composition in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1509-1516.
40. Shepanek M. *A study of estrogen androgen replacement therapy (EART) versus estrogen replacement therapy*[dissertation]. Washington, DC: Georgetown University; 1999.
41. Sherwin BB, Gelfand MM, Brender W. Androgen enhances sexual motivation in females: a prospective, crossover study of sex steroid administration in the surgical menopause. *Psychosom Med* 1985; 47: 339-351.
42. Burger H, Hailes J, Nelson J, Menelaus M. Effect of combined implants of oestradiol and testosterone on libido in postmenopausal women. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294: 936-937.
43. Luciano A, Miller B, Sequenzia L, et al. *The effect of sublingual micronized estradiol, progesterone and testosterone on menopausal symptoms and sexual health*. Paper presented at: the 9th International Menopause Society World Congress on the Menopause; October 17-20, 1999; Yokohama, Japan.
44. Penotti M, Sironi L, Cannata L, et al. Effects of androgen supplementation of hormone replacement therapy on the vascular reactivity of cerebral arteries. *Fertil Steril* 2001; 76: 235-240.
45. Barrett-Connor E, Young R, Notelovitz M, et al. A two-year, double-blind comparison of estrogen-androgen and conjugated estrogens in surgically menopausal women. Effects on bone mineral density, symptoms and lipid profiles. *J Reprod Med* 1999; 44: 1012-1020.
46. Dow MG, Hart DM, Forrest CA. Hormonal treatments of sexual unresponsiveness in postmenopausal women: a comparative study. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 361-366.
47. Somboonporn W, Davis S, Seif M, Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; issue 4. Article No: CD004509.
48. Kenny AM, Raisz LG. Androgens and bone. In: Bagatell C, Bremner W, eds. *Androgens in Health and Disease*. Totowa, NJ: Humana Press; 2003: 221-232.
49. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, et al. Androgens and bone. *Endocr Rev* 2004; 25: 389-425.
50. Garnett T, Studd J, Watson N, Savvas M, Leather A. The effects of plasma estradiol levels on increases in vertebral and femoral bone density following therapy with estradiol and estradiol with testosterone implants. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 968-972.
51. Watts NB, Notelovitz M, Timmons MC, et al. Comparison of oral estrogens and estrogens plus androgen on bone mineral density, menopausal symptoms, and lipid-lipoprotein profiles in surgical menopause. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 529-537.
52. Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for

- venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 680-690.
53. Raisz LG, Wiita B, Artis A, et al. Comparison of the effects of estrogen alone and estrogen plus androgen on biochemical markers of bone formation and resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 37-43.
  54. Davis SR, Walker KZ, Strauss BJ. Effects of estradiol with and without testosterone on body composition and relationships with lipids in postmenopausal women. *Menopause* 2000; 7: 395-401.
  55. Bates KA, Harvey AR, Carruthers M, Martins RN. Androgens, andropause and neurodegeneration: exploring the link between steroidogenesis, androgens and Alzheimer's disease. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 281-292.
  56. Rupprecht R, di Michele F, Hermann B, et al. Neuroactive steroids: molecular mechanisms of action and implications for neuropsychopharmacology. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 37: 59-67.
  57. Wisniewski AB, Nguyen TT, Dobs AS. Evaluation of high-dose estrogen and high-dose estrogen plus methyltestosterone treatment on cognitive task performance in postmenopausal women. *Horm Res* 2002; 58: 150-155.
  58. Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1988; 13: 345-357.
  59. Hickok LR, Toomey C, Speroff L. A comparison of esterified estrogens with and without methyltestosterone: effects on endometrial histology and serum lipoproteins in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 919-924.
  60. Simon J, Klaiber E, Wiita B, Bowen A, Yang HM. Differential effects of estrogen-androgen and estrogen-only therapy on vasomotor symptoms, gonadotropin secretion, and endogenous androgen bioavailability in postmenopausal women. *Menopause* 1999; 6: 138-146.
  61. Sherwin BB, Gelfand MM. Effects of parenteral administration of estrogen and androgen on plasma hormone levels and hot flushes in the surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 552-557.
  62. Christiansen K. Behavioural effects of androgen in men and women. *J Endocrinol* 2001; 170: 39-48.
  63. Sherwin BB, Gelfand MM. Sex steroids and affect in the surgical menopause: a double-blind, cross-over study. *Psychoneuroendocrinology* 1985; 10: 325-335.
  64. Wu FCW, von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. In: Bagatell C, Bremner W, eds. *Androgens in Health and Disease*. Totowa, NJ: Humana Press; 2003: 191-220.
  65. Farish E, Fletcher C, Hart D, et al. The effects of hormone implants on serum lipoproteins and steroid hormones in bilaterally oophorectomised women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984; 106: 116-120.
  66. Luciano A, Miller B, Sequenzia L, et al. *The effect of sublingual micronized estradiol, progesterone and testosterone on serum lipids and apolipoproteins*. Paper presented at: the 9th Annual Meeting of the North American Menopause Society; September 17-19, 1998; Toronto, Canada.
  67. Somboonporn W, Davis SR. Postmenopausal testosterone therapy and breast cancer risk. *Maturitas* 2004; 49: 267-275.
  68. Brinton LA, Hoover R, Fraumeni JF. Jr. Menopausal oestrogens and breast cancer risk: an expanded case-control study. *Br J Cancer* 1986; 54: 825-832.
  69. Ewertz M. Influence of non-contraceptive exogenous and endogenous sex hormones on breast cancer risk in Denmark. *Int J Cancer* 1988; 42: 832-838.
  70. Dimitrakakis C, Jones R, Liu A, Bondy C. *Breast cancer incidence in Australian women using testosterone in addition to estrogen replacement*. Proceedings of the 85th Annual Meeting of the Endocrine Society. Philadelphia: The Endocrine Society Press; 2003.
  71. van Kesteren PJ, Asscheman H, Megens JA, Gooren LJ. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 337-342.
  72. Canadian Task Force for Periodic Health Care. *Evidence-based clinical prevention*. Available at: <http://www.ctfphc.org>. Accessed June 27, 2005.

## Isoflavonas y densidad mineral ósea

SERGIO AUGUSTO ALVERNIA GONZÁLEZ\*

Existen en la literatura varios estudios clínicos que valoran el efecto neto de los fitoestrógenos, especialmente las isoflavonas, sobre la densidad mineral ósea. Para efectos de medicina basada en la evidencia sólo se analizarán los ensayos comparativos aleatorizados (ECAs), para poder dar una conclusión objetiva sobre la acción de las isoflavonas sobre el hueso.

Los primeros estudios que justifican un efecto benéfico de los fitoestrógenos sobre la densidad mineral ósea, se realizaron con la isoflavona sintética: Ipriflavona. Agnusdei y cols. encontraron que la administración de ipriflavona 600 mg/día previene la pérdida ósea a nivel del radio distal en mujeres posmenopáusicas osteoporóticas, y demuestran que esta isoflavona sintética inhibe el reclutamiento osteoclástico<sup>1, 2</sup>. Gambacciani y cols. realizaron un estudio en 80 mujeres posmenopáusicas, y demostraron que la administración de ipriflavona 600 mg/día previene la pérdida mineral ósea que sigue a la menopausia, al igual que la combinación de ipriflavona 400 mg/día más estrógenos conjugados equinos 0.3 mg/día<sup>3</sup>. Se ha demostrado que esta isoflavona inhibe la resorción ósea, aumenta la retención de calcio en el hueso, y potencia la acción de los estrógenos sobre el hueso<sup>2</sup>; sin embargo, Alexanderson y cols., en el 2001, en un estudio multicéntrico, prospectivo, comparativo, aleatorizado, placebo controlado, con una duración de tres años, demostraron que no es mejor que el placebo en la prevención de la pérdida mineral ósea posmenopáusica, y reportan algunos episodios de linfocitopenia relacionados con su uso<sup>4</sup>.

Con respecto a las isoflavonas, existen en la literatura múltiples estudios relacionados con la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas;

llama la atención la heterogeneidad de los estudios, en cuanto a diseño, dosis utilizadas, y duración del tratamiento; sin embargo, la mayoría demuestran un aumento significativo de los parámetros de densidad mineral ósea tanto a nivel lumbar como femoral. Potter y cols. demuestran que la administración de isoflavonas en una dosis de 90 mg/día, a partir de una dieta rica en proteína de soya (40g/día) durante seis meses, resulta en un incremento significativo de la densidad mineral ósea comparado con placebo (caseína); además hacen énfasis en que una dosis de 54 mg/día no fue efectiva, y por lo tanto el efecto neto de las isoflavonas de soya sobre la densidad mineral ósea lumbar es dependiente de la dosis<sup>5</sup>. Alekel y cols. encontraron que el uso de un suplemento de 80 mg/día de isoflavonas después de seis meses, aumenta de manera significativa la densidad mineral ósea lumbar, cuando se compara con una dosis de 4.4 mg/día y suero de leche 40 g/día<sup>6</sup>. Gallagher y cols. encontraron que la administración de isoflavonas 96 mg/día y 52 mg/día, a partir de una dieta rica en proteína de Soya, durante nueve meses, no se traduce en cambios significativos de la densidad mineral ósea lumbar y femoral, comparado con placebo<sup>7</sup>.

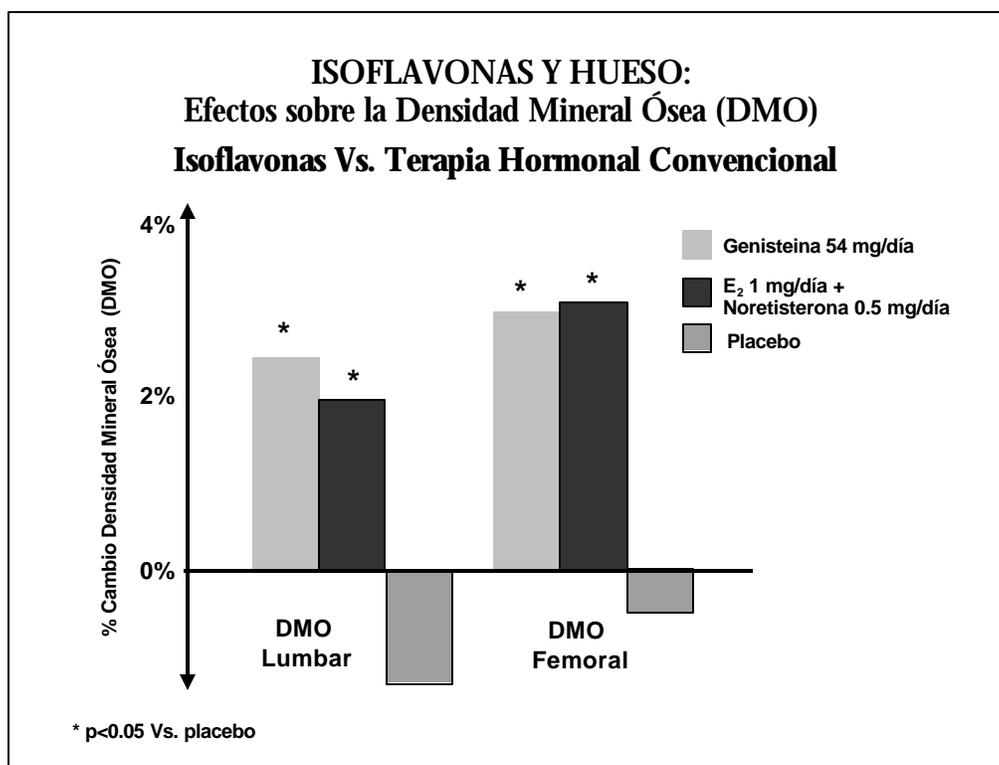
Clifton-Bligh y cols. diseñan un estudio con diferentes dosis de isoflavonas de derivadas del trébol rojo (*red clover*), encontrando que una dosis de 85.5 mg/día durante seis meses, se asoció a un aumento significativo de la densidad mineral ósea en cúbito y radio comparado con placebo, y que además una dosis de 57 mg/día resultó en una disminución significativa de la densidad mineral ósea, haciendo énfasis nuevamente en los diferentes efectos de acuerdo a las dosis de Isoflavonas utilizadas<sup>8</sup>. Vitolins y cols. encontraron que diferentes esquemas dietarios a

\* Médico Ginecólogo-Obstetra, Universidad del Rosario, Endocrinología, FUCS – Hospital de San José. Especialista en menopausia, Instituto Palacios – España.  
Recibido: 8 de julio de 2006. Aceptado: 30 de agosto de 2006.

partir de proteína de Soya, equivalentes a unas dosis de Isoflavonas de 48 mg/día, 42 mg/día, y 5 mg/día, durante 24 meses, no se asocian a cambios significativos en la densidad mineral ósea<sup>9</sup>. Chen y cols. encontraron en mujeres chinas posmenopáusicas, que las isoflavonas de soya en una dosis de 80 mg/día durante 12 meses, tienen un efecto leve pero significativo en el mantenimiento de la densidad mineral ósea de la cadera, especialmente en mujeres que ingresaron al estudio con una densidad mineral ósea baja; por otro lado, una dosis de 40 mg/día no se asoció a cambios significativos de la densidad mineral ósea, lo cual ratifica el uso de dosis de isoflavonas de soya que oscilan entre 80 y 90 mg/día, para lograr incrementos significativos cuando se compara con placebo<sup>10</sup>. Con respecto a estudios que evalúen el uso de isoflavonas de soya frente a terapia hormonal convencional, Morabito y cols. en el 2002, publican los resultados de un ECA, que compara el uso de genisteina 54 mg/día, estradiol 1 mg/día + noretisterona 0.5 mg/día y

placebo, durante 12 meses, encontrando un aumento significativo de la densidad mineral ósea lumbar y femoral, equiparable entre el grupo de isoflavonas y el grupo de terapia hormonal, cuando se les compara con placebo<sup>11</sup>; es bien conocido el efecto benéfico de la terapia hormonal convencional sobre la osteoporosis posmenopáusica, y la prevención del riesgo de fractura (Figura 1).

Es importante anotar que el efecto de aumento en la densidad mineral ósea observado en la mayoría de los estudios, ha sido significativo solamente cuando se compara con placebo, y dado que las mujeres posmenopáusicas que reciben placebo pierden masa ósea de forma acelerada (especialmente en la posmenopausia temprana), el efecto neto de las isoflavonas es la prevención de la pérdida mineral ósea que ocurre en la posmenopausia, más que un incremento de la masa ósea, ya que la significancia estadística se alcanza sólo al analizar las diferencias encontradas con respecto a la pérdida mineral ósea asociada al placebo (Tabla 1).



**Figura 1.** Comparación de los efectos de la administración de Genisteina 54 mg/día Vs. Terapia Hormonal Convencional, sobre la Densidad Mineral Ósea lumbar y Femoral. Modificado de Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, y cols. J Bone Miner Res 2002; 17: 1904-1912<sup>11</sup>.

**Tabla 1.** Ensayos Comparativos Aleatorizados (ECAs) sobre Isoflavonas y Densidad Mineral Ósea.

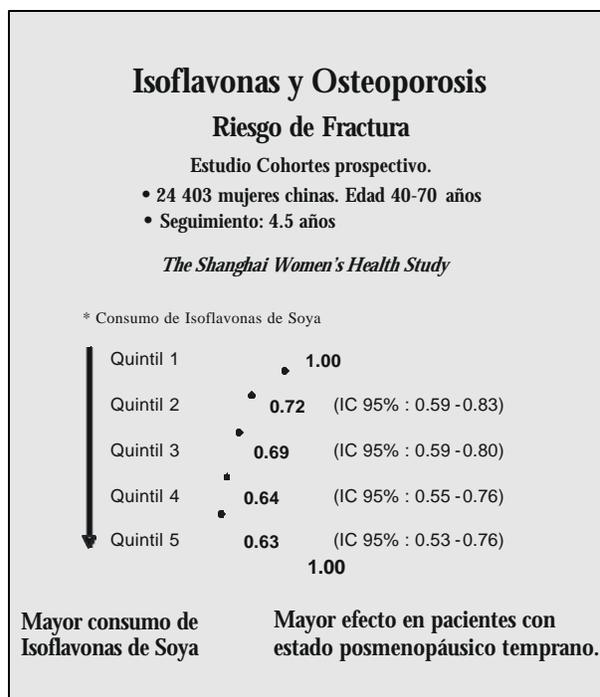
Referencia	Duración	Dosis	Resultados	
Potter, 1998 <sup>(5)</sup> Posmenopausia Promedio: 60.8 a n = 66 Todas suplemento de calcio	6 Meses	•Isoflavonas 90 mg/día 56 mg/día Caseína	DMO lumbar  ↑ 2.2% (p<0.05) ↓ 0.2% ↓ 0.2%	
Alekel, 2000 <sup>(6)</sup> Posmenopausia Promedio: 50.6 a n = 69 Todas suplemento de calcio	6 Meses	•Isoflavonas 80 mg/día 4.4 mg/día  •Suero de la leche 40gr/día	DMO lumbar  ↑ 5.6% (p<0.02) ↓ 0.7%  ↓ 0.7%	
Gallagher, 2001 <sup>(7)</sup> Posmenopausia Promedio: 55 a n = 65 Sin calcio	9 Meses	•Isoflavonas 96 mg/día 52 mg/día •Placebo	DMO lumbar y femoral  No cambios significativos	
Clifton-Bligh, 2001 <sup>(8)</sup> Posmenopausia Promedio: 56.7 a n = 45	6 Meses	•Isoflavonas 85.5 mg/día 57 mg/día 28.5 mg/día	DMO cúbito y radio ↑ 3.0% (p<0.02) ↓ 4.1% (p<0.02) No significativo	
Morabito, 2002 <sup>(11)</sup> Posmenopausia n = 69	12 Meses	•Genisteina 54 mg/día E2 1 mg/día+ Noretisterona 0.5 mg/día Placebo	DMO lumbar ↑ 3.0% (p<0.05)  ↑ 2.4% (p<0.05) ↓ 1.6%	DMO fémur ↑ 3.6% (p<0.05)  ↑ 3.8% (p<0.05) ↓ 0.65%
Vitolins, 2002 <sup>(9)</sup> Postmenopausia Promedio: 55 a n = 172	24 Meses	•Isoflavonas 48 mg/día 42 mg/día 5 mg/día	DMO lumbar y femoral  No cambios significativos	
Chen, 2003 <sup>(10)</sup> Posmenopausia Edad: 48-62 a n = 203 Suplemento de calcio y Vit. D	12 Meses	•Isoflavonas 80 mg/día 40 mg/día •Placebo	DMO fémur ↑ 0.97% (p<0.01) ↓ 0.77% ↑ 0.21% Mayor efecto en pacientes con DMO basal baja	

## Isoflavonas y riesgo de fractura

No existen en la literatura ECAs que evalúen uso de isoflavonas sobre el riesgo de fractura; sólo se ha publicado un estudio observacional cohortes prospectivo realizado en mujeres chinas (The Shanghai Women's Health Study), que tiene gran valor debido a la gran muestra de pacientes estudiadas. En dicho estudio, publicado por Zhang y cols., en el 2005, se estudiaron 24.403 mujeres entre 40 y 70 años, sin antecedentes de fractura o cáncer, con respecto al consumo de soya durante un tiempo promedio de 4.5 años; se agruparon los diferentes consumos de soya en quintiles, encontrando que a medida que se incrementa el consumo, disminuye de manera significativa el riesgo de fractura. Esta relación inversa fue más evidente en mujeres en estado posmenopáusico temprano (0.52 IC 95%: 0.38-0.70), comparado con mujeres en estado posmenopáusico tardío (0.71 IC 95%: 0.56-0.89), y hacen énfasis en que estos resultados fueron similares cuando se analizó el consumo de isoflavonas<sup>12</sup> (Figura 2).

## Conclusiones

A pesar de la marcada heterogeneidad de los estudios que evalúan el uso de isoflavonas y las modificaciones en la densidad mineral ósea (DMO), estos compuestos (especialmente genisteína), se constituyen como una terapia prometedora para la prevención de la pérdida mineral ósea en la mujer posmenopáusica. Es importante aclarar que cuando una mujer presenta el estado de deficiencia estrogénica característico de la menopausia, empieza a perder masa ósea a una tasa de 5% por año, lo cual condiciona que en los primeros cinco años de posmenopausia puede perder hasta el 25% de su masa ósea; por lo tanto se puede concluir que estos compuestos previenen la pérdida mineral ósea característica de los años que siguen a la menopausia, lo cual no hace referencia a que sean un tratamiento efectivo para la osteoporosis posmenopáusica ya establecida, ni que sean una manejo eficaz para la prevención del riesgo de fractura; sobre estos dos últimos parámetros no existe aún una evidencia contundente al respecto. Además es importante concluir que el efecto benéfico de estos compuestos sobre el metabolismo óseo, es más evidente cuando se inician en la posmenopausia



**Figura 2.** Isoflavonas de Soya y Riesgo de Fractura. *The Shanghai Women's Health Study*. Modificado de Zhang X, Shu XO, Li H, y cols. Arch Intern Med. 2005 Sep 12; 165(16): 1890-1895.<sup>12</sup>

temprana, lo cual es congruente con el efecto preventivo sobre la pérdida mineral ósea posmenopáusica, y que la dosis terapéutica efectiva de isoflavonas de soya –al menos desde el punto de vista de incremento de la densidad mineral ósea– se sitúa entre 80 y 90 mg/día.

## Referencias

1. Agnusdei D, Adami S, Cervetti R. Effects of ipriflavone on bone mass and calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Bone Miner* 1992; 19: S43-S48.
2. Agnusdei D, Gennari C, Bufalino L, et al. Prevention of early postmenopausal bone loss using low doses of conjugated estrogen and non-hormonal, bone active drug ipriflavone. *Osteoporos Int* 1995; 5: 462-466.
3. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, Piaggese L, Genazzani AR. Effects of combined low dose of the isoflavone derivative ipriflavone and estrogen replacement on bone mineral density and metabolism in postmenopausal women. *Maturitas* 1997; 28(1): 75-81.

4. Alexanderson P, Toussaunt A, Christiansen C, et al. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1484-1488.
5. Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW Jr. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(suppl): 1375S-1379S.
6. Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 844-852.
7. Gallagher JC, Rafferty K, Haynatzka V, Wilson M. The effects of soy protein on bone metabolism. *J Nutr* 2000; 130: 667S(abstr.).
8. Clifton-Bligh PB, Baber RJ, Fulcher GR, Nery M-L, Moreton T. The effect of isoflavones extract from red clover (Rimostil) on lipid and bone metabolism. *Menopause* 2001; 8: 259-265.
9. Vitolins M, Anthony M, Lenschik L, Bland DR, Burke GL. Does soy protein and its isoflavones prevent bone loss in peri and postmenopausal women? \_Results of a two year randomized clinical trial. *J Nutr* 2002; 132: 582S(abstr.).
10. Chen YM, Ho SC, Lam SSH, Ho SCH, Woo JLF. Soy Isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: A double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10): 4740-4747.
11. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, et al. Effects of genistein and hormone replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo controlled study. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1904-1912.
12. Zhang X, Shu XO, Li H, Yang G, Li Q, Gao YT, Zheng W. Prospective cohort study of soy consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2005; 165(16): 1890-1895.

## Efecto de los Estrógenos Equinos Conjugados (EEC) sobre el cáncer de mama y el tamizaje de la mamografía en mujeres posmenopáusicas con histerectomía

MARCIA L. STEFANICK, GARNET L. ANDERSON, KAREN L. MARGOLIS, SUSAN L. HENDRIX, REBECCA J. RODABOUGH, ELECTRA D. PASKETT, DOROTHY S. LANE, F. ALLAN HUBBELL, ANNLOUISE R. ASSAF, GLORIA E. SARTO, ROBERT S. SCHENKEN, SHAGUFTA YASMEEN, LAWRENCE LESSIN, ROWAN T. CHLEBOWSKI

En el estudio Women's Health Initiative (WHI), un estudio aleatorizado de estrógenos más progesterona (EP) en mujeres posmenopáusicas, los estrógenos equinos conjugados (EEC) combinados con acetato de medroxiprogesterona (AMP) producen más riesgos para la salud que beneficios<sup>1</sup>, incluyendo una mayor incidencia de cáncer invasivo, que se diagnosticaron en un estado más avanzado, y una proporción sustancialmente mayor de mamografías anormales comparadas con el placebo<sup>2</sup>. El estudio paralelo del WHI con estrógenos solos, en el que fueron aleatorizadas mujeres con histerectomía previa a EEC solos o a placebo, se suspendió más temprano por un aumento de la incidencia de ACV y no-reducción del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC)<sup>3</sup>. En contraste con una evidencia epidemiológica de la asociación de estrógenos exógenos que aumentan la incidencia de cáncer de mama<sup>4-9</sup>, un análisis preliminar encontró menos cánceres de mama en las mujeres del grupo de EEC, llevando a un análisis detallado y actualizado de la incidencia de cáncer de mama y reportes de mamografía. Los resultados del estudio completo reportados aquí incluyen todos los eventos ocurridos antes de la suspensión de la intervención y abriéndolo.

La mejor explicación biológica para la posible disminución de la incidencia de cáncer de mama con EEC es considerada y examinada en un análisis exploratorio, incluyendo interacciones

de asignación y tratamiento con factores de riesgo de base.

### Métodos

El estudio de estrógenos solos del WHI reclutó 10.739 pacientes posmenopáusicas con histerectomía previa desde 1993 hasta 2006 en 40 centros clínicos de los EUA. Diez mujeres fueron reclutadas primariamente por correos masivos y fueron elegibles si estaban entre 50 y 79 años al ingreso al estudio, eran posmenopáusicas y residían preferencialmente en la misma área por tres años. Se hizo un esfuerzo especial de reclutar mujeres de las minorías en un intento de estudiar los efectos de la terapia hormonal en una cohorte que refleje la diversidad étnica racial de mujeres posmenopáusicas entre 50 y 79 años en una población estadounidense.

Mujeres individuales se clasificaron ellas mismas con relación a la etnicidad-raza. El protocolo y los formatos de consentimiento fueron revisados y aprobados por el comité institucional de revisión en cada centro participante. Cada mujer dio por escrito el consentimiento informado. Las exclusiones del estudio incluyeron incidencia anterior de cáncer de mama y condiciones médicas que pudieran resultar en muerte en un período de tres años. El uso de hormonas menopáusicas al tamizaje requiere un período de lavado de tres meses antes del reclutamiento. Todas las mujeres

\* For the WHI Investigators, JAMA, April 12, 2006—Vol. 295, No. 14 1657  
Traducido del inglés: Gustavo Gomez T. MD

tenían una mamografía al ingreso y un examen clínico de la mama; hallazgos sospechosos requirieron aclararlos antes de entrar en el estudio. El riesgo de cáncer de mama fue medido por entrevistas y cuestionarios estandarizados. Ya se han publicado las definiciones de características demográficas y salud general y reproductiva, médica e historia familiar, incluyendo uso de hormonas<sup>10</sup>. La preservación de los ovarios se definió como ooforectomía bilateral no auto-reportado.

Las mujeres fueron asignadas aleatoriamente a 0.625 mg de EEC (Premarin, Wyeth, Collegeville, Pa) o a un placebo de apariencia idéntica. La randomización fue llevada a cabo usando una base de datos distribuida por la coordinación de los centros clínicos del WHI; las botellas de las píldoras del estudio tenían un código de barras único y una selección basada en el computador para asegurar entregarlas en doble ciego.

La medicación del estudio fue discontinuada por el desarrollo de cáncer de mama, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar, melanoma maligno, niveles de triglicéridos altos, mayores de 1000 mg/dl (11.3 nmol/L, o uso de tamoxifene, raloxifene, u otro estrógeno diferente al del estudio, progesterina o andrógeno).

### **Procedimiento de seguimiento**

Las participantes fueron contactadas cinco semanas después de entrar al estudio para determinar síntomas y promover adherencia, con un intervalo de seis meses para determinar resultados clínicos, y anualmente para visitas clínicas. La medicación del estudio fue suspendida hasta completarse el tamizaje de la mamografía anual requerida y el examen de los senos. Los resultados iniciales fueron certificados por cuestionarios auto-administrados. Los resultados de cáncer de mama fueron confirmados por un médico local revisor de historias clínicas y por reporte de patología. Los casos fueron adjudicados al centro clínico coordinador usando el sistema de códigos de Sobrevivencia, Epidemiología, y Resultados Finales<sup>11</sup>. Los cánceres de mama o tales incluyen el primero de cáncer de mama invasivo o in situ.

Los reportes mamográficos fueron obtenidos y revisados localmente en los centros clínicos y codificados por recomendación del radiólogo (negativo, hallazgos benignos negativos, sugerencia

de seguimiento a corto plazo, sospechoso de anormalidad, y altamente sugestivo de malignidad).

Las mamografías con sugerencia de seguimiento a corto plazo y con sospecha o altamente sugestivas se consideraron anormales; en las últimas dos categorías aclara el diagnóstico antes de iniciar la medicación del estudio. Las decisiones médicas acerca del manejo de los hallazgos en la mama fueron dirigidas primariamente por los médicos de la comunidad

### **Terminación del estudio**

El tamaño de la muestra se basó en los efectos hipotéticos de los estrógenos en la ECC después de un seguimiento propuesto de nueve años. Para propósitos de monitoreo, se definió un índice global de riesgos y beneficios como el tiempo del primer evento entre ECC, cáncer invasivo de mama, ACV, cáncer colorectal, embolismo pulmonar, fractura de cadera y muerte por otras causas. El National Institute of Health suspendió el estudio prematuramente antes de lo planeado por un aumento del riesgo de ACV en mujeres sanas que era inaceptable en la ausencia de una reducción del riesgo de ECC.

En ese momento, 218 cánceres invasivos de mama fueron descritos y los cánceres de mama in situ no habían sido cuantificados<sup>3</sup>. El estudio actual provee el análisis de 237 cánceres invasivos y 55 in situ centralmente adjudicados como cánceres de mama diagnosticados en febrero 29 de 2004, el día en que a las participantes les fue pedido que suspendieran la toma de las píldoras, lo que resultó en un promedio de seguimiento de 7.1 (1.6) años.

### **Análisis estadístico**

Los resultados primarios fueron medidos por el método de tiempo del evento y se basaron en el principio de intención de tratar. Los riesgos de peligro (RRs) se basaron en el análisis estratificado de peligro proporcional de Cox por edad y estado de randomización en el estudio Dietary Modification del WHI. Intervalos nominales de confianza (ICs) del 95% se usaron para inferencias relacionadas con el cáncer de mama cuando estas fueron similares a los ICs que reconoce el monitoreo secuencial de los días próximos a la

fecha de suspensión a la terminación planeada del mismo.

En un análisis exploratorio, se midieron efectos en subgrupos como interacciones entre la asignación de aleatorización y las características basales seleccionadas en los modelos de peligro proporcionales de Cox que incluían ambos factores como efectos principales. Los valores de *P* para interacción se computaron del test de relaciones usando una variable continua para las características basales, cuando era posible. Se presentaron valores nominales de *P*, reflejando significancia estadística sin ajuste para comparaciones múltiples.

Debido a que se probaron 20 características basales, por azar podría esperarse de producir un Test de interacción positiva significativa al nivel de 0.05 de significancia y dos en el nivel 0.10. Las mujeres con valores perdidos para un factor dado fueron omitidas solo para el análisis requerido para esa variable.

Los RRs por tiempo desde la randomización se calcularon del modelo de riesgos proporcionales de Cox y los test para tendencia en el tiempo se obtuvieron incorporando un término de interacción lineal de tiempo. Las gráficas de Kaplan /Meier describen las tasas de cáncer de mama en el tiempo. La medición del efecto potencial del análisis de adherencia y la adherencia-ajustada fue hecha por censo del seguimiento para una mujer seis meses después de que ella no era adherente (definida como consumiendo menos del 80% de las píldoras del estudio, o el comienzo de terapia hormonal diferente al del estudio durante el intervalo más reciente del estudio). La comparación de las características seleccionadas del tumor de cáncer de mama se basó en  $\chi^2$ , Fisher exacto, o *t* test. El análisis estadístico fue realizado usando el software de SAS, versión 9.1.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

## Resultados

### *Características de la población del estudio*

Todas las mujeres tenían histerectomía previa y 41% tenían ooforectomía bilateral. La ooforectomía previa fue menos común en el grupo de EEC.

Las mujeres con ooforectomía bilateral difirieron de ovarios conservados pero no hubo diferencias sustanciales por la asignación de tratamiento.

El riesgo basal de cáncer de mama fue comparable en ambos grupos. Las participantes estuvieron a moderado riesgo por su edad<sup>12</sup>, con un promedio (DS) de cinco años de estimado de riesgo de Gail<sup>13</sup> de 16% (1.0%) (Media 1.4% [rango intercuartil, 1.03%- 1.88%]). Una leve menor proporción de mujeres en el grupo de EEC reportaron biopsias benignas de mama anteriores (19.3% vs. 21.7%; *p* = 0.004).

Cincuenta y dos por ciento de todas las participantes nunca habían tomado terapia hormonal antes de entrar al estudio, menos del 5% habían estado tomando estrógenos combinados con una progestina, y el resto habían tomado estrógenos solos. Las mujeres sin uso previo de hormonas difirieron de aquellas con uso previo en la mayoría de las variables pero no hubo diferencias sustanciales por la asignación de tratamiento

Solamente el 5.2% de las participantes se salieron o se perdieron del seguimiento y estas pérdidas fueron similares entre el grupo de EEC y el grupo placebo<sup>3</sup>.

A la terminación del estudio, 54% de las participantes no eran adherentes a la medicación del estudio. Las tasas de discontinuación de las pastas no difieren significativamente por la asignación a la randomización. Aunque las mujeres dieron muchas razones para la suspensión de la medicación del estudio, la distribución de razones fue similar entre ambos grupos. La diferencia más grande en razones para suspenderla fue en los síntomas reportados que están comúnmente asociados con la menopausia o iniciación de hormonas menopáusicas (24.5% para EEC frente a 19.8% para placebo) con la mayoría de las diferencias atribuidas a los síntomas mamarios (5.8% frente a 1.6%).

El uso de medicamentos diferentes a los del estudio fue reportado en un 8.4% de los participantes asignados a placebo y un 5.3% de los participantes asignados a EEC.

### Resultados clínicos

En análisis de intención de tratar de todos los eventos (*n* 237) qué ocurre antes de la terminación de la intervención, se observaron reducciones para el cáncer de mama invasivo (RR, 0.80; IC 95%, 0.62 = 1.04; *p* = 0.09) y para cáncer de

mama total (RR, 1.82; IC 95%, 0.65 = 1.04; p = 0.10) en mujeres randomizadas a EEC solos, mientras que no se encontró efecto en la enfermedad in situ (Figura 1). Estos resultados no se alteraron al ajustarlos por pequeñas diferencias en el número de familiares en primer grado con cáncer de mama o historia de enfermedad benigna de mama.

No hubo evidencia de tendencia de RR de cáncer invasivo de mama en el tiempo (p = 0.29).

En análisis adicionales, menos cánceres de mama con enfermedad localizada se diagnosticaron en el grupo de EEC que en el grupo de placebo (RR, 0.69; IC, 0.51 = 0.95), mientras la incidencia de cánceres en estados más avanzados fue comparable en los dos grupos. Una reducción similar se encontró para carcinomas ductales (RR, 0.71; IC 95%, 0.523-0.99) pero no para enfermedad lobular. La interacción entre la asignación a tratamiento y la histología (ductal frente a lobular) alcanza significancia (p = 0.054), mientras no hubo interacción significativa entre la asignación y el estadio localizado frente al regional, p= 0.09) o grado de tumor (bien frente a moderado, frente a pobremente diferenciado anaplásico, p = 0.74).

En el análisis ajustado de adherencia que se censó a los seis meses de tratamiento después de que la mujer fue no adherente (Figura 2), una reducción mayor y significativa en la incidencia de cáncer invasivo de mama se observó en el grupo de

EEC comparado con el grupo placebo (RR, 0.67; IC 95%, 0.47-0.97; p = 0.03).

Interacciones significantes se vieron entre asignación al tratamiento y estimado de riesgo de cáncer a cinco años (p=0.01), historia de enfermedad benigna de mama (p=0.005) y número de familiares de primer grado con cáncer de mama (p=0.01). Hubo un aparente efecto protector de los EEC sobre la incidencia observada de cáncer de mama observada en las categorías asociadas, con el menor riesgo en las tres circunstancias descritas. No se vio interacción con el estado de ooforectomía, índice de masa corporal (calculado como peso en Kg. dividido por la estatura en metros al cuadrado), edad al tamizaje, menarca, primer parto o menopausia, antecedentes de anticonceptivos orales, o uso de drogas antiinflamatorias no esteroideas. No se observó interacción significativa de EEC con uso previo de estrógenos; sin embargo, aunque los datos fueron pocos, la interacción de EEC con uso previo de E-P combinados fue nominalmente significativa (p=0.03). Los resultados específicos por estrato sugirieron la posibilidad de que un efecto de los EEC se concentrara en mujeres sin exposición previa a hormonas de cualquier tipo (Figura 3). No se vieron interacciones con la duración o novedad de uso de terapia hormonal previa de cualquier tipo. Un análisis, examinando los RRs por tiempo desde la aleatorización, no reveló tendencias significantes en general o por el uso previo de hormonas.

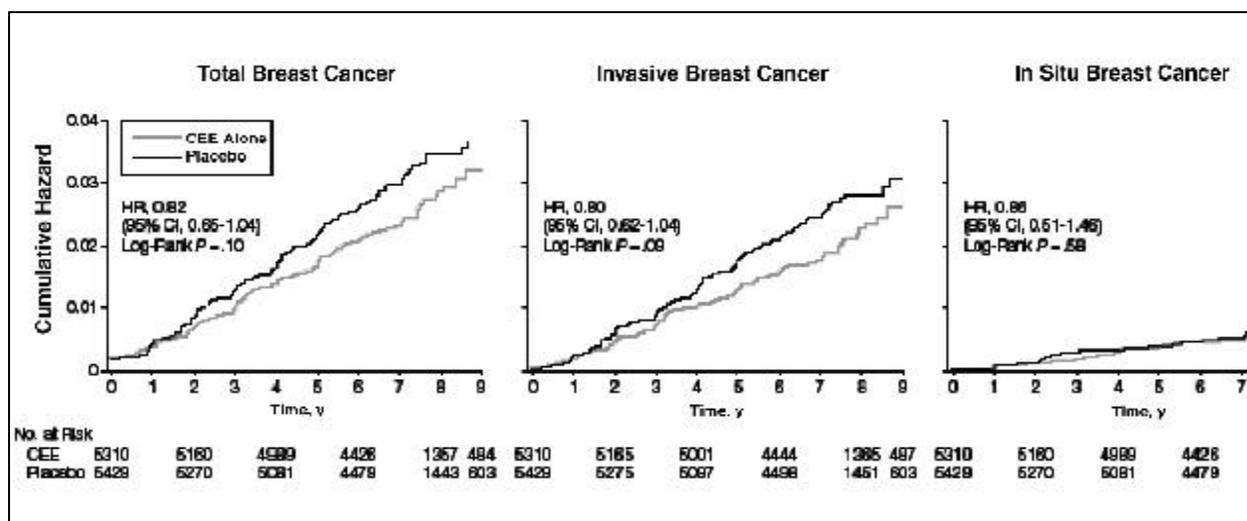
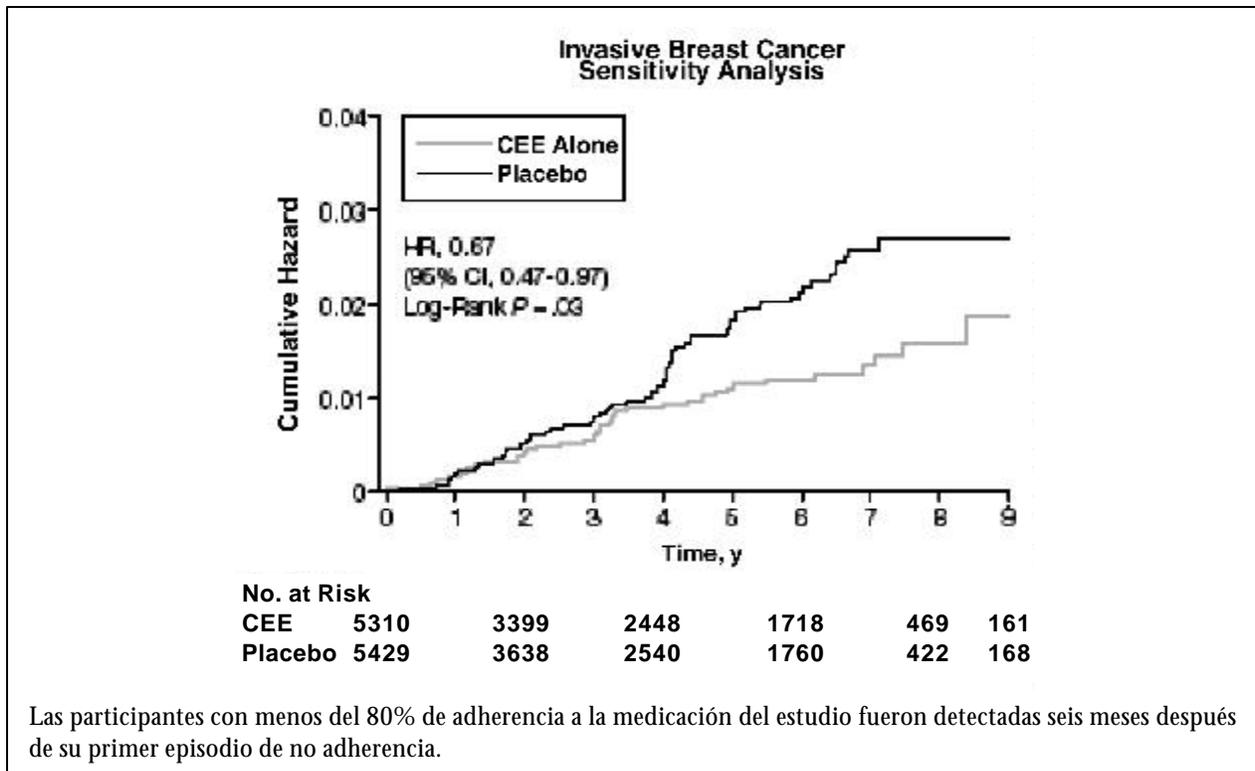


Figura 1. Riesgo Relativo para cáncer de mama total, invasivo e in situ.



**Figura 2.** Riesgo acumulado para cáncer de mama. Análisis de sensibilidad.

### Características del tumor

Los cánceres invasivos de mama entre las mujeres asignadas a EEC fueron más grandes comparados con los de las mujeres asignadas a placebo (promedio DE, 1.8 cm [1.2] frente a 1.5 cm [0.9];  $p = 0.03$ ) y una mayor proporción tiende a ser nodo positivo (35.5% frente a 23.3%, respectivamente;  $p = 0.07$ ).

### Mamografías y biopsia de mama

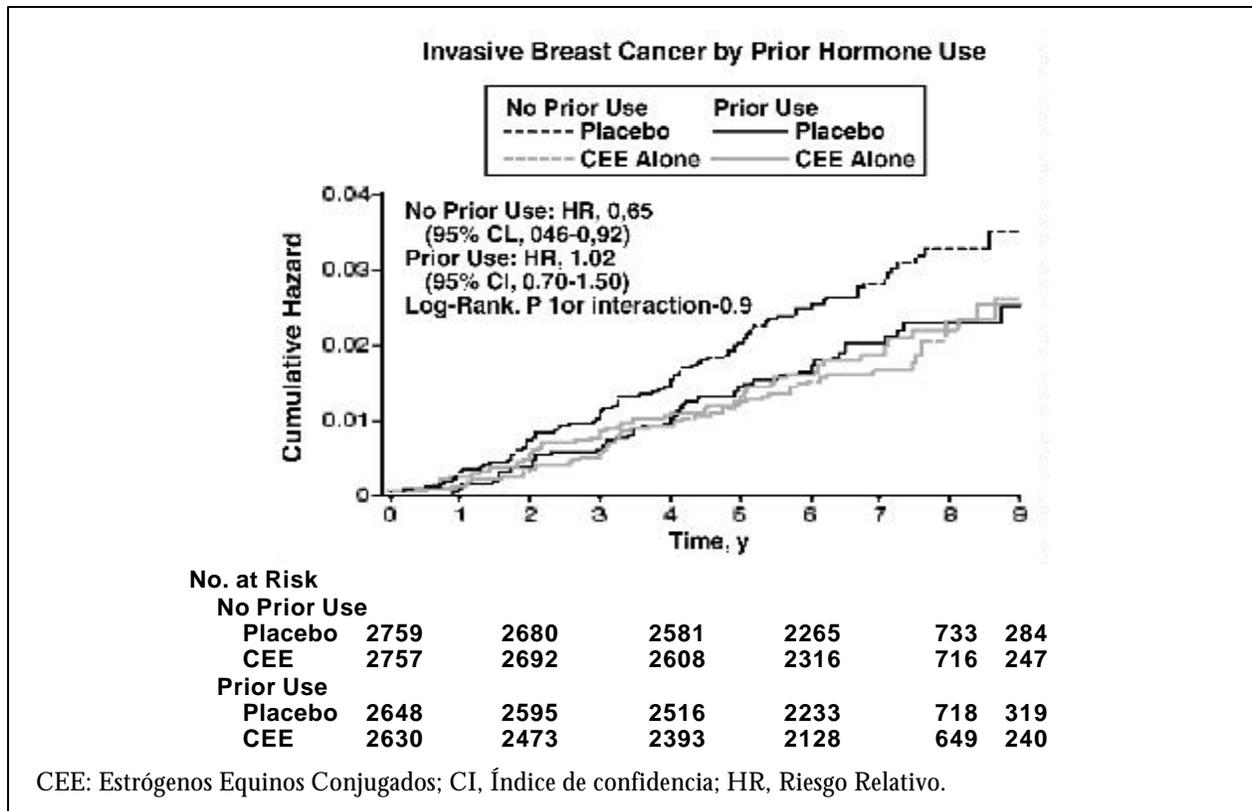
De entrada, lecturas detalladas (diferentes a cáncer / no cáncer) estuvieron disponibles para 9.844 mamogramas y la frecuencia de las mamografías con anomalías fueron muy comparables en los dos grupos de estudio. Después del primer año, el porcentaje de mamografías con anomalías que requerían seguimiento fue sustancialmente mayor en el grupo de EEC comparado con el placebo (436 [9.2%] de 4 718 frente a 260 [5.5%] de 4 763, respectivamente;  $p = 0.001$ ).

Cada año después, el porcentaje de mamografías que requerían seguimiento fueron significativamente más altas en el grupo de EEC, resultando en un porcentaje acumulativo de 36.2% en el grupo de

EEC y 28.1% en el grupo placebo ( $p = 0.001$ ) en el curso del estudio. Esta diferencia se concentró en la categoría de los que se recomendó un seguimiento más cercano. El número de reportes de biopsia de mama o aspiración fue similar entre los dos grupos al año 1, pero desde el año 2 en adelante el número de tales reportes fue mayor en el grupo de EEC cada año (rango de diferencia, 27-43) en el total de 198 o más biopsias o aspiraciones durante la duración del estudio.

### Comentarios

En el estudio de estrógenos solos del WHI, la incidencia de cáncer invasivo de mama no difiere significativamente entre las mujeres randomizadas a 0.625 mg/día de EEC comparadas con el placebo en un seguimiento promedio de 7.1 años. Los resultados preliminares sugieren una más baja incidencia de cáncer de mama en mujeres en el grupo de EEC, lo que pareció una sorpresa con relación a la evidencia previa<sup>14</sup> y necesitaba un análisis detallado. En la base de datos completa del estudio, la incidencia de cáncer invasivo de mama no difiere significativamente entre el grupo de EEC y el



**Figura 3.** Riesgo acumulado para cáncer de mama por uso previo de hormonas y asignación de aleatorización.

grupo placebo (RR, 0.80; IC 95%, 0.62-1.04). Sin embargo, un análisis exploratorio sugirió que los EEC podían disminuir la incidencia de cáncer de mama en ciertos subgrupos. En contraste, la proporción de mamografías que necesitaban seguimiento se aumentó significativamente en el grupo de EEC en el primer año y en cada año posterior.

Aunque la evidencia sustancial indica que el riesgo de cáncer de mama está aumentado por ambos factores reproductivos –que influyen en los niveles endógenos de estrógenos<sup>15</sup>– y terapia de estrógenos combinada con progestinas exógenas, la evidencia acerca de un efecto de estrógenos exógenos solamente en el riesgo de cáncer de mama ha sido mixta<sup>6-9, 16-19</sup>. La preponderancia de anteriores estudios observacionales que reportaron un modesto aumento en el diagnóstico de cáncer de mama con el uso de estrógenos sin oposición fueron ampliamente controlados para tamizaje de mamografía<sup>4, 6</sup> y sesgos de detección han podido producir resultados confusos. Sin embargo, en reportes recientes hay diferencias. En el estudio One Million Women<sup>9</sup> (un análisis cruzado y análisis de cohorte), hubo un

aumento en el cáncer de mama con uso de estrógenos solos de corta duración mientras otro estudio de similar tamaño observacional, no reportó aumento en el cáncer de mama con solamente estrógenos<sup>16</sup> y tampoco lo hicieron otros dos estudios durante este período<sup>17, 18</sup>.

De hecho, Kerlikowsky y col.<sup>19</sup> reportaron una disminución del 8% (IC 95%, -16%) al 0% en la incidencia de cáncer de mama entre mujeres que toman estrógenos solos por más de cinco años comparadas con las que no toman hormonas en una cohorte grande de mujeres vista en una práctica de mamografía basada en una comunidad.

Un modelo conceptual basado solamente en la estimulación del crecimiento de cáncer de mama por la adición de estrógenos e inhibición por la reducción de estrógenos no explica los hallazgos clínicos disponibles<sup>20</sup>. En modelos preclínicos, las células de cáncer de mama<sup>21, 22</sup> y xerografías de cáncer de mama<sup>23, 24</sup> demuestran apoptosis o regresión tumoral en respuesta a bajas dosis de estradiol después de una deprivación previa de estrógenos. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama,

la reducción de estrógenos con inhibidores de aromatasas<sup>25</sup>, bloqueó con moduladores selectivos de los receptores estrogénicos como el tamoxifeno<sup>25</sup>, y estrógenos exógenos<sup>24-28</sup> que tienen efectos anticáncer. Además, la suspensión de la terapia hormonal<sup>29</sup> (tamoxifeno)<sup>30</sup>, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos o *exemestane* el inhibidor de aromatasas<sup>31</sup>, pueden terminar en regresión del cáncer de mama. Estos datos son consistentes con células cancerosas de mama que son susceptibles a las fluctuaciones de estrógenos ya sea por encima o por debajo que las toleradas por el tejido glandular mamario normal. En un análisis de subgrupo, el cual requiere una interpretación cautelosa, se vio una significativa reducción en carcinomas ductales (RR 0.71; IC 95%, 0.52-0.99) pero no de tumores lobulares, y en cánceres de mama invasivos en mujeres que fueron adherentes a la medicación del estudio (RR, 0.67; IC 95%, 0.47-0.97;  $p = 0.03$ ).

Un efecto de los EEC sobre el cáncer de mama fue visto en algunos subgrupos a más bajo riesgo (más bajos estimados de lo estimado y riesgo de Gail, no familiares de primer grado con cáncer de mama, o ausencia de enfermedad benigna de mama).

Tales hallazgos sugieren una fuerte influencia de los EEC sobre el cáncer de mama no relacionada con historia familiar y/o aquellas menos supuestas a asociarse con microcalcificaciones, un hallazgo mamográfico que a menudo lleva a recomendaciones de biopsia de mama.

La observación de una más baja incidencia de cáncer de mama con EEC relativo al placebo en mujeres sin uso previo de hormonas, pero no en mujeres con uso previo de hormonas quiebra la hipótesis de que subsecuente o continuo uso de estrógenos podría no reducir el riesgo adicionalmente porque las células cancerosas mamarias sensibles ya se habían expuesto a estrógenos exógenos. En este aspecto, se vieron tasas anuales similares de la incidencia de cáncer de mama (entre 0.26% y 0.29%) en los tres grupos con uso previo actual de estrógenos mientras una tasa de incidencia anual mayor (0.40%) se vio solo en mujeres con o sin exposición previa de estrógenos quienes fueron randomizadas a placebo. De forma alterna, el subgrupo con mayor incidencia puede simplemente haber sido por azar.

En el estudio del WHI-EP, los EEC combinados con acetato de medroxiprogesterona se au-

mentan significativamente, las mamografías con recomendaciones más cortas de seguimiento tan bien como aquellas altamente sugestivas de malignidad<sup>2</sup>. En este estudio, los EEC solos aumentaron las mamografías con recomendaciones de seguimientos mamográficos más frecuentes pero no las que tenían hallazgos más sospechosos. La variabilidad del uso de los radiólogos de recomendaciones para seguimientos a intervalos más cortos como también la relación de tales hallazgos de riesgo de cáncer de mama es reconocida<sup>32-34</sup>. Sin embargo, una mamografía con esta recomendación en la práctica clínica requiere repetir la mamografía después de seis meses<sup>35-38</sup>. Este hallazgo podría incluirse en la discusión de riesgo y beneficios del uso de EEC.

Se reportaron un total de 198 biopsias más sin diagnóstico de cáncer en las mujeres en el grupo de EEC, en el curso del estudio. Solamente cerca del 20% de las biopsias en esta población de tamizaje podría tener enfermedad proliferativa de mama<sup>39</sup>; un hallazgo que se asocia con un 2% a 3% de riesgo de cáncer de mama en la década siguiente<sup>40</sup>; así, la remoción diferencial de lesiones precancerosas en el grupo de EEC por biopsia no puede explicar los hallazgos del estudio.

El uso de hormonas combinadas aumenta la densidad mamaria mamográfica comparado con el placebo o los estrógenos solos<sup>41-43</sup>. Se necesitan estudios posteriores para definir cualquier papel en los cambios de la densidad mamaria en la diferencia de los hallazgos mamográficos vistos en los estudios hormonales del WHI<sup>2</sup>.

Los estudios observacionales acerca de las características de los cánceres de mama diagnosticados mientras tomaban estrógenos solos han sido mixtos<sup>19, 44</sup>. En este estudio randomizado, los hallazgos de una incidencia reducida de tumores localizados sin aumento de las tasas en estados avanzados de la enfermedad es consistente con el modesto aumento en el tamaño del tumor, visto en mujeres asignadas a EEC. Una reducción relativa en invasión ductal comparada con carcinomas lobulares también puede contribuir porque el último demuestra una sensibilidad menor en la detección mamaria<sup>45, 46</sup>.

El análisis explorando indirectamente la demora en el diagnóstico al considerar el uso previo de hormonas no fue definitivo y esto permanece como un factor contribuyente.

Sin embargo, el relativamente corto tiempo de doblarse el cáncer de mama de alrededor de 150 días<sup>47-49</sup> y la continua divergencia de las curvas de incidencia a través de mamas de seis años de seguimiento argumenta en contra de una hipótesis enmascarada de una influencia mayor. Seguimiento posterior para tener datos adicionales acerca de las consecuencias a largo plazo de la exposición a EEC están en camino.

Una interacción relativa consistente de índice de masa corporal con hormonas menopáusicas sobre el cáncer de mama ha sido reportado en estudios observacionales con mayores efectos hormonales en mujeres con más bajo índice de masa corporal<sup>7, 8, 43, 50</sup>. Sin embargo, no hubo interacción significativa de EEC e índice de masa corporal sobre el riesgo de cáncer de mama en las usuarias actuales de estrógenos solos o en el grupo combinado de E+P del estudio WHI<sup>2</sup>.

Con relación a las diferencias halladas los estudios de E+P y estrógenos solos, las cohortes de estudio difieren por el estado uterino (es decir, todas las de estrógenos solos tenían histerectomía previa) y por otro gran número de otras características basales<sup>51</sup>. Sin embargo, el promedio del estimado de Gail a cinco años fue similar (1.6% en el estudio de estrógenos solos y 1.5% en el de E+P) y las tasas analizadas de cáncer de mama invasivo fueron similares a las del grupo placebo en los dos estudios (0.34% en el de estrógenos solos y 0.33% en el de E+P). Así pues, las diferencias entre las cohortes de los estudios no explican las diferencias en los efectos del cáncer de mama vistos y los resultados sugieren fuertemente un papel de las progestinas en relación con el aumento del riesgo de cáncer mamario.

En conclusión, los EEC solos por 7.1 años no aumentan el riesgo de incidencia de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con histerectomía y pueden disminuir los estados tempranos de la enfermedad y los carcinomas ductales.

Estos resultados contrastan claramente con los del estudio combinado del WHI en mujeres con útero, el cual mostró un aumento significativo en la incidencia de cáncer de mama en un período de seguimiento de 5.6 años<sup>2</sup>. Ambos estudios mostraron un sustancial aumento en la frecuencia del requerimiento de mamografías desde el primer año para adelante. Sin embargo, este aumento se

vio solamente para el seguimiento recomendado a corto plazo de mamografías en el estudio de estrógenos solos, mientras se aplicaba también a esos con anomalías sospechosas o altamente sugestivas en el estudio de E+P<sup>2</sup>.

La iniciación de estrógenos solos en mujeres después de histerectomía, podría seguir siendo basada en una cuidadosa consideración del riesgo potencial y de los beneficios en un individuo dado.

**Afiliación de los autores:** Stanford Prevention Research Center, Department of Medicine, Stanford University, Stanford, Calif (Dr. Stefanick); Women's Health Initiative Clinical Coordinating Center, Division of Public Health Sciences, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Wash (Dr. Anderson and Ms Rodabough); Hennipin County Medical Center, Minneapolis, Minn (Dr. Margolis); Department of Obstetrics and Gynecology, Wayne State University School of Medicine/Hutzel Women's Hospital, Detroit, Mich (Dr. Hendrix); Division of Epidemiology, School of Public Health, Ohio State University, Columbus (Dr Paskett); Department of Preventive Medicine, State University of New York, Stony Brook (Dr. Lane); Department of Medicine, University of California, Irvine (Dr. Hubbell); Center for Primary Care and Prevention, Memorial Hospital of Rhode Island, Pawtucket (Dr. Assaf); Department of Obstetrics and Gynecology, University of Wisconsin, Madison (Dr. Sarto); Department of Obstetrics and Gynecology, University of Texas Health Science Center, San Antonio (Dr. Schenken); Department of Obstetrics and Gynecology, University of California, Davis (Dr. Yasmeen); Medstar Research Institute, Washington, D.C. (Dr. Lessin); and Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor- UCLA Medical Center, Torrance, Calif (Dr. Chlebowski).

**Contribución de los autores:** el Dr. Anderson tuvo acceso a todos los datos del estudio y tiene la responsabilidad de la integridad y la veracidad del análisis de los datos.

**Estudio conceptual y diseño:** Stefanick, Hendrix, Lane.

**Adquisición de datos:** Stefanick, Margolis, Hendrix, Lane, Hubbell, Assaf, Sarto, Lessin, Chlebowski.

**Análisis e interpretación de datos:** Stefanick, Anderson, Margolis, Hendrix, Rodabough, Paskett, Lane, Hubbell, Schenken, Yasmeen, Lessin, Chlebowski.

**Escritura del manuscrito:** Stefanick, Sarto, Yasmeen.

**Revisión crítica del manuscrito por valor intelectual:** Stefanick, Anderson, Margolis, Hendrix, Rodabough, Paskett, Lane, Hubbell, Assaf, Schenken, Lessin, Chlebowski.

**Análisis estadístico:** Anderson, Rodabough.

**Obtención de Fondos:** Stefanick, Hendrix, Lane.

**Apoyo administrativo, técnico o material:** Stefanick, Margolis, Hendrix, Assaf, Schenken, Chlebowski.

**Supervisión del estudio:** Stefanick, Anderson, Margolis, Hendrix, Paskett, Hubbell, Assaf, Chlebowski.

**Declaración de intereses:** el Dr. Hendrix recibe donaciones de Bristol-Myers Squibb, 3M, Organon, Merck, TAP, Wyeth-Ayerst, Glaxo-SmithKline; es consultor de Eli Lilly, Merck, Organon, Procter & Gamble, GlaxoSmithKline; y es del grupo de conferencistas de Eli Lilly, Merck, 3M, and Pfizer. El Dr. Assaf es un empleado de Pfizer. El Dr. Chlebowski es consultor de AstraZeneca, Eli Lilly, and Organon. Ningún otro autor hizo declaración de intereses.

**Financiación:** el Women's Health Initiative fue financiado por The National Heart, Lung, and Blood Institute of the National Institutes of Health, Department of Health and Human Services.

**Papel del financiador:** la organización financiadora tenía representación en el comité director; él participó en el diseño y conducción del estudio, la interpretación de los datos, y la preparación y aprobación del manuscrito. Directivos de The National Heart, Lung, and Blood Institute's revisaron los manuscritos antes de la publicación.

**Investigadores del Women's Health Initiative (WHI):** National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Md (Barbara Alving, Jacques Rossouw, Linda Pottern, Shari Ludlam, Joan McGowan, Nancy Geller, Leslie Ford).

Una lista completa se encuentra disponible en <http://www.whi.org>.

**Centro de coordinación clínica del WHI:** Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Wash (Ross Prentice, Garnet Anderson, Andrea LaCroix, Ruth Patterson, Anne McTiernan, Barbara Cochrane, Julie Hunt, Lesley Tinker, Charles Kooperberg, Martin McIntosh, C. Y. Wang, Chu Chen, Deborah Bowen, Alan Kristal, Janet Stanford, Nicole Urban, Noel Weiss, Emily White); Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC (Sally Shumaker, Ronald Prineas, Michelle Naughton); Medical Research Laboratories, Highland Heights, Ky (Evan Stein, Peter Laskarzewski); San Francisco Coordinating Center, San Francisco, Calif (Steven R. Cummings, Michael Nevitt, Lisa Palermo); University of Minnesota, Minneapolis (Lisa Harnack); Fisher BioServices, Rockville, Md (Frank Cammarata, Steve Lindenfesler); University of Washington, Seattle (Bruce Psaty, Susan Heckbert).

**Centros clínicos del WHI:** Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY (Sylvia Wassertheil-Smoller, William Frishman, Judith Wylie-Rosett, David Barad, Ruth Freeman); Baylor College of Medicine, Houston, Tex (Jennifer Hays, Ronald Young, Jill Anderson, Sandy Lithgow, Paul Bray); Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Mass (JoAnn Manson, J. Michael Gaziano, Claudia Chae, Kathryn Rexrode, Caren Solomon); Brown University, Providence, RI (Ann Louise R. Assaf, Carol Wheeler, Charles Eaton, Michelle Cyr); Emory University, Atlanta, Ga (Lawrence Phillips, Margaret Pedersen, Ora Strickland, Margaret Huber, Vivian Porter); Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Wash (Shirley A. A. Beresford, Vicky M. Taylor, Nancy F. Woods, Maureen Henderson, Robyn Andersen); George Washington University, Washington, D.C. (Judith Hsia, Nancy Gaba, Joao Ascensao); Harbor-UCLA Research and Education Institute, Torrance, Calif (Rowan Chlebowski, Robert Detrano, Anita Nelson, Michele Geller); Kaiser Permanente Center for Health Research, Portland, Ore (Evelyn Whitlock, Patricia Elmer, Victor Stevens, Njeri Karanja); Kaiser Permanente Division of Research, Oakland, Calif (Bette Caan, Stephen Sidney, Geri Bailey,

Jane Hirata); Medical College of Wisconsin, Milwaukee (Jane Morley Kotchen, Vanessa Barnabei, Theodore A. Kotchen, Mary Ann C. Gilligan, Joan Neuner); MedStar Research Institute/ Howard University, Washington, DC (Barbara V. Howard, Lucile Adams-Campbell, Lawrence Lessin, Monique Rainford, Gabriel Uwaifo); Northwestern University, Chicago/ Evanston, Ill (Linda Van Horn, Philip Greenland, Janardan Khandekar, Kiang Liu, Carol Rosenberg); Rush University Medical Center, Chicago, Ill (Henry Black, Lynda Powell, Ellen Mason, Martha Gulati); Stanford Prevention Research Center, Stanford, Calif (Marcia L. Stefanick, Mark A. Hlatky, Bertha Chen, Randall S. Stafford, Sally Mackey); State University of New York, Stony Brook (Dorothy Lane, Iris Granek, William Lawson, Gabriel San Roman, Catherine Messina); Ohio State University, Columbus (Rebecca Jackson, Randall Harris, Electra Paskett, W. Jerry Mysiw, Michael Blumenfeld); University of Alabama, Birmingham (Cora E. Lewis, Albert Oberman, James M. Shikany, Monika Safford, Mona Fouad); University of Arizona, Tucson/ Phoenix (Tamsen Bassford, Cyndi Thomson, Marcia Ko, Ana Maria Lopez, Cheryl Ritenbaugh); State University of New York, Buffalo (Jean Wactawski-Wende, Maurizio Trevisan, Ellen Smit, Susan Graham, June Chang); University of California at Davis, Sacramento (John Robbins, S. Yasmeen); University of California, Irvine (F. Allan Hubbell, Gail Frank, Nathan Wong, Nancy Greep, Bradley Monk); University of California, Los Angeles (Howard Judd, David Heber, Robert Elashoff); University of California at San Diego, LaJolla/Chula Vista (Robert D. Langer, Michael H. Criqui, Gregory T. Talavera, Cedric F. Garland, Matthew A. Allison); University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio (Margery Gass, Suzanne Wernke); University of Florida, Gainesville/ Jacksonville (Marian Limacher, Michael Perri, Andrew Kaunitz, R. Stan Williams, Yvonne Brinson); University of Hawaii, Honolulu (J. David Curb, Helen Petrovitch, Beatriz Rodriguez, Kamal Masaki, Santosh Sharma); University of Iowa, Iowa City/Davenport (Robert Wallace, James Torner, Susan Johnson, Linda Snetselaar, Jennifer Robinson); University of Massachusetts/Fallon Clinic, Worcester (Judith Ockene, Milagros Rosal, Ira Ockene, Robert Yood, Patricia Aronson);

University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark (Norman Lasser, Baljinder Singh, Vera Lasser, John Kostis, Peter McGovern); University of Miami, Miami, Fla (Mary Jo O'Sullivan, Linda Parker, Timothy DeSantis, Diann Fernandez, Pat Caralis); University of Minnesota, Minneapolis (Karen L. Margolis, Richard H. Grimm, Mary F. Perron, Cynthia Bjerck, Sarah Kempainen); University of Nevada, Reno (Robert Brunner, William Graettinger, Vicki Oujevolk, Michael Bloch); University of North Carolina, Chapel Hill (Gerardo Heiss, Pamela Haines, David Ontjes, Carla Sueta, Ellen Wells); University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pa (Lewis Kuller, Jane Cauley, N. Carole Milas); University of Tennessee Health Science Center, Memphis (Karen C. Johnson, Suzanne Satterfield, Raymond W. Ke, Stephanie Connelly, Fran Tylavsky); University of Texas Health Science Center, San Antonio (Robert Brzyski, Robert Schenken, Jose Trabal, Mercedes Rodriguez-Sifuentes, Charles Mouton); University of Wisconsin, Madison (Gloria E. Sarto, Douglas Laube, Patrick McBride, Julie Mares-Perlman, Barbara Loevinger); Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC (Denise Bonds, Greg Burke, Robin Crouse, Mara Vitolins, Scott Washburn); Wayne State University School of Medicine/Hutzel Hospital, Detroit, Mich (Susan Hendrix, Michael Simon, Gene McNeeley).

*Principales investigadores del WHI y directores del proyecto.*

John Foreyt, PhD (Baylor College of Medicine); Dallas Hall, MD (Emory University); Valery Miller, MD (George Washington University); Robert Hiatt, MD (Kaiser, Oakland, Calif); Barbara Valanis, Dr Ph (Kaiser, Portland, Ore); Carolyn Clifford (National Cancer Institute, Bethesda, Md); Frank Meyskens, Jr, MD (University of California, Irvine); James Liu, MD, and Nelson Watts, MD (University of Cincinnati); Marianna Baum, PhD (University of Miami); Richard Grimm, MD (University of Minnesota); Sandra Daugherty, MD (University of Nevada); David Sheps, MD, and Barbara Hulka, MD (University of North Carolina, Chapel Hill); William Applegate, MD (University of Tennessee, Memphis); Catherine Allen, PhD (University of Wisconsin). †Deceased.

## Agradecimientos

Reconocemos y agradecemos los esfuerzos dedicados de los investigadores y trabajadores de los centros clínicos del WHI, del centro clínico coordinador del WHI, y de la oficina del programa del National Heart, Lung, and Blood Institute. Más importante aún, queremos hacer un reconocimiento a las participantes del WHI por su extraordinaria cooperación con el programa del WHI.

## Referencias

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
2. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-3253.
3. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
4. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-1990.
5. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-1593.
6. 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.
7. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen plus progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485-491.
8. 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.
9. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
10. Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials* 1998; 19: 61-109.
11. National Cancer Institute. About SEER. Available at: <http://www.seer.cancer.gov/>. Accessibility verified March 28, 2005.
12. American College of Radiology. *Breast Imaging Reporting and Data System*. Reston, Va: American College of Radiology; 1993.
13. Gail MH, Costantino JP, Bryant J, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1829-1846.
14. Hulley SB, Grady D. The WHI Estrogen-alone trial: do things look any better? *JAMA* 2004; 291: 1769-1771.
15. Yager JD, Davidson NE. Mechanisms of disease: estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 270-282.
16. Allen DE, de Vries CS, Farmer DT. Pharmaceutical content and regimen of hormone replacement therapy and risk of breast cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 1(suppl 1): 296-298.
17. Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA*. 2003; 289: 3254-3263.
18. Olsson HL, Bladstrom A, Ingvar C. Breast cancer incidence in relation to HRT use in Sweden. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004: 2049.
19. Kerlikowske K, Miglioretti DL, Ballard-Barbash R, et al. Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4314-4321.
20. Jordan VC, Osipo C, Schafer JM, Fox JE, Cheng D, Liu H. Changing role of the oestrogen receptor in the life and death of breast cancer cells. *Breast* 2003; 12: 432-441.
21. Liu H, Lee ES, Gajdos C, et al. Apoptotic action of 17 beta-estradiol in raloxifene resistant MCF-7 cells in vitro and in vivo. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1586-1596.

22. Song RX, Mor G, Naftolin F, et al. Effect of longterm estrogen deprivation on apoptotic responses of breast cancer cells to 17 beta-estradiol. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1714-1722.
23. Lewis JS, Meeke K, Osipo C, et al. Intrinsic mechanism of estradiol-induced apoptosis in breast cancer cells resistant to estrogen deprivation. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1746-1759.
24. Berstein LM, Wang JP, Zheng H, et al. Longterm exposure to tamoxifen induces hypersensitivity to estradiol. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1530-1534.
25. Baum M. The endocrine management of postmenopausal women with early breast cancer. *Breast Cancer* 2004; 11: 15-19.
26. Ingle JN, Ahmann DL, Green SJ, et al. Randomized clinical trial of diethylstilbestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *N Engl J Med* 1981; 304: 16-21.
27. Ingle JN. Estrogen as therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 133-136.
28. Lonning PE, Taylor PD, Anker G, et al. Highdose estrogen treatment in postmenopausal breast cancer patients heavily exposed to endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 67: 111-116.
29. Prasad R, Boland GP, Cramer A, et al. Shortterm biologic response to withdrawal of hormone replacement therapy in patients with invasive breast carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 2539-2546.
30. Howell A, Dodwell DJ, Anderson H, Redford J. Response after withdrawal of tamoxifen and progestogens in advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1992; 3: 611-617.
31. Bhide SA, Rea DW. Metastatic breast cancer response after exemestane withdrawal case report. *Breast* 2004; 13: 66-68.
32. Kerlikowske K, Smith-Bindman R, Lynn A, et al. Breast cancer yield for screening mammographic examinations with recommendation for short-interval follow-up. *Radiology* 2005; 234: 684-692.
33. Chlebowski RT, Khalkhali I. Abnormal mammographic findings with short-interval follow-up recommendations. *Clin Breast Cancer* 2005; 6: 235-239.
34. Yasmeen S, Romano PS, Pettinger M, et al. Frequency and predictive value of a mammographic recommendation for short-interval follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 429-436.
35. Thorne SE, Harris SR, Hislop TG, Vestrup JA. The experience of waiting for diagnosis after an abnormal mammogram. *Breast J* 1999; 5: 42-51.
36. Lerman C, Trock B, Rimer BK, et al. Psychological and behavioral implications of abnormal mammograms. *Ann Intern Med* 1991; 114: 657-661.
37. Lowe JB, Balanda KP, Del Mar C, Hawes E. Psychologic distress in women with abnormal findings in mass mammography screening. *Cancer* 1999; 85: 1114-1118.
38. Barton MB, Moore S, Polik S, et al. Increased patient concern after false-positive mammograms: clinician documentation and subsequent ambulatory visits. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 150-156.
39. Weaver DL, Rosenberg RD, Barlow WE, et al. Pathologic findings from the Breast Cancer Surveillance Consortium: population-based outcomes in women undergoing biopsy after screening mammography. *Cancer* 2006; 106: 732-742.
40. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 229-237.
41. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, et al. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. *Ann Intern Med* 1999; 130: 262-269.
42. Thurfjell E. Breast density and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 866.
43. McTiernan A, Martin C, Peck J, et al. Women's Health Initiative Mammogram Density Study Investigators. Estrogen and progestin influence on mammogram density in healthy postmenopausal women in the Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1366-1376.
44. Chen W, Petitti DB, Geiger AM. Mortality following development of breast cancer while using oestrogen or oestrogen plus progestin: a computer record-linkage study. *Br J Cancer* 2005; 93: 392-398.

45. Krecke KN, Gisvold JJ. Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic findings and extent of disease at diagnosis in 184 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 957-960.
46. Berg WA, Gutierrez L, Nassaiver MS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004; 233: 830-849.
47. Peer PG, van Djick JA, Hendricks JH, Holland R, Verbeek AL. Age-dependent growth of primary breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 3547-3551.
48. Tilanus-Linthorst MMA, Kriege M, Boetes C, et al. Hereditary breast cancer growth rates and its impact on screening policy. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1610-1617.
49. Kuroishi T, Tominaga S, Morimoto T, et al. Tumor growth rate and prognosis of breast cancer mainly detected by mass screening. *Jpn J Cancer Res* 1990; 81: 454-462.
50. Morimoto LM, White E, Chen Z, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 741-751.
51. Stefanick ML, Hsai J, Barad D, Johnson SJ, Cochrane B, Liu J. The Women's Health Initiative postmenopausal hormone trials: overview and baseline characteristics of participants. *Ann Epidemiol* 2003; 13(suppl I): S78-S86.

## ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Junta Directiva 2005 - 2007\*

## Posición oficial sobre el uso de fitoestrógenos en la mujer madura

Agosto de 2006

En los últimos años, especialmente a raíz de la publicación de los reportes preliminares del Estudio de Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI) y su gran difusión en medios masivos de comunicación, cambió la concepción de la terapia hormonal de suplencia. Es así como surgieron conceptos relacionados con individualización, bajas dosis y corta duración, entre otros. La inusitada percepción de riesgo por parte de las mujeres y los médicos ha contribuido a la aparición de nuevas alternativas terapéuticas, entre las cuales los fitoestrógenos han adquirido un terreno importante en los últimos años. Ello explica hechos como que en el último Congreso Mundial de Menopausia se dedicaran cuatro simposios al estudio de este tema y que en las bases de datos de Medline aparezcan cerca de 1900 artículos de investigación sobre los fitoestrógenos. Por esta razón la Junta Directiva de la Asociación Colombiana de Menopausia ha decidido pronunciarse de manera oficial sobre los alcances que hoy tiene este tipo de terapia en el manejo de la mujer madura.

Los fitoestrógenos son productos derivados de plantas que comparten una estructura difenólica heterocíclica que los hace estructuralmente similares a un estrógeno. Se han descrito varios tipos de ellos y se encuentran en diferentes compuestos vegetales. Los más estudiados son las isoflavonas (genisteína y daidzeína) que se encuentran en la soya y el trébol rojo, los lignanos (enterodiol y enterolactona), provenientes de cereales y plantas leguminosas, los cumestanos (cumestrol) que se obtienen del trébol y la alfalfa y los glicósidos triterpénicos (cimarracemósidos) extraídos de la

cimicifuga. Es importante tener en cuenta que cada uno de estos compuestos es diferente y que no necesariamente las bondades o efectos secundarios de uno pueden ser extrapolados a los otros. La flora intestinal juega un papel importante en la actividad de los fitoestrógenos, ya que muchos se ingieren en forma de compuestos inactivos, unidos a anillos de glicósidos y las bacterias los transforman en formas agliconas, formas activas que son absorbidas. La incapacidad de llevar a cabo esta transformación metabólica se traduce en falta de efecto biológico en algunos individuos. Luego de ingresar a la circulación, los fitoestrógenos sufren un ciclo de circulación enterohepática para posteriormente ser eliminados por la orina.

En su posibilidad de acción interfieren otros aspectos, tales como el proceso bioquímico utilizado para su extracción, ya que por lo menos para el caso de la soya se ha visto que la cantidad de isoflavonas presentes es diferente si se extrae la proteína por deshidratación o a través de fluidos supercríticos en CO<sub>2</sub>. Este hecho dificulta la generalización de resultados de estudios, así como su unión para realizar metanálisis adecuados.

La estructura difenólica de los fitoestrógenos permite que interactúen con los receptores de estrógenos. Comparados con el estradiol, son muy poco afines por los receptores, pero tienen la posibilidad de interactuar especialmente con el receptor beta, razón que explica que su efecto biológico es mayor en aquellos órganos y sistemas en los que predomina este receptor. Dada su baja afinidad por el receptor, en la premenopausia

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

pueden tener un efecto antagónico, mientras que en la mujer posmenopáusica actúan como moduladores del receptor de estrógenos (es por ello que algunos autores los han llamado Fito-SERMs).

No hay duda que muchos autores han considerado que los efectos de los fitoestrógenos no superan a los observados con el placebo, pero de igual manera muchos otros respaldan su uso en situaciones clínicas especiales. Aunque hay que tener en cuenta que los meta-análisis no han sido favorables a este tipo de compuestos, posiblemente por las razones expuestas que hacen referencia a su extracción y metabolismo, existen trabajos con diseño adecuado que muestran ciertas bondades de su uso.

Hay que partir de la base que en los estudios epidemiológicos realizados en poblaciones orientales en las que se consumen grandes cantidades de fitoestrógenos en la dieta, los hallazgos han sido consistentes en cuanto a menor incidencia de síntomas relacionados con el climaterio, osteoporosis, cáncer de seno y cáncer de endometrio. El interrogante que siempre se ha planteado es si se pueden obtener resultados similares cuando se administran estos compuestos en forma de medicamentos y no desde etapas tempranas de la vida sino desde el momento en que llega la menopausia. Precisamente el tratar de resolver ese tipo de inquietudes ha conducido a un número importante de estudios de investigación, aunque desafortunadamente no siempre con un número grande de pacientes. Por otro lado, el mezclar todos los compuestos de venta libre con los medicamentos para los análisis ha conducido a resultados en ocasiones desfavorables. El otro aspecto que impulsa de manera importante el uso de este tipo de compuestos en la práctica diaria es la percepción que tienen las mujeres de que aquello que es "natural" es menos nocivo, razón por la cual son ellas mismas quienes solicitan su formulación.

Para la Asociación Colombiana de Menopausia es muy claro que el manejo de la mujer madura es integral y que no se limita a formular o no algún tipo específico de terapia y que cualquier tratamiento debe ser individualizado y siempre seleccionado con base en un esquema en el cual los beneficios superen los riesgos. Enmarcados en este concepto, no hay duda de que la principal indicación para iniciar cualquier tratamiento

farmacológico es buscar alivio para los síntomas relacionados con la menopausia, especialmente los vasomotores y los asociados a atrofia urogenital.

Los fitoestrógenos han sido utilizados en el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia. Aunque sigue existiendo controversia sobre su utilidad, existen estudios aleatorizados y controlados que muestran un efecto algo superior al placebo, pero siempre teniendo en cuenta que se han realizado con mujeres con síntomas leves o moderados, no severos. En uno de ellos (Drapier Faure, et al.) se encuentra que a las 12 semanas de tratamiento en cerca de las dos terceras partes hay reducción significativa en el número y la intensidad de las oleadas de calor. En otro de ellos (Crisafulli, et al.) se compara la terapia de fitoestrógenos con una terapia hormonal convencional y se concluye que aunque la disminución de los síntomas vasomotores es significativamente mejor que al usar placebo, nunca es equiparable a la reducción obtenida con los estrógenos. Hay trabajos pequeños que han mostrado que efectos similares pueden observarse sobre otros síntomas relacionados con cambios en la esfera psicoafectiva.

En cuanto a seguridad cardiovascular sigue existiendo mucha controversia y tal vez el estudio más importante es un meta-análisis publicado por Anderson. En él reúne los datos de 38 trabajos previos con un total de 730 pacientes y encuentra reducción significativa en los niveles de colesterol total y de colesterol LDL, siendo mayor la disminución en aquellas mujeres que eran dislipidémicas. Este hallazgo no ha sido corroborado por otros investigadores.

Algo similar se puede decir con respecto a la prevención de la pérdida de masa ósea. Aunque en la mayoría de estudios no se ha demostrado un efecto significativo, existe un estudio aleatorizado y controlado con placebo que compara los fitoestrógenos con terapia hormonal convencional en 90 mujeres posmenopáusicas (Morabito, et al.). Él concluye que luego de 12 meses de seguimiento se encuentra un incremento similar en la masa ósea de la columna vertebral y del fémur en las mujeres de los grupos que recibieron fitoestrógenos y las que recibieron estrógenos. Aunque este dato es alentador, no puede en ningún momento extrapolarse a reducción en el riesgo de fracturas.

En lo que hace referencia a aspectos de seguridad, no se ha visto aumento en las tasas de hiperplasia endometrial. En el efecto sobre mama se ha observado que no hay incremento en la densidad mamaria pero se desconoce qué papel pueden jugar estos compuestos sobre el riesgo de cáncer de mama cuando se utilizan por períodos prolongados. En todo caso la Agencia Francesa Reguladora de Alimentos ha afirmado que hasta donde se han adelantado las investigaciones se puede afirmar que una dosis de 1 mg/kg/día de fitoestrógenos en su forma activa (aglicona), no se asocia con eventos adversos importantes.

Basados en la anterior evidencia científica, la Junta Directiva de la Asociación Colombiana de Menopausia considera que:

1. Los fitoestrógenos son compuestos derivados de productos vegetales que por su estructura bioquímica son capaces de ocupar el receptor de estrógenos y producir un efecto biológico. No deben considerarse para consumo masivo sino que deben ser tratados como medicamentos y por ende formulados por el cuerpo médico.
2. En mujeres con síntomas vasomotores leves a moderados se puede considerar el uso de fitoestrógenos como alternativa para mejorar sus molestias, pero en ningún momento se puede esperar que el efecto sobre reducción de oleadas de calor se asemeje al observado con terapia hormonal de suplencia, que –hasta la fecha– sigue siendo la mejor alternativa.
3. No existe evidencia que respalde el uso de fitoestrógenos en la prevención y el tratamiento de la atrofia urogenital.
4. Aunque existe evidencia que muestra disminución de las cifras de colesterol total y colesterol LDL con el uso de fitoestrógenos, en ningún caso deben ser utilizados como estrategia de prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular en la mujer madura.
5. Si bien es cierto que existen estudios que muestran que a corto plazo los fitoestrógenos pueden mantener la masa ósea, no hay respaldo para recomendarlos como prevención o tratamiento de la pérdida ósea.
6. Hasta el momento el uso de fitoestrógenos parece ser seguro sobre el endometrio y la mama y no se han descrito efectos secundarios importantes. Ello no implica que sean utilizados de manera masiva sino bajo estricta supervisión médica, teniendo en cuenta sus beneficios y riesgos para cada caso individual.
7. No existe ningún estudio hasta el momento que respalde el uso de fitoestrógenos a largo plazo.
8. La Asociación Colombiana de Menopausia reitera una vez más su carácter de ente científico que trabaja por el bienestar de la mujer madura en Colombia, y en este, como en todos los temas, mantiene una política de independencia, objetividad y búsqueda de la verdad basada en las evidencias médicas.

## Referencias

1. Faure ED, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2002; 9: 329-334.
2. Crisafulli A, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Squadrito G, et al. Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause* 2004; 11: 400-404.
3. Albert A, Altabre C, Baró F, Cebero A, Cancelo MJ. Valoración de la eficacia y seguridad de una preparación de fitoestrógenos extraídos de la soja (*Glycyne max L.*) en el tratamiento de la sintomatología climatérica. Resultados de un ensayo piloto multicéntrico, abierto y prospectivo. *Toko-Gin Pract* 2001; 60: 257-264.
4. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *New Engl J Med* 1995; 333: 276-282.
5. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, Gaudio A, Lasco A, et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1904-1912.

## ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Junta Directiva 2005 - 2007\*

Posición oficial sobre el uso de fitoestrógenos en la mujer madura

Agosto de 2006

En los últimos años, especialmente a raíz de la publicación de los reportes preliminares del Estudio de Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI) y su gran difusión en medios masivos de comunicación, cambió la concepción de la terapia hormonal de suplencia. Es así como surgieron conceptos relacionados con individualización, bajas dosis y corta duración, entre otros. La inusitada percepción de riesgo por parte de las mujeres y los médicos ha contribuido a la aparición de nuevas alternativas terapéuticas, entre las cuales los fitoestrógenos han adquirido un terreno importante en los últimos años. Ello explica hechos como que en el último Congreso Mundial de Menopausia se dedicaran cuatro simposios al estudio de este tema y que en las bases de datos de Medline aparezcan cerca de 1900 artículos de investigación sobre los fitoestrógenos. Por esta razón la Junta Directiva de la Asociación Colombiana de Menopausia ha decidido pronunciarse de manera oficial sobre los alcances que hoy tiene este tipo de terapia en el manejo de la mujer madura.

Los fitoestrógenos son productos derivados de plantas que comparten una estructura difenólica heterocíclica que los hace estructuralmente similares a un estrógeno. Se han descrito varios tipos de ellos y se encuentran en diferentes compuestos vegetales. Los más estudiados son las isoflavonas (genisteína y daidzeína) que se encuentran en la soya y el trébol rojo, los lignanos (enterodiol y enterolactona), provenientes de cereales y plantas leguminosas, los cumestanos (cumestrol) que se obtienen del trébol y la alfalfa y los glicósidos triterpénicos (cimarracemósidos) extraídos de la

cimicífuga. Es importante tener en cuenta que cada uno de estos compuestos es diferente y que no necesariamente las bondades o efectos secundarios de uno pueden ser extrapolados a los otros. La flora intestinal juega un papel importante en la actividad de los fitoestrógenos, ya que muchos se ingieren en forma de compuestos inactivos, unidos a anillos de glicósidos y las bacterias los transforman en formas agliconas, formas activas que son absorbidas. La incapacidad de llevar a cabo esta transformación metabólica se traduce en falta de efecto biológico en algunos individuos. Luego de ingresar a la circulación, los fitoestrógenos sufren un ciclo de circulación enterohepática para posteriormente ser eliminados por la orina.

En su posibilidad de acción interfieren otros aspectos, tales como el proceso bioquímico utilizado para su extracción, ya que por lo menos para el caso de la soya se ha visto que la cantidad de isoflavonas presentes es diferente si se extrae la proteína por deshidratación o a través de fluidos supercríticos en CO<sub>2</sub>. Este hecho dificulta la generalización de resultados de estudios, así como su unión para realizar metanálisis adecuados.

La estructura difenólica de los fitoestrógenos permite que interactúen con los receptores de estrógenos. Comparados con el estradiol, son muy poco afines por los receptores, pero tienen la posibilidad de interactuar especialmente con el receptor beta, razón que explica que su efecto biológico es mayor en aquellos órganos y sistemas en los que predomina este receptor. Dada su baja afinidad por el receptor, en la premenopausia

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

pueden tener un efecto antagónico, mientras que en la mujer posmenopáusica actúan como moduladores del receptor de estrógenos (es por ello que algunos autores los han llamado Fito-SERMs).

No hay duda que muchos autores han considerado que los efectos de los fitoestrógenos no superan a los observados con el placebo, pero de igual manera muchos otros respaldan su uso en situaciones clínicas especiales. Aunque hay que tener en cuenta que los meta-análisis no han sido favorables a este tipo de compuestos, posiblemente por las razones expuestas que hacen referencia a su extracción y metabolismo, existen trabajos con diseño adecuado que muestran ciertas bondades de su uso.

Hay que partir de la base que en los estudios epidemiológicos realizados en poblaciones orientales en las que se consumen grandes cantidades de fitoestrógenos en la dieta, los hallazgos han sido consistentes en cuanto a menor incidencia de síntomas relacionados con el climaterio, osteoporosis, cáncer de seno y cáncer de endometrio. El interrogante que siempre se ha planteado es si se pueden obtener resultados similares cuando se administran estos compuestos en forma de medicamentos y no desde etapas tempranas de la vida sino desde el momento en que llega la menopausia. Precisamente el tratar de resolver ese tipo de inquietudes ha conducido a un número importante de estudios de investigación, aunque desafortunadamente no siempre con un número grande de pacientes. Por otro lado, el mezclar todos los compuestos de venta libre con los medicamentos para los análisis ha conducido a resultados en ocasiones desfavorables. El otro aspecto que impulsa de manera importante el uso de este tipo de compuestos en la práctica diaria es la percepción que tienen las mujeres de que aquello que es "natural" es menos nocivo, razón por la cual son ellas mismas quienes solicitan su formulación.

Para la Asociación Colombiana de Menopausia es muy claro que el manejo de la mujer madura es integral y que no se limita a formular o no algún tipo específico de terapia y que cualquier tratamiento debe ser individualizado y siempre seleccionado con base en un esquema en el cual los beneficios superen los riesgos. Enmarcados en este concepto, no hay duda de que la principal indicación para iniciar cualquier tratamiento

farmacológico es buscar alivio para los síntomas relacionados con la menopausia, especialmente los vasomotores y los asociados a atrofia urogenital.

Los fitoestrógenos han sido utilizados en el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia. Aunque sigue existiendo controversia sobre su utilidad, existen estudios aleatorizados y controlados que muestran un efecto algo superior al placebo, pero siempre teniendo en cuenta que se han realizado con mujeres con síntomas leves o moderados, no severos. En uno de ellos (Drapier Faure, et al.) se encuentra que a las 12 semanas de tratamiento en cerca de las dos terceras partes hay reducción significativa en el número y la intensidad de las oleadas de calor. En otro de ellos (Crisafulli, et al.) se compara la terapia de fitoestrógenos con una terapia hormonal convencional y se concluye que aunque la disminución de los síntomas vasomotores es significativamente mejor que al usar placebo, nunca es equiparable a la reducción obtenida con los estrógenos. Hay trabajos pequeños que han mostrado que efectos similares pueden observarse sobre otros síntomas relacionados con cambios en la esfera psicoafectiva.

En cuanto a seguridad cardiovascular sigue existiendo mucha controversia y tal vez el estudio más importante es un meta-análisis publicado por Anderson. En él reúne los datos de 38 trabajos previos con un total de 730 pacientes y encuentra reducción significativa en los niveles de colesterol total y de colesterol LDL, siendo mayor la disminución en aquellas mujeres que eran dislipidémicas. Este hallazgo no ha sido corroborado por otros investigadores.

Algo similar se puede decir con respecto a la prevención de la pérdida de masa ósea. Aunque en la mayoría de estudios no se ha demostrado un efecto significativo, existe un estudio aleatorizado y controlado con placebo que compara los fitoestrógenos con terapia hormonal convencional en 90 mujeres posmenopáusicas (Morabito, et al.). Él concluye que luego de 12 meses de seguimiento se encuentra un incremento similar en la masa ósea de la columna vertebral y del fémur en las mujeres de los grupos que recibieron fitoestrógenos y las que recibieron estrógenos. Aunque este dato es alentador, no puede en ningún momento extrapolarse a reducción en el riesgo de fracturas.

En lo que hace referencia a aspectos de seguridad, no se ha visto aumento en las tasas de hiperplasia endometrial. En el efecto sobre mama se ha observado que no hay incremento en la densidad mamaria pero se desconoce qué papel pueden jugar estos compuestos sobre el riesgo de cáncer de mama cuando se utilizan por períodos prolongados. En todo caso la Agencia Francesa Reguladora de Alimentos ha afirmado que hasta donde se han adelantado las investigaciones se puede afirmar que una dosis de 1 mg/kg/día de fitoestrógenos en su forma activa (aglicona), no se asocia con eventos adversos importantes.

Basados en la anterior evidencia científica, la Junta Directiva de la Asociación Colombiana de Menopausia considera que:

1. Los fitoestrógenos son compuestos derivados de productos vegetales que por su estructura bioquímica son capaces de ocupar el receptor de estrógenos y producir un efecto biológico. No deben considerarse para consumo masivo sino que deben ser tratados como medicamentos y por ende formulados por el cuerpo médico.
2. En mujeres con síntomas vasomotores leves a moderados se puede considerar el uso de fitoestrógenos como alternativa para mejorar sus molestias, pero en ningún momento se puede esperar que el efecto sobre reducción de oleadas de calor se asemeje al observado con terapia hormonal de suplencia, que –hasta la fecha– sigue siendo la mejor alternativa.
3. No existe evidencia que respalde el uso de fitoestrógenos en la prevención y el tratamiento de la atrofia urogenital.
4. Aunque existe evidencia que muestra disminución de las cifras de colesterol total y colesterol LDL con el uso de fitoestrógenos, en ningún caso deben ser utilizados como estrategia de prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular en la mujer madura.
5. Si bien es cierto que existen estudios que muestran que a corto plazo los fitoestrógenos pueden mantener la masa ósea, no hay respaldo para recomendarlos como prevención o tratamiento de la pérdida ósea.

6. Hasta el momento el uso de fitoestrógenos parece ser seguro sobre el endometrio y la mama y no se han descrito efectos secundarios importantes. Ello no implica que sean utilizados de manera masiva sino bajo estricta supervisión médica, teniendo en cuenta sus beneficios y riesgos para cada caso individual.
7. No existe ningún estudio hasta el momento que respalde el uso de fitoestrógenos a largo plazo.
8. La Asociación Colombiana de Menopausia reitera una vez más su carácter de ente científico que trabaja por el bienestar de la mujer madura en Colombia, y en este, como en todos los temas, mantiene una política de independencia, objetividad y búsqueda de la verdad basada en las evidencias médicas.

## Referencias

1. Faure ED, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2002; 9: 329-334.
2. Crisafulli A, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Squadrito G, et al. Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause* 2004; 11: 400-404.
3. Albert A, Altabre C, Baró F, Cebero A, Cancelo MJ. Valoración de la eficacia y seguridad de una preparación de fitoestrógenos extraídos de la soja (*Glycine max L.*) en el tratamiento de la sintomatología climatérica. Resultados de un ensayo piloto multicéntrico, abierto y prospectivo. *Tokogin Pract* 2001; 60: 257-264.
4. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *New Engl J Med* 1995; 333: 276-282.
5. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, Gaudio A, Lasco A, et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1904-1912.

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

### **La pobre adherencia limita la efectividad de la suplementación con carbonato de calcio en la prevención de fracturas**

*Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebocontrolled trial in elderly women. Arch Intern Med 2006; 166: 869-875.*

PRINCE RL, DEVINE A, DHALI WAL SS, DICK IM.

#### **Nivel de Evidencia: I**

Aunque la suplementación con carbonato de calcio puede ayudar a prevenir las fracturas osteoporóticas en mujeres mayores sanas, no se puede recomendar como una medida de salud pública por el tema de adherencia a largo plazo, de acuerdo con ese estudio doble ciego controlado con placebo. Un total de 1.460 mujeres sanas, de 70 años o más (promedio 75) se reclutaron en la población del oeste de Australia y se randomizaron a recibir carbonato de calcio 600 mg dos veces al día o placebo. El calcio de la dieta fue estimado ser de cerca de 900 mg/día. Aunque estudios anteriores se enfocaron en mujeres con baja masa ósea, este estudio buscó la suplementación en mujeres mayores relativamente sanas, y con suficiente vitamina D. Los objetivos primarios fueron fracturas osteoporóticas o deformidad vertebral ocurrida en el transcurso de los cinco años de tratamiento. También se estudió el impacto del carbonato de calcio en la estructura del hueso.

Del total, 238 mujeres (16.2%) tenían fracturas. El análisis de intención de tratar no demuestra una reducción de las fracturas totales

(RR 0.87; IC 95%, 0.67-1.12), fracturas vertebrales (RR 0.98; IC 95%, 0.63-1.54) o deformidad vertebral. Sin embargo, un análisis separado de 830 pacientes (56.8%) que se tomaron el 80% o más de sus tabletas por año, demostró una reducción en las fracturas totales del 10.2% frente al 15.4% del placebo (RR 0.66, IC 95%, 0.45-0.97). Esto se debió a la reducción en las fracturas apendiculares (RR 0.65 IC 95%, 0.43-0.97). No hubo reducción en las fracturas vertebrales (RR 1.10; IC 95%, 0.42-2.84) o deformidad vertebral. El cumplimiento del tratamiento mejoró en las mujeres los hallazgos ultrasonográficos del talón. Las medidas de DEXA mostraron una disminución de la densidad ósea (DMO) de ambos grupos y en la DMO total, aunque el cuerpo total fue significativamente menor en el grupo de calcio. La resistencia ósea, medida por PQCT del radio, fue significativamente mejor en el grupo de calcio, comparado con placebo. El único evento adverso de la suplementación de calcio fue un aumento en el estreñimiento (13.4 en el grupo de calcio, 9.1% en el grupo placebo).

En resumen, los autores concluyen que la suplementación con calcio en pacientes, cumpli-

\* Traducido del inglés: Gustavo Gomez T. MD

do en el tratamiento, mejora la resistencia ósea y posiblemente la arquitectura ósea.

Por lo tanto, el tratamiento con carbonato de calcio puede ser recomendado para disminuir las fracturas osteoporóticas en mujeres que pueden cumplir con el régimen.

Debido a la falta de cumplimiento, sin embargo, puede no ser útil considerar esto como un enfoque en las políticas de salud pública en esta área.

**Comentario.** Este estudio de Prince y col. es el cuarto estudio de los efectos del calcio en suplementos sobre el riesgo de fractura, en este año. Todos mostraron los mismos resultados; los suplementos de calcio no reducen la tasa de fracturas en la población estudiada. En estos estudios, la ingesta total de calcio promediaba 2000 mg/día y en dos de ellos se agregó 400 UI de vitamina D sin beneficios obvios. Las medidas óseas mostraron una pequeña mejoría en el calcio corporal total en el grupo tratado con calcio, comparado con una pequeña pérdida en el grupo de placebo. Pero no hubo efecto en la DMO del cuello del fémur, la cual continúa declinando en ambos: el grupo de calcio y el grupo de placebo. No se dieron datos de los cambios en la columna o el trocánter, el cual tiene mayor proporción de hueso trabecular.

Como muchos estudios de tratamiento, el cumplimiento con la terapia es un problema y a menudo solo el 50% o 60% de los pacientes toma su medicación de acuerdo al protocolo. En este estudio de Prince y col., y en el estudio grande del WHI por Jackson y col., se hicieron análisis adicionales en el grupo de mayor cumplimiento, usualmente definido como aquellos que se toman el 80% de su medicación durante el periodo del estudio. En el análisis del grupo de cumplimiento, Prince y col. encontraron que la suplementación con calcio reduce de manera significativa las fracturas apendiculares (brazos y piernas) en un 34% (RR 0.65; IC 95% 0.43-0.97).

No hubo efecto en las fracturas de cadera y columna, probablemente porque no hubo eventos suficientes (1%-2%) para detectar las diferencias en un estudio de este tamaño. La evaluación de la población en el estudio WHI mostró una pequeña, pero significativa reduc-

ción de la fractura de cadera pero no en el total de fracturas.

Al comparar las cumplidas y no cumplidas en el estudio de Prince, es interesante anotar que el total de fracturas fue más común en el grupo de no cumplidas, 21.6% y 19.7%, respectivamente, comparado con el grupo cumplido del placebo (15.4%).

No solamente las no cumplidas tuvieron más fracturas, sino que fueron un poco de más edad, realizaron menos bien los test de ejecución, y tenían valores más bajos del ultrasonido de calcáneo. Esto genera el cuestionamiento del uso del análisis de poblaciones adherentes: ¿son ellos realmente representativos del total del grupo?; al hacer análisis de adherencia, podemos excluir aquellas cuyas características médicas son peores que las adherentes, pero pueden representar a un paciente típico y producir sesgos a favor del tratamiento; por otra parte, el análisis de intento de tratar puede producir sesgos contra el tratamiento al incluir pacientes que no toman su medicación del estudio. Debido a la incertidumbre acerca del estatus de los grupos no adherentes, la mayoría de los investigadores clínicos favorecen un análisis de intento de tratar; entonces, si hay significancia, indica que la medicación es realmente efectiva. Los estrógenos son un buen ejemplo porque ellos reducen significativamente las fracturas en el grupo de intento de tratar en el estudio WHI, aunque entre el 50% y el 60% de las mujeres estaban aún en medicación al final.

Hay preocupaciones de seguridad en los suplementos de calcio por la alta incidencia (17%) de cálculos renales reportados en el estudio WHI, y ninguno de los estudios han reportado aún cambios a largo plazo en la función renal del calcio. En el estudio de Prince y col., el estreñimiento fue el principal problema y este síntoma seguro contribuyó a la no adherencia. Los autores son conservadores en sus conclusiones y dicen que el calcio es efectivo en la reducción del riesgo de fractura si las pacientes lo toman. Como trabajadores de la salud, debemos poner mucha más atención en monitorizar el cumplimiento del paciente.

Aún, en este punto, ninguno de nosotros está seguro de lo que debemos darle al paciente acerca

de la ingesta total de calcio (dieta o suplementos). ¿Son 1500 mg de calcio suficientes si se toman diariamente o se deben recomendar 2000 mg/día, así si el paciente solo se toma el 70% del tiempo, estaría recibiendo 1.400 mg/día? ¿Qué es en realidad la no-adherencia? 400 UI de vitamina D no agrega beneficio al calcio, probablemente porque solo aumenta la 25 hidroxivitamina D cerca de 2 a 3 ng/ml. ¿Reducirá una dosis mayor la necesidad de mayor ingesta de calcio? ¿Qué tanto calcio necesita ingerir una mujer si no está recibiendo un potente agente antirresortivo como estrógenos o bisfosfonatos? Aun pensando que hemos visto resultados de

cuatro estudios grandes con intervención de calcio, este último año con más de 46.000 mujeres, todavía tenemos preguntas sin responder. Esta es la tarea de la próxima generación de investigadores.

J. Chris Gallagher, MD  
Professor of Medicine  
Creighton University  
Department of Metabolism  
St. Joseph's Hospital  
Omaha, NE  
Member, NAMS Board of Trustees

## MENOPAUSIA AL DÍA

### La terapia no hormonal da un poco de alivio a los fogajes

*Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2006; 295: 2057-2071.*

NELSON HD, VESCO KK, HANEY E, ET AL.

#### Nivel de Evidencia: III

Para mujeres con problemas de fogajes y que no pueden tomar estrógenos, algunas terapias no hormonales pueden proveer un poco de alivio de acuerdo a este meta-análisis de 43 estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo. El estudio examinó trabajos relevantes que dieran datos acerca del tratamiento de fogajes con terapia no hormonal. Reincluyeron 10 estudios de antidepresivos, 10 de clonidina, 6 de otras prescripciones y 17 estudios de extracto de isoflavona sacada de "red clover" y soya.

Los fogajes diarios disminuyeron comparativamente con el placebo en 7 estudios de inhibidores de la captación de serotonina (SSRI) o inhibidores de captación de epinefrina y serotonina (SNRI), cuatro estudios con clonidina y dos estudios con gabapentin. La frecuencia de los fogajes no disminuyó en ningún estudio de isoflavona de "red clover" y los resultados fueron mixtos para extractos de isoflavona de soya. Los antidepresivos incluyeron paroxetina, venlafaxina, fluoxetina y citalopram.

Para los SSRI y SNRI, los estimados combinados mostraron una reducción de aproximada-

mente un fogaje por día (un estudio de meta-análisis de estrógenos indicó reducción de 2.5 a 3 fogajes por día). El estimado combinado de tres estudios de poca calidad de clonidina indicó una reducción de un fogaje por día; para el gabapentin se encontró una reducción de dos fogajes por día. La evidencia no muestra beneficio de los extractos de isoflavona en el alivio de los fogajes.

**Comentarios.** En este meta-análisis, los autores revisaron 43 investigaciones prospectivas randomizadas de terapias no hormonales para los fogajes. Al final, los datos acumulativos confirman agentes activos centralmente como los SSRI y SNRI, clonidina, gabapentin, metildopa y bellergal que reducen los fogajes en frecuencia de uno o dos fogajes por día, y son menos efectivos que la terapia a base de estrógenos. Al mismo tiempo, la soya fue marginalmente más benéfica, comparada con el placebo, y el "clavel rojo" no produjo beneficios. Es molesto que solo el 9% y 33% de todos los estudios fueron clasificados por los autores como buenos y regulares, respectivamente, mientras la mayoría de los estudios fueron de pobre calidad. Además, cuando se limitan los estudios a aquellos que evaluaban atractivos a la población

perimenopáusicas, tales como los extractos de isoflavonas del “clavel rojo” y de la soya, solamente 1 de 17 estudios fue clasificado como bueno, y 58% de los estudios fueron de pobre calidad.

Como las mujeres continúan buscando seguridad en las alternativas para aliviar sus fogajes, la investigación futura se debe enfocar en las dosis óptimas, esquema y duración de los agentes hormonales. Al mismo tiempo, los estudios para evaluar las intervenciones no hormonales o no farmacológicas que puedan tener una actividad comparable a la terapia a base de estrógenos son requeridos para mujeres en quienes la terapia hormonal no es recomendable.

Los investigadores aprenderían de las limitaciones encontradas en muchos estudios hechos hasta ahora y se adherirían a estándares más altos

cuando se diseñan estudios prospectivos. Un número más pequeño de estudios propiamente emponderados de alta calidad probarían ser de más valor en determinar la eficacia de intervenciones propuestas para aliviar los fogajes, y se harían con menos recursos que los estudios múltiples, heterogéneos y sin poder estadístico. Finalmente se requiere más investigación para evaluar la fisiopatología de los fogajes y otros síntomas menopáusicos, lo que a su vez podría llevar a mejores terapias.

Vered Stearns, MD  
Associate Professor of Oncology  
Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center  
Johns Hopkins School of Medicine  
Baltimore, MD

## MENOPAUSIA AL DÍA

### La terapia hormonal reduce el riesgo de ECV en mujeres posmenopáusicas más jóvenes; el riesgo en mujeres mayores disminuye con el tiempo

*Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: a meta-analysis. J Gen Intern Med 2006; 21: 363-366.*

SALPETER SR, WALSH JME, GREYBER E, SALPETER EE.

#### Nivel de Evidencia: III

La terapia hormonal (TH) reduce significativamente el riesgo de eventos de enfermedad cardiaca coronaria (ECC) en mujeres posmenopáusicas más jóvenes, de acuerdo a este meta-análisis de 23 estudios randomizados controlados que siguieron a 39.040 participantes. El estudio encontró que aún en mujeres posmenopáusicas más viejas, la TH disminuía el riesgo en el tiempo después de aumentarlo inicialmente.

El estudio Women's Health Initiative dio recientemente datos sobre eventos de ECC en las mujeres más jóvenes y más viejas por separado, el cual fue usado en este análisis. Los RR se reportaron separadamente para mujeres más jóvenes y más viejas, quienes fueron definidas como participantes con tiempo medio de menopausia de menos o más de 10 años, o edad media de menor o mayor de 60 años. Una búsqueda comprensiva de datos identificó los estudios randomizados y

controlados de al menos seis meses; la duración promedio fue de 4.9 años.

Los objetivos fueron eventos de ECC, definidos como infartos de miocardio (IM), o muerte cardiaca.

En las mujeres más jóvenes, la TH redujo los eventos de ECC en un 32% (RR 0.68 IC 95%, 0.48-0.96). El RR para ECC de las mujeres más viejas fue de 1.03 (IC 95%, 0.91-1.16). En el primer año de TH los eventos aumentaron significativamente en el grupo de mujeres más viejas, RR 1.47 (IC 95% 1.12-1.92). Después de dos años, sin embargo, la TH redujo significativamente los eventos en la mujeres más viejas, RR 0.79 (IC 95%, 0.67-0.93), resultando en un efecto neutral con el tiempo.

**Comentario.** Puesto que los estudios observacionales reflejan el patrón del uso de hormonas en la población general, las mujeres que usan TH en estos estudios eran relativamente

jóvenes (30 a 55 años), recientemente posmenopáusicas (la mayoría de las mujeres iniciaron la TH al momento de la menopausia), y eran predominantemente sintomáticas con fogajes y otros síntomas menopáusicos y los síntomas fueron la razón primaria para buscar el tratamiento. Por otra parte, las mujeres seleccionadas para randomización en estudios controlados fueron mucho mayores, con más del 90% de mujeres mayores de 55 años (la edad superior para las mujeres de los estudios observacionales), en promedio más de diez años después de la menopausia cuando fueron randomizadas (rango 13-23 años), y debido a la preocupación de conocer el grupo de tratamiento, mujeres con síntomas menopáusicos con fogajes predominantes se excluyeron de la participación en el estudio.

El análisis de los datos acumulados en el meta-análisis de Salpeter y col. respalda los hallazgos de estudios controlados y randomizados independiente de que recientemente randomizaron a mujeres posmenopáusicas a TH tiene una reducción estadísticamente significativa en reducción de eventos ECC relativos al placebo y relativos a las mujeres lejos de la menopausia. Este meta-análisis confirma los datos acumulativos que indican que la aparente discrepancia entre los 20 más consistentes estudios observacionales que muestran una reducción en los eventos de ECC con TH, mostrando una acción nula de la TH en la ECC, es parcialmente explicada por el tiempo de iniciación de la TH en relación con la menopausia.

Estudios randomizados controlados tienen aún que probar completamente la hipótesis cardioprotectora de las hormonas en la misma población de mujeres estudiadas en los estudios observacionales de las cuales se derivó la hipótesis. Por lo tanto, se

necesitan posteriores investigaciones para determinar la población apropiada de mujeres que se beneficiarían al máximo de la TH en la reducción de la ECC arteriosclerótica. Uno de tales estudios, el NIH funded Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE), ha sido diseñado específicamente para estudiar la hipótesis del tiempo de iniciación de la TH en la reducción de la progresión de la arteriosclerosis subclínica y la disminución cognitiva en mujeres de menos de seis años y más de diez años posmenopáusicas.<sup>1</sup>

El meta-análisis de Salpeter y col. es la más grande y consistente cantidad de estudios observacionales y randomizados controlados que indican que en la mujer recientemente menopáusica, la TH reduce la ECC, un efecto que podría ser considerado cuando se sopesen los riesgos y beneficios de la TH en tales mujeres.

## Referencias

1. Hodis, HN. USC Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). Available at: [www.usc.edu/medicine/aru](http://www.usc.edu/medicine/aru). Accessed June 9, 2006.

Howard N. Hodis, MD  
Harry J. Bauer and Dorothy Bauer Rawlins  
Professor  
of Cardiology  
Professor of Medicine and Preventive Medicine  
Professor of Molecular Pharmacology and Toxicology  
Director, Atherosclerosis Research Unit  
Division of Cardiovascular Medicine  
Keck School of Medicine  
University of Southern California  
Los Angeles, CA

## Usuarías a largo plazo de estrógenos sin oposición están en riesgo aumentado de cáncer invasivo de mama

*Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. Arch Intern Med 2006; 166: 1027-1032.*  
CHEN WY, MANSON JE, HANKINSON SE, ET AL.

### Nivel de Evidencia: II-2

Las mujeres que usan estrógenos sin oposición están en un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo, pero solamente después de largo tiempo de uso, de acuerdo a este estudio prospectivo de datos del Nurses' Health Study (NHS). El estudio examinó los datos dados por las mismas pacientes obtenidos a través de cuestionarios bianuales. De base (1980), 11.508 mujeres posmenopáusicas que tenían histerectomía y reportaron información de uso de estrógenos se incluyeron en el análisis. La población se expandió cada dos años para incluir otras mujeres postmenopáusicas quienes tenían histerectomía. Por el 2000-2002, 28.835 mujeres se incluyeron para el análisis. Usando 1990 como un punto representativo, la edad promedio de inclusión de las participantes fue de 61.7 años de edad. La ocurrencia de cáncer de mama se analizó en aquellas mujeres que nunca usaron estrógenos y las que habían usado estrógenos menos de 5 años, de 5 a 9.9 años, de 10 a 14.9 años, de 15 a 19.9 años y más de 20 años.

Un total de 934 cánceres invasivos de mama se incluyeron en el análisis. El riesgo se incrementó con el aumento de los años de uso de estrógenos, especialmente para cánceres con receptores positivos para estrógenos y progesterona. El riesgo para estos tipos de cánceres de mama fue estadísticamente significativo después de 15 años de uso actual (RR 1.48, IC 95% 1.05-2.07). Para uso de estrógenos sin oposición por menos de 5 años, el RR fue de 0.96 (IC 95%, 0.75-1.22); de 5 a 9.9 años, 0.90 (IC 0.73-1.12); 10 a 14.9 años, 1.06 (0.87-1.30); 15 a 19.9 años, 1.18 (0.95-1.48); más de 20 años, 1.42 (1.134-1.77).

Un aumento del riesgo de cáncer de mama se presentó en las usuarias a largo plazo y fue mayor en mujeres más delgadas y en mujeres con cánceres con receptores positivos para estrógenos y

progesterona. Aunque el estudio encontró que el riesgo no aumentó en mujeres que tomaban estrógenos por corto tiempo, los autores anotan que el uso de estrógenos para prevención o tratamiento de osteoporosis requiere uso por largo tiempo. Otras opciones deben explorarse para llenar esta necesidad, –concluyeron.

**Comentario.** En un informe anterior de la NHS, se reportó un riesgo aumentado de cáncer de mama con el empleo de estrógenos solos y estrógenos más progestágenos con uso corriente de cinco años<sup>1</sup>.

Este aumento se limitó a los tumores RE+/RP+ y solo en mujeres delgadas. Este reporte actualizado ahora limita el aumento a las usuarias corrientes de estrógenos solos por más de 15 años, y aún solo se observa en mujeres delgadas. Se arguye que el aumento es solamente en mujeres delgadas porque la terapia hormonal no agrega un aumento asociado con la obesidad.

Las usuarias a largo plazo de terapia hormonal (por más de 10 años) son relativamente pocas en los estudios epidemiológicos; sin embargo, las usuarias por largo tiempo en el estudio NHS difieren de las no usuarias en varias categorías importantes: ellas fueron más propensas a ser delgadas y a haber experimentado más ooforectomía bilateral, nuliparidad, enfermedad benigna del seno, consumo de alcohol, examen de los senos y mamografías.

¿Qué tan confidente puede ser que la manipulación matemática pueda influir en esas diferencias?

Es tentador concluir que el uso relativamente corto de estrógenos solos no lleva riesgos de cáncer de mama, y que esos resultados y los reportes publicados sobre cáncer de mama del WHI indican que la exposición a las progestinas es la responsable de un aumento del riesgo de cáncer de mama.

Pero otra explicación es posible: tal vez la exposición a estrógenos-progestágenos tienen un mayor efecto diferencial en tumores preexistentes, siendo la causa de la detección temprana de una lesión menos agresiva. Por ejemplo, en un estudio de cohorte de Southern California, se observó una disminución del riesgo de morir de cáncer de mama solamente en usuarias de estrógenos más progestinas, no con los estrógenos solos<sup>2</sup>.

Desde mi punto de vista, la pregunta crítica no contestada es si los datos epidemiológicos indican un pequeño aumento en el riesgo de cáncer de mama asociado con terapia hormonal posmenopáusica o si hay un impacto importante sobre tumores pre-existentes. Ojalá los epidemiólogos puedan sacar el diseño de un estudio para contestar esta pregunta.

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Respuesta al *First to Know* de abril 17 de 2006: el anticuerpo monoclonal humano denosumab es efectivo para la osteoporosis

*For the AMG 162 Bone Loss Study Group. 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.

#### Nivel de Evidencia I

El anticuerpo monoclonal humano denosumab (llamado anteriormente AMG 162) aumenta la densidad ósea y disminuye la resorción mineral, de acuerdo a este estudio financiado por el fabricante, randomizado, controlado con placebo de 12 meses para un total de 412 mujeres posmenopáusicas con baja densidad mineral ósea (DMO), definida como un T score -1.8 a -4.0 en la columna lumbar o -1.8 a -3.5 en el fémur proximal. Ellas recibieron denosumab subcutáneo a de una a tres dosis cada tres meses (6, 14 o 30 mg) o seis meses (14, 60, 100 o 200 mg); alendronato oral 70 mg semanal; o placebo. La edad promedio de las participantes fue de 63 años; 85% eran blancas, 11% hispanas, y 3% negras. El objetivo primario fue el porcentaje de cambio en la DMO en la columna lumbar a los 12 meses.

El recambio óseo se valoró por mediciones en suero y orina de telopéptidos y fosfatasa alcalina

#### Referencias

1. Chen WY, Hankinson SE, Schnitt SJ, et al. Association of hormone replacement therapy to estrogen and progesterone receptor status in invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 1490-1500.
2. Chen W, Petitti DB, Geiger AM. Mortality following development of breast cancer while using oestrogen or oestrogen plus progestin: a computer record-linkage study. *Br J Cancer* 2005; 93: 392-398.

Leon Speroff, MD  
Professor of Obstetrics and Gynecology  
Oregon Health and Science University  
Portland, OR  
Member, NAMS Board of Trustees

específica para el hueso. Las inyecciones de denosumab aumentaron la DMO de la columna de 3.0% a 6.7% mientras el alendronato y el placebo se asociaron con un aumento del 4.6% y una pérdida del 0.8%, respectivamente. La DMO de la cadera total aumentó de 1.9% a 3.6% con denosumab, comparada con un aumento de 2.1% con alendronato y un 0.6% de pérdida con placebo. La DMO del tercio distal del radio aumentó de 0.4% a 1.3% con denosumab, comparado con una pérdida de 0.5% con alendronato y 2.0% con placebo.

Los marcadores óseos de suero y orina indicaron que la supresión de la resorción ósea ocurría dentro de los tres días de la inyección de denosumab, y que la duración de la supresión fue dependiente de la dosis.

Con relación a los efectos adversos, denosumab parece ser bien tolerado. La observación más notoria fue la mayor ocurrencia de dispepsia con alendronato que con denosumab o placebo.

**Comentario.** Dada la alta prevalencia de osteoporosis y el importante perjuicio personal y comercial causado por las fracturas por fragilidad, han aparecido nuevos enfoques para tratar esta condición. El denosumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor activador del factor K $\beta$  ligando (RANKL). El RANKL se expresa en las células estómales osteoblásticas y media la resorción ósea. Al unir el RANKL con alta afinidad, el denosumab reduce la resorción ósea.

Aunque las hormonas y los bisfosfonatos efectivamente previenen la osteoporosis y sus fracturas en mujeres posmenopáusicas, muchas pacientes no se adhieren al tratamiento. Los resultados de este importante estudio nos dan apoyo para el futuro desarrollo del denosumab, un agente novedoso que parece que rápido y de forma 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

Me interesó leer el comentario en el número de abril 17 de *First to Know*<sup>®</sup>, acerca del artículo del cual fui autor (McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. *N Engl J Med* 2006; 354: 821-831), describiendo el efecto del denosumab para el tratamiento de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. El comentario incluye peque-

ños pero importantes malentendidos, principalmente que el denosumab es un anticuerpo humanizado del RANKL. De hecho, la droga es un anticuerpo humano total. Los anticuerpos humanizados contienen pequeñas cantidades de material no humano, mientras los anticuerpos humanizados completos, como el denosumab, no los tienen.

Adicionalmente, en el resumen del artículo, se nota que la ocurrencia de dispepsia con el alendronato fue mayor que con denosumab o placebo. Estos hallazgos deben ser cualificados, puesto que el alendronato se administró de una manera abierta dentro de la cohorte de sujetos randomizados. Así, no es posible determinar si la frecuencia de dispepsia fue mayor en los sujetos tratados con alendronato que en los otros.

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

### Respuesta del comentarista

Aprecio mucho los comentarios del Dr. McClung en su corrección acerca de que el denosumab es un anticuerpo humano total. Desafortunadamente mi terminología incorrecta se tomó del editorial acerca de este artículo que apareció en el mismo número (Whyte MP. *N Engl J Med* 2006; 354: 860-863).

Con relación a la dispepsia, mi comentario refleja con seguridad los hallazgos del estudio, pero estoy de acuerdo con que el diseño del estudio hace imposible asegurar la validez de esta observación. – *Andrew M. Kaunitz, MD.*

**El raloxifeno es tan efectivo como el tamoxifeno en la reducción del riesgo de cáncer invasivo de mama, con similares reportes de los pacientes de salud y bienestar. El estudio NSABP STAR**

*For the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. JAMA 2006; 295: 2727-2741.*

VOGEL VG, COSTANTINO JP, WICKERHAM DL, ET AL.

El tamoxifeno se usa para prevención del cáncer de mama, y en las mujeres que lo toman para osteoporosis, también se ha observado que tienden a reducir el riesgo de la enfermedad. El proyecto National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) fue un estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado, fase III de prevención, diseñado para comparar los efectos y seguridad del raloxifeno y tamoxifeno sobre el riesgo de desarrollar cáncer invasivo de mama en mujeres posmenopáusicas en alto riesgo, como también otros resultados de la enfermedad. Se hipotetizó que el raloxifeno podría tener un mejor perfil de seguridad con relación al cáncer uterino como también de síntomas. Así pues, los investigadores compararon la calidad de vida y síntomas reportados por las pacientes de las dos drogas, como un objetivo secundario. Los resultados se publicaron en JAMA en dos artículos y sus resúmenes están más adelante.

El estudio STAR se hizo en 200 centros en los EU A e incluyó 19.747 mujeres posmenopáusicas (edad promedio, 58.5 años) que tenían un riesgo aumentado de cáncer de mama (riesgo promedio, 4.03% basado en la escala de Gail). Las pacientes se ingresaron comenzando en julio de 1999 y fueron seguidas por promedio de 4.6 años (promedio 1.2-6.5 años). La dosis de tamoxifeno fue de 20 mg/día y de raloxifeno de 60 mg/día por cinco años. Los datos se cortaron para reporte de datos en diciembre 31 del 2005.

**Nivel de Evidencia: I**

El raloxifeno reduce el riesgo de cáncer invasivo de mama tan efectivamente como el tamoxifeno (encontró el estudio), y también ofrece menores riesgos de eventos tromboembólicos y cataratas. El raloxifeno produce un mayor riesgo de cáncer no invasivo de mama, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. El principal objetivo medido fue la incidencia de cáncer invasivo de mama, cáncer uterino, cáncer no invasivo de mama, fracturas óseas y eventos tromboembólicos.

Hubo 327 cánceres invasivos de mama en total: 163 en el grupo de tamoxifeno y 168 en el grupo de raloxifeno (4.30 frente a 4.41 por 1000; RR, 1.02; IC 95%, 0.82-1.28). Hubo menos cánceres no invasivos en el grupo de tamoxifeno que en el de raloxifeno (57 vs. 80 casos; 151 vs. 2.11 por 1000; RR 1.40; IC 95% 0.98-2.00), pero la diferencia no fue significativa. Hubo más casos de cáncer uterino en el grupo de tamoxifeno comparado con el de raloxifeno (36 vs. 23; RR, 0.62; IC 95%, 0.35-1.08). Esta tendencia también fue estadísticamente no significativa, pero hubo una diferencia significativa en la incidencia de hiperplasia uterina: las tasas fueron 84% menos en el grupo de raloxifeno (14 casos) (RR, 0.16; IC 95%, 0.09-0.29). Pero no hubo significancia estadística por el bajo número de casos; la tasa de cáncer endometrial fue 38% menor en el grupo de raloxifeno.

*Patient reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen and raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. JAMA 2006; 295: 2742-2751.*

LAND SR, WICKERHAM DL, COSTANTINO JP, ET AL.

### Nivel de Evidencia: I

No hay diferencia significativa entre tamoxifeno y raloxifeno en los reportes de las pacientes de la salud física y mental o depresión, aunque el tamoxifeno permite una mejor función sexual de acuerdo a este subestudio del estudio STAR. El objetivo de esta porción del estudio fue comparar la diferencia de los auto-reportes de los resultados por los pacientes, calidad de vida, y síntomas de las dos drogas. El objetivo principal medido fue la sumatoria de los auto-reportes de las pacientes de una lista de síntomas. La calidad de vida se midió con el Medical Outcomes Study Sexual Activity Questionnaire. Siguió 1983 participantes por un promedio de 5.4 años; 973 participantes recibieron tamoxifeno y 1.010 recibieron raloxifeno. Los cuestionarios fueron administrados al inicio, cada 6 meses por 60 meses, y a los 72 meses.

Hubo una modesta disminución de la calidad de vida en los 60 meses para miembros de ambos grupos. En total, no hubo diferencia significativa entre los puntajes de las tres listas de los dos grupos, y todos los puntajes fueron comparables a los de las mujeres sanas de la misma edad. Sin embargo, hubo un pequeño mejor función sexual en el grupo de tamoxifeno (RR, 1.22%; IC 95%, 1.01-1.46).

Las mujeres en el grupo de tamoxifeno fueron sexualmente más activas y tenían una mejor habilidad para disfrutar el sexo.

El grupo de raloxifeno tenía significativamente más problemas ( $p < 0.002$ ) músculo-esqueléticos, dispareunia ( $p < 0.001$ ), y ganancia de peso ( $p < 0.001$ ).

Las participantes que tomaban tamoxifeno tenían significativamente más síntomas vasomotores ( $p < 0.001$ ), problemas de vejiga ( $p < 0.001$ ), problemas ginecológicos ( $p < 0.001$ ) y calambres de las piernas ( $p < 0.001$ ).

**Comentario.** Aunque el tamoxifeno tiene una disminución significativa de la incidencia de

cáncer de mama en los estudios randomizados, el amplio uso para la prevención del cáncer de mama se ha visto limitado por el cáncer endometrial y los efectos vasculares venosos<sup>9</sup> ACV y el embolismo pulmonar<sup>1, 2</sup>. El estudio NSABP STAR comparó el tamoxifeno y el raloxifeno en sus efectos sobre los resultados clínicos en las mujeres posmenopáusicas que están en riesgo aumentado de cáncer de mama. Ambos agentes redujeron de forma similar los cánceres de mama y las fracturas.

El raloxifeno tenía menos eventos uterinos (cánceres endometriales e histerectomías), cataratas y eventos tromboembólicos (aunque estudios previos han asociado el raloxifeno con algo de aumento del riesgo tromboembólico)<sup>3</sup>. El tamoxifeno tuvo menos (significancia límite) cánceres no invasivos. La incidencia de apoplejía fue similar con ambos agentes (con estudios previos que asocian al tamoxifeno con un aumento de riesgo de ACV<sup>4</sup>). La calidad de vida total fue también similar con ambos agentes pero hubo diferencias en algunas áreas (algunos problemas ginecológicos, síntomas vasomotores y calambres en las piernas, con tamoxifeno; más problemas músculo-esqueléticos, dispareunia y ganancia de peso con raloxifeno).

Algunos efectos secundarios son opacados por el uso de un control activo. Sin embargo, el problema continúa. ¿El mayor número de cánceres no invasivos de mama en el raloxifeno podrían convertirse en cánceres invasivos en el futuro? ¿La reducción límite en cánceres endometriales en el raloxifeno puede representar una relativa eliminación completa del riesgo, puesto que el tamoxifeno tiene más del doble de los cánceres endometriales en los estudios controlados con placebo?<sup>2</sup> ¿Podrá asociarse el riesgo con la disfunción cognitiva/demencia (como se vio en el Women's Health Initiative con la terapia hormonal)<sup>5</sup>?

Basado en los hallazgos actuales, ¿es preferible el raloxifeno que el tamoxifeno? En el balance, el raloxifeno representa ahora una alternativa

al tamoxifeno para las mujeres posmenopáusicas que están en riesgo aumentado de cáncer de mama. El raloxifeno tiene un mejor perfil de efectos secundarios pero no desaparecen todos los riesgos vistos con el tamoxifeno. Como resultado, una medición cuidadosa del riesgo/beneficio debe preceder la prescripción en casos individuales.

Actualmente, el raloxifeno tiene una indicación marcada para la prevención y tratamiento de osteoporosis, y tiene por delante un amplio uso en la práctica clínica. Está aprobado solo para mujeres posmenopáusicas. Importante, el raloxifeno no es un tratamiento establecido para cáncer de mama y no podría sustituir y/o agregarse como tratamiento coadyuvante de la terapia hormonal con tamoxifeno o inhibidores de aromatasas.

En el futuro, los estudios clínicos en curso o planeados<sup>6</sup> evaluarán los inhibidores de aromatasas (los cuales han reducido sustancialmente nuevos cánceres contra-laterales comparados con el tamoxifeno en estudios randomizados de cáncer de mama<sup>7, 8, 9</sup>) para la reducción de cáncer de mama frente al raloxifeno, lo mismo que el placebo.

## Referencias

1. Chlebowski RT, Col N, Winer EP, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3328-3343.
2. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361: 296-300.
3. Barrett-Connor E, Grady D, Sashygyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847-857.
4. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, et al. Metaanalysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003; 18: 937-947.
5. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 294: 2947-2958.
6. Ingle JN. Endocrine therapy trials of aromatase inhibitors for breast cancer in the adjuvant and prevention setting. *Clin Cancer Res* 2005; 11(2 Pt 2): 900-905.
7. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003; 98: 1802-1810.
8. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-1092.
9. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-2757.

Rowan T. Chlebowski, MD, PhD  
Professor of Medicine  
David Geffen School of Medicine at UCLA  
Chief, Division of Medical Oncology and  
Hematology  
Harbor-UCLA Medical Center  
Los Angeles, CA

## Los anticonceptivos orales pueden disminuir la aparición de enfermedad arteriosclerótica

*Study Group. Past oral contraceptive use and angiographic coronary artery disease in postmenopausal women: data from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. Fertil Steril 2006; 85: 1425-1431.*

BAIREY MERZ CN, JOHNSON BD, BERGA S, BRAUNSTEIN G, REIS SE, BITTNER V, FOR THE WISE

### Nivel de Evidencia: II-3

Los estrógenos dados a mujeres jóvenes en la forma de anticonceptivos orales (AO) pueden ofrecer protección contra la arteriosclerosis y resultar en menos enfermedad arterial coronaria (EAC) más tarde en la vida, de acuerdo a este estudio de la Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). ER WISE es un esfuerzo multicéntrico apoyado por la NHLBI que tiene la finalidad de mejorar el diagnóstico real de los test cardiacos en la evaluación de la enfermedad cardiaca isquémica en las mujeres.

El presente análisis incluyó 672 mujeres posmenopáusicas (edad promedio, 62 años) incluidas en el WISE que tienen que ir a arteriografía coronaria por sospecha de isquemia del miocardio. Los investigadores examinaron la relación entre el uso anterior de AO y la presencia y severidad de la EAC. Las usuarias anteriores de AO fueron evaluadas con un cuestionario reproductivo, y la EAC fue medida con angiografía coronaria. La EAC se definió como  $\geq 70\%$  de estenosis del lumen en al menos una arteria coronaria. El objetivo principal medido fue la EAC medida en un laboratorio de angiografía cardiaca.

Las usuarias anteriores de AO tenían una severidad del puntaje coronario significativamente menor, comparadas con aquellas sin uso previo de AO ( $11.8 \pm 10.3$  vs  $18.7 \pm 17.3$ ,  $p=0.002$ ). Después de ajustar por edad y otros factores de riesgos coronarios, incluyendo la diabetes, triglicéridos, LDL y fumar, el uso anterior de AO permanece como un predictor negativo independiente de severidad de EAC. El uso previo de AO fue asociado con un 2.44 menos puntaje de severidad del EAC ( $p=0.004$ ). Los investigadores no pudieron encontrar relación entre la duración de uso de los AO y el puntaje de severidad coronaria (estaticado por más de 3 años, más de 6 años, más de 9 años de

uso). Los autores sugieren un estudio prospectivo para examinar la hipótesis de que el uso previo de AO durante la perimenopausia ofrece protección de la enfermedad arteriosclerótica.

**Comentario.** Este artículo es de interés por la fuerte creencia de muchos acerca de que los compuestos estrogénicos tienen diferentes efectos en los vasos coronarios a través del espectro de edad; el estudio es cruzado. Los autores encuentran que la historia de uso de AO (obtenida por una pregunta al paciente, no verificada en las historias clínicas) se asoció con enfermedad coronaria confirmada. Su hipótesis es que el uso anterior de AO protege contra la EAC. Lo que podemos tomar de esto es limitado. La angiografía coronaria mide lesiones gruesas que tienen la tendencia a ser más estables y a causar menos ataques cardiacos que las más pequeñas. Las lesiones no vistas por esta técnica pueden ser aún más riesgosas.

Ese tipo de estudio tiende a tener sesgos de prevalencia/incidencia. Es difícil determinar si un factor de riesgo (uso de AO) causa ataque cardiaco y los dos no son capturados, o si el uso anterior de AO permite a la gente sobrevivir a pesar de tener vasos arterioscleróticos. Los autores apuntan hacia el hecho de que los casos pueden haber muerto y no haber sido contados en su estudio. Si es así, una clasificación puede llevar a conclusiones erróneas. Los sesgos de prescripción o efectos en usuarias sanas no se pueden descartar. En otras palabras, las usuarias de AO pueden haber sido más sanas por otras razones, haciendo asociaciones de confusión; o se les prescribió la píldora porque eran sanas.

Los datos acerca de que compuestos estrogénicos son protectores contra los ataques cardiacos o ACVs cuando se dan lo suficientemente temprano en la vida de la mujer son limitados a evaluaciones *post hoc* de estudios prospectivos o de estudios analíticos observacionales como este.

No hay estudios prospectivos randomizados midiendo esta hipótesis que nos ayuden en este tema. Debemos ser cuidadosos en agrupar los AO y los estrógenos posmenopáusicos como “compuestos estrogénicos”, pues en este caso es problemático. Los AOs y los compuestos de estrógenos para la menopausia son muy diferentes y no llevan los mismos riesgos. Los autores están en lo cierto al proponer que se necesitan estudios prospectivos. La búsqueda de la evidencia definitiva de que el

riesgo de las hormonas en la EAC es dependiente de la edad, continúa.

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

### ¿Puede el riesgo de Enfermedad Cardíaca determinar la edad de la menopausia?

*Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1976-1983.*

KOK HS, VAN ASSELT KM, VAN DER SCHOUW YT, ET AL.

#### Nivel de Evidencia: II-2

El riesgo de una mujer de enfermedad cardíaca puede determinar la edad de la menopausia mejor que lo contrario, de acuerdo a este estudio que examinó datos de mujeres que participaron en el estudio Framingham. El progreso de la arteriosclerosis se cree comúnmente como consecuencia de la menopausia; una hipótesis alterna es que los ovarios son órganos altamente vasculares: los factores de riesgo cardiovasculares pueden promover una falla ovárica temprana que termina en una menopausia temprana y en una subsecuente enfermedad cardiovascular.

Este estudio examinó datos del estudio de Framingham Heart e incluyó mujeres que eran premenopáusicas al entrar al estudio y que alcanzaron la menopausia después de al menos dos ciclos del estudio (n 695). La edad a la entrada al estudio osciló entre 34 y 55 años (promedio, 49.9). Los datos incluyeron colesterol total en suero, peso, presión sanguínea, el score de riesgo de Framingham, como también cambios en las tres primeras medidas.

Los niveles séricos más los de colesterol fueron estadísticamente significativos asociados con inicio temprano de la menopausia, junto con aumento del colesterol, peso, y presión sanguínea durante la premenopausia. Dentro de un subgrupo de mujeres con aumento en los niveles de

colesterol, cada 20 mg/dL de aumento en el colesterol total fueron asociados con 2.60 años de ocurrencia más temprano de la menopausia (IC 95%, 0.06-1.14). Lo contrario también fue cierto: una disminución en el colesterol total sérico se asoció significativamente con una menopausia más tardía. Para el subgrupo de mujeres con disminución de los niveles de colesterol, cada 20 mg/dL de disminución se asociaron con 4.16 años más tarde de edad de menopausia (IC 95%, 0.08 a 8.24). En general, un 1% de escores de Framingham se asoció con una disminución de 1.8 años (IC 95%, -2.72- -0.92) en la edad de la menopausia.

La observación de que las mujeres con una edad más temprana de la menopausia están en mayor riesgo cardiovascular puede reflejar un perfil de riesgo desfavorable antes de la menopausia. Los autores establecen que estos resultados no entran en conflicto con la posibilidad de que la depleción de estrógenos después de la menopausia puede influir el riesgo. Varias hipótesis se ofrecen para explicar estos resultados.

**Comentario.** Por décadas los epidemiólogos se han interesado en la relación entre menopausia y enfermedad cardíaca. La enfermedad cardíaca es la causa líder de mortalidad en las mujeres (y en los hombres). Debido a que el aumento en la incidencia de enfermedad cardíaca se da aparente cuando la mujer llega a los 50 años de edad, la hipótesis de que

la menopausia y la pérdida asociada de estrógenos acelera la enfermedad cardíaca, ha sido popular. La edad fue usada como sustituto de menopausia en muchos estudios, y la menopausia raramente fue determinada directamente preguntándole a la mujer sobre sus menstruaciones. Además, la enfermedad cardíaca a menudo fue clasificada como causa de muerte debido a su alta prevalencia en los adultos mayores. Reportes anteriores se asociaron como causal entre menopausia y enfermedad cardíaca; se encontraron tal vez en datos que eran muy inexactos.

Este estudio muestra evidencia de que la edad de la menopausia puede predecirse por factores de riesgo de ataque cardíaco, específicamente niveles de colesterol, como también aumento de peso y presión sanguínea antes de la menopausia. El estudio Framingham Heart es un buen estudio bien diseñado, prospectivo, de enfermedad cardiovascular, que comenzó en 1948. Los participantes han sido vistos frecuentemente desde su ingreso, aumentando la posibilidad de ver la edad de la menopausia y los cambios del riesgo cardiovascular.

Los resultados de este estudio sugieren que nuestras nociones acerca del papel de la menopausia como causante de enfermedad cardíaca coronaria, ECC, son incorrectas. Esta es la primera evidencia publicada que sugiere que teniendo un alto riesgo de enfermedad cardíaca, ésta se asocia a una menopausia temprana. Hay muchas explicaciones interesantes para estos hallazgos:

- Los procesos de envejecimiento pueden estar asociados con el desarrollo de riesgos cardiovasculares y menopausia.
- Los cambios en niveles endocrinos y su dinámica a través de los años reproductivos, incluyendo la transición menopáusica, pueden exacerbar los factores de riesgo tales como ganancia de peso y el perfil lipídico en mujeres cuando experimentan la menopausia, y éstos, a

su vez, pueden estar asociados con la edad de la menopausia.

- Los cambios metabólicos que sirven como indicadores del aumento del riesgo CV ocurren en algunas mujeres durante la transición menopáusica, acentuando así su riesgo para ECV y menopausia temprana.
- Los factores genéticos pueden influir tanto en el riesgo de enfermedad CV como en la menopausia; la arteriosclerosis en la microvasculatura del ovario puede ser responsable de los efectos de los factores de riesgo de ECV sobre la edad de la menopausia, como también la dinámica endocrina del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.
- Hábitos (prácticas dietarias, actividad física, cigarrillo) que afectan el riesgo CV y la edad de la menopausia pueden ser los responsables de aclarar o desacelerar los riesgos de ECV y la transición menopáusica.

¿Qué debe saber el clínico? Hasta que la investigación se complete la mujer debe ser advertida de observar las prácticas de promoción y prevención de salud y ECV dadas por la American Heart Association<sup>1</sup> and the U.S. Preventive Services Task Force<sup>2</sup> para aumentar la salud de las mujeres en su edad mediana.

## Referencias

1. American Heart Assoc. New Guidelines for Preventing Heart Disease and stroke in Women. Available at: <http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1076515580705GMA04WomenGuide.pdf>. Accessed July 18, 2006.
2. U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Available at: <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm>. Accessed July 18, 2006.

Nancy Fugate Woods, PhD, RN, FAAN  
Dean, School of Nursing  
University of Washington  
Seattle, WA

## Los Estrógenos Equinos Conjugados aumentan el riesgo de ECV

*For the WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. Circulation 2006; 113: 2425-2434.*

HENDRIX SL, WASSERTHEIL-SMOLLER S, JOHNSON KC, ET AL.

### Nivel de Evidencia: I

Entre la población generalmente sana de mujeres posmenopáusicas, el uso de EEC aumentó significativamente el riesgo de apoplejía isquémica (ACV) y este riesgo se presenta en todos los subgrupos de mujeres estudiadas, de acuerdo a los datos del estudio Women's Health Initiative Estrogen Alone. El estudio no detectó un efecto del uso de EEC sobre el riesgo de ACV hemorrágico.

El estudio, multicentro doble ciego, controlado con placebo y randomizado incluyó 10.739 mujeres, entre 50 y 79 años, quienes recibieron 0.625 mg/día de EEC (n 5 310) o placebo (n 5 429). El estudio se suspendió prematuramente, después de 7.1 años de seguimiento, debido a la falta de beneficio sobre la salud coronaria y un aumento de la incidencia de ACV.

En el curso del estudio, hubo 168 episodios de ACV en el grupo de EEC y 127 en el grupo placebo, con un 60% de los ACV de origen isquémico.

El RR fue de 1.55 (IC 95% 1.19-2.01) para ACV isquémico y 0.64 (IC 95%, 0.35-1.18) para ACV hemorrágico. El riesgo no varió con la severidad de los síntomas vasomotores, el uso de estátina o aspirina o el uso previo de hormonas. El riesgo no fue menor en mujeres más jóvenes o en aquellas con menopausia reciente.

Puesto que el uso de aspirina o estátinas no modifican el riesgo para ACV, el uso clínico de estas no podría prevenir el ACV en mujeres que estén tomando EEC.

Los clínicos deben tener en cuenta el exceso de riesgo para ACV cuando prescriban EEC, junto con otros riesgos y beneficios.

**Comentario.** Este es un verdadero estudio clínico en un grupo muy grande de mujeres cuya edad promedio fue de 63 años. La droga involucrada fue el Premarin, de la cual es conocido que aumenta los problemas de coagulación (dos a tres veces de aumento de trombosis venosa profunda (TVP)). El aumento de ACVs, los cuales fueron de tipo isquémico, sugiere que estos fueron eventos trombóticos en los vasos cerebrales. El aumento del riesgo es pequeño, pero real; fue peor en las mujeres afroamericanas y otros grupos de alto riesgo. Esto confirma los hallazgos de otros estudios de terapia estrogénica pero no en todos. Es de anotar que las mujeres que estuvieron en estrógenos por largo tiempo (más de 10 años) no mostraron cambios en el riesgo, pero los números son también muy bajos para sus seguros.

Al momento, no sabemos si otras formas de terapia estrogénica como la terapia transdérmica o vaginal (sistémica) tienen el mismo riesgo, puesto que la exposición del hígado a los estrógenos es mucho mayor en la administración oral. Presumiblemente es el hígado el que hace factores que aumentan el riesgo de coagulación. El riesgo no fue menor en las mujeres más jóvenes; también es de anotar el hecho de que en las mujeres que ya tenían un ACV, el riesgo de un ACV recurrente no se aumentó. Cuando se le dé a las mujeres información acerca de terapia estrogénica, su riesgo de ACV debe ser considerado cuidadosamente.

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

## La ultrasonografía y la biopsia es una estrategia costo-efectiva diagnóstica para el cáncer endometrial

*Investigating postmenopausal bleeding for endometrial cancer: cost-effectiveness of initial diagnostic strategies. BJOG 2006; 113: 502-510.*

CLARK TJ, BARTON PM, COOMARASAMY A, GUPTA JK, KHAN KS.

### Nivel de Evidencia: III

Las mujeres con sangrado uterino posmenopáusico podrían ser estudiadas para cáncer endometrial con ultrasonido y biopsia endometrial, y una base de 4 o 5 mm de espesor endometrial podría ser usado para definir la normalidad –dijo este estudio británico de la mayor estrategia costo-beneficio para cáncer endometrial. Los autores construyeron un modelo analítico de decisión para reflejar la provisión de servicio actual que evalúe 12 estrategias de diagnóstico usando biopsia endometrial, ultrasonido con una base de engrosamiento endometrial de 4 a 5 mm, e histeroscopia (usando todos los test solos o en combinación, o sin evaluación inicial).

El modelo usado de estimado de probabilidades para los resultados de los test, expectativa de vida, costos médicos directos, costo-efectividad como función de la edad. El costo-efectividad para cada una de las 12 estrategias se calculó y la efectividad fue determinada por la comparación de supervivencia usando el objetivo de medida de costo por año de vida ganado adicional.

El análisis fue tomado desde el punto de vista del Nacional Health Service (NHS) del sector de salud publicado en la UK. Los datos se obtuvieron de las revisiones sistemáticas publicadas; los costos, estimados de las fuentes locales de NHS.

Todas las estrategias se asociaron con mejoría de la supervivencia cuando se comparó con no hacer evaluación inicial de sangrado posmenopáusico. El diagnóstico inicial con ultrasonido usando el parámetro de 5 mm fue la estrategia menos costosa, la evaluación inicial con biopsia o ultrasonido (US) con un límite de 4 mm fueron comparables. Los test usados en combinación con la histeroscopia sola no fueron costo-efectivos.

Debido a que la costo-efectividad de la biopsia y el US fueron comparables, los autores conclu-

yen que los clínicos podrían basar su escogencia de estrategia usando la naturaleza de su práctica, la edad de la mujer, la habilidad de un US de alta calidad y la preferencia de los pacientes.

Algunas consideraciones que respaldan el uso de US sobre la biopsia incluyen menos invasión y menor tolerancia. Es también la única modalidad que permite medir otros órganos pélvicos. Puesto que el US es en forma creciente hecho por los ginecólogos, esto disminuiría el número de visitas de los pacientes –anotan los autores.

**Comentario.** Este artículo sale de Health Economics Facility de la U. de Birmingham en el Reino Unido.

El diseño es del tipo de “modelo de diseño de análisis”. También por decisión de los autores, el modelo de los costos depende de la exactitud de la sumisión que ellos hacen. Ellos utilizaron algunos análisis de meta-análisis<sup>1, 2</sup> como también cohorte teórica de estudio<sup>3</sup>. Tengo gran dificultad y hago excepción de sus conclusiones de que “las mujeres que se presenten por primera vez con sangrado posmenopáusico (PMB) podrían tener una evaluación inicial con US o biopsia endometrial (BE)”. Este análisis de costo parece ser basado en la asunción de que hay una igual efectividad clínica de la biopsia endometrial y el US.

¿Son el US y la BE comparables? Hice mi propia revisión de la literatura. Decidí por Ud. mismo:

- En un estudio escandinavo de 394 mujeres con sangrado posmenopáusico, no hubo casos de cáncer cuando se compara el curetaje, lo mismo que en el seguimiento a 10 años, si el grosor endometrial por US fue < de 4 mm<sup>4</sup>.
- Otro estudio de 97 mujeres con sangrado posmenopáusico y eco endometrial de 5 mm no reveló cánceres<sup>5</sup>.

- En 1.750 mujeres posmenopáusicas sin sangrado tamizadas para un estudio de SERMs<sup>6</sup>, y eco endometrial (5mm tenía un valor predictivo de 99.94% para exclusión de malignidad<sup>8</sup> solamente un cáncer en 1.750 mujeres) y un 99.77% de valor predictivo negativo para hiperplasia compleja (solamente 4 en 1.740 mujeres).
- Finalmente, en otro estudio<sup>7</sup>, 1.168 mujeres posmenopáusicas con sangrado y US transvaginal menor de 4 mm no tenían cánceres al curetaje.

Al mismo tiempo, ¿cuáles son los datos para muestras ciegas de endometrio, la mayoría de las cuales han sido hechas con instrumentos de biopsia de aspiración con pistón, de las cuales la Pipelle es la más conocida?

- En un reporte anterior<sup>8</sup>, las biopsias con Pipelle fueron realizadas en 40 mujeres con carcinoma conocido en la semana anterior a sus histerectomías. Se identificó cáncer en 39 de 40, alcanzando una precisión del 97.5%. Este estudio fue ampliamente promulgado, con avisos en varios diarios, y parece ser la base para que muchos crean en las muestras con Pipelle.
- Sin embargo, en un estudio similar, 965 mujeres con carcinoma conocido se les hacía biopsia con Pipelle en la sala de cirugía, bajo anestesia, antes de su histerectomía. El diagnóstico de cáncer se perdió en 11 de 65 (16%). La evaluación posterior de los especímenes de la histerectomía reveló que en 3 de las 11, el cáncer ocupaba menos del 5% del área de superficie; en 4 de 11, menos del 25% del área de superficie; y en las 4 restantes, menos del 50% del área de superficie.
- Además, de 11 tumores en pólipos, la biopsia con Pipelle perdió 5. Los autores de ese estudio concluyeron que la “Pipelle es excelente para detectar procesos globales del endometrio”<sup>9</sup>.
- Finalmente, en otro estudio, 1.037 mujeres con carcinoma conocido también fueron a biopsia preoperatoria con Pipelle. El diagnóstico correcto (malignidad) se identificó solo en el 25% de los pacientes. El resto –12(33%)– falló en demostrar el diagnóstico correcto<sup>10</sup>.
- Así pues, en la revisión de la literatura, resulta obvio que el alto valor predictivo negativo de

una eco transvaginal bien hecha la hace ser como un preferible primer paso en la evaluación de tales pacientes con sangrado posmenopáusico. Si el eco endometrial es mayor de 4 mm, o hay imposibilidad de una visualización adecuada en la eco endometrial, este sería una evaluación alternativa, la cual incluiría la biopsia endometrial, la histerosonografía con solución salina, o la histeroscopia, dependiendo de la preferencia del médico y/o paciente. Si persiste el sangrado, a pesar de la evaluación negativa, el médico debe estar consciente de que el carcinoma endometrial tipo II (seroso papilar) se comporta diferente que el tipo I, y se debe hacer exámenes adicionales.

## Referencias

1. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG* 2002; 109: 313-321.
2. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 799-816.
3. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280: 1510-1517.
4. Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 401-408.
5. Epstein E, Valentin L. Rebleeding and endometrial growth in women with postmenopausal bleeding and endometrial thickness <5 mm managed by dilatation and curettage or ultrasound follow-up: a randomized controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 499-504.
6. Fleischer A, Wheeler JE, Lindsay I, et al. An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 740-744.

7. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding—a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1488-1494.
8. Stovall TG, Photopulos GJ, Poston WM, Ling FW, Sandles LG. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 954-956.
9. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995; 40: 553-555.
10. Ferry J, Farnsworth A, Webster M, Wren B. The efficacy of the pipelle endometrial biopsy in detecting endometrial carcinoma. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1993; 33: 76-78.

Steven R. Goldstein, MD  
 Professor of Obstetrics and Gynecology  
 New York University School of Medicine  
 New York, NY  
 Member, NAMS Board of Trustees  
 NAMS Menopause Practitioner

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Osteonecrosis de la mandíbula se asocia con terapia con bifosfonatos

*Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med 2006; 144: 753-761.*

WOO S-B, HELLSTEIN JW, KALMAR JR

#### Nivel de Evidencia: III

La osteonecrosis de la mandíbula (ONM) puede ser un efecto adverso colateral de la terapia con bisfosfonatos.

El grado del riesgo es incierto, pero en la mayoría de los casos ocurre en quienes están recibiendo dosis altas de terapia de bisfosfonatos endovenosos por mieloma múltiple o carcinoma metastático. Los autores condujeron una revisión sistemática de la literatura que describe esta condición. Los buscadores de MEDLINE, y Pub. Med. en inglés y en idiomas foráneos de 1996 a 2006 se usaron en este artículo, buscando por cualquier discusión de osteonecrosis y bisfosfonatos, y lo cruzaron con cáncer metastático. Los autores revisaron específicamente los casos reportados y series de casos de pacientes con ONM asociados a los bisfosfonatos. De estos, 94% fueron tratados con terapia endovenosa, y 84% tenían mieloma múltiple y cáncer metastático de la mama. La mandíbula fue más comúnmente afectada que el maxilar en una relación 2:1. En el 60% de los casos, el inicio fue precedido por extracción de los dientes u otro procedimiento dentoalveolar. Los casos restantes ocurrieron espontáneamente. Más tarde, a las pacientes a menudo se les agravó su dentadura.

Al parecer, la etiología es sobre supresión del recambio óseo, acompañado por otros factores de comorbilidad —dice el artículo. Los más importantes factores predisponentes fueron el tipo y la dosis total de la droga, la historia de trauma, cirugía dental o infección dental. La mayoría de las pacientes recibieron pamidronato o ácido zoledrónico, y las dosis para indicación oncológicas fueron a menudo 12 veces mayores que las usadas para osteoporosis.

Las pacientes que recibieron bisfosfonatos intravenosos por más de seis meses están en mayor riesgo.

Los autores recomiendan que todos los sitios de infección potencial de la mandíbula deban ser eliminados antes de la terapia con bisfosfonatos para reducir la necesidad de cirugía dental. Un desbridamiento conservador del hueso necrótico, control del dolor, manejo de la infección (uso de lavados antimicrobianos), y la suspensión del bisfosfonato, son los métodos preferidos del control en lugar de una cirugía agresiva que puede empeorar la condición. La suspensión de la terapia con bisfosfonatos por varias semanas antes y después de la cirugía dental es probablemente benéfica.

Mientras que solamente unos pocos casos han sido reportados en pacientes que toman alendro-

natos orales, los autores expresan su preocupación acerca de que con más mujeres envejeciendo y tomando bisfosfonatos por largos periodos de tiempo, el número de casos asociados con la terapia oral puede aumentar. Se necesita más investigación para saber si esquemas alternos de dosis o dosis más bajas pueden reducir el riesgo, para desarrollar un sistema de clasificación para determinar la severidad de la enfermedad o guiar el tratamiento, para establecer factores de riesgo adicionales y para desarrollar protocolos de tratamiento.

**Comentario.** El artículo de Word es un valioso compendio de casos reportados posmarketing de ONM en la literatura. Su revisión sistemática hasta ahora es la publicación más comprensiva acerca del tema.

La ONM ha sido definida de varias maneras, lo que ha impedido estimados de su incidencia. Se caracteriza por un área de hueso alveolar expuesto en la mandíbula o en el maxilar que se desarrolla a menudo después de la extracción de un diente o de un trauma oral. Woo y col. concluyeron correctamente que la mayoría de los casos se ve en las pacientes con enfermedad maligna –primariamente mieloma y cáncer de mama–, y que estas pacientes han sido principalmente tratadas con altas dosis de bisfosfonatos endovenosos de alta potencia. La ONM no ha sido vista en ninguno de los estudios controlados de bisfosfonatos usados para osteoporosis. En total, esto representa 60.000 pacientes en estudio por más de tres años. Han sido, sin embargo, un número de reportes posmarketing de ONM en pacientes osteoporóticos en terapia con bisfosfonatos.

De los casos de ONM reportados en pacientes osteoporóticos, no es claro cuál puede ser el riesgo atribuible de la terapia con bisfosfonato. Una revisión reciente de la Clinical MD. Anderson de la Universidad de Texas indicó que las pacientes oncológicas tratadas con altas dosis de bisfosfonatos endovenosos pueden tener un riesgo de ONM de menos del 1%. El riesgo en pacientes tratadas para osteoporosis con bisfosfonatos orales podría ser menos que esto. Debemos ver que sería una “muy rara complicación” de la terapia oral con bisfosfonatos en el manejo de osteoporosis tanto como una frecuencia de menos de 1 en 100.000 pacientes tratadas.

Dada la baja frecuencia, no hay un mecanismo claro para esta patología. Aunque puede relacionarse con la supresión del remodelado óseo, podría también estar relacionada con trastornos de la cicatrización de las mucosas. La acción antiangiogénica de los bisfosfonatos de alta potencia puede contribuir.

Recomendaciones clínicas han sido hechas por la American Society for Bone and mineral Research y apoyadas por otras sociedades científicas<sup>1</sup>. Las pacientes que inicien terapia con bisfosfonatos deben tener un examen dental y comentar los procedimientos dentales requeridos. El bajo riesgo de ONM en el contexto de procedimientos dentarios se debe explicar a los pacientes. Los cuidados dentarios en curso de los pacientes con bisfosfonatos no difieren de los de la población general. Los pacientes con sospecha de ONM se deben remitir a un cirujano oral experimentado. Los bisfosfonatos se deben suspender antes de un procedimiento dentario, aunque hacerlo cause un poco de preocupación.

Es importante para las pacientes entender los beneficios de antifractura probados de la terapia con bisfosfonatos como también el no probado potencial de riesgo de ONM. Los proveedores de salud deben ayudar a sus pacientes a hacer un balance de riesgo y beneficios de la medicación, haciendo una clara decisión con relación a la terapia de osteoporosis con bisfosfonatos.

Esperamos ganar un mayor conocimiento de la ONM a través de investigaciones posteriores, lo que nos permitirá una mejor consejería a nuestras pacientes.

## Referencias

1. Shane E, Goldring S, Christakos S, et al. Osteonecrosis of the jaw: more research needed (editorial). *J Bone Miner Res* July 17; 2006: 10.1359. Available at: <http://www.jbmr.org>. Accessed August 15, 2006.

David Kendler, MD  
Assistant Professor of Medicine (Endocrinology)  
University of British Columbia  
Vancouver, BC, Canada

**La disminución de inhibina durante la menopausia se correlaciona estrechamente con un aumento del recambio óseo**

*Bone turnover across the menopause transition: correlations with inhibins and follicle-stimulating hormone. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 1848-1854.*

PERRIEN DS, ACHENBACH SJ, BLEDSOE SE, WALSER B, SUVA LJ, KHOSLA S, GADDY D.

### Nivel de Evidencia: II-2

La disminución de los niveles de inhibina se correlaciona significativamente con los cambios en el recambio óseo a través de la transición menopáusica, y esos cambios son independientes de los niveles de estradiol o la hormona foliculo estimulante (FSH) –dice este estudio seccionado cruzado de 188 mujeres pre y postmenopáusicas, entre 21 y 85 años de edad. Anotando que en las mujeres premenopáusicas tardías los marcadores óseos se elevan antes que la pérdida de los esteroides sexuales, este estudio se diseñó para determinar si la disminución de inhibina A y B se correlacionaba mejor con marcadores óseos que los niveles de estradiol o FSH. El estudio pensó determinar las correlaciones entre inhibina A y B y marcadores sistémicos de recambio óseo y comparar la fuerza de estas correlaciones con las de estradiol y FSH a través de la transición menopáusica.

Los niveles de inhibinas A y B se midieron en las mujeres entre los días 1 y 14 del ciclo menstrual durante la fase folicular. Las mujeres no estaban usando anticonceptivos orales o terapia hormonal. Los niveles séricos de las inhibinas disminuyeron en el tiempo entre el 96% y el 97%. Los niveles de inhibinas fueron inversamente correlacionados con los marcadores de resorción y formación en las pre (25 a 34 años) y perimenopáusicas (45 a 54 años) y con marcadores de formación ósea en las mujeres posmenopáusicas (mayores de 55 años).

La FSH no se correlacionó significativamente con la formación o resorción en mujeres premenopáusicas o posmenopáusicas. Sin embargo, la FSH se correlacionó con resorción ósea en mujeres perimenopáusicas.

En general, la inhibina A predijo mejor el recambio óseo que la FSH o estradiol. Los cambios en la producción gonadal de inhibina pueden alterar directamente el desarrollo del osteoblasto y el osteoclasto, alterando así el recambio óseo. La disminución de la inhibina asociada con la perimenopausia puede contribuir a la pérdida inicial de hueso experimentada por estas mujeres.

**Comentario.** La regulación de remodelado óseo es compleja y comprende activadores e inhibidores de la población celular ósea, actividad, y duración. Estos resultados sugieren que la producción ovárica de inhibina es uno de los muchos factores que modulan la remodelación ósea a través de la transición menopáusica.

Aunque interesante científicamente y consistente con datos in vitro que demuestran los efectos de las inhibinas en la proliferación de las células, los resultados tienen poca aplicación en la práctica clínica diaria puesto que lo fuerte de las correlaciones entre los niveles de inhibina y los marcadores de recambio óseo es débil e inconsistente entre varios marcadores y estados menopáusicos.

Este estudio nos recuerda que las consecuencias clínicas asociadas con la menopausia se deben a una serie de cambios metabólicos además de la deficiencia de los estrógenos.

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

## La sensibilidad a la sal aumenta inmediatamente después de la menopausia quirúrgica

*Surgical menopause increases salt sensitivity of blood pressure. Hypertension 2006; 47: 1168-1174.*

SCHULMAN IH, ARANDA P, RAIJ L, VERONESI M, ARANDA FJ, MARTIN R.

### Nivel de Evidencia: II-2

La prevalencia de sensibilidad a la sal se duplica después de la menopausia quirúrgica, de acuerdo a este estudio prospectivo en mujeres premenopáusicas sanas que van a histerectomía-ooforectomía por procesos no neoplásicos. El estudio examinó el efecto del cambio en sodio y en presión sanguínea un día antes y cuatro meses después de la cirugía en 40 mujeres normotensas, no diabéticas, de  $47.2 \pm 3.5$  años. Las mujeres posmenopáusicas mostraron ser más sensibles a la sal que las premenopáusicas. El estudio actual pensó determinar que este aumento en sensibilidad es debido al envejecimiento o a la pérdida de hormonas esteroideas ováricas, por un examen prospectivo de la prevalencia de la sensibilidad a la sal antes y después de la histerectomía-ooforectomía.

A las participantes se les practicó una carga/depleción de sal un día antes y cuatro meses después de la cirugía. La carga se hizo con 2L de solución salina normal en infusión por tres horas. El peso corporal y la presión sanguínea fueron monitorizados. La depleción de sal se hizo con una infusión de 40 mg de furosemida. Se definió con sensibilidad a la sal la disminución de más de 10 mm de Hg en la presión sistólica entre la carga y la depleción de sal.

Todas las mujeres permanecieron normotensas, pero la prevalencia de sensibilidad fue significativamente mayor después de la cirugía (21 mujeres; 52.2%) que antes (9 mujeres; 22.5%;  $p = 0.01$ ). Un total de 12 mujeres que eran resistentes primariamente a la sal desarrollaron sensibilidad a la sal después de la menopausia quirúrgica. Los autores anotan que la sensibilidad a la sal de la presión sanguínea está asociada con un riesgo elevado de hipertensión y es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, causa líder de la mortalidad en mujeres posmenopáusicas. Los hallazgos sugieren que un mecanismo por el cual la pérdida de estrógenos en la menopausia dispara la hipertensión posmenopáusica.

**Comentario.** Este estudio es un paso importante en la historia del riesgo cardiovascular en la menopausia. La hipertensión aumenta claramente con la edad, pero el tipo de hipertensión visto a menudo determina otras morbilidades cardiovasculares y modalidades de tratamiento. Aunque este estudio no muestra un aumento en la hipertensión en la mujeres que van a la ooforectomía, sí muestra un aumento en la transición de la insensibilidad a la sal.

Las mujeres se siguieron solo cuatro meses posprocedimiento; por lo tanto, el riesgo de hipertensión a largo plazo no se pudo medir. La implicación de que la menopausia “desenmascara” la sensibilidad a la sal en algunas mujeres tiene significancia clínica.

Ser capaces de identificar cuáles mujeres pueden estar en riesgo aumentado para hipertensión y enfermedad cardiovascular podría ser una información muy valiosa.

Las mujeres posmenopáusicas que desarrollan hipertensión a menudo necesitan múltiples medicamentos para controlarla. Las mujeres sensibles a la sal a menudo tienen una regulación alta de los receptores de angiotensina, y pueden responder mejor a agentes que bloquean la acción de la angiotensina (tales como inhibidores o bloqueadores de receptores de angiotensina), o a diuréticos usados en combinación con estos medicamentos. Estas mujeres pueden también estar a un mayor riesgo para sensibilidad alterada a la insulina y metabolismo anormal de la glucosa. El tamizaje más agresivo en las pacientes y otros riesgos cardiovasculares, y el seguimiento de ellos muy de cerca para el desarrollo de hipertensión, representa una buena práctica clínica. Como el estudio no fue ciego y no hubo placebo o un brazo control, estudios posteriores que busquen objetivos a más largo plazo y variando los protocolos de tratamiento podrían agregar a nuestro conocimiento de crecimiento en esta área.

James A. Underberg, MD  
Clinical Assistant Professor of Medicine  
ASH Clinical Hypertension Specialist  
NYU Medical School - New York, NY  
NAMS Menopause Practitioner

## Mujeres afroamericanas tienen un mayor riesgo de fogajes

*Association between race and hot flashes in midlife women. Maturitas 2006; 54: 260-269.*

MILLER SR, GALLICCHIO LM, LEWIS LM, ET AL.

### Nivel de Evidencia: II-2

Las mujeres afroamericanas tienen un mayor riesgo de fogajes comparadas con las caucásico-americanas, debido a diferencias raciales en el número de factores de riesgo para fogajes, incluyendo mayor índice de masa corporal (IMC), hábito de fumar y más bajo nivel de estrógenos, encontrado en un estudio poblacional de mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas en Baltimore. Las participantes, entre 45 y 54 años de edad, se reclutaron de la población general y se dividieron en aquellas que reportaban experimentar fogajes (n 356) y las que nunca los habían sufrido (n 257). Las mujeres elegibles tenían al menos tres períodos menstruales en los últimos 12 meses, no tomaban hormonas, no estaban embarazadas, tenían útero y ovarios intactos y no tenían historia de cáncer de ovario, endometrio o mamas.

El estudio comparó las características demográficas y hormonales, y miró determinar su correlación con el riesgo de fogajes. El objetivo usado fue experimentar cualquier tipo de fogaje, experimentar fogajes diarios, y experimentar fogajes por más de cinco años. Las participantes fueron pesadas, medidas, y se les tomó muestra de sangre para mediciones hormonales. Ellas también completaron una encuesta de 26 páginas sobre historia demográfica, e historia menstrual y reproductiva, uso de anticonceptivos, síntomas menopáusicos, tratamiento hormonal, historia médica y comportamiento de estilo de vida como fumar o hábitos alimenticios. Los fogajes fueron asociados positivamente con la edad, estado menopáusico, días desde el último período, IMC, fumar y tomar menos de 12 tragos de alcohol en el último año. Los fogajes no se asociaron con factores sociales tales como estado marital o educacional o ingreso o historia de embarazo.

Fueron más las mujeres afroamericanas en reportar cualquier fogaje que las caucasoamericanas

(RR, 2.08), fogajes severos (RR, 2.19) y fogajes durante más de cinco años (RR, 1.61). También reportaron más de un factor de riesgo; el 49.7% de mujeres caucasoamericanas tenían más de un factor de riesgo, mientras el 84% de afroamericanas tenían más de uno. Aún después de ajustarlo por IMC y niveles de estradiol, sin embargo, las perimenopáusicas afroamericanas experimentaban más fogajes.

**Comentario.** Este reporte poblacional se agrega a los estudios epidemiológicos de la transición menopáusica en mujeres de color. Los datos muestran claramente que las mujeres afroamericanas comparadas con las caucásicas tienen una excesiva cantidad de factores de riesgo para provocar fogajes de larga duración, aún cuando sus altas tasas de obesidad y cigarrillo sean tomadas en cuenta. Lo que no explicó realmente es por qué es así.

Como dicen los autores, las relativamente pocas pacientes afroamericanas participantes (15%) hacen difícil tener más análisis de subgrupos relevantes que pudieran clarificar por qué cerca del 50% de las mujeres afroamericanas tenían tres o más factores de riesgo más del doble de la tasa de mujeres caucasoamericanas.

Sin embargo, dos posibilidades vienen para pensar cuáles no fueron examinadas en este reporte en particular, habiendo sido previamente ligadas al riesgo de fogajes: las tasas de depresión como también el tipo de obesidad. No es claro por qué una herramienta de tamizaje de una población específica para estado de ánimo, tal como la escala del Center for Epidemiologic Studies Depression (CESD), no se usó para describir el estado de salud mental de la muestra de población y descartar los potenciales de confusión de depresión mayor en el grupo de afroamericanas.

Aunque se tomaron mediciones de cintura y cadera como parte de la colección de datos del

protocolo, estos datos no se reportaron o caracterizaron sobre la base de obesidad central frente a periférica. En qué grado mayores tasas de forma corporal tipo “manzana” predominaron en el grupo de afroamericanas frente al tipo “pera” en todos los niveles de IMC, es una pregunta abierta que necesita escrutinio posterior, dada su conocida relación con la severidad de los fogajes.

Aunque el reporte muestra algunas condiciones demográficas, biológicas o sociales mal explicadas, aun colocadas como de riesgo especial para

fogajes en las mujeres afroamericanas, el mensaje real para llevar a casa, para los médicos, sigue siendo que las mujeres, cuando son obesas y fuman durante la perimenopausia, están más propensas a sufrir más, peores y más largos episodios de fogajes. Este mensaje es para todos los grupos étnicos.

Nancy King Reame, MSN, PhD, FAAN  
Mary Dickey Lindsay Professor of Nursing  
Columbia University School of Nursing  
New York, NY

## Bifosfonatos asociados con osteonecrosis de mandíbula

*Informan el caso de una mujer que recibió bifosfonatos i.v. y que desarrolló osteonecrosis de mandíbula luego de cirugía bucal.*

*Fuente: Journal of Periodontology 2006; 77: 738-743.*

Investigadores estadounidenses han informado el caso de una paciente que recibió bifosfonatos vía intravenosa después de tratamiento primario por cáncer de mama y que posteriormente desarrolló osteonecrosis de mandíbula luego de cirugía periodontal.

“No es racional creer que fármacos para la conservación ósea tales como los bifosfonatos puedan tener un efecto opuesto y que en realidad produzcan necrosis en el hueso de la mandíbula”, –dijo Kristi Soileau (Consultorio Privado, Nueva Orleans, Los Ángeles), autora del informe.

“Aunque no estamos seguros de cómo sucede exactamente, una posibilidad es que el fármaco comprometa la irrigación vascular, lo que contribuye a la no cicatrización o al desarrollo de una herida con patología una vez que el hueso es expuesto como en el caso de las extracciones o la cirugía bucal”.

La paciente, de 69 años de edad y raza blanca con antecedentes de cáncer de mama metastásico,

se sometió a cirugía oral luego de que se presentara a su periodontólogo con dolor y bolsa periodontal de 6 mm como mínimo en la cavidad oral. Una semana después de la cirugía, se observó exposición ósea lingual, pero varios intentos para que cerrara a lo largo de los siguientes 15 meses no tuvieron éxito.

Dos años antes, la paciente había comenzado a recibir bifosfonatos para prevenir actividad osteoclástica de la metástasis ósea luego del cáncer de mama. La paciente ha ido cicatrizando muy lentamente desde que se suspendió el tratamiento.

Soileau aconseja que los médicos y los dentistas deberían estar al tanto del deterioro de la cicatrización oral luego del uso de bifosfonatos por osteopenia relativa a malignidad.

Y dice: “Antes de la terapia con bifosfonatos debería realizarse un examen dental”.

## El folato podría no proteger contra el cáncer de mama, sino potenciarlo

*Investigan la asociación entre la ingesta dietaria de folato, el consumo de alcohol, y el cáncer de mama posmenopáusico.*

*Fuente: American Journal of Clinical Nutrition 2006; 83: 895-904.*

Una alta ingesta de folato podría no reducir el riesgo de cáncer de mama, revelan investigadores.

De hecho, el alto consumo a través de suplementos parece aumentar el riesgo, dicen los investigadores.

Rachael Stolzenberg-Solomon (del National Cancer Institute, en Rockville, Maryland, EE.UU.) y equipo comentan que varios estudios epidemiológicos sugieren que “altas ingestas de folato se asocian con menor riesgo de cáncer de

mama, particularmente en las mujeres con consumo moderado de alcohol”.

Para investigar el impacto de la ingesta de folato y de alcohol en la incidencia de cáncer de mama posmenopáusico, los investigadores analizaron los datos de 25.400 mujeres que tomaron parte del Ensayo de Detección de Cáncer de Próstata, Pulmón, Colorrectal, y de Ovario, y que tenían entre 55 y 74 años de edad al momento de inscribirse en el estudio.

Las mujeres que tomaron como mínimo 400 microg/día de folato en suplementos tuvieron un cociente de exposición 19 por ciento más alto de cáncer de mama que las que no usaron los suplementos. Al comparar los quintiles inferior y superior se evidenciaron cocientes de exposición 4 y 32 por ciento más elevados para la ingesta de alimentos y la ingesta total, respectivamente.

El consumo de alcohol se asoció positivamente con el riesgo de cáncer de mama, parti-

cularmente en las mujeres con baja ingesta de folato.

“Nuestros resultados no respaldan la hipótesis de que una ingesta alta en folato reduce el riesgo de cáncer de mama, sino que sugieren que una ingesta alta, generalmente atribuible al ácido fólico complementario, podría aumentar el riesgo en las mujeres postmenopáusicas”, –resumen los investigadores.

## PERLAS

### DMO comprometida en pacientes maduras con VIH

*Comparan la densidad mineral ósea de mujeres maduras con y sin VIH.*

*Fuente: Clinical Infectious Diseases 2006; 42: 1014-1020.*

Las mujeres maduras con VIH son propensas a tener baja densidad mineral ósea (DMO) particularmente si no son de raza negra, advierten investigadores.

Julia Arnsten (del Albert Einstein College of Medicine de Nueva York, EE.UU.) y equipo evaluaron la DMO de 495 mujeres maduras, de las cuales 263 estaban infectadas con VIH.

Las restantes 232 mujeres VIH-negativas presentaron factores de riesgo conductuales similares a los de sus pares infectadas, comentan los investigadores.

En comparación con los controles, las mujeres infectadas con VIH tenían menor DMO en cuello femoral (1.01 g/cm<sup>2</sup> frente a 1.05 g/cm<sup>2</sup>) y en columna lumbar (1.21 g/cm<sup>2</sup> frente a 1.24 g/cm<sup>2</sup>), informan los investigadores.

Otros factores que se asociaron con una baja DMO en ambos sitios incluyeron ser mayor, no ser de raza negra, y tener bajo peso corporal.

De hecho, la estratificación por raza mostró que la infección de VIH sólo se asociaba con la DMO en las mujeres que no eran negras.

La mayoría de las mujeres infectadas habían usado antirretrovirales o inhibidores de proteasa, pero el uso de estas drogas no se asoció con la DMO. No obstante, una menor DMO se asoció con el uso de metadona.

Arnsten y cols. concluyen: “Las mujeres maduras con infección de VIH tienen DMO más baja, en comparación con las mujeres con un riesgo similar de infección de VIH, independientemente del uso de antirretrovirales”.

“Entre las mujeres VIH-positivas, las que no son negras, las que tienen bajo peso y las que usan opiáceos podrían estar en particular riesgo”.

## Capacidad limitada de FSH para identificar menopausia

*Evalúan la eficacia de las concentraciones de hormona folículoestimulante para distinguir mujeres en diferentes fases reproductivas.*

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

Evaluar los niveles de hormona folículoestimulante (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 esta-

dio 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 el valor correspondiente para el punto límite de FSH de 45 mIU/ml para distinguir entre el estadio menopáusico y el posmenopáusico fueron 73.6 por ciento y 70.6 por ciento.

## La menopausia quirúrgica aumenta la sensibilidad a la sal de la PA

*Investigan si la falta de hormonas ováricas asociadas con la menopausia quirúrgica aumenta la ocurrencia de sensibilidad a la sal de la presión arterial.*

*Fuente: Hypertension 2006; 47: 1168-1174.*

Las mujeres que tienen una menopausia quirúrgica muestran una elevada sensibilidad de su presión arterial a la sal a los cuatro meses de someterse al procedimiento, informan investigadores.

Dado que la sensibilidad de la presión arterial a la sal se asocia con un elevado riesgo de desarrollar hipertensión (HTN) y que es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular (CVD, del inglés), los investigadores dicen que sus resultados “proporcionan nuevos conocimientos para explicar por qué la incidencia de la HTN y la CVD aumenta en las mujeres posmenopáusicas”.

En el estudio se incluyeron a cuarenta mujeres normotensas, sin diabetes sometidas a histerectomía-ooforectomía por procesos no neoplásicos, que no estaban recibiendo HT. Sus respuestas a la carga de sal fueron evaluadas antes y a los cuatro meses después de la cirugía. Se definió como sensibilidad a la sal una disminución de 10 mmHg como mínimo de la presión arterial sistólica.

Ivonne Schulman (de la University of Miami Miller School of Medicine, Florida, EE.UU.) y equipo hallaron que, aunque todas las mujeres continuaron normotensas, muchas de ellas presentaron más sensibilidad a la sal luego de la menopau-

sia quirúrgica que antes del procedimiento (21 mujeres frente a nueve).

Los investigadores sugieren: “La falta de hormonas ováricas podría desenmascarar una

población de mujeres propensas a ser sensibles a la sal y que, con el envejecimiento, estarían en mayor riesgo de desarrollar a continuación HTN y CVD”.

## PERLAS

### Mal dormir asociado con aumento de peso

*Analizan la asociación entre las horas de sueño por noche y el aumento de peso utilizando datos del estudio Nurse's Health Study.*

*Fuente: American Thoracic Society; San Diego, California: 19-24 May 2006.*

Las mujeres que solo duermen hasta cinco horas por noche aumentan más de peso que las que duermen durante siete o más horas, según han descubierto investigadores.

Tras el estudio de los datos de casi 70.000 mujeres maduras que tomaron parte del estudio Nurse's Health Study, Sanjay Patel (de la Case Western Reserve University, en Cleveland, Ohio, EE.UU.) y colaboradores hallaron que las mujeres que dormían durante cinco horas por noche eran un 15 por ciento más propensas a llegar a ser obesas a lo largo de los 16 años de estudio que las mujeres que dormían siete o más horas por noche.

En promedio, las mujeres que dormían cinco horas cada noche pesaban 5.4 libras más al ingreso que las que dormían siete horas, y aumentaron 1.6 libras más que sus pares en el curso de los siguientes diez años.

“Eso podría no sonar a tanto, pero en una cantidad promedio algunas mujeres aumentaron mucho más, e incluso una pequeña diferencia de peso puede aumentar el riesgo de una persona de tener problemas de salud como diabetes o hipertensión”, dijo Patel.

Los investigadores también estudiaron información sobre las dietas de las mujeres y los hábitos de ejercitación, pero no hallaron evidencia de que cualquier factor pudiera explicar por qué dormir poco se asocia con el aumento de peso.

Otras causas posibles son que dormir menos pueda producir cambios en el índice metabólico de una persona y que las mujeres que duermen poco podrían quemar menos energía a través de la termogénesis asociada con la falta de ejercicio.

## PERLAS

### Una dieta baja en carbohidratos podría no aumentar el recambio óseo

*Comparan los marcadores de recambio óseo entre mujeres que consumen una dieta baja en carbohidratos y mujeres sin restricciones dietarias.*

*Fuente: Osteoporosis International 2006; Advance online publication.*

Consumir una dieta baja en carbohidratos casi no afecta el recambio óseo, –sugieren los resultados de un estudio de casos y controles.

“Aunque las pacientes que seguían una dieta baja en carbohidratos sí perdieron mucho más peso que los controles, la dieta no aumentó los marcadores de recambio óseo en comparación con los

controles en ningún punto del tiempo”, –dicen J. Carter (de la University of South Florida, en Tampa, EE.UU.) y colaboradores.

Las dietas bajas en carbohidratos son ricas en proteínas, grasas saturadas, y ácidos grasos omega-6, y dan lugar a un estado keratogénico, factores que, según los investigadores, podrían

dar como resultado un aumento del recambio óseo.

Para averiguarlo, reunieron a 22 mujeres y ocho hombres, con una media etaria de aproximadamente 40 años. A la mitad de los participantes se les indicó que consumieran menos de 20 g de carbohidratos por día durante un mes, seguido de 40 g o menos durante los dos meses siguientes, mientras que la otra mitad podía comer lo que deseara.

## PERLAS

### Ensayos clínicos de la salud de las mujeres

*Fuente: Reviews in Gynaecological and Perinatal Practice 2006; 6: 33-39 Issue 11: 6 jun 2006.*

Los autores de un nuevo trabajo han ofrecido pautas sobre cómo diseñar, y reconocer, ensayos aleatorios y controlados de alta calidad de la salud de las mujeres.

El trabajo proporciona un panorama general de buenos diseños de ensayos, y discute cuán extensos deben ser los ensayos, la elección de criterios de valoración, cómo debería analizarse la información, y otras cuestiones prácticas.

Los investigadores, de la Unidad de Ensayos Clínicos de la Universidad de Birmingham en el Reino Unido, presentan lo que ellos llaman los "10 hábitos de los investigadores altamente efectivos". Estos son:

- "No espere milagros: incluso las mejorías moderadas son a menudo clínicamente significativas".
- "Obtenga resultados confiables: evite sesgos".
- "Obtenga resultados confiables: asegúrese que su ensayo sea lo suficientemente amplio".
- "Obtenga resultados generalizables: evite criterios de registro restrictivos".
- "Mantenga la capacidad de comparación – realización a ciego de los tratamientos".
- "Escoja resultados apropiados –significativos, y no demasiado onerosos".
- "Incluya análisis aleatorios –con intención de tratar de cada paciente".
- "Controle a los pacientes hasta el final".

Al mes 3, los niveles urinarios de telopeptido-N (UNTx), un marcador de resorción ósea, habían aumentado a un límite similar en quienes seguían la dieta y en los controles (1.6 y 1.9 nmol BCE/mmol creatinina, respectivamente), indican los investigadores. El ratio de recambio óseo al mes también fue similar en los dos grupos.

- "No vaya buscando subgrupos importantes – no escudriñe datos".
- "Coloque sus resultados en contexto".

Cada uno de estos 10 puntos es discutido en detalle en el trabajo completo, publicado en la revista *Reviews in Gynaecological and Perinatal Practice*.

Los autores proporcionan ejemplos desde la perspectiva de la salud de las mujeres donde corresponde.

Por ejemplo, la sección titulada "Do not go looking for significant subgroups – no data-dredging" (no vaya buscando subgrupos importantes - no escudriñe datos) se refiere a que un resultado importante ( $p < 0.05$ ) se observará fortuitamente el cinco por ciento de las veces. Por lo tanto, si los investigadores analizan 20 subgrupos diferentes de pacientes, en promedio hallarán un resultado significativo en uno de esos subgrupos pero el resultado se deberá en realidad a la casualidad.

Luego de discutir un ejemplo del reciente ensayo de magnesio para la preeclampsia, los autores sugieren que cuando existen diferencias de subgrupos significativas, deberían siempre ser analizadas en el contexto de los hallazgos generales. Y escriben: "Es muy poco probable que si el resultado general es positivo, se pueda confiar en un hallazgo de subgrupo de daño significativo". El escepticismo es apropiado a menos que exista una razón viable, pre-especificada por la que los

subgrupos deban comportarse de manera diferente, agregan.

Los autores sugieren que todos los médicos, y no solamente los que participan en el diseño de los ensayos clínicos, se beneficiarían de estar al tanto de los “10 hábitos”. Y concluyen: “Las consideracio-

nes aquí presentadas son de utilidad no solamente para los médicos o los investigadores que se están preparando para llevar a cabo su propio ensayo, sino también para todo aquel que lea los informes de los ensayos, y deberían ayudar a que los médicos emitan opiniones informadas acerca de la evidencia presentada en los informes publicados”.

## PERLAS

### Revelan efectos anti-osteoporóticos de la cimicífuga

*Determinan si la cimicífuga tiene efectos comparables en huesos al reemplazo de estrógeno en mujeres posmenopáusicas.*

*Fuente: Menopause 2006; 13: 185-196.*

La cimicífuga, o Cimicifuga racemosa (CR), tiene un efecto beneficioso en la remodelación ósea en las mujeres posmenopáusicas, así como también un leve efecto tipo estrógeno en la mucosa vaginal, indican los hallazgos de un estudio alemán.

Investigando alternativas a la terapia hormonal, Wolfgang Wuttke (de la Universidad de Göttingen) y colaboradores estudiaron a 62 mujeres posmenopáusicas, que recibieron una preparación de CR en una dosis diaria equivalente a 40 mg de medicación herbácea, estrógeno conjugado (EC) a 0.6 mg/día, o placebo durante 12 semanas.

El equipo examinó marcadores de metabolismo óseo, hormonas, globulina de unión a hormonas sexuales, metabolismo de lípidos, madurez vaginal, y parámetros de laboratorio de rutina. Los

resultados mostraron que tanto la CR como el EC tenían efectos beneficiosos en el metabolismo óseo, con la CR que estimuló la actividad de osteoblastos y el EC que inhibió la actividad de osteoblastos.

El EC tuvo efectos estrogénicos fuertes en la mucosa vaginal, mientras que la CR tuvo solamente un leve efecto en este tejido. No hubo efectos significativos en los marcadores de coagulación y enzimas hepáticas en sangre, y la CR fue bien tolerada.

“Se mostró por primera vez que la preparación de cimicífuga CR BNO 1055 podría tener efectos anti-osteoporóticos, tal lo indicado por los parámetros sustitutos de recambio óseo”, –dicen los investigadores. “Además, la preparación herbácea tuvo los efectos tipo estrógeno deseados en la mucosa vaginal”.

## PERLAS

### No hay asociación entre el estado posmenopáusico y el riesgo de CV

*Exploran la asociación entre el estado posmenopáusico y el riesgo cardiovascular, teniendo en cuenta el efecto de la menopausia temprana.*

*Fuente: Menopause 2006; 13: 265-279.*

Contrariamente a la creencia popular, no existe una asociación confiable entre el estado posmenopáusico y enfermedad cardiovascular, aunque hay una modesta asociación en las mujeres con menopausia temprana, según han encontrado investigadores holandeses.

Según se ha afirmado, la pérdida de la función ovárica y la subsiguiente falta de estrógenos endógenos que ocurre después de la menopausia aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte asociada. Para investigar más, el equipo, dirigido por Iyonne van der Schouw, del Centro

Médico Universitario de Utrecht, realizó una revisión de los estudios que analizaron el estado posmenopáusico y la edad a la menopausia, y su asociación con enfermedad cardiovascular.

El riesgo relativo estimado de enfermedad cardiovascular a lo largo de los 18 estudios del estado posmenopáusico frente al premenopáusico fue 1.36, según descubrió el equipo investigador. No obstante, esta estimación cayó al 0.96 luego de tener en cuenta la edad y el estado de fumador.

Para las mujeres que se sometieron a ooforectomía bilateral, el riesgo relativo estimado de

enfermedad cardiovascular fue de 2.62, llegando a 4.55 luego de tener en cuenta la edad y el estado de fumador; mientras que el riesgo de enfermedad cardiovascular entre las mujeres que tuvieron una menopausia temprana fue de 1.26, llegando a 1.38 después de tener en cuenta la edad y el estado de fumador.

“En general, no hubo una relación convincente entre el estado posmenopáusico y enfermedad cardiovascular”, –dicen los investigadores. “No obstante, hubo un modesto efecto de la menopausia temprana en la enfermedad cardiovascular”.

## PERLAS

### Explican disparidades raciales relativas a los sofocos

*Investigan si la elevada incidencia de sofocos entre mujeres afroamericanas está asociada con diferencias raciales en los factores de riesgo.*

*Fuente: Maturitas 2006; 54: 260-269.*

La razón para que las mujeres afroamericanas sufran más sofocos que sus pares caucásicas parece deberse en parte a su mayor incidencia de factores de riesgo, sugiere una investigación.

Susan Miller (de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins de Baltimore, en Maryland, EE.UU.) y colaboradores estudiaron una muestra de base poblacional de 613 mujeres de 45-54 años de edad. Las mujeres fueron pesadas y medidas, y se les solicitó que completaran un cuestionario de 26 páginas sobre sus datos demográficos y antecedentes médicos.

Entre las mujeres perimenopáusicas, las afroamericanas fueron más propensas que las caucásicas a informar ningún sofoco (proporción de riesgo [RR] = 2.08), sofocos severos (RR = 2.19), y sofocos durante más de cinco años (RR= 1.61).

Las mujeres afroamericanas también fueron más proclives que las caucásicas a informar múltiples factores de riesgo, incluyendo una edad de 50 años o más, un índice de masa ósea de 30 o mayor, ser fumadora habitual, no beber alcohol, y bajos niveles de estradiol.

Sin embargo, al controlar la obesidad y los niveles reducidos de estrógeno, la asociación entre la raza y los resultados de sofocos se vio atenuada.

Miller y cols. concluyen: “Las mujeres afroamericanas tienen un elevado riesgo de sofocos en comparación con las mujeres caucásicas debido a diferencias raciales en el número de factores de riesgo de sofocos, incluyendo edad avanzada, obesidad, hábito de fumar corriente, menos de 12 bebidas durante el año anterior, y niveles más reducidos de estrógeno”.

## PERLAS

### Raloxifeno en el ensayo STAR para la prevención del cáncer de mama

*Comparan la eficacia y tolerabilidad de raloxifeno y tamoxifeno para prevenir cáncer de mama invasivo.*

*Fuente: Journal of the American Medical Association 2006; Advance online publication.*

El raloxifeno parece ser tan efectivo como el tamoxifeno para prevenir el cáncer de mama invasivo, informan investigadores, quienes dicen que los médicos podrían estar más deseosos de recetar el fármaco para la osteoporosis en lugar de tamoxifeno.

Los hallazgos provienen del ensayo STAR (acrónimo en inglés de “Estudio de Tamoxifeno y Raloxifeno”), un ensayo aleatorio que contó con la participación de 19.747 mujeres posmenopáusicas que resultaron estar en elevado riesgo de cáncer de mama, de acuerdo con el modelo Gail.

Victor Vogel (de la Facultad de Medicina de la Universidad de Pittsburg, en Pensilvania, EE. UU.) y colaboradores hallaron que el cáncer de mama invasivo se desarrollaba en una proporción similar de mujeres en el grupo con tamoxifeno que en el grupo con raloxifeno, con incidencias de 4.30 y 4.41 cada 1000 personas, respectivamente.

Además, el raloxifeno se asoció con un riesgo 30 por ciento menor de eventos tromboembólicos que el tamoxifeno, y un 21 por ciento menos de cataratas. El riesgo de cáncer de mama no invasivo resultó ser menor con tamoxifeno que con raloxifeno, pero esta diferencia no fue significativa.

“Este ensayo confirma el beneficio previamente informado del raloxifeno para reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo e indica que el raloxifeno es tan activo como el tamoxifeno a este respecto” –escriben los investigadores.

“Si el raloxifeno es aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos para la prevención del cáncer de mama, los médicos de atención primaria podrían estar más deseosos – dada su experiencia con el raloxifeno– de recetarlo para la quimioprevención del cáncer de mama de lo que han estado de recetar tamoxifeno”.

## PERLAS

### El humo pasivo activa el riesgo de osteoporosis

*Evalúan la contribución del fumar pasivo al riesgo de osteoporosis y fractura no espinal.*

*Fuente: World Congress of the International Osteoporosis Foundation; Toronto, Canada: 2-6 June 2006.*

El fumar pasivo en los años premenopáusicos aumenta el riesgo de una mujer de desarrollar osteoporosis, incluso si ella misma fuma, muestra una investigación.

“Un reciente meta-análisis confirmó que fumar es un factor de riesgo de fractura”, dijeron Y. Hsu (de la Facultad de Salud Pública de la Universidad de Harvard, en Boston, Massachusetts, EE. UU.) y colaboradores. “No obstante, la salud ósea en las personas expuestas al fumar pasivo no ha sido estudiada”.

Para abordar este tema, el equipo midió la densidad mineral ósea de más de 14.000 hombres y mujeres de un área rural de China y los interrogaron respecto de sus antecedentes como fumadores. Si los cónyuges de los participantes u otro

miembro de la familia fumaba a diario, se los clasificaba como fumadores pasivos. Los participantes fueron luego controlados por fracturas no espinales durante dos años.

El mayor efecto del fumar pasivo se observó en las mujeres premenopáusicas –informan los investigadores. “En comparación con los no fumadores que no están expuestos al humo pasivo, las mujeres premenopáusicas expuestas al humo pasivo tienen un riesgo tres veces más elevado de sufrir osteoporosis y un riesgo 2.6 veces mayor de fractura no espinal” –dijo Hsu.

El humo pasivo incluso aumenta el riesgo de osteoporosis en los fumadores, además de los efectos de la exposición al humo de fumar activamente –agregó el equipo investigador.

## Deficiencia de vitamina D posmenopáusica diseminada en Europa

*Evalúan la prevalencia de niveles séricos inadecuados de vitamina D en mujeres posmenopáusicas europeas.*

*Fuente: World Congress of the International Osteoporosis Foundation; Toronto, Canada: 2-6 June 2006.*

Ocho de cada 10 mujeres europeas con osteoporosis podrían tener niveles inadecuados de vitamina D, sugiere una investigación.

“Este estudio confirma la alta prevalencia de niveles inadecuados de vitamina D en las mujeres posmenopáusicas europeas con osteoporosis” – dijeron Olivier Bruyere (de la Universidad de Liege, en Bélgica) y colaboradores.

“Creemos que se necesita una mayor concientización de la importancia de tener niveles adecuados de vitamina D para abordar este problema de salud pública”.

Bruyere y cols. evaluaron los niveles séricos de 25-Hidroxivitamina D [25(OH)D] en 25 mujeres osteoporóticas de nueve países de Europa. Aunque no existe un acuerdo internacional claro sobre qué contribuye a un nivel adecuado de vitamina D, los investigadores

hallaron que el 32.1 por ciento de las mujeres tenían niveles inadecuados de vitamina D, sobre la base de un valor límite de 50 nmol/l; también encontraron que el nivel de inadecuación llegó al 79.6 por ciento, cuando se usó un valor límite de 80 nmol/l.

La deficiencia de vitamina D se observó en países con y sin mucho sol, un hallazgo que los investigadores consideran interesante dado que la vitamina D es producida en la piel a través de una reacción que requiere de la luz solar.

También se observó a un límite similar en las mujeres mayores y más jóvenes de 70 años de edad.

“Incluso las mujeres posmenopáusicas jóvenes deberían tomar alguna forma de suplemento de vitamina D” –dijo Bruyere. “Los suplementos no deben restringirse sólo a los ancianos”.

## Capacidad limitada de FSH para identificar menopausia

*Evalúan la eficacia de las concentraciones de hormona foliculoestimulante para distinguir mujeres en diferentes fases reproductivas.*

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

Evaluar los niveles de hormona foliculoestimulante (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 el valor correspondiente para el

punto límite de FSH de 45 mIU/ml para distinguir entre el estadio menopáusico y el posmenopáusico fueron 73.6 por ciento y 70.6 por ciento.

## PERLAS

### La menopausia quirúrgica aumenta la sensibilidad a la sal de la PA

*Investigan si la falta de hormonas ováricas asociadas con la menopausia quirúrgica aumenta la ocurrencia de sensibilidad a la sal de la presión arterial.*

*Fuente: Hypertension 2006; 47: 1168-74*

Las mujeres que tienen una menopausia quirúrgica muestran una elevada sensibilidad de su presión arterial a la sal, hacia los cuatro meses de someterse al procedimiento, informan investigadores.

Dado que la sensibilidad de la presión arterial a la sal se asocia con un elevado riesgo de desarrollar hipertensión (HTN) y que es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular (CVD, del inglés), los investigadores dicen que sus resultados “proporcionan nuevos conocimientos para explicar por qué la incidencia de la HTN y la CVD aumenta en las mujeres posmenopáusicas”.

En el estudio se incluyeron cuarenta mujeres normotensas, sin diabetes, sometidas a histerectomía-ooforectomía por procesos no neoplásicos, que no estaban recibiendo HT. Sus respuestas a la

carga de sal fueron evaluadas antes y a los cuatro meses después de la cirugía. Se definió como sensibilidad a la sal una disminución de 10 mmHg como mínimo de la presión arterial sistólica.

Ivonne Schulman (de la University of Miami Miller School of Medicine, Florida, EE.UU.) y equipo hallaron que, aunque todas las mujeres continuaron normotensas, muchas presentaron más sensibilidad a la sal luego de la menopausia quirúrgica que antes del procedimiento (21 mujeres frente a 9).

Los investigadores sugieren: “La falta de hormonas ováricas podría desenmascarar una población de mujeres propensas a ser sensibles a la sal y que, con el envejecimiento, estarían en mayor riesgo de desarrollar a continuación HTN y CVD”.

# CONGRESOS

## CONGRESOS GINECOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN

**VI SIMPOSIO REGIONAL DE GINECOLOGÍA Y PERINATOLOGÍA  
BASADAS EN LAS EVIDENCIAS**  
Agosto 18 - 19 de 2006  
Cali, Colombia

**CONGRESO ECUATORIANO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**  
Septiembre 14 - 16, 2006  
Ibarra, Ecuador

**XVIII FIGO WORLD CONGRESS OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS**  
November 5 -10, 2006  
Kuala Lumpur - Malaysia - [www.figo2006kl.com](http://www.figo2006kl.com)

## CONGRESOS DIABETES, OSTEOPOROSIS Y MENOPAUSIA

**10TH INTERNATIONAL CONGRESS OF OBESITY**  
September 03 - 08, 2006  
Sydney, NSW, Australia

**CONGRESO ECUATORIANO GINECOLOGÍA-OBSTETRICIA**  
Septiembre 14 - 16, 2006  
Ibarra, Ecuador

**CONGRESO BOLIVIANO DE MENOPAUSIA**  
Septiembre 19 - 20 - 25, 2006  
La Paz, Bolivia

**3RD SCIENTIFIC MEETING OF ASIA PACIFIC MENOPAUSE FEDERATION**  
March 01 - 03, 2007  
Taipei, Taiwan

**CONGRESO COLOMBIANO DE MENOPAUSIA**  
Marzo 08 - 10, 2007  
Barranquilla, Colombia

**5TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON THE DIABETIC FOOT**  
May 09 - 12, 2007  
Noordwijkerhout, Netherlands