

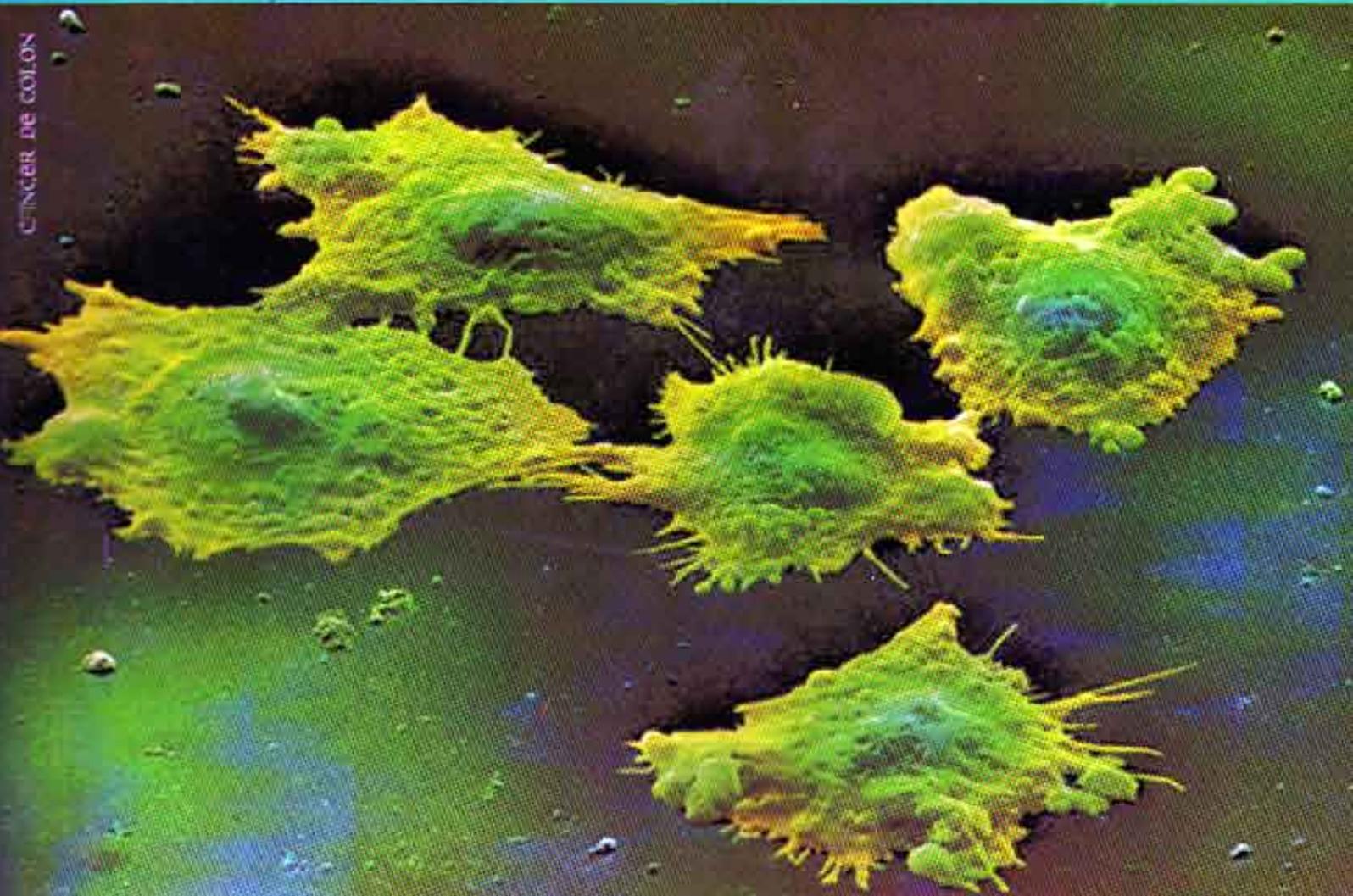
ISSN 0122-3429

VOLUMEN 13 No. 1

ENERO - MARZO 2007

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

CANCER DE COLON



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

AÑO

2007 **VOLUMEN** Volumen 13 NO. 1

ARCHIVO

Portada

1-Inicio

2-Tabla de contenido

3-Editorial

4-Terapia no hormonal

5-Salud cardiovascular

6-Riesgo CV

7-Sintomas y tamoxifeno

8-Fitoestrogenos

9-Menopausia al dia

10-Perlas

TITULO

Portada

Inicio

Tabla de contenido

Editorial - El precio de la
Independencia

Terapia no Hormonal para los fogajes
Menopáusicos. Revisión Sistemática y
meta-análisis

Salud Cardiovascular y la Menopausia –
un enfoque para el Ginecólogo – una
descripción

Manejo del riesgo Cardiovascular en
mujeres Menopáusicas

Reporte de Síntomas y calidad de vida
de los pacientes durante el
tratamiento con Tamoxifeno o

Raloxifeno para la prevención del
Cáncer de mama

Fitoestrógenos: evidencia de Acción
Clínica

Menopausia al día

Perlas

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

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

Volumen 13 - No. 1 - Año 2007
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 P	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	Epidemiólogo	Cali
Jorge León G.	Cardiólogo	Bogotá	Hoover Canaval	Ginecólogo	Cali
Néstor Raúl W	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 Ruíz R.	Bogotá	Miguel Bueno M.	Cali
Germán Barón C.	Bogotá	Gustavo Gómez T.	Cali
Fabio Sánchez S. C.	Medellín	Gloria S. Penagos V.	Medellín

Asociación Colombiana de Menopausia

Carrera 13 No. 48 - 26 Oficina: 103

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

E-mail: asomenopausia@hotmail.com

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

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

JUNTA DIRECTIVA
ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA
(2007-2009)

Germán Barón Castañeda, M.D. - Presidente
Andrés José Ricaurte Sossa, M.D. - Vicepresidente
David Vásquez Awad, M.D. - Secretario

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

Julio Faciolince Camargo, M.D. - Fiscal

JUNTAS DIRECTIVAS DE CAPÍTULOS

Zona Norte 1

CAPÍTULO DEL ATLÁNTICO

Martha Marrugo Flórez, MD - Presidenta
Ricardo Torrents, MD - Vicepresidente
Ricardo Hernández, MD - Secretario
Alfredo Gómez Méndez - Tesorero
Martha Rita de la Hoz, MD - Fiscal

ZONA NORTE 2

CAPÍTULO DE BOLÍVAR

Patricia Sara Fortich, M.D - Presidenta
María Patricia Vives García, M.D - Vicepresidenta
Francisco Edna Estrada, M.D - Secretario
Alfonso Villarrolla, M.D - Fiscal
Jaime Barrios Anaya, M.D - Tesorero
Patricia Peñaloza Martínez, M.D - Vocal
Carmen Cadavia Martínez, M.D - Vocal

CAPÍTULO DE CÓRDOBA

Julio Usta Dumar, 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

Luis Freddy Vergel Torrents, MD - Presidente
Luis Emilio Escalante Luzardo, MD - Vicepresidente
Luz Marina Montoya Restrepo, Lic. - Secretaria
Saula Turbay Turbay, Lic. - Tesorera
Gerardo Ramírez Morelli., MD - Vocal
Aleyda Guzmán Salazar, MD - Vocal
Mario Alfredo Galvis Mantilla, MD - Vocal
Zuly Espinel M., Lic. - Vocal

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 DEL VALLE DEL CAUCA

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

ZONA SUR 2

CAPÍTULO DE NARIÑO

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

ZONA OCCIDENTE

CAPÍTULO DE ANTIOQUIA Y CHOCÓ

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

CONTENIDO

EDITORIAL

El precio de la Independencia

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Terapia no Hormonal para los fogajes Menopáusicos. Revisión Sistemática y meta-análisis

Heidi D. Nelson, Kimberly K. Vesco, Elizabeth Haney, Rongwei Fu, Anne Nedrow, Jill Miller, Christina Nicolaidis, Miranda Walker, BA Linda Humphrey

ACTUALIDAD INMEDIATA

Salud Cardiovascular y la Menopausia – un enfoque para el Ginecólogo – una descripción

M. Mendelsohn, R. Lobo

Manejo del riesgo Cardiovascular en mujeres Menopáusicas

M. Rosano, C. Vitale, A. Tulli

Reporte de Síntomas y calidad de vida de los pacientes durante el tratamiento con Tamoxifeno o Raloxifeno para la prevención del Cáncer de mama

Stephanie R. Land, D. Lawrence Wickerham, Joseph P. Costantino, Marcie W. Ritter, Victor G. Vogel, Myoungkeun Lee, Eduardo R. Pajon, James L. Wade III, Shaker Dakhil, James B. Lockhart, Jr, Norman Wolmark, Patricia A. Ganz, The National Surgical Adjuvant

ARTÍCULO DE INTERÉS CLÍNICO

Fitoestrógenos: evidencia de Acción Clínica

Marcela González, Clara Torres, Carmenza Romero y grupo de Expertos en Menopausia, Centro Médico Imbanaco (Cárdenas W, Hoover C, Bravo L, Bueno M, Cuadros A, Coronel, Echeverry A y Gómez G).

MENOPAUSIA AL DÍA

Posición de la NAMS: asegurar adecuada ingesta de calcio y vitamina D en las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas

The North American Menopause Society

La sociedad de endocrino recomienda contra el uso indiscriminado de testosterona en las mujeres

Wierman ME, Basson R, Davis SR, et al.

Poco beneficio después del reemplazo con DHEA y testosterona por dos años en hombres y mujeres mayores

Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, et al.

Terapia estrogénica a largo plazo comenzada con la menopausia preserva el grosor de la íntima y de la media de las arterias

Naessen T, Rodríguez-Macias K

El aumento del RDA de la vitamina D es garantía y puede tener múltiples beneficios

Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B

La depresión perimenopáusica es similar a la depresión premenopáusica

Ozturk O, Eraslan D, Elbe Mete H, Ozsener S

Un mayor aumento de magnesio es benéfico en la prevención de hipertensión: el estudio

Song Y, Sesso HD, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Liu S

Mujeres posmenopáusicas que hacen ejercicio sufren de menos resfriados

Chubak J, McTiernan A, Sorensen B, et al.

Duloxetina reduce la incontinencia y podría mejorar la calidad de vida

Mariappan P, Alhasso A, Ballantyne Z, Grant A, N'Dow J

En mujeres posmenopáusicas sanas, el estatus de vitamina D no es un determinante de salud ósea

Garnero P, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD

¿El uso de estrógenos protege la integridad del hipocampo en las mujeres posmenopáusicas?

Lord C, Buss C, Lupien SJ, Pruessner JC

PERLAS

Exposición a estrógenos endógenos asociada con incidencia de CAD

Las mujeres chinas informan más síntomas menopáusicos que los supuestos

Aumento de materia gris en ex usuarias de TE

Promisoria TH “bio-idéntica” amerita más estudio

El precio de la Independencia

La independencia relacionada con la función intelectual es la forma como nuestra mente procesa la información para tomar decisiones; y en nuestro caso, es la manera como manejamos nuestra mente para que, como consultores o expertos, demos nuestras opiniones I.

La presión del mercado, especialmente en nuestra profesión, hace cada vez más necesario ser mucho más independiente.

Para ser de real valor la opinión experta debe ser hecha de manera que el mensaje sea claro, pertinente, honesto y que no sea ambiguo. Una información que pueda ser malinterpretada o que deje campo a malentendidos es a menudo de poco valor y puede ser peligrosa. Personas que tienen conflictos de intereses a menudo se encuentran dando consejos u opiniones particularmente difíciles, ambiguas y a veces tendenciosas.

Por eso hay dos tipos de líderes de opinión: los líderes natos que se han desarrollado normalmente en el “hábitat” universitario y que han incursionado con éxito en la práctica clínica y que deben, o al menos así se espera, tener la suficiente independencia para emitir consejos o servir como expertos de opinión; y los líderes creados por las empresas, los cuales generalmente son expertos en muchas cosas y que siendo unos magníficos comunicadores, son preparados por las empresas para en muchos casos sesgar las opiniones.

Parecería lógico que una empresa no va a contratar a alguien que no hable de su producto de la manera que ella quiere dar el mensaje. Aunque hay que reconocer que muchas empresas se someten a la decisión del experto contratado, asumiendo “los riesgos” de que se digan cosas que preferirían tener de bajo perfil, pero confiando en la credibilidad del conferencista en el grupo a quien va dirigido el mensaje.

Pero obviamente el problema no es de la empresa, es del individuo que se presta a eso. Internacionalmente hay muchos (o mejor varios) conferencistas que “le venden el alma al diablo”, pero que están identificados y aunque están aceptados, jocosamente los colegas se refieren a ellos como en qué lado están ahora.

Lo más difícil es aquel que realmente quiere ser verdaderamente independiente. No sentir consciente ni inconscientemente presiones para mostrar las bondades y los defectos de determinada acción o producto.

La medicina basada en la evidencia es un arma actual que ayuda mucho a estos expertos al dar su opinión. Pero desafortunadamente esta también puede ser manipulada como todo lo que se relacione con estadística.

Hay muchas clases de sesgos o imparcialidades. Pueden ser: opiniones certeras acerca de hechos no comprobados o en grave discusión; dar un mensaje preparado por el contratante, sin ser controlado y ajustado a las normas del conocimiento y la evidencia actual; callar deliberadamente o minimizar los efectos negativos del producto; dejar la impresión de que algo que no tiene efecto positivo pero tampoco lo tiene negativo es porque es inofensivo (se dice de algunos productos actuales) y en fin otros que están directamente relacionados con la falta de independencia del experto o consejero.

Joe Colliers en un artículo publicado recientemente dice que un experto (conferencista o asesor) debe atenerse a los principios de Nola, los cuales se desarrollaron como estándares de comportamiento para ministros, miembros del parlamento, servidores públicos, agregándoles unos más de los introducidos más recientemente en los “Duties o an expert Witness”⁴:

No Interés. Ningún mensaje debería ser influido por la posibilidad que resultara en una ganancia financiera u otros beneficios materiales para el experto, sus familias, sus amigos u otras terceras partes interesadas.

Integridad. Los expertos independientes no deben colocarse bajo ninguna obligación financiera, o de otro tipo, de personas u organizaciones externas que los podrían influenciar inapropiadamente.

Objetividad y mente abierta. Los expertos independientes deben ser capaces de explicar cómo han alcanzado ellos sus conclusiones de su asesoría y las razones que los han llevado a sus opiniones.

Responsabilidad. Los expertos independientes deben ser completamente responsables por la asesoría que ellos dan y estar preparados para que sus opiniones y sus métodos sean revisados.

Honestidad. Los expertos independientes deben declarar sus conflictos de intereses que podrían influir en sus opiniones. Esto es para los que reciben la asesoría no para el experto, para decidir que posición tomar.

Pero esto no es suficiente, dice el autor. El experto debe responder si se le pregunta; el silencio no es una acción real. El poder de daño del silencio no debe ser subestimado. Y si se ha cometido un error, o una acción negativa, el experto está en la obligación de decirlo, primero que cualquier otra persona.

Como se ve, no es una tarea fácil y es muy difícil pensar que haya alguien totalmente independiente.

Sin embargo, los que tratan de ser lo más independientes en sus conceptos y en la exposición de ellos a sus colegas que buscan opiniones imparciales de un experto, corren el riesgo de perder “amigos”, ser aislados por la industria, ver como sus opciones de prepararse más académicamente son desviadas a profesionales importantes para el mercadeo, aunque la comunidad médica quede en la oscuridad académica.

Este es el precio que tienen que pagar por la independencia. Esto, en mi opinión, no debe dejar que proliferen los “expertos” repartidores de mensajes (mensajeros) sin clara definición científica y académica, pero sí mucha comercial. Eso depende de cada uno de nosotros.

Gustavo Gómez Tabares

Editor Jefe. Revista Colombiana de Menopausia

Referencias

1. Collier P. The price of independence. *BMJ* 2006; 332: 1447-1449.
2. Chatham House. The Chatham House rule. <http://www.chathamhouse.org.uk/index.php?id=14> (accessed 25 May 2006).
3. European Medicines Agency. EMEA procedure on the handling of conflicts of interests for EMEA scientific committee members and experts (EMEA/5475/04/Final). www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/conflicts/PolicyHandlingofConflictsOfInterests.pdf (accessed 25 May 2006).
4. Wise MEJ. Where expert witnesses fear to tread. *BMJ* 2006; 332: 500-501. [Free Full Text]

Terapia no Hormonal para los fogajes Menopáusicos. Revisión Sistemática y meta-análisis*

HEIDI D. NELSON, KIMBERLY K. VESCO, ELIZABETH HANEY, RONGWEI FU, ANNE NEDROW, JILL MILLER, CHRISTINA NICOLAIDIS, MIRANDA WALKER, BA LINDA HUMPHREY

Los fogajes son el síntoma más común relacionado con la transición menopáusica¹. Son experimentados por más del 50% de las mujeres menopáusicas, pueden persistir por varios años después de la menopausia y en algunas mujeres pueden interferir con sus actividades o el sueño a tal grado que se necesita tratamiento¹. Un fogaje es una sensación espontánea de aumento de la temperatura, a menudo asociado con sudoración, palpitaciones y ansiedad, como resultado de la respuesta vasomotora a la disminución de estrógenos. Se ha formulado la hipótesis de que la concentración de endorfinas en el hipotálamo disminuye con la reducción de la producción de estrógenos, aumentando la liberación de serotonina y norepinefrina. Esto baja el umbral en el núcleo termorregulador y lleva a una pérdida inapropiada de los mecanismos termorreguladores^{2,4}.

Los estrógenos han sido usados como suplementos hormonales por casi 60 años para el tratamiento de los síntomas menopáusicos, y estudios controlados y randomizados (RCTs) indican que dichos estrógenos reducen la frecuencia de los fogajes en un 77%⁵ o a aproximadamente 2.5 a 3 fogajes por día comparados con el placebo⁶. Sin embargo, estudios recientes reportan efectos adversos de los estrógenos⁷⁻⁹, tales como eventos cardiovasculares y cáncer de mama y han despertado importantes preocupaciones para su uso. Después de las publicaciones del Women's Health Initiative (WHI) en el 2002 comparando los estrógenos con placebo, las prescripciones de terapia estrogénica en Estados Unidos descendieron de 91 millones de usuarias en el 2001 a 57 millones en el 2003¹⁰. El tratamiento de los síntomas menopáusicos continúa siendo una indicación para los estrógenos, aunque la Food and Drug Administration de USA advierte a los clínicos sobre su uso en las dosis más pequeñas efectivas y por la más corta duración¹¹.

La preocupación por el uso de los estrógenos ha llevado a un creciente interés en las terapias alternativas para mejorar los síntomas menopáusicos. Las mujeres con cáncer de mama que no pueden tomar estrógenos también buscan alternativas. Una encuesta en mujeres de 45 a 65 años enroladas en organización de mantenimiento de salud realizada antes la publicación del Women's Health Initiative informó que el 22% de las mujeres usaban terapias alternativas para manejar sus síntomas menopáusicos¹². Estas incluían manejo del estrés, remedios de no-prescripción, cuidado quiroprácti-

co y naturopráctico, terapia de masajes, dieta de soya, hierbas y acupuntura¹². La idea de que las terapias actúen en varios componentes no estrogénicos de la respuesta vasomotora que influyan en los síntomas es razonable; sin embargo, a la evidencia de su eficacia y efectos adversos todavía le falta claridad.

El propósito de esta revisión es comparar la eficacia y los efectos adversos de otras terapias diferentes a los compuestos primarios de estrógenos, progestinas o progesterona, o andrógenos para los fogajes basados en los RCTs publicados. Para simplificar, aquellas serán referidas como terapias no-hormonales, aunque algunos tratamientos como isoflavonas de las plantas tienen una débil acción estrogénica y actividades antiestrogénicas. Esta revisión usa la metodología que determina la fortaleza y limitaciones de la evidencia disponible para dar una medida comparativa de las opciones de tratamiento.

Las terapias incluidas en esta revisión y el meta-análisis se seleccionaron de una revisión sistémica más amplia de tratamientos de síntomas menopáusicos llevada a cabo por los investigadores¹. A los estudios reportados de noviembre del 2004 a octubre del 2005 se agregó la revisión previa¹. Para comparar la eficacia entre las terapias incluyendo los estrógenos, incluimos estudios usando agentes ingeridos, tratamientos comparables con placebo que reportaron fogajes como objetivos. Estos incluyendo estudios con antidepresivos, otras medicaciones de prescripción como Lonidina, y extractos de isoflavona derivados del trébol rojo (red clover) y la soya. Estudios con otras terapias tales como formas dietarias de isoflavonas (harinas, polvo o alimentos), hierbas y otros suplementos dietarios, acupuntura, terapias energéticas y terapia de comportamiento como técnicas de relajación no se incluyeron por falta de estandarización de dosis y formas y por enfoques disímiles en cuanto al enmascaramiento y los controles. Los estudios disponibles de estas terapias no prueban la eficacia en la mejoría de los fogajes y se describen en otro lugar¹.

Métodos

Identificamos estudios relevantes en búsquedas comprensivas de MEDLINE (1966-octubre 2005), PsycINFO

(1974-octubre 2005), y el Cochrane Controlled Clinical Trials Register Database (1966-octubre 2005). Buscamos también MANTIS (1880-julio 2004) y en la base de datos de Allied and Complementary Medicine Database (AMED) (1985-agosto 2004), pero estos dieron estudios no relevantes.

Los términos específicos de la búsqueda están disponibles por parte de los autores 1.

Se obtuvieron artículos adicionales por búsqueda manual de revisiones sistemáticas recientes 13-15, lista de referencias de artículos relevantes y listado en sitio de la Web. Entramos las citas en una base de datos electrónica usando el Enanote version 6.0 (Thomson ISI Research-Soft, Carlsbad, Calif).

Solamente fueron incluidas publicaciones en inglés, aleatorizados, doble ciegos y controlados con placebo que dieran datos de tratamiento de los fogajes menopáusicos usando una o más terapias no-hormonales.

Estudios cabeza-cabeza sin un grupo placebo que comparara las terapias hormonales con estrógenos u otras medicaciones fueron excluidos por la dificultad para interpretar los resultados sin un placebo.

Entre las participantes se incluyeron mujeres que experimentaban fogajes y que eran reclutadas en los sitios de cuidado de salud de la población general.

Los estudios que incluían mujeres con cáncer de mama se excluyeron y solamente datos únicos de ellos como, por ejemplo, el uso concomitante de tamoxifeno u otros moduladores selectivos de estrógenos (SERMs) fueron registrados.

Estudios de mujeres con otras enfermedades mayores o uso de estrógenos dentro de un mes del inicio del estudio fueron excluidos. Los estudios fueron incluidos si tenían la medida de la frecuencia y la severidad de los fogajes.

La frecuencia se obtuvo por el uso de los diarios de síntomas auto-reportados. Las medidas de severidad fueron también auto-reportadas pero en una variedad de formas tales como usando una escala graduada o una medida compuesta (frecuencia y severidad) 16.

La frecuencia de los fogajes y las mediciones compuestas han demostrado validez y confiabilidad, y están altamente correlacionadas 16.

Algunos estudios usando puntajes acumulativos de síntomas, tales como los obtenidos con el Índice de Kupperman 17 y la escala climatérica de Greene 18, para describir los fogajes tan bien como otros síntomas menopáusicos.

Sin embargo, el uso de esos puntajes es problemático porque algunos no han sido validados, contienen diferentes componentes y no se pueden comparar directamente, y las

medidas de los síntomas vasomotores no se pueden expresar específicamente.

Los resultados fueron determinados por las diferencias en los fogajes medidos basalmente comparados con los del final del estudio. Los efectos del tratamiento fueron definidos como la diferencia en los resultados entre los grupos de tratamiento y placebo al final del estudio.

De cada estudio, extrajimos características de los pacientes, criterios de elegibilidad, intervenciones (tratamiento, dosis, duración), comparaciones, número de incluidas, y pérdidas de seguimiento, métodos de medir los resultados, resultado de cada objetivo y eventos adversos.

Los resultados de intención de tratar fueron registrados cuando estaban disponibles. Los efectos benéficos y adversos de las terapias fueron considerados en igualdad de importancia y ambos tipos de objetivos fueron extraídos y sumados.

Revisamos todos los estudios elegibles por calidad y aplicamos el enfoque de la mejor evidencia que enfatizó en la más alta calidad y el diseño más riguroso 19.

Dos revisores midieron independientemente la calidad de los estudios basados en la validez interna y externa de estos, usando criterios desarrollados por la US Preventive Task Force 20.

Estos criterios incorporan elementos claves de la lista del CONSORT 21. También consideramos criterios adicionales relacionados con el tamaño de la muestra (50 pacientes por grupo) y duración (cuatro semanas) basados en investigación metodológica de los estudios sobre fogajes 16.

El acuerdo entre los investigadores fue alto ($=0.78$). Cuando los revisores estaban en desacuerdo, un puntaje final fue alcanzado a través de consenso con un tercer revisor (H D N).

Realizamos un meta-análisis para determinar los estimados combinados de la eficacia de la terapia en la reducción de la frecuencia de los fogajes, el resultado más uniformemente medido en los estudios.

Los reestudios elegibles para el meta-análisis proporcionaron datos adecuados para frecuencia de los fogajes. En algunos casos, obtuvimos datos adicionales contactando a los investigadores 22, 23.

La diferencia promedio (DE) en número de fogajes por día entre los grupos de tratamiento y controles se obtuvo o se estimó en cada estudio. Cuando la diferencia promedio (DE) fue estimada, asumimos correlación entre la línea de base y los puntos finales como cero para producir estimados más conservadores.

La mayoría de los estudios cruzados en esta revisión no reportaron análisis cruzado adecuado y no incluyeron períodos previos de lavado, limitando la interpretación del resumen estadístico.

Para combinar los estudios cruzados con los estudios de diseño paralelo en un meta análisis simple, usamos datos solamente del primer periodo 24.

Usamos modelos de efectos al azar 25 porque hubo evidencia de heterogeneidad a un nivel significativo de $p=.10$ y la h estadística, porcentaje total de variación en todos los estudios debido a la heterogeneidad mejor que a la casualidad, de más del 25%26.

Los estudios fueron estratificados por el tipo de terapia y la duración del seguimiento cuando los datos lo permitían. Realizamos análisis de sensibilidad para evaluar los efectos de la dosis, uso concomitante de SERMs, cualidad de los estudios (eliminando los estudios considerados de baja calidad), y grados de correlación entre la línea de base y las medidas de resultados. Medimos los sesgos de publicación usando el método de regresión lineal de Egger27.

No se detectaron sesgos de publicación por estos métodos; sin embargo, la interpretación es limitada por el pequeño número de estudios de cada terapia28. Todos los análisis se realizaron usando Stata versión 9.0 (Stata Corp LP, Collage Station, Tex).

Resultados

De 4.249 resúmenes, 43 estudios llenaron los criterios de inclusión, lo cual comprendía diez estudios de antidepresivos, diez artículos de clonidina, seis artículos de otras medicaciones prescritas y diecisiete estudios de extractos de isoflavona 19.

Medicamentos antidepresivos

Diez estudios de medicamentos antidepresivos llenaron los criterios de inclusión 22, 23, 29, 36. Esto incluyó seis estudios de inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRIs) o inhibidores de serotonina y norepinefrina (CNRS) (paroxetina 29,30, venlafaxina 22,31, fluoxetina 23,32, y citalopram 23), tres estudios de la droga antidopaminérgica vernalpride 33,35, y un estudio de un inhibidor selectivo de monoaminoxidasa moclobemide 36.

Los estudios reportaron disminución significativa de la frecuencia y severidad de los fogajes con paroxetina comparados con placebo 29,30. Las mujeres reclutadas en un estudio de buena calidad de paroxetina de liberación controlada (12.5 mg/d o 25 mg/d) experimentaron menos fogajes diarios que las mujeres que estaban tomando placebo (3.3-3.3 frente a 1.0 menos episodios, $p=0.01$)29.

En un estudio de adecuada calidad que incluyó predominantemente mujeres con cáncer de mama usando tamoxifeno, aquellas mujeres que tomaban 10 y 20 mg/día de paroxetina también tenían menos episodios de fogajes comparadas con placebo (50-51% frente a 16%, $p= 0.001$)30. Puntajes compuestos (frecuencia y severidad) se redujeron en un 27% a 35% más que el placebo en dos estudios 29,30.

Aunque los efectos del tratamiento fueron comparables entre los dos niveles de dosis, más mujeres tomando dosis más altas experimentaron efectos adversos en ambos estudios, incluyendo cefalea, náusea e insomnio o mareos 29,30.

Un estudio de buena calidad comparando tres dosis de venlafaxine de liberación sostenida (37.3, 75 o 150 mg/d) con placebo en mujeres con cáncer de mama o con una percepción de alto riesgo de cáncer de mama reportó disminución de la frecuencia de fogajes (30% -58% frente a 19%, $p=0.001$) y disminución de los puntajes compuestos (37%-61% frente a 27%, $p=0.001$) con todas las dosis de venlafaxine 31.

Los efectos fueron mayores con las dos dosis más altas comparadas con las dosis bajas, aunque no es claro de los datos que esas diferencias fueran estadísticamente significantes 31. Las mujeres que estaban usando tamoxifeno tenían resultados similares que las no-usuarias.

Un estudio pequeño de regular calidad de mujeres sin cáncer de mama no reportó diferencias en la frecuencia de puntajes compuestos para mujeres que estaban usando venlafaxine de liberación sostenida (75 mg/d) comparado con placebo 22.

En este estudio, las usuarias de venlafaxine tenían una mayor reducción en una medida de su percepción de como los fogajes interferían en sus quehaceres diarios (51% mejoraron con venlafaxine frente a 15% con placebo, $p=0.001$).

Los efectos adversos de la venlafaxine fueron boca seca, disminución del apetito, náusea, constipación e insomnio, y fueron más comunes a mayor dosis 27,31.

Un estudio de regular calidad de fluoxetina (20 mg/d) en mujeres con cáncer de mama o con percepción de un aumento de riesgo de cáncer de mama no dio diferencias significantes en la frecuencia de los fogajes o puntaje combinado entre los grupos de tratamiento o placebo antes del cruce de grupo 32.

Otro estudio de regular calidad en mujeres sin cáncer de mama comparando fluoxetina (30 mg/d), citalopram (30 mg/d) y placebo no encontró diferencias significativas en frecuencia de los fogajes y en índice global de Kupperman 23.

Los principales efectos adversos fueron náusea y boca seca 23. El vernalpride se comparó con placebo en tres estu-

dios de calidad pobre 33,35. Los estudios fueron hechos en 1980, incluyendo 50 o menos pacientes, y reportaron datos limitados.

Dos estudios de veralipride (100 mg/d) reportaron reducción de los puntajes combinados de fogajes comparados con placebo 34,35, y en un estudio, más mujeres notaron mejoría subjetiva con veralipride comparado con placebo (85% frente a 50%), $p=0.05$) 34.

Otro estudio reportó cambios sobre la línea de base consistentes con los otros estudios, pero no reportó comparaciones entre grupos 33. La mastodinia, galactorrea y síntomas gastrointestinales fueron más frecuentes en el grupo de veralipride en estos estudios 33,35.

Un estudio de pobre calidad, de moclobemide, reportó reducción del puntaje compuesto de fogajes a dos dosis (70% de reducción con 150 mg/d y 35% de reducción a 300 mg/d), aunque las comparaciones con placebo (24% de reducción) no se informaron 36. Dos pacientes fueron retirados del estudio de meclobemide por somnolencia.

Otros medicamentos prescritos

Dieciséis RCTs de otras medicaciones de prescripción cumplieron criterios de inclusión, considerando diez estudios del antihipertensivo agonista adrenérgico de acción central clonidina 37-46, tres estudios del antihipertensivo agonista adrenérgico, metildopa 7-49, dos estudios del anticonvulsivante análogo del ácido aminobutírico, gabapentin 50,51, y un estudio de una combinación antiespasmódico/ sedante de ergotamina/fenobarbital y alcaloides levo-rotatorios 52.

De los diez estudios comparando la clonidina con el placebo 37-46 todos, excepto tres estudios de regular calidad 45,46, llenaban criterios de pobre calidad debido a los pocos pacientes, falta de claros criterios de inclusión y exclusión, pérdida de seguimiento, inexistencia de períodos de lavado en los estudios cruzados, falta de datos de las comparaciones antes del cruce y corta duración.

Cuatro estudios 42,45,46 reportaron disminución de la frecuencia de los fogajes con clonidina comparados con el placebo y cinco no 37,38,41,43,44.

Dos estudios 45,46 reportaron reducida frecuencia de fogajes incluyendo mujeres con cáncer de mama tomando tamoxifeno; reducción de severidad 45 y puntaje compuesto 46 también fueron reportados.

Otros dos estudios 41,42 reportaron disminución de la severidad de los fogajes con clonidina comparado con el placebo, aunque tres estudios no encontraron diferencias 37,38,40. Se reportaron efectos adversos en ocho estudios; boca seca 38,40,45 e insomnio y mareo 39,40,45,46 más fre-

cuentes en las que tomaban clonidina que en las de placebo.

La presión sanguínea no fue alterada adversamente por la clonidina 37,38,41,43,44. Tres estudios cruzados de pobre calidad compararon metildopa con placebo 47-49. Todos los estudios dieron estadísticas de antes del cruzamiento y no encontraron diferencia significativa en la frecuencia de los fogajes 47-49.

Un estudio 49 reportó que la metildopa era más efectiva que el placebo en mejorar los puntajes en una escala visual análoga. Fatiga, borrachera, mareo y boca seca fueron más frecuentes entre mujeres con metildopa que en las de placebo 47-49.

No hubo cambios significantes en la presión sanguínea 47,49; sin embargo, un estudio 48 reportó hipotensión ortostática en un paciente.

Dos estudios de gabapentin 50,51, un estudio de regular calidad 50 y uno de buena calidad en mujeres con cáncer de mama usando tamoxifeno 51, reportaron reducción de fogajes en frecuencia y severidad comparado con placebo.

Mujeres tomando gabapentin a dosis de 900 mg/día experimentaron reducciones de la frecuencia de los fogajes en ambos estudios (45% frente a 29% para placebo, $p=0.0250$; 44% frente a 15% para placebo, ($p=0.001$) 51 pero no cuando tomaban dosis de 300 mg/día 51.

Se reportaron somnolencia, fatiga, mareo, brote, palpitaciones y edema periférico con el uso de gabapentin. Un estudio de pobre calidad comparó el Bellergal Retard, una combinación de 0.6 mg de ergotamina con 40 mg de fenobarbital, y 0.2 mg de alcaloides levo-rotatorios, con placebo 52.

El número de fogajes, severidad y sudoración se redujeron en el grupo de Bellergal Retard y el placebo, pero estas reducciones no fueron significantes entre los grupos. Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos e incluyeron boca seca, mareos e insomnio.

Extractos de Isoflavona

Diecisiete RCTs de isoflavonas cumplieron los criterios de inclusión. Los estudios evaluaron isoflavonas de trébol rojo (red clover) 53-58, que contenían genisteina, daidzeina, formononetina y biochanina, e isoflavonas de soya 59-69 que contenían predominantemente daidzain, genistein y glucos conjugados.

Las isoflavonas de trébol rojo fueron comparadas con placebo en seis estudios: un estudio clasificado como de buena calidad, tres estudios de regular calidad y dos estudios de pobre calidad 53-58.

Todos los seis estudios usaron promensil, el cual contenía una mayor proporción de biochanina y genisteína, y un estudio usó rimostil 57 que contenía una mayor proporción de formononetina y daidzeína. Solamente un estudio de regular calidad 58 indicó mejoría en la frecuencia de los fogajes con promensil comparado con placebo (44% de reducción frente a 0%, p=0.02); ningún estudio mostró diferencia en los puntajes de severidad de la escala climática de Greene 54,56,58 ó en el diario de los síntomas 53.

La reducción en los fogajes fue significativamente más rápida con promensil que con placebo en un estudio 57.

Las isoflavonas de soya se compararon con placebo en once estudios 59-69. Tres estudios, dos catalogados como regulares y uno, como de pobre calidad, reportaron reducción de la frecuencia de los fogajes con isoflavona de soya comparados con placebo usando genisteína (54 mg/d) 59, genisteína y daidzeína (70 mg/d) 61, y genisteína y daidzeína (50 mg/d) 67.

Otros tres estudios de regular calidad no encontraron diferencias en la frecuencia de los fogajes comparados con el placebo usando preparaciones similares 65,66,68.

Los puntajes de severidad comparados con el placebo mejoraron en tres estudios usando genisteína, daidzeína, y gliciteína (33 mg/d) 62 o genisteína y daidzeína (50 mg/d) 67,68.

Otros cinco estudios 60,63,64,66,69, cuatro de ellos de mujeres con cáncer de mama 63,64,66,69, no encontraron diferencias en los puntajes de severidad con isoflavonas de soya comparados con placebo.

Los efectos adversos no diferían entre los grupos de isoflavona y placebo, aunque no fueron bien caracterizados en varios estudios. Los síntomas gastrointestinales fueron generalmente los más comunes efectos adversos tanto en isoflavonas como en placebo.

Seis estudios evaluaron el grosor endometrial y no encontraron diferencias entre los grupos de isoflavona y placebo durante el curso del estudio 54,59,62,65,67,68.

Meta-análisis

Los estudios de SSRIs o SNRIs, clonidina, gabapentin e isoflavonas de trébol rojo proveyeron datos para el meta-análisis. Se excluyeron estudios del meta-análisis por falta de adecuados datos de frecuencia, porque no dieron estadísticas de pre-cruzamiento, o porque tenían números inadecuados de regulares y buenos estudios combinados.

Siete comparaciones de seis estudios de SSRIs o SNRIs se incluyeron en el meta-análisis 22,23,29-32. Estos incluyeron paroxetine; (10 mg/d, 12.5 mg/d (liberación controlada), 20 mg/d, 25 mg/d (liberación controlada); venlafaxine de libera-

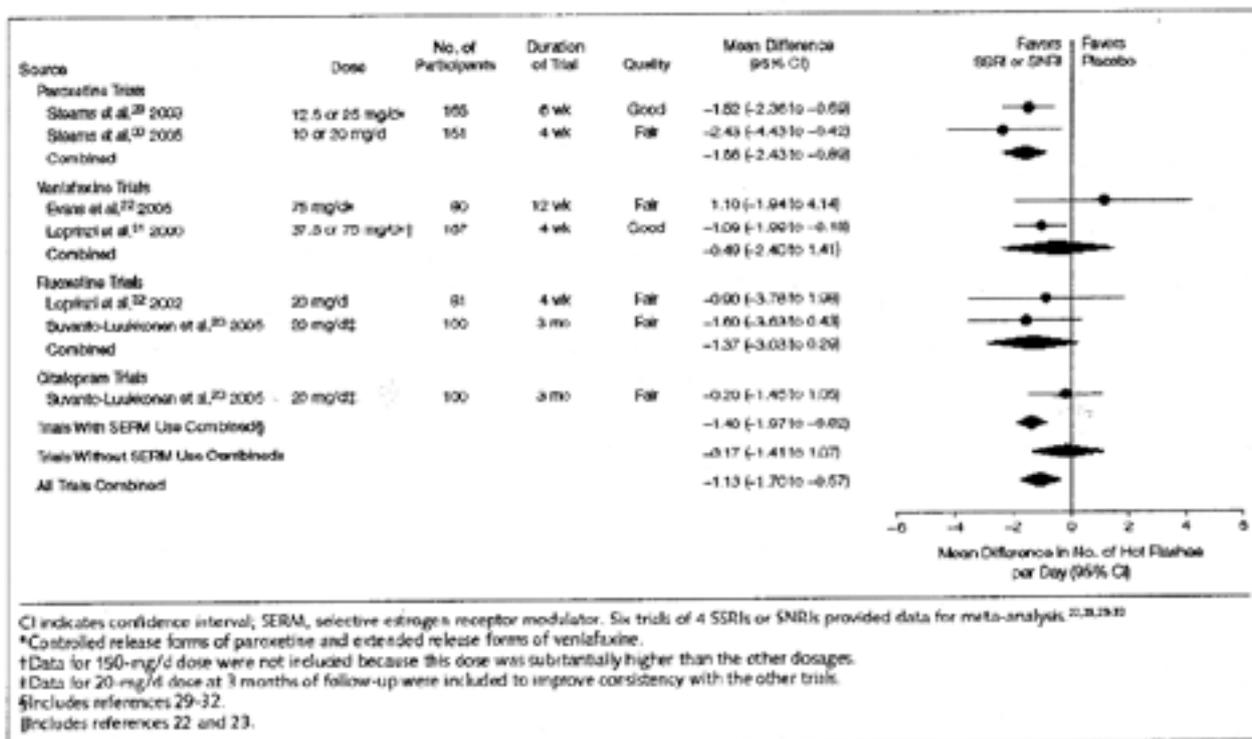


Figura 1. Estudios de Inhibidores Selectivos de Serotonina (SSRIs) e Inhibidores de Serotonina Norepinefrina (SNRIs)

ción extendida: 37.5 mg/d, 75 mg/d (dos estudios); fluoxetina (20 mg/d), y citalopram (29 mg/d).

Los datos de 150 mg/d de venlafaxine de liberación extendida no se incluyeron porque esta dosis fue sustancialmente mayor que las otras dosis.

El peso combinado del promedio de la diferencia en el número de fogajes para estudios de SSRIs o SNRIs comparado con placebo fue -1.13 (IC 95%, -1.70-0.57) Figura 1.

El análisis de sensibilidad indicó que los cuatro estudios captaron mujeres con cáncer de mama y uso de SERM reportando significativa disminución de los fogajes (diferencia promedio -1.40; IC 95%, -1.97/-0.82) 29-32, aunque los dos estudios de mujeres sin cáncer de mama y uso de SERM no (-0.17; IC 95%, -1.41-1.07) 22,23.

Cuatro estudios de clonidina dieron datos para el meta-análisis 38,41,45,46; tres estudios usaron 0.1 mg/d 41,4,6 y un estudio usó un rango de dosis (0.5-0.15 mg/d) 38.

El peso combinado de la diferencia promedio de fogajes diarios para clonidina comparado con placebo en los cuatro estudios fue -0.95 (IC 95%, -1.44/-0.47) después de cuatro semanas de uso y en dos estudios fue -1.63 (IC 95%, -2.76/-0.50) después de ocho semanas de uso (Figura 2).

En los cuatro estudios, la eliminación del estudio de mala calidad 41 del análisis no influyó en los resultados (el peso promedio de la diferencia -0.95; IC 95%, -1.45/-0.46).

Terapia no Hormonal para los fogajes Menopáusicos. Revisión Sistemática y meta-análisis*

Los dos estudios reclutaron mujeres con cáncer de mama y uso de SERM y reportaron disminución significativa de los fogajes (peso promedio de la diferencia, -1.00; IC 95%, -1.51/-0.49,45,46) aunque los dos estudios sin cáncer de mama y uso de SERM no (-0.53; IC 95%, -2.09/1.04) 38,41. Dos estudios de gabapentin (900 mg/d) 50,51, incluyendo un estudio de mujeres con cáncer de mama usando tamoxifeno, 51 dieron un peso combinado promedio de diferencia en el número de fogajes diarios de 2.05 (IC 95%, -2.80/-1.30) comparado con placebo.

Seis estudios de dos tipos de isoflavonas de trébol rojo dieron datos para el meta-análisis, incluyendo promensil 53,58 (40 mg/d, 80-82 mg/d, 160 mg/d y rimostil mg/d) 57. El peso combinado de la diferencia en el número de fogajes diarios para isoflavonas de trébol rojo comparado con placebo, fue -0.44 (IC -1.47-0.58) (Figura 3).

La calidad de los estudios y el tipo de isoflavonas de trébol rojo no influye en los resultados. No fueron hechos trabajos con cáncer de mama usando SERMs.

Seis estudios de isoflavonas de soya (50-70 mg/d y 150 mg/d) dieron datos para el meta-análisis 59,61,65-68. El peso combinado de la diferencia promedio en el número de fogajes diarios para isoflavonas de soya comparada con placebo fue -1.15 (IC 95%, -2.33-0.03) después de cuatro a seis semanas de uso en cinco estudios, y -1.22 (IC 95%, -2.02/-0.42) después de seis meses en dos estudios (Figura 4).

* Terapia no Hormonal para los fogajes Menopáusicos. Revisión Sistemática y meta-análisis*

En los estudios de cuatro a seis semanas, los resultados

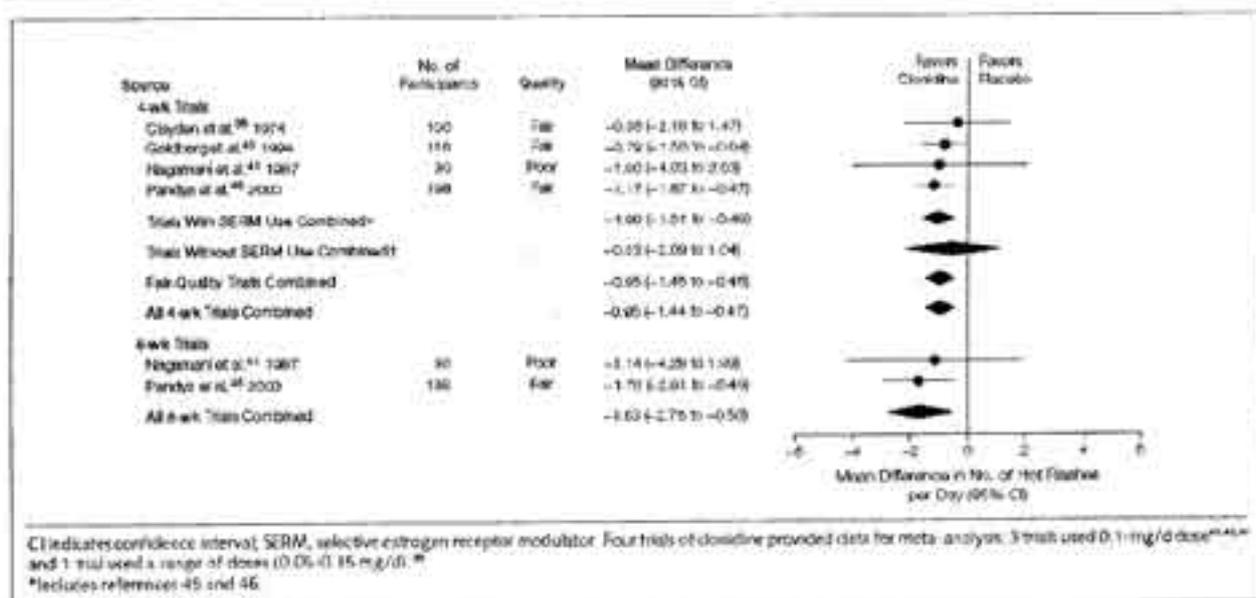


Figura 2. Estudios de clonidina

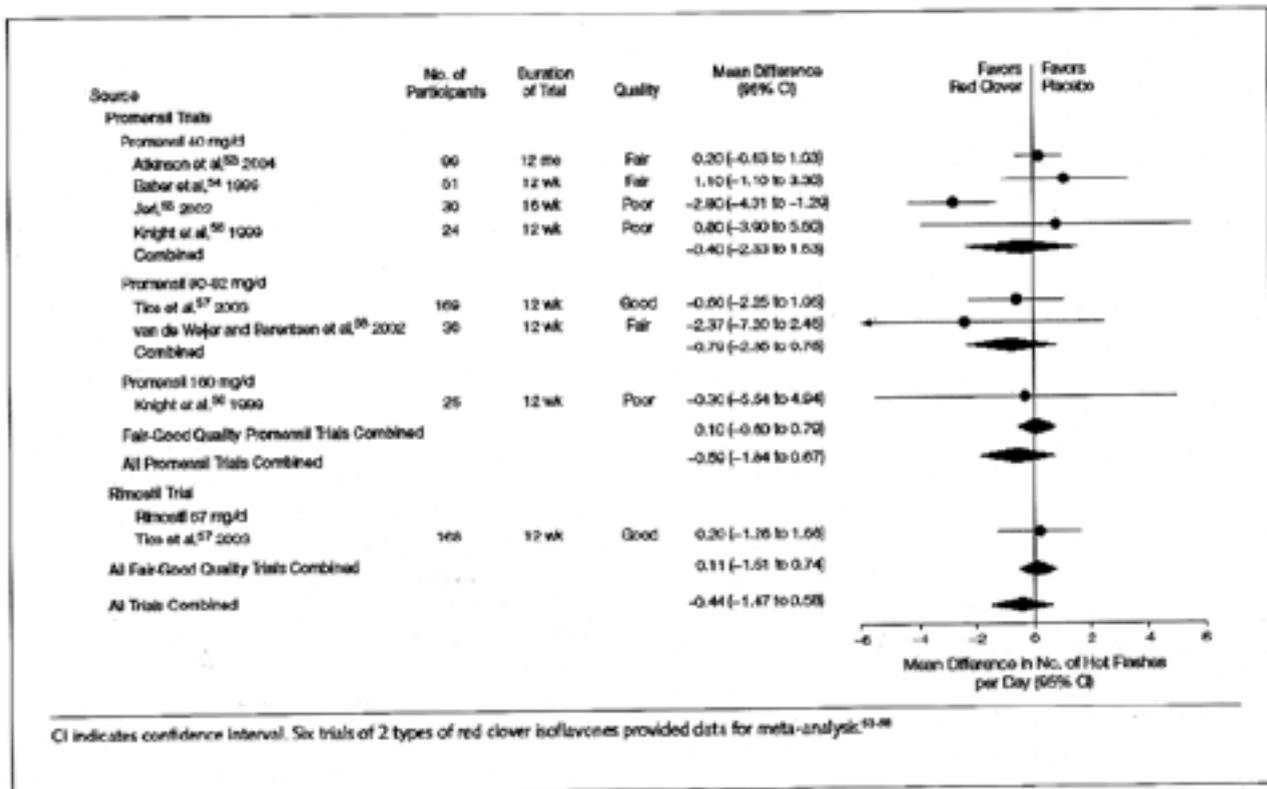


Figura 3. Estudios de trébol rojo

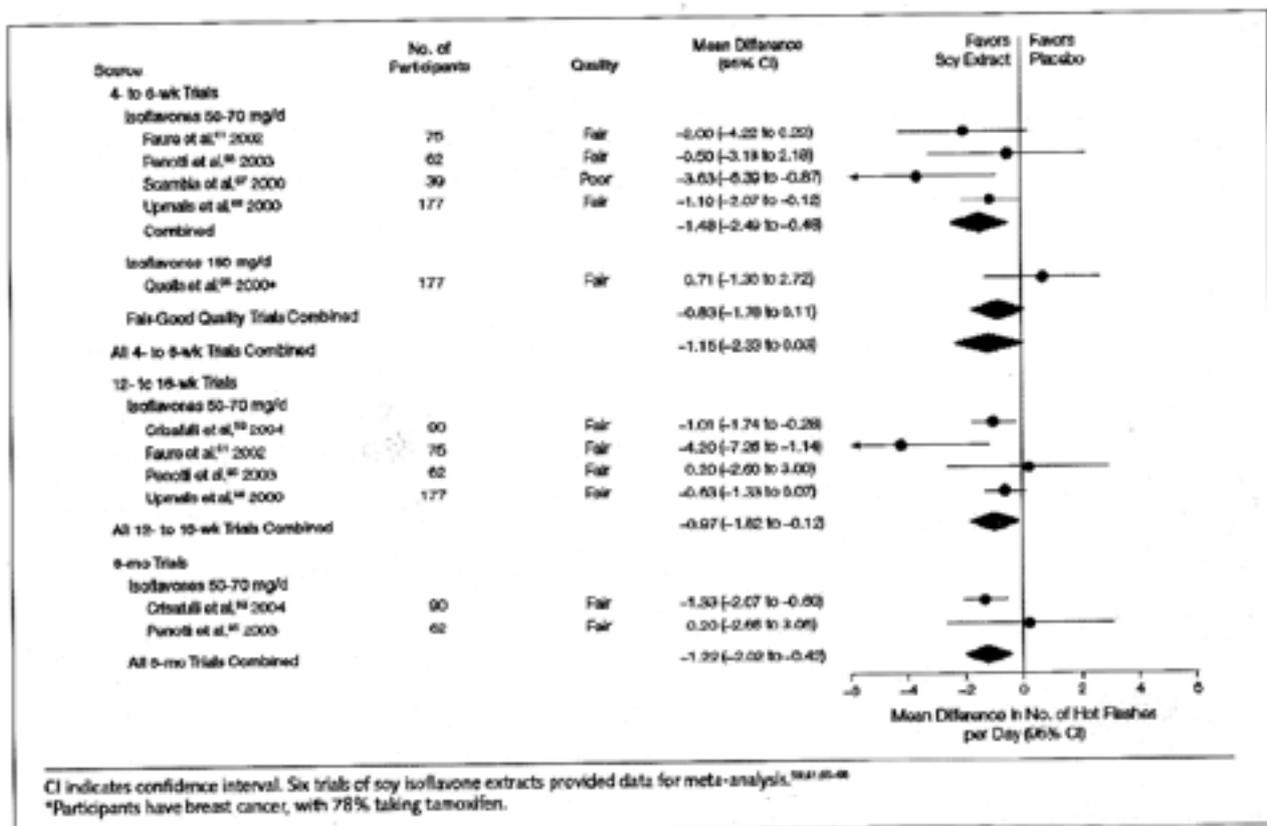


Figura 4. Estudios de isoflavona de soya

se desvían ligeramente cuando se retira un estudio de mujeres con cáncer de mama y uso de SERM66 (el peso de la diferencia promedio, -1.48; IC 95%, -2.49/-0.48), pero no cuando se remueve el estudio de mala calidad 67.

El análisis de sensibilidad evaluando los efectos de dosis y grado de correlación entre la línea de base y los resultados medidos no influye significativamente en los resultados de ninguna de las terapias.

La interpretación de los análisis de sensibilidad para cualquiera de las variables consideradas está limitada por el buen número de estudios disponibles.

Comentarios. La revisión sistemática y el metanálisis de estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo de terapias no hormonales da evidencia que soporta la eficacia de los SSRIs y SNRIs, clonidina y gabapentin en la reducción de la frecuencia y severidad de los fogajes basados en un pequeño número de estudios de calidad regulares-buenos (SSRIs o SNRIs y gabapentin) o estudios de pobre calidad (clonidina) (Tabla 1). Los estudios no soportan la eficacia de los extractos de isoflavona de trébol rojo y presentan resultados mixtos para los extractos de isoflavona de soya.

La evidencia de otras terapias es limitada debido al pequeño número de estudios y de sus deficiencias. Pocos estudios comparan diferentes terapias cabeza a cabeza y la eficacia relativa no se puede determinar.

Aunque solo tres estudios de siete comparaciones de SSRIs o SNRIs con placebo indicaron reducciones estadísticamente significantes en la frecuencia de los fogajes, el estimado combinado indicó una reducción aproximada de un fogaje por día. Un meta-análisis de un RCTs similar de estrógenos indicó reducción aproximada de 2.5 a 3 fogajes por día6.

Sin embargo, la comparación directa con estrógenos no está disponible y las poblaciones de estudio no son similares. Los estimados de SSRI o SRNI están influenciados por dos estudios grandes de paroxetina 29,30 y un estudio grande de velanfaxina 31 que mostró reducciones significantes en la frecuencia de los fogajes.

Si este efecto puede esperarse de otros SSRIs no se sabe. Hay estudios que han evaluado múltiples dosis de paroxetina 29,30 donde no encontraron diferencia en el efecto de la dosis en los fogajes, aunque mayores dosis de venlafaxine fueron más efectivas que las dosis más bajas en un estudio 31.

Efectos adversos fueron mayores con dosis más altas apoyando el uso de la dosis efectiva más baja para un paciente individual. El mecanismo de acción de los SSRIs y SNRIs para aliviar los fogajes se conoce, pero se ha formulado la hipótesis de que la temperatura aumentada asociada a los fogajes se puede relacionar con una sobrecarga de receptores de sero-

tonina en el hipotálamo29.

En estos estudios, los fogajes mejoran más temprano que lo esperado para los síntomas psiquiátricos y fueron efectivos a pesar de la coexistencia de depresión y ansiedad, apoyando un mecanismo separado30.

Diez estudios de clonidina reportaron resultados inconsistentes, con aproximadamente la mitad de los estudios demostrando reducción significativa de la frecuencia y severidad de los fogajes.

Aunque la mayoría de los estudios llenan los criterios de mala calidad, los tres estudios de calidad regular dan un estimado combinado de aproximadamente la reducción de un fogaje por día con clonidina 38,45,46.

La clonidina puede aliviar los fogajes reduciendo la reactividad vascular periférica. El estimado combinado de los dos estudios de gabapentin (900 mg/d) indicó una reducción de dos fogajes por día comparado con el placebo50,51, aunque el uso de 300 mg/d no dio beneficios 51.

El mecanismo de acción del gabapentin, efectivo para tratar las convulsiones y el dolor neuropático, no es claro. El aumento de la actividad de los neurotransmisores en el hipotálamo como consecuencia de la regulación por arriba de los sitios de unión del gabapentin por la privación de estrógenos ha sido propuesto 51.

La frecuencia de los fogajes no se redujo cuando todos los estudios de extractos de isoflavona de trébol rojo se combinaron, y los resultados de isoflavonas de soya fueron contradictorios aun en los estudios más grandes y de más alta calidad 59,61,66,68.

Estos resultados fueron consistentes con otras recientes revisiones sistemáticas 13,14. También revisamos estudios de otras formas de isoflavonas de soya, tales como harina, polvo y alimentos1. Sin embargo, esos estudios son difíciles de comparar por la variabilidad de componentes y dosis.

En general, la evidencia no muestra beneficios en el alivio de los fogajes. Las isoflavonas derivadas del trébol rojo y la soya tienen débiles acciones estrogénicas y actividades antiestrogénicas y son capaces de unirse a los receptores estrogénicos, potencialmente mediando en el disparo de los fogajes por la deficiencia estrogénica 70,71.

Este mecanismo de acción puede también causar efectos adversos. Aunque seis estudios de tratamiento incluidos en esta revisión no reportaron engrosamiento endometrial con uso de terapia a corto plazo, un estudio reportó efectos adversos de las isoflavonas indicando un aumento de la tasa de hiperplasia endometrial después de cinco años de uso de 150 mg/d de suplementos de isoflavonas 72.

Tabla 1. Resumen de los estudios

Therapy	No. of Trials in Review	Trial Quality	No. of Comparisons in Meta-analysis	Effects on Hot Flashes vs Placebo	
				Mean Difference in No. of Daily Hot Flashes vs Placebo (95% CI)*	Severity or Composite Score (% Difference)†
SSRIs or SNRIs	6	Fair-good	7	-1.13 (-1.70 to -0.57)	Improved in 4 of 6 trials (10-36)
Venlafaxine	3	Poor	0	‡	Improved in 2 of 2 trials (40)
Moclobemide	1	Poor	0	‡	‡
Clonidine	10	Poor-fair	4 at 4 wk 2 at 8 wk	-0.95 (-1.44 to -0.47) -1.63 (-2.76 to -0.05)	Improved in 4 of 7 trials (13-26)
Methylsopa	3	Poor-fair	0	No difference	Improved in 1 of 2 trials
Gabapentin	2	Fair-good	2	-2.05 (-2.80 to -1.30)	Improved in 2 of 2 trials (23-30)
Bellergal Retard	1	Poor	0	No difference	No difference
Red clover isoflavone extracts	6	Poor-good	8	-0.44 (-1.47 to 0.58)	No difference
Soy isoflavone extracts	11	Poor-fair	5 at 4-6 wk 4 at 12-16 wk 2 at 6 mo	-1.15 (-2.33 to 0.03) -0.97 (-1.62 to -0.12) -1.22 (-2.62 to -0.42)	Improved in 3 of 7 trials

Abbreviations: CI, confidence interval; SNRI, serotonin norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.
 *Based on meta-analysis of eligible trials.
 †Composite score equals frequency X severity.
 ‡Between-group differences not reported.

Once estudios en esta revisión incluyeron mujeres con cáncer de mama, muchos de ellos usando tamoxifeno 29-32, 45, 46, 51, 63, 64, 66, 69. Los fogajes en mujeres con cáncer de mama son particularmente problemáticos porque son comunes en esta población 73, la terapia estrogénica está contraindicada, y algunos agentes tales como la paroxetina pueden interferir con el tamoxifeno 74.

Aunque los cánceres de mama no son activos durante el curso de los estudios, no se sabe si el mismo cáncer influye en los síntomas vasomotores. Los fogajes son efectos adversos del tamoxifeno, y no es claro si los pacientes reclutados estaban experimentando fogajes inducidos primariamente por la menopausia o por el tamoxifeno.

La diferencia puede ser irrelevante si el mecanismo es similar. Los estudios que consideran las usuarias de tamoxifeno separadamente de las no-usuarias encontraron resultados comparables 16.

Nuestra revisión y meta-análisis está limitada por los sesgos potenciales de las publicaciones y por la inclusión de solo publicaciones en inglés. La mayoría de los estudios de fogajes, independiente de la terapia, comparten desafíos metodológicos.

El efecto del placebo es grande y la caída de las tasas es a veces mayor en los grupos placebo debido a la falta de efecto. Esto debe ser considerado cuando se diseñen estudios y se recluten pacientes.

Otras limitaciones incluyen el uso altamente selectivo de pequeñas muestras de mujeres; relativamente corto y variable período de seguimiento, mantenimiento de grupos comparables, contaminación, y métodos y análisis; uso de medidas no similares y resultados que a menudo no están estandarizados, validados; y criterios de inclusión y exclusión no claros.

El reporte de eventos adversos varía por estudio y usualmente incluye autoreportes de síntomas experimentados en el transcurso del estudio. Como resultado, los datos de efectos adversos son limitados y no son suficientes para sacar conclusiones. Métodos comprensivos incluyendo seguimientos a largo plazo se necesitan para determinar completamente los efectos adversos de una amplia gama de terapias.

A pesar del aumento del interés en terapias alternas para los fogajes que eviten el uso de estrógenos, la eficacia y la seguridad de otras opciones actualmente no están bien apoyadas.

Los SSRI y SNRIs, clonidina y gabapentin tienen más evidencia de eficacia. Sin embargo, los efectos son menos que en la terapia estrogénica; pocos estudios han sido publicados y la mayoría tiene deficiencias metodológicas, y la generalización más allá de las pequeñas poblaciones clínicas puede ser limitada.

Los efectos adversos y los costos pueden ser prohibitivos para muchas mujeres. Aunque estas terapias pueden ser más útiles en mujeres altamente sintomáticas que no pueden tomar estrógenos, no hay una escogencia óptima para la mayoría de las mujeres.

Contribución de los autores: El Dr. Nelson tiene acceso a todos los datos del estudio y tiene la responsabilidad de la exactitud del análisis de los datos. Estudio conceptual y diseño: Nelson, Vesco, Haney, Nedrow, Miller, Humphrey. Adquisición de los datos: Nelson, Vesco, Haney, Nedrow, Miller, Walker, Humphrey. Análisis e interpretación de los datos: Nelson, Vesco, Haney, Fu, Nedrow, Miller, Nicolaidis, Humphrey. Diseño del manuscrito: Nelson, Vesco, Haney, Fu, Nedrow, Miller, Walker. Revisión crítica del manuscrito para ver la calidad intelectual del contenido: Nelson, Vesco, Fu, Nedrow, Miller, Nicolaidis, Humphrey. Análisis estadístico: Nelson, Fu.

Obtención de fondos: Nelson. Soporte administrativo técnico o material: Nelson, Walker. Supervisión del estudio: Nelson, Humphrey.

Declaración de Intereses financieros: El Dr. Haney reportó estar involucrado en estudios clínicos para Sanofi-Synthelabo y Pfizer. Antes de trabajar en este artículo de revisión, ninguna de las drogas relacionadas se mencionan en este artículo, cualquier tratamiento para fogajes u otros síntomas menopáusicos. Ningún otro autor hace declaración de intereses.

Financiación: The National Institutes of Health (NIH) Office of Medical Applications of Research Financió esta investigación a través de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Evidence-based Practice Centers Program for the NIH sponsored State of the Science Conference on Managing Menopause-Related Symptoms (290-02-0024, Task Order No. 5, Rockville, Md). Financiación adicional viene de Portland Veterans Affairs Medical Center Women's Health Fellowship.

Papel del financiador: Miembros de la NIH and AHRQ staff y expertos revisaron críticamente un borrador del manuscrito que no incluye el metaanálisis. Miembros de AHRQ revisaron un borrador posterior del manuscrito antes de enviarlo a consideración de la revista. Ninguna de las revisiones resultó en cambios importantes. Los autores son responsables por el contenido del manuscrito y la decisión de presentarlo para publicación.

Agradecimientos: Agradecemos a Christina Bougatoss, BS, Asistente de investigación, Andrew Hamilton, MLS, MS, bibliotecario de investigación, Laurie Hoyt Huffman, MS, investigador asociado, Peggy Nygren, MA, investigador asociado. Todos afiliados a la Oregon Health and Science University, Portland, por su contribución en este proyecto. Todos los individuos mencionados recibieron compensación por su trabajo.

Referencias

1. Nelson H, Haney E, Humphrey L, et al. Management of Menopause-Related Symptoms: Evidence Report/ Technology Assessment No. 120. Rockville, Md: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005.
2. Casper RF, Yen SS. Neuroendocrinology of menopausal flushes: a hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985; 22: 293-312.
3. Freedman RR, Norton D, Woodward S, Cornelissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 2354-2358.
4. Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181: 66-70.
5. MacLennan A, Lester A, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes [Cochrane Review on CDROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2002.
6. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA*. 2004; 291: 1610-1620.
7. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288: 321-333.
8. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291: 1701-1712.
9. Million Women Study Collaborators. Breast cancer, hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003; 362: 419-422.
10. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA*. 2004; 291: 47-53.
11. Wyeth Pharmaceuticals Web site. Go low with Prempro. <http://www.prempro.com/pi.asp>. Accessed June 30, 2005.
12. Newton KM, Buist DS, Keenan NL, Anderson LA, LaCroix AZ. Use of alternative therapies for menopause symptoms: results of a population-based survey [erratum appears in *Obstet Gynecol*. 2003; 101: 205]. *Obstet Gynecol*. 2002; 100: 18-25.
13. Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2004; 104: 824-836.
14. Balk E, Chung M, Chew P, et al. Effects of Soy on Health Outcomes: Evidence Report/ Technology Assessment No. 126. Rockville, Md: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005. AHRQ Publication No. 05- E024-2.
15. Fugate SE, Church CO. Nonestrogen treatment modalities for vasomotor symptoms associated with menopause. *Ann*

- Pharmacother. 2004; 38: 1482-1499.
16. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Barton DL, La-Vasseur BI, Windschitl HE. Methodological lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 4280-4290.
 17. Blatt MHG, Wiesbader H, Kupperman HS. Vitamin E and climacteric syndrome: failure of effective control as measured by menopausal index. *Arch InternMed.* 1953; 91: 792-796.
 18. Greene JG. A factor analytic study of climacteric symptoms. *J Psychosom Res.* 1976; 20: 425-430.
 19. Slavin RE. Best practice synthesis: an alternative to meta-analytic and traditional reviews. *Educ Res.* 1986; 15: 5-11.
 20. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, et al. Current methods of the third US Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med.* 2001; 20: 21-35.
 21. CONSORT. Strength in Science, Sound Ethics. <http://www.consort-statement.org/>. Accessed February 13, 2006.
 22. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2005; 105: 161-166.
 23. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundstrom H, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause.* 2005; 12: 18-26.
 24. Whitehead A. *Meta-analysis of Controlled Clinical Trials.* Chichester, England: John Wiley & Sons; 2002.
 25. Thompson SG, Sharp SJ. Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods. *Stat Med.* 1999; 18: 2693-2708.
 26. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in metaanalysis. *BMJ.* 2003; 327: 557-560.
 27. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997; 315: 629-634.
 28. Terrin N, Schmid CH, Lau J. In an empirical evaluation of the funnel plot, researchers could not visually identify publication bias. *J Clin Epidemiol.* 2005; 58: 894-901.
 29. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 289: 2827-2834.
 30. Stearns V, Slack R, Greep N, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 6919-6930.
 31. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2000; 356: 2059-2063.
 32. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1578-1583.
 33. David A, Don R, Tajchner G, Weissglas L. Veralipride: alternative antidopaminergic treatment for menopausal symptoms. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 158: 1107-1115.
 34. Melis GB, Gambacciani M, Cagnacci A, Paoletti AM, Mais V, Fioretti P. Effects of the dopamine antagonist veralipride on hot flushes and luteinizing hormone secretion in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1988; 72: 688-692.

Salud Cardiovascular y la Menopausia – un enfoque para el Ginecólogo – una descripción

M. MENDELSON*, R. LOBO**

Este suplemento reúne los resúmenes de un simposio patrocinado por Schering bajo el título Salud Cardiovascular y la Menopausia – Un enfoque para los Ginecólogos, que se llevó a cabo en octubre de 2005 en el marco del XI Congreso Mundial de Menopausia en Buenos Aires, Argentina.

Una audiencia internacional de especialistas en obstetricia y ginecología se reunieron para escuchar las presentaciones de un panel de conferencistas expertos distinguidos, quienes revisaron y discutieron la prevalencia, la fisiopatología y la prevención de la enfermedad cardiovascular en la mujer posmenopáusica.

La participación de la audiencia fue un factor clave en el desarrollo de esta conferencia interactiva: con el ánimo de resaltar los objetivos de la reunión, los delegados utilizaron teclados numéricos para contestar una serie de preguntas de selección múltiple que se establecieron en el contexto de cada presentación, con énfasis en los problemas de salud primaria para la mujer y sus médicos.

El simposio abrió con dos preguntas que fijaron el escenario para el programa del día. A los miembros de la audiencia se les solicitó en primer lugar que plasmaran cuáles son las principales preocupaciones de salud de sus pacientes; la votación con los teclados interactivos reveló que para la mayoría de mujeres posmenopáusicas el cáncer de seno parece ser su mayor riesgo, seguido de cerca por otros tipos de tumores (Figura 1).

Sin embargo, en respuesta a la segunda pregunta, la gran mayoría de los delegados identificó correctamente la enfermedad cardiovascular y el accidente cerebrovascular (ACV) como la principal causa de mortalidad entre las mujeres posmenopáusicas (Figura 2).

Esta discrepancia aparente entre el entendimiento y la evidencia clínica y la percepción de las mujeres sobre los riesgos de mortalidad representó una de las principales áreas de debate durante el simposio y fue el abrebocas para la primera presentación.

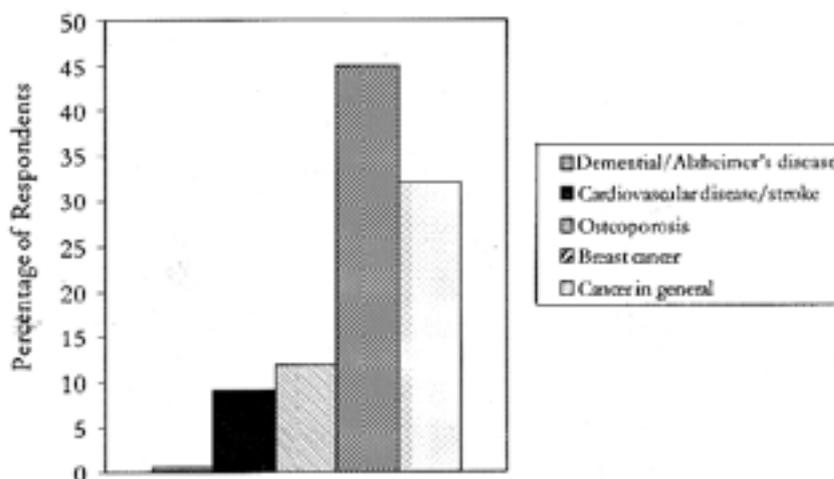


Figura 1. Pregunta 1: ¿Cuál piensa su paciente que es su principal problema de salud?

* Instituto de Investigación en Cardiología Molecular, Departamento de Medicina y División de Cardiología, Hospitales del Centro Médico de Nueva Inglaterra y Facultad de Medicina de la Universidad de Tufts, Boston, MA, USA.
** Departamento de Obstetricia y Ginecología, Colegio de Médicos y Cirujanos de la Universidad de Columbia, Nueva York, NY, USA.
Traducción del inglés: Germán Barón C. M.D.

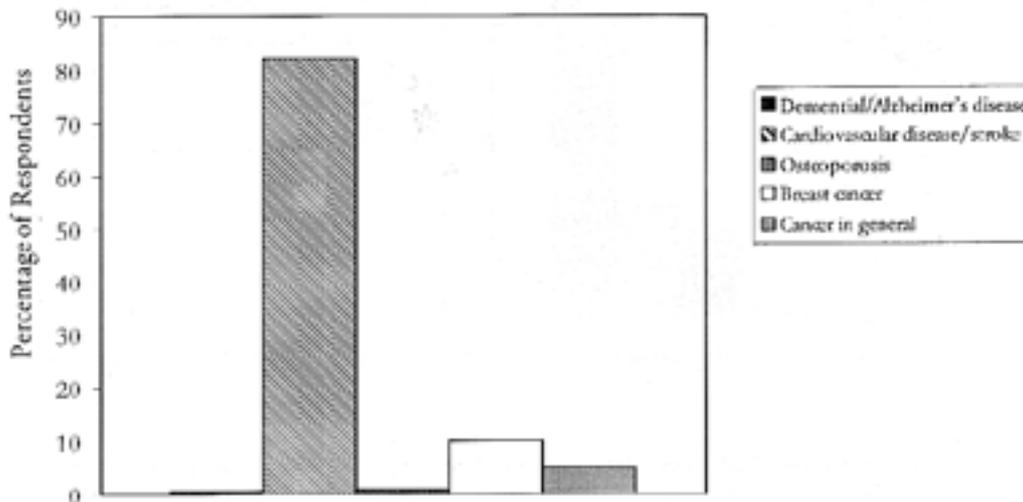


Figura 2. Pregunta: ¿Cuál es la causa de mortalidad más frecuente en las mujeres posmenopáusicas?

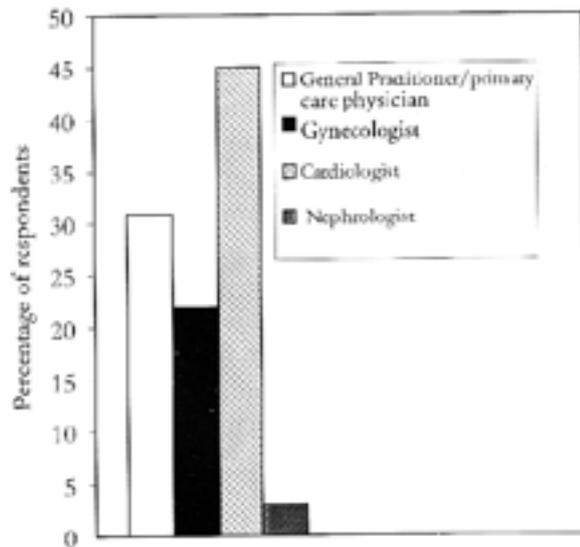


Figura 4. Pregunta 4: ¿Quién debe tomar la responsabilidad del tratamiento inicial de la hipertensión de la paciente menopáusica?

La doctora Tabassome Simón en su presentación titulada ¿Por qué la salud cardiovascular es importante para la mujer posmenopáusica? aportó una visión global de la transición menopáusica y el papel de las hormonas en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular.

Como lo explicó la doctora Simón, la enfermedad cardiovascular no debe considerarse como una enfermedad “masculina”; por el contrario, debido a las importantes diferencias de género en cuanto a la respuesta a intervenciones farmacológicas, los datos obtenidos de estudios de este problema en hombres no pueden ser utilizados de manera confiable para

predecir los resultados de las intervenciones en mujeres.

Por ende, se requieren estudios clínicos con número suficiente de pacientes femeninas que permitan hacer análisis de subgrupos por género para el ulterior desarrollo de terapias apropiadas.

La doctora Simón concluyó recordando a la audiencia que la enfermedad cardiovascular está generalmente avanzada cuando los síntomas se vuelven clínicamente aparentes y por lo tanto la prevención es la clave para mejorar la salud cardiovascular de las pacientes posmenopáusicas.

La presentación de la doctora Simón fue seguida por dos preguntas adicionales dirigidas a la audiencia. La primera de ellas hacía referencia a las actitudes de los médicos hacia la formulación de terapia hormonal de reemplazo (TRH) a mujeres en riesgo de enfermedad cardiovascular.

Cerca del 98% de los delegados pensaron que los factores de riesgo cardiovasculares deben ser tenidos en cuenta cuando se evalúa la posibilidad de la TRH y más de las dos terceras partes evaluaría cada caso de manera individual para determinar si la TRH sería un tratamiento apropiado (Figura 3).

La otra pregunta suscitó una mayor gama de respuestas. Se le preguntó a los delegados en quién recae la responsabilidad del tratamiento inicial de la hipertensión en mujeres posmenopáusicas; las respuestas sugieren que los médicos generales, médicos de atención primaria, ginecólogos y cardiólogos están comprometidos en esta tarea (Figura 4), aunque la diversidad de respuestas probablemente refleja variaciones en las prácticas terapéuticas y los sistemas de salud de los diferentes países.

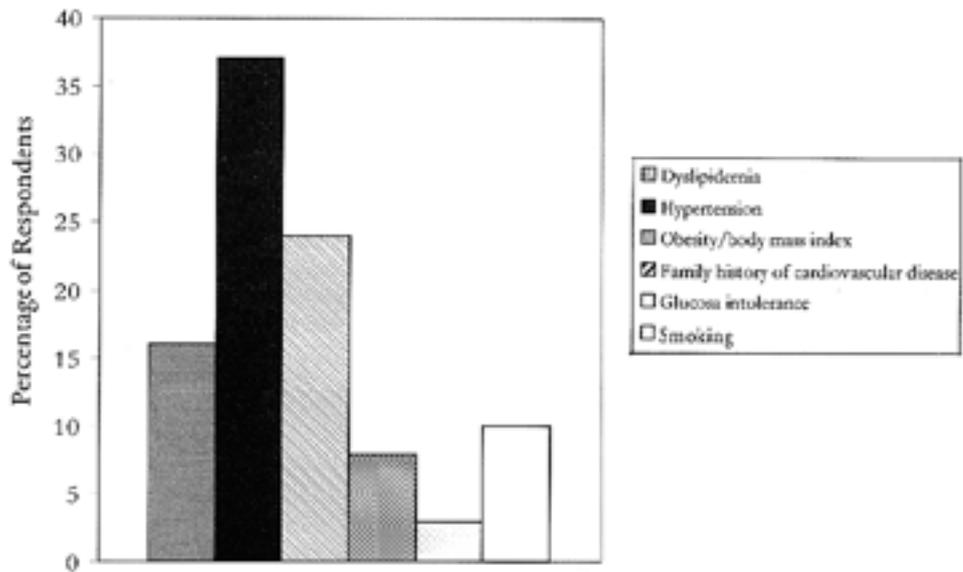


Figura 5. Pregunta 5: ¿Cuál es el principal factor de riesgo para enfermedad cardiovascular que Ud. busca en su práctica diaria?

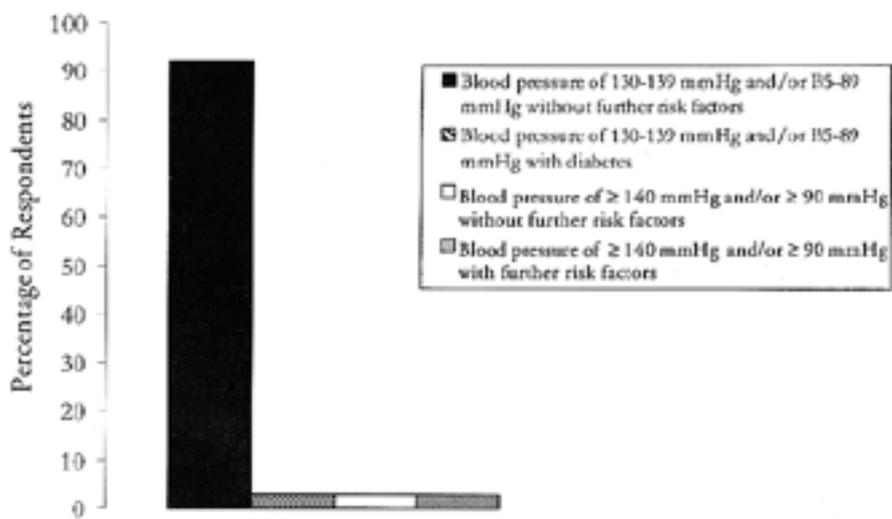


Figura 6. Pregunta 6: ¿Cuál de estas situaciones no requiere medicación para hipertensión?

Esta pregunta también sirvió de introducción a los tópicos discutidos por la doctora Raquel Arias.

La Doctora Arias hizo referencia al tema Salud cardiovascular y la menopausia – el ginecólogo como interfase del paciente. Ella exploró el papel del ginecólogo en el diagnóstico, la prevención y el manejo de la enfermedad cardiovascular en

las mujeres menopáusicas y presentó datos de varios estudios que aportan evidencia conflictiva sobre los beneficios cardiovasculares de la TRH. De todas maneras estos datos incongruentes pueden ser racionalizados; la doctora Arias describió una “hipótesis unificada” descrita recientemente y que aporta una herramienta que puede ser utilizada para guiar las decisiones sobre el uso de TRH en mujeres posmenopáusicas.

Manejo del riesgo Cardiovascular en mujeres Menopáusicas*

M. ROSANO¹, C. VITALE¹, A. TULLI¹

RESUMEN

El control de la presión sanguínea y la prevención de la intolerancia a la glucosa son los factores primarios del incrementado aumento de los riesgos cardiovasculares en las mujeres menopáusicas. Este riesgo prominente puede explicarse parcialmente por el síndrome metabólico –un precursor de la diabetes tipo 2 en la cual el sistema renina-angiotensina-aldosterona juega un papel importante. Una vez aparece la diabetes, el riesgo cardiovascular es considerablemente mayor en las mujeres posmenopáusicas que en los hombres, especialmente si también está presente la hipertensión. Un riesgo adicional, la ganancia de peso, es común en las mujeres posmenopáusicas no tratadas con terapia de reemplazo hormonal. El control riguroso de la presión arterial ha mostrado ser particularmente benéfico en mujeres con síndrome metabólico; una reducción en la presión sanguínea puede reducir la tasa de mortalidad por ACV isquémico. La administración de terapia hormonal también puede reducir la probabilidad de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) en las mujeres posmenopáusicas; por lo tanto la terapia debe iniciarse temprano en la transición menopáusica para maximizar la protección cardiovascular. Por lo tanto, una terapia de reemplazo que idealmente pueda mejorar la hipertensión, prevenir la ganancia de peso y controlar los triglicéridos séricos ofrece un avance importante en el manejo del riesgo cardiovascular durante la menopausia.

Palabras clave: enfermedad cardiovascular, riesgo cardiovascular, factores de riesgo, menopausia, hipertensión, terapia de reemplazo hormonal.

ABSTRACT

Blood pressure control and prevention of glucose intolerance are primary factors in overcoming the increased cardiovascular risks in menopausal women. This heightened risk may partially be explained by the metabolic syndrome –a precursor of type 2 diabetes– in which the renin-angiotensin-aldosterone system may play a pivotal role. Once diabetes occurs, the cardiovascular risk is considerably greater in postmenopausal women than in men –especially if hypertension is also present. An additional risk factor, weight gain, is common in postmenopausal women not treated with hormone replacement therapy. Rigorous control of blood pressure has been shown to be particularly beneficial in women with metabolic syndrome; a reduction in blood pressure can reduce the mortality rate of ischemic stroke. The administration of hormone replacement therapy can also reduce the likelihood of coronary heart disease in postmenopausal women; therefore therapy should be started early in the menopausal transition to maximize cardiovascular protection. As such, an ideal hormone replacement therapy that can overcome hypertension, prevent body weight gain and control serum triglycerides offers an important advance in cardiovascular risk management during the menopause.

Key words: cardiovascular disease, risk factors, menopause, hypertension, hormone replacement therapy.

Introducción

En mujeres premenopáusicas por debajo de los 40 años la posibilidad de enfermedad cardiovascular es baja. El estudio Framingham Heart reveló que hay un aumento gradual en la incidencia de morbilidad y mortalidad cardiovascular en las edades entre 40 y 55 años en las mujeres premenopáusicas, que se incrementó significativamente en las mujeres posmenopáusicas de todos los grupos de edad.

Además a cualquier edad, la incidencia de ECV fue significativamente mayor en las mujeres postmenopáusicas comparadas con las mujeres premenopáusicas, sugiriendo que el cese de la función ovárica y la consecuente deficiencia de hormonas ováricas exacerbaban el impacto de los factores del riesgo cardiovascular 2,3.

Riesgo cardiovascular en hombres y mujeres

La importancia de diferentes factores de riesgo en los eventos cardiovasculares puede variar de acuerdo al género. Basados en los datos de poblaciones heterogéneas, los niveles de colesterol y triglicéridos plasmáticos son ampliamente conocidos como factores de riesgo.

El estudio Framingham Heart, por ejemplo, mostró que el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, ECC, aumentó directamente en relación con los niveles del colesterol de alta y baja densidad en hombres y en mujeres (Figura 1a) 4.

Por el contrario, la concentración de triglicéridos fue independiente relacionada con el riesgo cardiovascular en mujeres de todas las edades, pero no alcanzó significancia estadística en los hombres (Figura 1b) 5.

La dislipidemia, aunque contributoria, parece no ser el factor de riesgo más importante en las mujeres. La Trombolisis en el Infarto del Miocardio (TIMI) registro III, un estudio observacional, para establecer la historia natural de la angina inestable o infarto del miocardio de no onda Q, encontró que los factores de riesgo más prevalentes entre mujeres fueron la hipertensión y la diabetes mellitus 6.

En el pasado, el manejo de la enfermedad cardiovascular en mujeres postmenopáusicas se ha basado en la experiencia ganada en los hombres, lo que es claramente inapropiado. La respuesta al tratamiento también varía de acuerdo al género.

El estudio The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) fue diseñado primariamente para medir si un nuevo tratamiento antihipertensivo era más efectivo que un régimen más viejo en la prevención primaria de la ECC en pacientes hipertensos con concentración de colesterol promedio o más bajo que el promedio 7.

El estudio también midió la actividad de la disminución de los lípidos y los efectos fueron comparados con hombres y mujeres. Se encontró que el atorvastatin confiere considerables beneficios en hombres (RR 0.59; IC 95%, 0.44-0.77), pero no en mujeres (RR 1.10; IC 95% 0.57-2.12) 8. Considerando la población en general, en pacientes que estaban recibiendo atorvastatin, hubo 100 IM no fatales u otros eventos cardiovasculares en contraposición de 154 en las que recibían placebo.

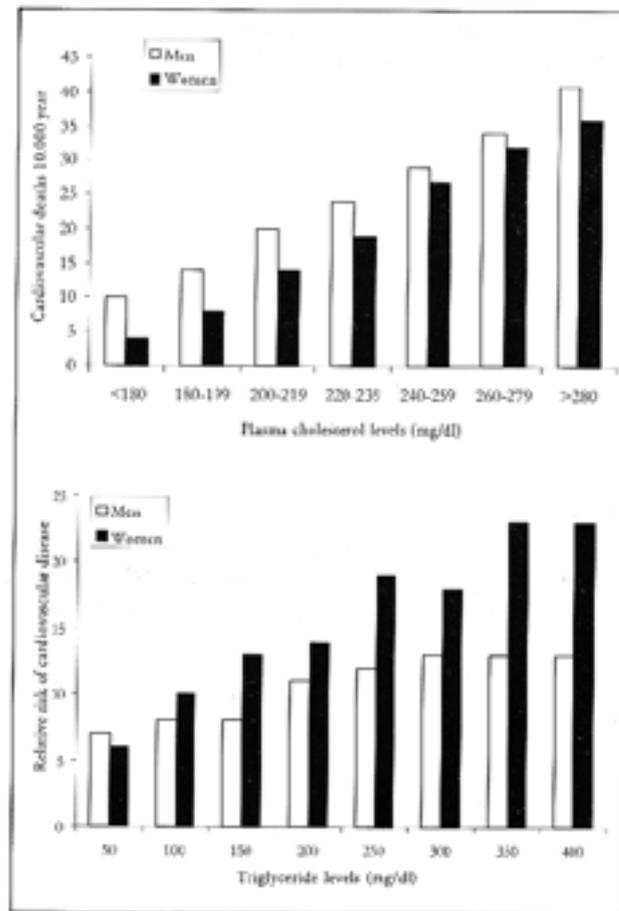


Figura 1. Impacto del colesterol y triglicéridos en el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular en hombres y mujeres

Los efectos benéficos de la estatina observados en la población general determinaron que el brazo de disminución de los lípidos en el estudio ASCOT fuera suspendido prematuramente.

El síndrome metabólico en mujeres menopáusicas

El síndrome metabólico es una constelación de factores de riesgo cardiovascular y anomalías metabólicas que incluye hipertensión, obesidad de distribución central, dislipidemia y cambios mentales en la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina.

Otros factores contribuyentes incluyen aumento del tono simpático, disfunción endotelial e inflamación vascular. Aunque la definición de síndrome metabólico es actualmente sujeta a discusión 9, la propuesta más recientemente por la Diabetes Federation indica que el síndrome metabólico aumenta la posibilidad de diabetes cinco veces y la muerte por enfermedad cardiovascular tres veces 10.

Después de la menopausia, las mujeres aumentan la tendencia a mostrar signos de síndrome metabólico, el cual puede explicar parcialmente el aumento del riesgo cardiovascular. La ganancia de peso es común en mujeres posmenopáusicas que no reciben terapia de reemplazo hormonal 11.

En particular, la menopausia está asociada con un aumento acelerado de la obesidad visceral, resultando en un aumento de la relación cintura-cadera en oposición a las cantidades aumentadas subcutáneamente (Figura 2).

Las mujeres posmenopáusicas, por lo tanto, tienen una distribución de grasa que es más típicamente observada en hombres obesos. A su vez, el sobrepeso u obesidad con un índice de masa corporal (IMC) en el rango de 27-35 kg/m² afecta adversamente la resistencia a la insulina 12.

Después de ajustar para IMC, baja sensibilidad a la insulina es asociada con un alto cintura/cadera. Un IMC aumentado también la presión sanguínea, en particular la presión sistólica (PS), siendo el efecto más pronunciado en mujeres que en hombres 12.

Este aumento que tiene un impacto clínico significativo en la PS más que en la presión diastólica (PD), es mirado ahora como un predictor importante de resultados cardiovasculares adversos 13.

La menopausia per se aumenta la resistencia a la insulina 14 y la situación se exagera por aumento del IMC y la presión sanguínea. Los mecanismos responsables de este aumento en la resistencia a la insulina y la interrelación con otros elementos del síndrome metabólico no se conocen exactamente, pero el sistema renina - angiotensina aldosterona puede jugar un papel importante 15.

El síndrome metabólico es un precursor de la diabetes tipo 2 y del aumento del riesgo cardiovascular 16.

Una vez se desarrolla la diabetes, el riesgo cardiovascular es mayor en mujeres que en hombres: entre hombres, la presencia de diabetes dobla el riesgo de ECV, mientras que en mujeres el riesgo se aumenta tres veces 17. El estudio Framingham Heart siguió sujetos entre edades de 35 y 64 años con diabetes 18. Entre esta población, las tasas ajustadas por edad de la enfermedad cardiovascular total, enfermedad cardíaca congestiva, falla cardíaca y claudicación intermitente fueron encontradas con mayor índice en mujeres que en hombres.

La hipertensión, otro importante riesgo cardiovascular, aumenta con la edad en hombres y mujeres 19. Sin embargo, aquí, de nuevo, hay una clara diferencia de género: las mujeres desarrollan presión sanguínea alta, particularmente hipertensión sistólica, y un aumento de las tasas cuando se hacen más viejas (Figura 3).

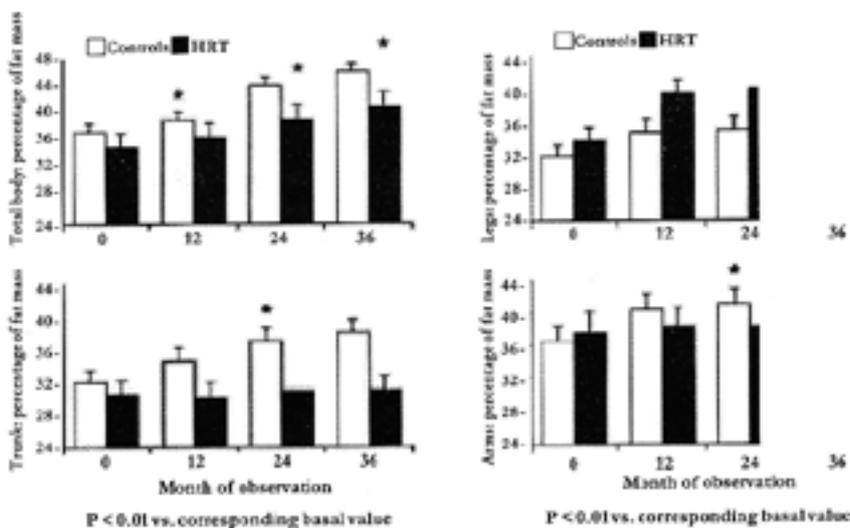


Figura 2. Efectos de la deficiencia de hormonas en la distribución de la grasa corporal. Tomado de Gambacciani M. et al. *Maturitas* 2001; 39: 125-132.

Este aumento de la presión sanguínea relacionado con la edad se exagera en la menopausia, con un aumento de la prevalencia de tres veces en mujeres entre 65 y 74 años comparadas con las mujeres entre 45 y 54 años²⁰. Una clara medida de la extensión de la hipertensión en mujeres posmenopáusicas ha sido dada por el Women's Health Initiative 21.

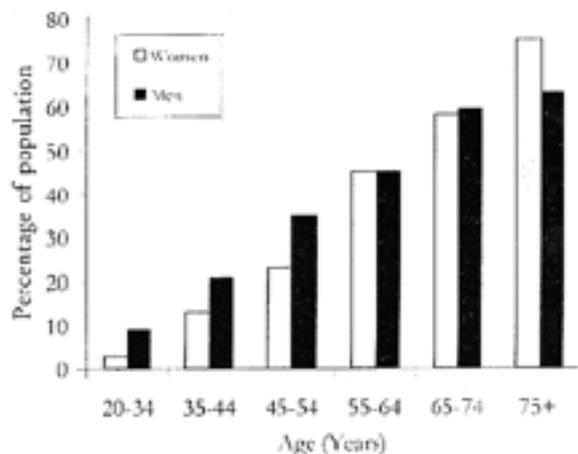


Figura 3. Prevalencia de hipertensión en hombres y mujeres de acuerdo a la edad²⁰. Reproducido con permiso de *J Human Hipertensión* 2000; 14: 691-704.

Los datos basales fueron recogidos en 98.705 mujeres, entre 50 y 79 años de edad, de quienes el 37.8% tenían hipertensión [definida como SBP (Presión Sistólica) 140 mmHg y/o DBP (Presión diastólica) 90 mmHg o que recibían medicación para la presión alta].

Manejo del riesgo Cardiovascular en mujeres Menopáusicas*

A pesar que el 64.3% estaban siendo tratadas con drogas antihipertensivas, la presión sanguínea fue controlada en solo el 36.1% de la población hipertensa, con más bajas tasas de control en el grupo de población más viejo, el cual está en mayor riesgo de enfermedad cardiaca.

Los hallazgos del estudio Prospective Studies Collaboration demostraron el efecto nocivo de un aumento de la PS de tan poco como 2 mmHg²². Si están presentes hipertensión y diabetes, hay un mayor riesgo de mortalidad en mujeres que en hombres. El estudio Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe (DECODÉ) ha evaluado el riesgo relativo de todas las causas y mortalidad cardiovascular en hombres normo e hipertensos y mujeres con y sin hipertensión (Tabla 1) 23.

Importancia del control de la presión

Sanguínea

El control agresivo de la presión sanguínea está bien reconocido como benéfico en término de reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares. El control riguroso de la presión sanguínea ha mostrado ser particularmente benéfico en las mujeres. Reciente publicación de resultados del estudio ASCOT mostró que la amlodipina más perindopril logró reducciones mayores en la presión sanguínea que el atenolol más un diurético.

El control superior de la presión sanguínea se reflejó en una significativa reducción del riesgo de un evento cardiovascular en mujeres²⁴. Un control riguroso de la presión sanguínea es especialmente ventajoso en mujeres con síndrome metabólico²⁵.

El control de la PS a 130 mmHg, como ha sido propuesto por la mayoría de las guías recientes del Joint National Committee on Prevention, Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure²⁶, redujo la incidencia de enfermedad cardiaca coronaria, ECC, en un 12.5% en mujeres.

El control adicional de la SBP a 120 mmHg no resultó en ventaja posterior para hombres, en quienes la disminución de la incidencia se redujo en 45.2% en mujeres²⁵.

Una reducción en la presión sanguínea también tuvo un impacto positivo en la tasa de mortalidad por ACV. El Prospective Studies Collaboration, usando los datos de 12.7 millones de personas año a riesgo, demostró una fuerte relación directa entre la mortalidad por ACV y las PS y PD²².

Aun una pequeña reducción en la presión sanguínea puede mejorar el pronóstico: una reducción de 2 mmHg en una PS usual se calculó que resultaba en un 10% de menor mortalidad por ACV. Los autores del reporte concluyen que esta aparente menor reducción en la presión sanguínea podría evitar grandes números absolutos de muertes prematuras y ACVs incapacitantes.

Por el contrario, la ganancia de 11-20 kg en la edad adulta aumenta el riesgo de ACV isquémico de 1.69 a 2.52 veces²⁷. Por lo tanto evitar la obesidad es también importante en la prevención de la enfermedad cerebrovascular.

Efecto de la terapia de reemplazo Hormonal en el riesgo Cardiovascular

Los estrógenos aumentan la síntesis de angiotensinogeno por el hígado²⁸. La consecuente estimulación del eje renina-angiotensina-aldosterona lleva a un aumento en la producción de angiotensina I y II.

La angiotensina II tiene numerosas acciones patofisioló-

gicas que resultan en un aumento de la presión sanguínea, y también estimula la producción de aldosterona. La aldosterona por su parte actúa sobre los riñones aumentando la retención de sodio y agua, conllevando síntomas de un aumento del volumen plasmático, elevación de la presión sanguínea y retención de agua, tales como edema y aumento de peso.

La progestina drosperinona se deriva de la espironolactona y por lo tanto difiere de otras progestinas clásicas, que muestran actividad mineralocorticoide. La drosperinona muestra actividad antimineralocorticoide y por lo tanto puede revertir la retención de sal y agua y consecuentemente reduce la presión sanguínea como también previene el edema y la ganancia de peso (Figura. 4) 29.

Impacto del cambio de Estilo de vida

La intervención en la dieta y el ejercicio puede hacer una contribución en la prevención de diabetes tipo 2. El estudio Finís Diabetes Prevention puso una meta de reducción de peso del 5%, una reducción de 30% de ingesta en grasas totales, un 10% de reducción en grasas saturadas y la realización de ejercicio moderado durante 30 minutos por día.

En sujetos con trastorno de la glucosa, después de cuatro años, estas medidas resultaron en que la incidencia de un nuevo inicio de diabetes fue del 11% en el grupo intervenido y 23% en el grupo control, representando una reducción del

5% en la incidencia con la adherencia a un estilo de vida más saludable 30.

Cambios en el estilo de vida, en especial modificación de la dieta, pueden ayudar al control de la presión sanguínea. El estudio Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) comparó una dieta rica en vegetales, frutas y productos lácteos bajos en grasa con un control de dieta típica de la ingesta en EE.UU. en personas con y sin hipertensión.

También dentro de la dieta asignada, los sujetos del estudio comieron alimentos con niveles altos, intermedios y bajos en sodio por 30 días consecutivos en orden aleatorio 31. Tanto en hombres como en mujeres, los cambios en la ingesta de sodio de niveles altos a intermedios redujeron la PS con el control y con la dieta de DASH. Además, la dieta de DASH dio considerables beneficios antihipertensivos, asociando con una significativa PS más baja en cada nivel de sodio; la diferencia fue mayor para el consumo más alto de sodio que para los más bajos.

Cuando se comparó con el control de dieta con alimentos con sodio alto, la dieta DASH con alimentos bajos en sodio redujo la PS en un 7.1 mmHg en sujetos normotensos y en un 11.5 mmHg en el subgrupo de hipertensos.

Importancia del control estricto de la presión Sanguínea en asocio con el control de la Glucosa

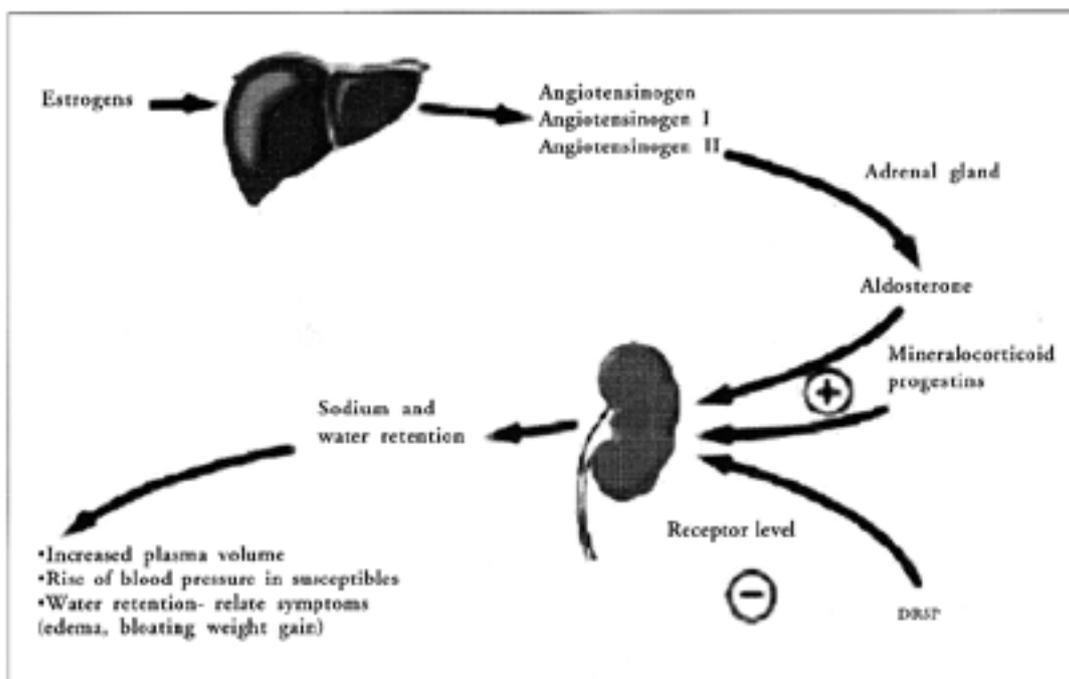


Figura 4. Efecto de la terapia de reemplazo hormonal en el sistema Renina-angiotensina-aldosterona. DRSP, drosperinona²⁵

El estudio UK Prospective Diabetes demostró la importancia del control estricto de la glucosa (Tabla 1) con riguroso control de la presión sanguínea en pacientes con diabetes tipo 2. El control intenso de la glucosa sanguínea (glucosa en ayunas 56 mmol/L) disminuye el riesgo de cualquier resultado vascular relacionado con la diabetes en un 12% y de muerte en un 10%.

En pacientes con estricto control de la presión sanguínea (promedio PS/PD en el seguimiento, 144/82 mmHg), la reducción de cualquier resultado dependiente de la diabetes fue de 24% y la muerte relacionada con la diabetes fue 32% comparado con la incidencia en un período de nueve años de observación en el grupo con menor control estricto de la presión sanguínea (promedio PS/PD 154/87 mmHg).

Estrategias para controlar la presión sanguínea

La meta presión sanguínea es dependiente de la presencia de factores de riesgo e influirá si es o no necesaria la intervención farmacológica en adición a los cambios en el estilo de vida. El uso de tratamiento antihipertensivo es dependiente también de lo aumentada que esté la presión sanguínea.

De acuerdo a las guías del 2003 de la European Society of Hypertension-European Society of Cardiology, la presión sanguínea puede ser dividida en cinco categorías: normal (PS 120-129 mmHg o PD 80-84 mmHg); alta normal (PS 130-139 mmHg o PD 85-89 mmHg); hipertensión Grado 1 (PS 140-159 mmHg o PD 90-99 mmHg); Grado 2 (PS 160-179 mmHg o PD 100-109 mmHg); y Grado 3 (PS 180 mmHg o PD 110 mmHg)³³.

A menos que hayan factores de riesgo adicionales, los agentes antihipertensivos no son normalmente recomendados para sujetos con presión sanguínea normal o normal alta. Si hay factores de riesgo adicionales, se recomiendan cambios en el estilo de vida, y si hay tres factores de riesgo, el tratamiento antihipertensivo debe implementarse también.

Para pacientes hipertensos, además de los cambios en el estilo de vida pueden ser requeridos inmediatamente (si la hipertensión es grado 2 o 3 o si otros factores de riesgo están presentes) o después de que el impacto del aumento del estilo de vida haya sido evaluado (si no hay factores de riesgo presentes).

Eficacia de otras intervenciones farmacológicas

Al momento no hay evidencia concluyente de que la vitamina E o la aspirina confiera protección cardiovascular en mujeres menopáusicas. La evaluación más reciente fue reali-

zada en EUA entre 1992 y 2004 en 39.876 mujeres aparentemente sanas de 45 años de edad, en el estudio Women's Health Initiative³⁴.

Las mujeres fueron asignadas por aleatorización a vitamina E o placebo y aspirina o placebo, usando un diseño factorial 2x2, y se siguieron por un promedio de 10.1 años. Este estudio a gran escala encontró que la administración de vitamina E o aspirina no resultó en ningún efecto significativo sobre la incidencia del primer evento cardiovascular mayor, el cual fue definido como un IM no fatal, un ACV no fatal o muerte cardiovascular.

Efecto de la edad en el riesgo Cardiovascular

Estudios observacionales, con excepción del estudio original de Framingham Heart ³⁵, han mostrado consistentemente que la terapia hormonal no está asociada a aumento del riesgo cardiovascular ³⁶⁻⁴⁰. Sin embargo, un reanálisis de los datos del Framingham de acuerdo a la edad de los sujetos reveló que la terapia de reemplazo hormonal solo tenía efecto detrimental sobre los resultados cardiovasculares de las mujeres más viejas (especialmente aquellas entre 70 y 79 años) ⁴¹.

En contraste, el reanálisis mostró que, en mujeres entre 50 y 59 años, la posibilidad de ECC fue significativamente menor por la administración de terapia de reemplazo hormonal. Además, se encontró que, en esas mujeres posmenopáusicas más jóvenes, los estrógenos equinos conjugados no tenían efectos negativos sobre la incidencia de ACV.

Estos datos enfatizan así la importancia de la iniciación temprana de la terapia de reemplazo hormonal para alcanzar los mayores beneficios en términos de protección cardiovascular. Estos hallazgos se refuerzan por un reciente meta-análisis publicado que establece que la mortalidad total está significativamente reducida en mujeres de 60 años con terapia de reemplazo hormonal ⁴².

Conclusiones

La terapia de reemplazo hormonal puede conferir considerables beneficios. Debido a la deficiencia de hormonas ováricas, la menopausia se asoció con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular.

Los tradicionales factores de riesgo para enfermedad cardiovascular tienen impactos diferentes en hombres y mujeres. En mujeres menopáusicas, el control de la

presión sanguínea y la prevención de la intolerancia a la glucosa son factores claves para superar el aumento de los factores de riesgo cardiovascular.

Para minimizar la morbilidad y mortalidad cardiovascular, la terapia de reemplazo hormonal debe iniciarse pronto después de la menopausia. Los beneficios pueden optimizarse si la terapia de reemplazo hormonal previene el aumento de la presión sanguínea y la terapia ideal debería superar la hipertensión, prevenir la ganancia de peso y controlar los triglicéridos.

En mujeres que estaban recibiendo una combinación de 17 beta estradiol/ drospirina, no se observaron cambios, ó disminución leve del peso, en contraste con mujeres que estaban recibiendo 17 beta estradiol solo, quienes tienden a ganar peso 43.

Además la combinación 17 beta estradiol/drospirina puede neutralizar el aumento de triglicéridos por los estrógenos 43. La drospirina puede también reducir el riesgo de que las mujeres desarrollen hipertensión como resultado de la terapia de reemplazo hormonal; indudablemente, la drospirina reduce la presión sanguínea en mujeres con hipertensión tratada y no tratada 44, 45.

Estas combinaciones características ofrecen un avance importante en la terapia de reemplazo hormonal, con el potencial de disminución de la posibilidad de enfermedad cardiovascular. No conflicto de interés No fuente de fondos

Referencias

1. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447-452.
2. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38: 199-210.
3. Rosano GM, Vitale C, Silvestri A, Fini M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: the end of the tale? *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997: 35-357.
4. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterols. *Am J Cardiol* 1980; 46: 649-654.
5. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 23-28.
6. Stone PH, Thompson B, Anderson HV, et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Qwave myocardial infarction: The TIMI III registry. *JAMA* 1996; 275: 1104-1112.
7. Sever PS, Dahlöf f B, Poulter NR, et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Hypertens* 2001; 19: 1139-1147.
8. Sever PS, Dahlöf f B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes. Care of cardiovascular risk in the menopause Rosano, Vitale and Tulli Climacteric 25 Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
9. Reisin E, Alpert MA. Definition of the metabolic syndrome: current proposals and controversies. *Am J Med Sci* 2005; 330: 269-272.
10. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndromedefinition.pdf. Accessed 2 February 2006.
11. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, De Simone L, Orlandi R, Genazzani AR. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas* 2001; 39: 125-132.
12. Ferrannini E. Physiological and metabolic consequences of obesity. *Metabolism* 1995; 44(Suppl 3): 15-17.
13. Staessen JA, Li Y, Thijs L, Wang JG. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003-2004 secondary prevention trials. *Hypertens Res* 2005; 28: 385-407.
14. Lindheim SR, Buchanan TA, Duffy DM, et al. Comparison of estimates of insulin sensitivity in pre- and postmenopausal women using the insulin tolerance test and the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *J Soc Gynecol Investig* 1994; 1: 150-154.
15. Reckelhoff JF. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Int J Clin Pract* 2004; 58(Suppl 139): 13-19.
16. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome.

- Lancet 2005; 365: 1415-1428.
17. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factor: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1979; 59: 8-13.
 18. Wilson PWF, Kannel WB. Epidemiology of hyperglycemia and atherosclerosis. In Ruderman N, ed. *Hyperglycemia, Diabetes, and Vascular Disease*. New York: Oxford University Press, 1992; 21-29.
 19. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988- 2000. *JAMA* 2003; 290: 199-206.
 20. Rosenthal T, Oparil S. Hypertension in women. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 691-704.
 21. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000; 36: 780-789.
 22. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
 23. Hu G; DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 608-617.
 24. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendro-flumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
 25. Wong ND, Pio JR, Franklin SS, L'Italien GJ, Kamath TV, Williams GR. Preventing coronary events by optimal control of blood pressure and lipids in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1421-1426.
 26. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
 27. Kawachi I. Physical and psychological consequences of weight gain. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(Suppl 21): 5-9.
 28. Tewksbury DA. Angiotensinogen. *Fed Proc* 1983; 42: 2724-2728.
 29. Sitruk-Ware R. Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone. *Climacteric* 2005; 8(Suppl 3): 4-12.
 30. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350
 31. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.
 32. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
 33. Guidelines Subcommittee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
 34. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 56-65. Care of cardiovascular risk in the menopause Rosano, Vitale and Tulli 26 *Climacteric*.
 35. Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50: The Framingham Study. *N Engl J Med* 1985; 313: 1038-1043.
 36. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 1044-1049.
 37. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987; 75: 1102-1109.
 38. Falkeborn M, Persson I, Adami HO, et al. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 821-828.
 39. Psaty BM, Heckbert SR, Atkins D, et al. The risk of myocardial infarction associated with the combined use of estrogens

- and progestins in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1333-1339.
40. Folsom AR, Mink PJ, Sellers TA, Hong CP, Zheng W, Potter JD. Hormonal replacement therapy and morbidity and mortality in a prospective study of postmenopausal women. *Am J Public Health* 1995; 85: 1128- 1132.
41. Petitti DB, Perlman JA, Sidney S. Noncontraceptive estrogens and mortality: longterm follow-up of women in the Walnut Creek Study. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 289- 293.
42. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791-804.
43. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, doubleblind, multicenter trial. *Menopause* 2005; 12: 716-727.
44. Preston RA, White WB, Pitt B, Bakris G, Norris PM, Hanes V. Effects of drospirenone/ 17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2005; 18: 797-804.
45. White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation* 2005; 112: 1979-1984. Care of cardiovascular risk in the menopause Rosano, Vitale and Tulli *Climacteric* 27.0

Reporte de Síntomas y Calidad de vida de los pacientes durante el tratamiento con Tamoxifeno o Raloxifeno para la prevención del Cáncer de mama *

STEPHANIE R. LAND, D. LAWRENCE WICKERHAM, JOSEPH P. COSTANTINO, MARCIE W. RITTER, VICTOR G. VOGEL, MYOUNGKEUN LEE, EDUARDO R. PAJON, JAMES L. WADE III, SHAKER DAKHIL, JAMES B. LOCKHART, JR, NORMAN WOLMARK, PATRICIA A. GANZ, THE NATIONAL SURGICAL ADJUVANT

RESUMEN

Contexto. El tamoxifeno está aprobado para la reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres a alto riesgo; pero no se conoce cómo se compara el raloxifeno con el tamoxifeno. **Objetivo.** Para comparar las diferencias en pacientes que auto-reportan los objetivos, calidad de vida (CDV), y síntomas en las participantes del Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) con asignación aleatorizada.

Diseño, lugar, participantes e intervenciones. El estudio STAR fue un estudio doble ciego, randomizado de prevención fase III diseñado para evaluar la eficacia relativa del raloxifeno frente al tamoxifeno en la reducción de la incidencia de cáncer invasivo de mama en mujeres posmenopáusicas en alto riesgo. Entre julio 1 de 1999 y noviembre 4 de 2004, 19.747 participantes se reclutaron en el centro de Norte América, con un potencial promedio de seguimiento de 4.6 años (rango, 1.2-6.5 años). Los pacientes auto-reportaron sus síntomas que fueron registrados de todos los participantes usando una lista de 36 puntos. La calidad de vida se midió con los instrumentos Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey (SF-36), el Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D), y el Medical Outcomes Study Sexual y un Activity Questionnaire en un subestudio de 1 983 participantes con un potencial promedio de seguimiento de 5.4 años (rango, 4.6-6.0 años). Los cuestionarios se administraron antes del tratamiento cada seis meses por 60 meses y a los 72 meses.

Principales objetivos medidos. Los principales puntos de calidad de vida (CDV) fueron la sumatoria de funcionamiento físico (PCS) y salud mental (MCS).

Resultados. Entre las mujeres en el análisis de CDV, y el promedio de puntajes del PCS, MCS y el CES-D se empeoran momentáneamente a través de los 60 meses del estudio, sin diferencia significativa entre el tamoxifeno (n=973) y el raloxifeno (n=1010) (p=0.2).

La función sexual fue ligeramente mejor para las participantes asignadas al tamoxifeno (ajustado por edad, RR 1.2%; IC 95%, 1.01-1.46). Del análisis de mujeres en el estudio de los síntomas medidos en el período de 60 meses de medición de 9.743 en el grupo de tamoxifeno para problemas músculo-esqueléticos (1.15 vs. 1.10, p=0.002), dispareunia (0.78 vs. 0.68, p=0.001), y ganancia de peso (0.82 vs. 0.76, p=0.001). Mujeres en el grupo de tamoxifeno reportaron una severidad mayor en los síntomas para problemas ginecológicos (0.29 vs. 0.1, p=0.001), y control de síntomas vesicales (0.88 vs. 0.73 p=0.001).

Conclusiones. No hay diferencias significantes entre los grupos de tamoxifeno y raloxifeno en los objetivos auto-reportados de salud física, salud mental, y depresión aunque el grupo de tamoxifeno reportó mejor función sexual. Aunque el promedio de la severidad de los síntomas fue bajo entre estas mujeres posmenopáusicas, las del grupo de tamoxifeno reportaron más problemas ginecológicos, síntomas vasomotores, calambres en las piernas y problemas de control vesical, mientras las mujeres del grupo de raloxifeno reportaron más problemas musculoesqueléticos, dispareunia y ganancia de peso.

Palabras clave: menopausia, síntomas, raloxifeno, tamoxifeno, calidad de vida.

ABSTRACT

Context. Tamoxifen has been approved for breast cancer risk reduction in high-risk women, but how raloxifene compares with tamoxifen is unknown.

Objective. To compare the differences in patient-reported outcomes, quality of life [QOL], and symptoms in Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) participants by treatment assignment.

Design, Setting, Participants, and Interventions. STAR was a double-blind, randomized phase 3 prevention trial designed to evaluate the relative efficacy of raloxifene vs tamoxifen in reducing the incidence of invasive breast cancer in high-risk postmenopausal women. Between July 1, 1999, and November 4, 2004, 19 747 participants were enrolled at centers throughout North America, with a median potential follow-up time of 4.6 years (range, 1.2-6.5 years). Patient-reported symptoms were collected from all participants using a 36-item symptom checklist. Quality of life was measured with the Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey (SF-36), the Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D), and the Medical Outcomes Study Sexual and Activity Questionnaire in a subestudio de 1 983 participantes con un potencial promedio de seguimiento de 5.4 años (rango, 4.6-6.0 años). Questionnaires were administered before treatment, every 6 months for 60 months and at 72 months. Main Outcome Measures Primary QOL end points were the SF-36 physical (PCS) and mental (MCS) component summaries.

Results. Among women in the QOL analysis, mean PCS, MCS, and CES-D scores worsened modestly over the study's 60 months, with no significant difference between the tamoxifen (n = 973) and raloxifene (n = 1010) groups (p=0.2). Sexual function was slightly better for participants assigned to tamoxifen (age-adjusted repeated measure odds ratio, 1.22%; 95% CI, 1.01-1.46). Of the women in the symptom assessment analyses, the 9769 in the raloxifene group reported greater mean symptom severity over 60 months of assessments than the 9743 in the tamoxifen group for musculoskeletal problems (1.15 vs 1.10, p=0.002), dyspareunia (0.78 vs 0.68, p=0.001), and weight gain (0.82 vs 0.76, p=0.001). Women in the tamoxifen group reported greater mean symptom severity for gynecological problems (0.29 vs 0.19, p=0.001), vasomotor symptoms (0.96 vs 0.85, p=0.001), leg cramps (1.10 vs 0.91, p=0.001), and bladder control symptoms (0.88 vs 0.73, p=0.001).

Conclusions. No significant differences existed between the tamoxifen and raloxifene groups in patient-reported outcomes for physical health, mental health, and depression, although the tamoxifen group reported better sexual function. Although mean symptom severity was low among these postmenopausal women, those in the tamoxifen group reported more gynecological problems, vasomotor symptoms, leg cramps, and bladder control problems, whereas women in the raloxifene group reported more musculoskeletal problems, dyspareunia, and weight gain.

Key words: menopause, symptoms, raloxifen, tamoxifen, quality of life.

El Breast and Bowel Project (NSABP) Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) fue un estudio multicéntrico, dobleciego randomizado fase III de prevención, diseñado para evaluar la eficacia del raloxifeno (60 mg/día por cinco años) comparado con tamoxifeno (20 mg/día por cinco años) en la reducción de la incidencia de cáncer invasivo de mama en mujeres posmenopáusicas en alto riesgo.

Además se formuló la hipótesis de que el raloxifeno podría tener un mejor perfil de seguridad con respecto al cáncer de útero y un número de pacientes que reportaran los síntomas podrían proveer una alternativa potencial al tamoxifeno en la prevención de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas.

Por lo tanto, la medición de objetivos reportados por los mismos pacientes fue un importante objetivo secundario del estudio STAR.

El citrato de tamoxifeno y el hidrocloreto de raloxifeno son moduladores selectivos de estrógenos que han sido aprobados respectivamente por US Food and Drug Administration para la prevención de cáncer de mama y osteoporosis 1,2.

La aceptabilidad de las drogas usadas para prevención a menudo descansa en su eficacia y en el perfil de sus efectos adversos.

Los moduladores selectivos de receptores de estrógenos se unen competitivamente con los receptores de estrógenos en varios tejidos y pueden tener propiedades como agonistas o antagonistas de estrógenos.

Esto ha resultado en reportes de los pacientes de síntomas vasomotores con tamoxifeno y raloxifeno 3,4; con tamoxifeno también ha habido pacientes que reportan síntomas de exceso de estrógenos, p. ej. secreción y sangrado vaginal 3.

El objetivo del reporte de los pacientes en el estudio STAR se construye directamente sobre la medición de la calidad de vida (CDV) en el Breast Cancer Prevention (BCPT), el cual comparó tamoxifeno con placebo en la prevención de cáncer de mama 1,3,5.

En ese estudio, consideramos los reportes de los pacientes usando diferentes medidas de auto-reportes de los pacientes para los que los datos estaban disponibles en la población general de mujeres sanas y establecimos una lista de síntomas comprensivos. 5 No encontramos diferencias significantes en CDV, depresión, o funcionamiento sexual entre pacientes tratados con tamoxifeno o placebo; pero, notamos aumento de las tasas de fogajes, sudores nocturnos y secreciones vaginales en las mujeres tratadas con tamoxifeno 3,6,9.

En 1999, cuando el estudio STAR estaba siendo diseñado, se conocía relativamente poco acerca de cómo el raloxifeno afectaba los resultados en los pacientes.

En el estudio Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE), un estudio doble ciego, randomizado y controlado con placebo que examinaba la prevención de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas mayores, a todas las participantes se les preguntó acerca de eventos adversos en cada visita. Las participantes tratadas con raloxifeno tenían un modesto pero significativo aumento en los fogajes y calambres observados comparados con el placebo, pero no diferencias significantes en el sangrado vaginal 4.

El estudio STAR proporcionó la oportunidad de comparar los reportes de objetivos de los pacientes con ambos moduladores selectivos de receptores de estrógenos en un estudio doble ciego, randomizado controlado con placebo. Esperábamos que el STAR no mostrara diferencias en general en la salud mental, salud física o CDV entre el tamoxifeno y el raloxifeno.

Sin embargo, basados en los datos existentes, esperábamos ver más frecuentes síntomas ginecológicos y vasomotores (p. ej. sangrado y secreción vaginal) con el tamoxifeno y más frecuentes calambres con raloxifeno. Este es el primer informe de objetivos reportados por el paciente en el estudio STAR.

Métodos

Participantes

La elegibilidad del estudio, el proceso de reclutamiento y los objetivos clínicos se publicaron en otra parte¹⁰. Brevemente, para ser elegibles para participar, las mujeres debían ser posmenopáusicas, tener 35 años o más, y tener al menos una predicción de riesgo de cáncer de mama a cinco años de 1.66% determinado por el modelo modificado de Gail 11-14.

Las mujeres se randomizaron a recibir cinco años de terapia con tamoxifeno 20 mg/día o un placebo o raloxifeno 60 mg/día o placebo. El protocolo definió un plan de monitorizar un análisis final y la liberación de hallazgos cuando se hubieran diagnosticado 327 casos de cánceres invasivos de mama en la población general.

El protocolo y el consentimiento informado fueron aprobados por el National Cancer Institute y los comités institucionales revisores de todas las instituciones participantes. Todas las participantes dieron un consentimiento escrito para el estudio. La raza de las participantes se reclutó porque es uno de los factores de riesgo para cáncer de mama, usando la clasificación predefinida de Caucásica/ Blanca, Afroamericana/ negra, Hispano/Latina y otras (específica).

Medida de Objetivo reportado por el paciente

La medición de la CDV usó medidas estandarizadas que fueron idénticas a las usadas en el BCPT5. Se describirán brevemente: CDV relacionada con la salud fue medida con el Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36) 15-18, el cual contiene ocho subescalas. Cada subescala se marca de 0 a 100, con 100 siendo el puntaje más favorable. Las escalas son funciones físicas, dolor corporal, funcionamiento social, bienestar emocional, papel funciono-emocional, vitalidad y percepción de salud general 19.

Las normas generales de población están disponibles para este instrumento 19. El instrumento también puede ser puntuado como la suma de dos escalas: una de funcionamiento físico (PCS) y otra de salud mental (MCS) 20.

Los datos para esta suma de componentes de escalas se presentan como T scores con un puntaje para población sana fijado en 50 y un puntaje de 60 o 40 representando una DS arriba o abajo del promedio, respectivamente. Este instrumento ha sido ampliamente usado en recientes encuestas de salud y en ensayos clínicos multicéntricos 21,22.

Los síntomas depresivos se midieron con la escala Epidemiologic Studies-Depression (CESD) 23, la cual es una escala en una de 20 puntos auto-reportados para la población general para medir los síntomas depresivos en la semana anterior. Los datos normativos son objetivos de muestras basadas en la comunidad 23.

Respuestas al CES-D son tasadas en una escala de cuatro puntos, y el instrumento para puntaje total oscila entre un puntaje mínimo de 0 y un máximo de 60.

Un resultado mayor en la CES-D indica un mayor riesgo de depresión, con puntajes mayores o iguales a 16 indicando potencialmente niveles de depresión 23. El CES-D se ha usado en estudios recientes de mujeres sanas participantes en grandes estudios clínicos 5,26.

El funcionamiento sexual se midió usando una modificación de la escala Medical Outcomes Study Sexual Functioning 27 que ha sido usada con éxito en un previo de BCPT3,5. A las primeras participantes se les hizo una pregunta de tamizaje acerca de si han sido sexualmente activas en los últimos seis meses.

A las que respondían afirmativamente se les preguntó específicamente acerca de las últimas cuatro semanas acerca de cuán problemática ha sido cada actividad o función, con una escala de 0 si no hay ningún problema; 1, un poco; 2 un problema definitivo; y 3 un problema serio. Las preguntas específicamente fueron: "falta de interés sexual", "dificultad para la excitación sexual", "imposible relajarse y disfrutar el sexo" y "dificultad para tener orgasmo".

La lista de 43 puntos que ha sido usada en el BCPT5 se acortó con base en los datos de la comparación con el placebo 3 y una evaluación sicométrica previa de la escala de puntos. Esto resultó en una lista de síntomas de 36 puntos que incluía un nuevo punto preguntando acerca de calambres en las piernas, lo mismo que adicionales puntos acerca de síntomas adversos. La respuesta usó una escala tipo Likert y un rango de 0 a 4, representando las categorías "nada", "ligero", "moderado", "un poco más, mucho", respectivamente.

La información de los síntomas se recolectó de todos los participantes del STAR usando esta lista de síntomas modificada.

Basados en consideraciones del poder estadístico, la decisión fue obtener información de CDV de un pequeño subgrupo de participantes. Por razones prácticas, este subgrupo se restringió a participantes angloparlantes reclutadas en las instituciones del Community Clinical Oncology Program (CCOP), una red financiada por el National Cancer Institute para conducir la prevención del cáncer y estudios clínicos de tratamiento por una comunidad médica practicante.

Las instituciones del CCOP elegibles para participar en el subestudio son indicadas para completar la aprobación por su comité institucional y someter la iniciación del subestudio en el formulario de la NSABP. Para la fecha de inicio de cada institución hasta la fecha en que el estudio se cerró, todos los participantes reclutados en las instituciones participantes fueron considerados para ser ingresados al subestudio.

Los cuestionarios fueron administrados en la oficina en las visitas clínicas, aunque la administración por teléfono o correo electrónico se hizo cuando fue necesario. El grupo clínico fue instruido para permitir a los participantes completar los cuestionarios por sí mismos sin ayudar a interpretar los puntos. Las instituciones también fueron instruidas para entregar un formato de QOL Missing Data en lugar de un formato de CDV por cada evaluación no obtenida.

La forma QOL Missing Data se completa por un grupo clínico y la información requerida acerca de las razones de la pérdida de la evaluación. Tanto la lista de síntomas como los formularios de CDV se administraron de base (antes del tratamiento y cada seis meses hasta los 60 meses, y 72 meses). Sin embargo, al tiempo de cierre final de los datos del presente análisis (diciembre 31, 2005), solamente un pequeño número de las participantes del estudio habían alcanzado la evaluación de los 72 meses. Por lo tanto, el presente análisis está restringido a las evaluaciones hechas hasta los 60 meses del estudio.

Métodos Estadísticos

Para el estudio de CDV, el tamaño de la muestra especificada de 1.670 participantes evaluables dan un poder mayor del 99% para el análisis de variación de mediciones repetidas de los dos objetivos primarios en los dos lados de significancia de nivel 0.025 asumiendo una diferencia promedio de tratamiento igual a la mitad de la DE (el estudio sobre empoderado para el análisis primario para tener un poder adecuado para el segundo análisis).

Se estimó que la meta final de los 2000 participantes podría dar datos adecuados, permitiendo al estudio no agotarse por los datos perdidos.

Todos los análisis fueron realizados usando el test doble con un enfoque de intento de tratar incluyendo todas las mujeres con valoración de seguimiento adecuado.

El análisis mayor fue repetido, restringido a aquellas evaluaciones realizadas antes de la suspensión del tratamiento y una segunda vez con la misma restricción e incluyendo solamente las participantes que descontinuaron el tratamiento por razones diferentes al protocolo. Usando dos test, las características de las participantes se compararon entre el subestudio de CDV y las participantes acumuladas contemporáneamente que no estaban en el estudio de CDV.

El tiempo de randomización a la no adherencia al tratamiento (suspensión del tratamiento en la ausencia de diagnóstico de cánceres, AACV u otros eventos que fueron listados en el protocolo como causas de suspensión) se comparó entre los grupos de tratamiento con los métodos de Kaplan-Meier y logrank. Los objetivos primarios finales de CDV fueron los SF-36, MCS y PCS.

Para estos dos objetivos primarios finales, un valor p de menos de 0.025 fue el límite de significancia. Todos los análisis secundarios fueron realizados a nivel de significancia de 0.05.

La política de NSABP no requiere ajuste para comparaciones múltiples en el análisis secundario, particularmente para los puntos relacionados con seguridad. El análisis fue realizado usando la versión SAS 8.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC). El PCS y MCS de los puntajes del SF-36 y el CES-D se compararon entre los grupos de tratamiento en análisis de medidas repetidas (efectos mixtos).

Los puntajes basales se incluyeron en las variables. La proporción de sexualmente activas se comparó por grupo de tratamiento y edad usando el modelo logístico de efectos mixtos. La severidad de los puntajes de puntos de función sexual fue promediada en todos los puntos determinados después del basal, y luego comparada por grupo de tratamiento usando análisis de confianza, controlándolo con puntajes basales y edad.

Basados en los resultados del estudio NSABP Project

BCPT y en la literatura acerca de la menopausia, teníamos una hipótesis a priori de que los síntomas vasomotores podrían ser peores en la mujer menor de 60 años y que la actividad sexual podría ser menos común entre mujeres mayores de 60 años. Por lo tanto nosotros sistemáticamente incluimos la edad relativa a los 60 años en nuestro análisis de función sexual y síntomas.

Para el análisis de la valoración de los síntomas se seleccionaron las siguientes escalas basadas en validación pi-sométrica previa de la lista de síntomas de BCPT en varias calibraciones^{28,29} y en investigación por David Cella, PhD y sus colegas (datos no publicados, 2006):

1. músculoesqueléticos: dolor articular, rigidez muscular, dolores generales;

2. vasomotor: sudoraciones nocturnas, fogajes, y sudores fríos;

3. gastrointestinal: vómito y diarrea;

4. dispareunia: sequedad vaginal, dispareunia; vejiga: dificultad con el control vesical (cuando ríe o llora) y dificultad con el control vesical (en otras circunstancias);

5. ginecológicas: flujo, prurito e irritación vaginal y sangrado vaginal o manchado.

Las subescalas forman un grupo más sólido de medidas para cada grupo de síntomas que lo que podría ser para cada uno individualmente.

Por cada síntoma valorado de la subescala y tres puntos individuales (olvidos, ganancia de peso, y calambres de las piernas), la severidad de los puntajes para cada paciente se promedió para todos los tiempos determinados después de la línea de base y durante 60 meses.

El análisis de regresión se realizó para comparar la severidad promedio entre los grupos de tratamiento y los grupos de edad (60 vs. 60 años), controlándolos por los valores de severidad de base. El tamaño de los efectos por escalas fue computado como la diferencia del tratamiento promedio dividida por la de base 30.

Para el dominio de los cuatro síntomas que mostró la mayor diferencia de tratamiento en el análisis primario, se realizó exploración posterior con regresión logística multivariable para determinar el efecto de las características de la participante (edad de base, estado de histerectomía, y raza), severidad basal de los síntomas y tratamiento de la proporción de participantes que experimentaron un aumento de la severidad en la escala de lista de síntomas de al menos un punto a los seis meses sobre la línea de base.

Resultados

El estudio fue iniciado en julio 1 de 1999. Fue completado en noviembre 4 de 2004; en ese momento habían sido reclutadas 19.747 mujeres. Casi 200 centros clínicos a través de Norte América participaron en este estudio.

La totalidad de población de 19.747 participantes fue elegible de la lista de síntomas a estudiar. El estudio de CDV incluyó 1983 participantes entre enero 4 de 2000 y mayo 31 de 2001, con 973 asignadas a recibir tamoxifeno y 1.010 asignadas a recibir raloxifeno.

En diciembre 31 de 2005, el seguimiento promedio potencial fue de 4.6 años en toda la cohorte y 5.4 años entre las participantes de CDV.

Entre las participantes de CDV, no hubo diferencias significativas en las características de las participantes, por grupo de tratamiento. Las características de las que participan en el subgrupo de CDV fueron comparables con las acumuladas concomitantemente en instituciones no participantes con la excepción de dos pequeñas diferencias: un 3% de exceso de mujeres con histerectomía entre las participantes 10.

La duración media del tratamiento al momento del cierre del orden de datos en la población randomizada del STAR fue 3.03 años (rango 0-5 años) y 3.14 años (rango 0-5 años) para los grupos tamoxifeno y raloxifeno.

Los estimados de Kaplan-Meier a los cinco años de tratamiento de la tasa de adherencia (en la ausencia de diagnóstico de cáncer, ACV u otro evento serio que requiera suspensión, o censura que lleve al cierre del estudio) fue de 70.8% para tamoxifeno y 73-79% para raloxifeno, indicando una diferencia significativa del tratamiento ($p=0.001$).

Las participantes en el grupo de tamoxifeno, 6.576 (67.49%) frente a 6910 (70.73%) en el grupo raloxifeno continuaron con su protocolo de terapia asignado hasta el momento del análisis. Los síntomas aceptados en la lista de los formatos de (CDV), 12.9% (15.0%) y 10.6% (11.7%) se completaron después de la suspensión del medicamento para tamoxifeno y raloxifeno respectivamente.

El llenado de los formatos de CDV fue alto, con un 95% de entrada, un rango de 76% a 86% en todos los puntos de 6 a 60 meses, y sin diferencia sistemática entre los grupos de tratamiento.

La forma de lista de síntomas también se completó en un porcentaje alto, con 99% en la forma inicial, un rango de 83% a 95% en todos los puntos y sin diferencias entre los grupos de tratamiento mayores del 1% en cualquier momento. No se esperaron formatos después de muerte o suspensión del consentimiento, lo cual ocurrió en cualquier momento durante el seguimiento de 197 mujeres (1.0%) en el grupo de

tamoxifeno y 1.352 (6.8%) en el grupo de raloxifeno.

El formato de los datos de calidad de vida perdidos fue presentado por 41% de las mediciones perdidas. Las razones dadas de las pérdidas de las valoraciones fueron: error de los miembros del grupo (61% de los formatos de los datos de CDV perdidos), rechazo de las participantes de cargar con la obligación de completar los formatos (13%), la falta de las participantes de ir a las visitas programadas (%), las participantes suspenden el consentimiento informado (2%) y las participantes no responden a las llamadas telefónicas o el correo electrónico (25%) (los porcentajes no son aditivos porque se permitieron múltiples razones). No hubo diferencia en la distribución de las razones por grupo de tratamiento.

Resultados de CDV

Los promedios de los puntajes del MCS y PCS bajaron modestamente durante los 60 meses de las mediciones sin diferencia significativa entre tamoxifeno y raloxifeno ($p=0.23$, MCS y $p=0.21$, PCS).

Hubo diferencias significantes a favor de raloxifeno en dos de las subescalas SF-36, pero de pequeña magnitud: papel físico ($p=0.03$, diferencia promedio 2.4, tamaño del efecto, 0.1) y función social ($p=0.02$; diferencia promedio, 1.0; tamaño del efecto, 0.1).

El promedio de los puntajes de CES-D empeoró levemente después de la iniciación del estudio en ambos grupos de tratamiento pero sin diferencia significativa entre los grupos de tamoxifeno y raloxifeno ($p=0.61$). Los resultados de actividad sexual en el tiempo, por grupo de tratamiento y grupo de edad, mostraron que la edad fue significativa ($p=0.001$) con RR de 0.55 (IC 95%, 0.46-0.66), indicando una disminución entre mujeres mayores de 60 años.

El tratamiento también fue significativo ($p=0.04$), con un RR de 1.22 (IC 95%, 1.01-1.46), indicando un leve aumento de porcentaje de actividad sexual entre mujeres del grupo de tamoxifeno.

La diferencia máxima fue de 7% a los 30 meses de las evaluaciones entre mujeres menores de 60 años. Entre las que se reportaron sexualmente activas, las participantes en el grupo de raloxifeno experimentaron mayor dificultad con el interés sexual ($p=0.009$, diferencia promedio de 0.096 en la escala de 0-3); mayor dificultad con el deseo sexual ($p=0.028$, diferencia promedio 0.081); mayor dificultad con el disfrute sexual ($p=0.032$, diferencia promedio 0.078); pero no diferencia significativa en la habilidad de experimentar orgasmo ($p=0.21$)

Estos resultados no cambiaron después de controlarlos por edad. Severidad de los síntomas No se vieron diferencias estadísticamente significantes entre los grupos de tamoxifeno

y raloxifeno en el promedio de la severidad de los síntomas sobre la línea de base.

El grupo de raloxifeno experimentó significativamente más síntomas músculo-esqueléticos ($p=0.002$), dispareunia ($p=0.001$) y ganancia de peso ($p=0.001$). Las participantes en tamoxifeno experimentaron más síntomas vasomotores ($p=0.001$), problemas ginecológicos ($p=0.001$), y calambres de las piernas ($p=0.001$). Esas diferencias de tratamiento no se relacionaron con la edad para todos los síntomas a excepción de los síntomas vasomotores.

En general los problemas vasomotores disminuyeron con la edad y juventud (60 años), y las participantes de raloxifeno tenían menos síntomas vasomotores severos. Sin embargo, entre las mujeres mayores de 60 años, no hubo ninguna diferencia de tratamiento.

La magnitud del promedio de diferencias en la severidad de los síntomas entre los grupos de tratamiento fue pequeña, típicamente menos de 0.2 en una escala de 0 a 4, con la mayor diferencia vista en los síntomas vasomotores y los calambres de las piernas.

El tamaño de las repercusiones para los efectos significativos estuvo en un rango menor de 0.1 a 0.3. Sin embargo, se examinó en términos de participantes la menos molesta moderadamente por sus síntomas a los seis meses: hubo una pequeña diferencia en los síntomas vasomotores entre las más jóvenes de 60 años: 32% en el grupo de tamoxifeno y 23% en el grupo de raloxifeno.

Los calambres de las piernas también mostraron diferencias, con 32% al menos moderadamente en el grupo de tamoxifeno y 24% en el grupo de raloxifeno. El grupo de raloxifeno mostró síntomas vesicales moderados del 5% menos que en el grupo de tamoxifeno.

La proporción de mujeres que experimentaron una unidad de aumento en severidad (menos un punto en la escala de 0-4) en los síntomas vasomotores fue significativamente mayor en el grupo de tamoxifeno ($p=0.00$) y el efecto del tamoxifeno fue significativamente mayor entre las mujeres menores de 60 años ($p=0.002$ para interacción) y sin histerectomía ($p=0.006$ para interacción).

Los efectos del tamoxifeno en los calambres de las piernas fueron ligeramente más fuertes entre mujeres más jóvenes ($p=0.049$), mujeres blancas ($p=0.01$) y sin histerectomía ($p=0.03$). En estos análisis, ajustados por severidad al ingreso y características de las participantes, no hubo un efecto significativo del tratamiento sobre los problemas vesicales.

Un total de 1.646 (17.95%) en el grupo de tamoxifeno frente a 1086 (11.83%) en el grupo de raloxifeno experimentó una unidad de aumento en problemas vesicales. Para dispareunia, solamente el tratamiento ($p=0.03$) y la edad ($p=0.004$)

fueron significantes. Un total de 1.153 (12.66%) participantes en el grupo de tamoxifeno frente a 1.387 (15.20%) en el grupo de raloxifeno, experimentaron una unidad de aumento de dispareunia.

Los mayores hallazgos (para MCS, PCS, CESD, porcentaje para sexualmente activas, y escala de síntomas) no cambian cuando los análisis se restringieron a mediciones antes de la suspensión del tratamiento.

Cuando los análisis fueron además restringidos a aquellas mujeres que suspendieron la terapia por razones diferentes al protocolo, los MCS, PCS, y CES-D no cambiaron, pero las diferencias de tratamiento en las tasas de actividad sexual fueron mayores (RR, 4.67; IC 95% 1.27-17.08, $p=0.002$).

Para la escala de los síntomas en este subgrupo, el valor de la p y la mayoría del tamaño del efecto no cambió, excepto que los beneficios del raloxifeno se aumentaron por síntomas ginecológicos (tamaño del efecto, 0.4) y los calambres de las piernas (tamaño del efecto 0.3).

Comentarios

No hubo diferencias significativas entre tamoxifeno y raloxifeno en los resultados reportados de pacientes para salud física y mental o síntomas depresivos, y los puntajes de todas esas mediciones fueron buenos dentro de los rangos normales para mujeres jóvenes de esta edad. Las diferencias significantes en las escalas del papel físico y la función social fueron relativamente pequeñas para establecer estándares para diferencias mínimas, importantes clínicamente, en esta escala 31.

Hubo, sin embargo, diferencias significativas en la función sexual a favor del tamoxifeno. Un porcentaje mayor del grupo de tamoxifeno fue sexualmente activo en casi cada uno de los puntos de medida.

Ese efecto fue bastante grande cuando se compararon las participantes que habían suspendido la terapia tempranamente. Hubo también una diferencia significativa aunque pequeña (a favor de tamoxifeno) entre aquellas sexualmente activas en términos de interés sexual, excitación y habilidad para disfrutar el sexo.

Estas diferencias parecen estar relacionadas con los reportes asociados con aumento de las secreciones vaginales y la disminución de la sequedad vaginal entre las mujeres tratadas con tamoxifeno en este estudio.

A las mujeres en ambos grupos del estudio se les dio la oportunidad de usar lubricantes vaginales y preparación de estrógenos vaginales de dosis bajas. Evaluaciones futuras de estas diferencias en el funcionamiento sexual explorarán si las mujeres asignadas a raloxifeno usaron estas preparaciones

con una frecuencia diferente.

Aunque la severidad de los síntomas fue en general baja en esta muestra posmenopáusica, demostramos significativamente menos problemas ginecológicos severos, síntomas vasomotores, problemas de control vesical y calambre de las piernas, entre las mujeres tratadas con raloxifeno. Sin embargo, el tamaño de los efectos para las diferencias en promedio oscilaron entre 0.2 a 0.3.

El tamaño de los efectos fue tan grande como 0.4 cuando se compararon solamente los subgrupos de participantes que descontinuaron la terapia tempranamente. Una revisión sistemática de la literatura cubriendo una variedad de resultados reportados por los pacientes demostró que la mínima diferencia del tratamiento que es clínicamente significativa se encuentra típicamente en tener un tamaño de efecto de 0.5, aunque tiene un rango tan bajo como 0.232.

Esto es consistente con los estándares convencionales, en los cuales 0.5 es un tamaño de efecto moderado y 0.2 es uno pequeño³³. Por lo tanto, el promedio de la diferencia de los síntomas encontrado en este estudio a favor de raloxifeno puede ser considerado justamente por debajo de la mínima significancia clínica. Sin embargo, las disparidades en los porcentajes de mujeres a quienes les molestaron estos³⁴ síntomas demostraron que las diferencias de tratamiento fueron clínicamente aparentes para una proporción pequeña (no despreciable) de participantes.

Además, las proporciones que experimentaron al menos un aumento de una unidad en la severidad fueron sustanciales. Hubo también diferencias significativas a favor del tamoxifeno en la severidad promedio de síntomas musculoesqueléticos, dispareunia, y ganancia de peso, pero el tamaño del efecto no excedió de 0.1, y por lo tanto no parecen ser clínicamente significativos.

La diferencia del tratamiento en los porcentajes de mujeres que tuvieron tres síntomas fue pequeño. El pequeño beneficio del raloxifeno en términos de síntomas es consistente con el aumento de la adherencia al tratamiento que se observó en ese grupo.

No hubo un subgrupo de pacientes basado en edad, raza o estatus de histerectomía para el que la diferencia de tratamiento en los síntomas vasomotores y los calambres de las piernas fuera sustancial. En los efectos del tratamiento se encontró ser mayor entre las participantes más jóvenes sin histerectomía. No se sabe la razón para este hallazgo, aunque es posible que las mujeres sin histerectomía (y ovarios intactos) puedan tener más secreción hormonal residual de andrógenos y estrógenos, y por lo tanto ser más susceptibles a los efectos antiestrogénicos del tamoxifeno.

En contraste, aquellas mujeres con una histerectomía

previa pueden haber experimentado ya la disminución de la secreción de andrógenos y estrógenos ováricos durante algún tiempo.

Para los calambres de las piernas, los efectos del tamoxifeno fueron mayores en las mujeres blancas. La observación en el STAR de que los síntomas vasomotores aumentan inicialmente entre los grupos de edad en cada grupo de tratamiento es ampliamente consistente con los resultados de otros estudios.

La asociación entre síntomas vasomotores y tamoxifeno ha sido bien establecida y fue aun más fuerte en el BCPT debido a la edad menor de las participantes^{3,34}. Los síntomas vasomotores también fueron asociados con el raloxifeno en el estudio MORE 4.

Además, un análisis global de ocho estudios randomizados realizados por Eli Lilly and Co encontraron un aumento consistente en los fogajes con raloxifeno, relativo al placebo, terapia de reemplazo o estrógenos sin oposición³⁵. En contraste, sin embargo, un estudio reciente no encontró aumento en los fogajes con 12 meses de raloxifeno frente a placebo después de la suspensión de la terapia combinada de estrógenos-progestágenos³⁶.

Otro estudio comparó los fogajes entre raloxifeno y placebo dentro de grupos con menopausia temprana (seis años) y tardía separadamente, con evaluación a los dos y ocho meses de tratamiento, y encontró que el raloxifeno aumentó los fogajes en el grupo de menopausia temprana pero no en el de menopausia tardía³⁷.

Los síntomas vasomotores en el STAR disminuyeron durante el curso del tratamiento en todas las edades y grupos de tratamiento. Esto podría ser parcialmente explicado por el envejecimiento.

Es probable que no esté relacionado con la suspensión de la terapia en aquellas participantes que experimentan los síntomas más severos puesto que la misma tendencia fue vista en las mediciones durante el tratamiento de las participantes que suspendieron el tratamiento tempranamente.

Futuros análisis examinarán los cambios de los síntomas después de la suspensión del tratamiento. La evidencia actual acerca del control vesical junto con la evidencia del MORE y BCPT indica que el raloxifeno no tiene efecto sobre la incontinencia urinaria mientras el tamoxifeno aumenta la incontinencia urinaria^{3,36}.

En el subestudio de CDV del Royal Marsden Hospital Tamoxifen Chemo-prevention Trial y el International Breast Cancer Intervention (IBIS-I), no hubo diferencia en el tiempo entre tamoxifeno y placebo respecto a la función sexual³⁴.

Junto con los resultados del BCPT y STAR, parece que el

tamoxifeno no tiene efectos mayores sobre la función sexual 3,9, mientras el raloxifeno causa una ligera disminución comparado con el tamoxifeno.

El aumento de los calambres de las piernas entre las participantes tratadas con tamoxifeno frente a las tratadas con raloxifeno fue un hallazgo inesperado.

Los calambres de las piernas fueron asociados con el raloxifeno en el MORE y en los análisis recogidos por Lilly 4,35. Sin embargo, no encontramos estudios previos que relacionen tamoxifeno con calambres de las piernas.

Por ejemplo, el Physician Desk Referente (PDR) de 1995 no tiene en la lista los calambres de las piernas como efecto adverso del tamoxifeno 39. Las listas de síntomas del BCPT no incluyen los calambres de las piernas, aunque el consentimiento para ese protocolo anticipaba calambres de las piernas como un raro evento adverso. Junto con los estudios BCPT, Royal Marsden e IBIS-I, el STAR confirmó que el tamoxifeno no deteriora el estado mental, en el Royal Marsden y el subestudio IBI-I.

Medidas longitudinales de morbilidad psicológica (General Health Questionnaire) [GHQ-30] y ansiedad (State Trait Anxiety Inventory) favorecen ligeramente al tamoxifeno sobre el placebo, con solo una significancia marginal para el GHQ-30 y no significancia para los puntajes de ansiedad.

La lista de síntomas de 48 meses de los subestudios Royal Marsden e IBIS.I de CDV revelaron una diferencia numérica a favor del tamoxifeno en depresión, cambios de humor, ansiedad e irritabilidad 34.

Es importante que los datos longitudinales de medidas relacionadas con salud mental severa en todos los grupos de tratamiento en el BCPT, Royal Marsden, IBIS-I y STAR mostraron una disminución inicial después de comenzar la terapia, seguida por un retorno parcial a los niveles basales.

El cambio fue pequeño (p. ej. alrededor de 1.5 puntos en el puntaje del CES-D) en ambos grupos de tratamiento en el BCPT y el STAR. Las posibles razones para este fenómeno incluyen el efecto del tamizaje de reclutamiento o el impacto de la participación en el estudio de prevención que ha sido explorado en otra parte.

Los cambios cognitivos en el STAR van a ser evaluados en mucho mayor detalle en el protocolo del NSABP Co-STAR. Este estudio anexo reclutó 1.510 mujeres que se les hace anualmente una batería neuropsicológica enfocada en memoria verbal y no verbal, otras habilidades cognitivas, y estado de ánimo.

La hipótesis primaria es que los cambios cognitivos con la edad no deben ser diferentes entre el tamoxifeno y el raloxi-

feno y que los cambios con tamoxifeno serían similares a los vistos para el placebo en el Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging.

El presente análisis de la lista de síntomas es consistente con estas hipótesis: nosotros encontramos que el olvido de los auto-reportados no cambia significativamente en el tiempo, y no difirió por el tratamiento.

Esta observación es también consistente con datos anteriores. Dos estudios randomizados doble ciegos demostraron el efecto protector del raloxifeno contra la disminución cognitiva pero solamente para el raloxifeno dado a dosis de 120 mg/día y no a los 60 mg/día usados en el STAR40,41.

La lista de síntomas del BCPT incluyó tres temas cognitivos, pérdida de la memoria, dificultad de concentración y fácil distracción. No se reportaron diferencias de tratamiento para esos puntos en el BCPT 3,7,9.

Los resultados referidos por los pacientes son particularmente útiles en la determinación de la prevención, donde los individuos deben escoger entre un agente con posibles efectos adversos 7 y un riesgo abstracto de cáncer.

Un médico de la mujer puede ayudar a guiarla basado en la evidencia anecdótica de su propia práctica clínica. Sin embargo, la evidencia anecdótica es a veces engañoso 7,8. Desde la década de 1970 la evidencia anecdótica acerca de los resultados clínicos ha sido reemplazada por estudios clínicos estandarizados rigurosamente.

Los síntomas y la CDV también deben ser evaluados rigurosamente. El estudio NSABP's STAR, con su larga lista de evaluación de síntomas, provee una visión comprensiva y detallada de la experiencia de los pacientes que usan raloxifeno y tamoxifeno. Ambos agentes están indicados para la prevención en grandes poblaciones, por lo tanto estos resultados pueden ser usados como herramientas en la toma de decisiones o para ayudar a la mujer a anticipar o asumir la secuela de su agente escogido.

Afiliación de los autores: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Operations and Biostatistical Centers (Drs. Land, Wickerham, Ritter, and Costantino and Mr Lee), Department of Biostatistics, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh (Drs. Land, Ritter, and Costantino and Mr Lee), Allegheny General Hospital (Drs. Wickerham and Wolmark), the University of Pittsburgh Cancer Institute (Drs. Vogel and Land), and Magee Women's Hospital (Dr. Vogel), Pittsburgh, Pa; Colorado Cancer Research Program, Denver (Dr. Pajon); Community Clinical Oncology Program Central Illinois, Decatur Memorial Hospital, Decatur (Dr. Wade); Community Clinical Oncology Program Wichita, Wichita, Kan (Dr. Dakhil); Oklahoma Community Clinical Oncology Program, Warren Cancer Research Foundation, Tulsa (Dr. Lockhart); University of California, Los Angeles Schools

of Public Health and Medicine, Jonsson Comprehensive Cancer Center (Dr. Ganz).

Contribución de los autores: El Dr. Land tiene acceso directo y total a los datos del estudio y tiene la responsabilidad de la integridad de los datos y de la exactitud del análisis de los datos.

Concepto y diseño del estudio: Wickerham, Costantino, Wolmark, Ganz. *Adquisición de los datos:* Land, Costantino, Ritter, Vogel, Pajon, Wade, Dakhil, Lockhart. *Análisis e interpretación de los datos:* Land, Vogel, Lee, Wolmark, Ganz. *Diagramación del manuscrito:* Land, Costantino, Vogel, Lee, Wade, Ganz. *Revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito:* Wickerham, Ritter, Vogel, Pajon, Dakhil, Lockhart, Wolmark, Ganz. *Análisis estadístico:* Land, Lee.

Obtención de fondos: Costantino. *Apoyo administrativo, técnico y de material:* Land, Wickerham, Costantino, Ritter, Vogel, Pajon, Wade, Lockhart, Wolmark. *Supervisión del estudio:* Costantino, Vogel, Pajon, Wolmark, Ganz.

Conflicto de intereses: El Dr. Wickerham reportó servicios como consultor del grupo de conferencistas de AstraZeneca Pharmaceuticals; del Dr. Vogel reportó servicios como conferencista del grupo de AstraZeneca Pharmaceuticals y de Eli Lilly; y el Dr. Wolmark ha manifestado recibir honorarios de Eli Lilly. No hubo otros autores con informe de conflicto de intereses.

Fondos/apoyo: Este estudio fue financiado por Public Health Service grants U10-CA-37377, U10-CA-69974, U10CA-12027 y U10CA-69651 del National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services y AstraZeneca Pharmaceuticals and Eli Lilly and Company.

Papel del financiador: El financiador del estudio no tuvo participación en ningún aspecto del diseño del estudio, colección de datos, análisis o interpretación de los datos o en el desarrollo del manuscrito. Por arreglo contractual, el manuscrito fue traído a AstraZeneca and Eli Lilly antes de la presentación.

Agradecimientos: Agradecemos a Barbara C. Good, PhD, Director of Scientific Publications for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, y Wendy Rea, BA, por la asistencia editorial.

El Dr. Good y Ms. Rea son empleados del NSABP. Ellos no fueron compensados más allá de su salario normal por este trabajo. Agradecemos también a las corajudas participantes sin quienes este estudio no habría podido realizarse. Patient-reported outcomes with tamoxifen vs. raloxifene. ©2006 American Medical Association. All rights reserved. (Reprinted) JAMA, Published online June 5, 2006 E9 at Schering AG,

on June 12, 2006 www.jama.com Downloaded from

Referencias

1. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90: 1371-1388.
2. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA.* 1999; 282: 637-645.
3. Day R, Ganz PA, Costantino JP, Cronin WM, Wickerham DL, Fisher B. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 2659-2669.
4. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA.* 1999; 281: 2189-2197.
5. Ganz PA, Day R, Ware JE Jr, Redmond C, Fisher B. Base-line quality-of-life assessment in the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87: 1372-1382.
6. Day R. Quality of life and tamoxifen in a breast cancer prevention trial: a summary of findings from the NSABP P-1 study. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 949: 143-150.
7. Day R, Ganz PA, Costantino JP. Tamoxifen and depression: more evidence from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project's Breast Cancer Prevention (P-1) Randomized Study. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93: 1615-1623.
8. Land S, Wieand HS, Day R, et al. Methodological issues in the analysis of quality of life data in clinical trials: illustrations from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Breast Cancer Prevention Trial. In: Mesbah M, Cole B, Lee M, eds. *Statistical Design, Measurement and Analysis of Health Related Quality of Life.* Norwell, Mass: Kluwer Academic Publishers; 2002: 71-85.

9. Land SR, Ganz PA. Quality of life issues with endocrine chemoprevention. In: Morrow M, Jordan VC, eds. *Managing BCR*. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2003.
10. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. 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 [published online ahead of print June 5, 2006]. *JAMA*. doi:10.1001/jama.295.23.joc60074.
11. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 81: 1879-1886.
12. Gail MH, Benichou J. Validation studies on a model for breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 1994; 86: 573- 575.
13. Gail MH, Greene MH. Gail model and breast cancer. *Lancet*. 2000; 355: 1017.
14. Gail MH, Costantino JP. Validating and improving models for projecting the absolute risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93: 334-335.
15. McHorney CA, Ware JE Jr, Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36), III: tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care*. 1994; 32: 40-66.
16. McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), II: psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. 1993; 31: 247-263.
17. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36- item short-form health survey (SF-36), I: conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992; 30: 473-483.
18. McHorney CA, Ware JE Jr, Rogers W, Raczek AE, Lu JF. The validity and relative precision of MOS short- and long-form health status scales and Dartmouth COOP charts: results from the Medical Outcomes Study. *Med Care*. 1992; 30(5 suppl): MS253-MS265.
19. Ware JE Jr. *SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*. Boston, Mass: The Health Institute; 1993.
20. Ware JE Jr, Kosinski M, Keller SD. *SF-36 Physical and Mental Summary Scales: A User's Manual*. 3rd Printing Revised. Boston, Mass: The Health Institute, New England Medical Center; 1994.
21. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of estrogen plus progestin on healthrelated quality of life. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1839-1854.
22. Kroenke CH, Rosner B, Chen WY, Kawachi I, Colditz GA, Holmes MD. Functional impact of breast cancer by age at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 1849-1856.
23. Radloff LS. The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas*. 1977; 1: 385-401.
24. Roberts RE, Vernon SW. The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale: its use in a community sample. *Am J Psychiatry*. 1983; 140: 41-46.
25. Myers JK, Weissman MM. Use of a selfreport symptom scale to detect depression in a community sample. *Am J Psychiatry*. 1980; 137: 1081-1084.
26. Greendale G, Hogan P, Shumaker S; PEPI Investigators. Sexual functioning in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/ Progestins Intervention (PEPI) trial. *J Womens Health*. 1996; 5: 445-458.
27. Sherbourne CD, Stewart AL, Ware JE, eds. *The Medical Outcomes Study Approach*. Durham, NC: Duke University Press; 1992: 194-204.
28. Stanton AL, Bernaards CA, Ganz PA. The BCPT symptom scales: a measure of physical symptoms for women diagnosed with or at risk for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 448-456.
29. Alfano CM, McGregor BA, Kuniyuki A, et al. Psychometric properties of a tool for measuring hormonerelated symptoms in breast cancer survivors [published online ahead of print February 10, 2006]. *Psychooncology*. DOI:10.1002/pon.1033. Accessed May 25, 2006.
30. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioural Sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
31. Wyrwich KW, Fihn SD, Tierney WM, Kroenke K, Babu AN, Wolinsky FD. Clinically important changes in healthrelated quality of life for patients with chronic obstructive pulmonary disease: an expert consensus panel report. *J Gen Intern Med*. 2003; 18: 196-202.
32. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care*. 2003; 41: 582-592.
33. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioural Sciences*. London, England: Academic Press; 1969.

34. Fallowfield L, Fleissig A, Edwards R, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: psychosocial impact on women participating in two randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 1885-1892.
35. Davies GC, Huster WJ, Lu Y, Plouffe L Jr, Lakshmanan M. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol.* 1999; 93: 558-565.
36. Gordon S, Walsh BW, Ciaccia AV, Siddhanti S, Rosen AS, Plouffe L Jr. Transition from estrogen-progestin to raloxifene in postmenopausal women: effect on vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol.* 2004; 103: 267-273.
37. Aldrighi JM, Quail DC, Levy-Frebault J, et al. Predictors of hot flashes in postmenopausal women who receive raloxifene therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 1979-1988.
38. Waetjen LE, Brown JS, Modelska K, Blackwell T, Vittinghoff E, Cummings SR. Effect of raloxifene on urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2004; 103: 261-266.
39. Physician's Desk Reference, 49. Montvale, NJ: Medical Economics Production Co; 1995.
40. Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, et al. Effect of raloxifene on prevention of dementia and cognitive impairment in older women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *Am J Psychiatry.* 2005; 162: 683-690.
41. Nickelsen T, Lufkin EG, Riggs BL, Cox DA, Crook TH. Raloxifene hydrochloride, a selective estrogen receptor modulator: safety assessment of effects on cognitive function and mood in postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology.* 1999; 24: 115-128.
42. Patient-reported outcomes with tamoxifen vs. raloxifene *Jama,* June 21, 2006; 295(23) (Reprinted) ©2006 American Medical Association. All rights reserved. at Schering AG, on June 12, 2006 www.jama.com Downloaded from

Fitoestrógenos: Evidencia de Acción Clínica

MARCELA GONZÁLEZ, CLARA TORRES, CARMENZA ROMERO Y GRUPO DE EXPERTOS EN MENOPAUSIA, CENTRO MÉDICO IMBANACO (CÁRDENAS W, HOOVER C, BRAVO L, BUENO M, CUADROS A, CORONEL, ECHEVERRY A Y GÓMEZ G.)

Introducción

Los fitoestrógenos (FE) son compuestos químicos orgánicos, no esteroideos, de origen vegetal. Estas moléculas difenólicas son química y estructuralmente afines con el 17- β -estradiol, con el tamoxifeno e incluso con el raloxifeno.

Los FE se dividen en: isoflavonas (IF), lignanos, cumestanos, lactosas del ácido resorcílico y micoestrógenos (micotoxinas). Las IF son las de mayor importancia clínica y comprenden la genistina, daidzina, glicitina, la biochanina A y formononetina. Se encuentran presentes como componentes en la soya, pero también se encuentran en más de 300 plantas como la alfalfa, manzanas, té verde, ajonjolí, trigo, trébol rojo, habichuelas, habas, garbanzos y lentejas.

Los lignanos son los que siguen en importancia a las IF; los encontramos en la batata, el ñame, aceite de linaza, centeno, mijo, frutas como cerezas y peras, y algunas legumbres 1-5.

Metabolismo y mecanismos de acción

Los FE actúan como un SERM (modulador selectivo del receptor de estrógenos). Tienen una estructura tridimensional difenólica y no esteroidea. Su estructura se parece a muchos derivados del estradiol, pero su actividad biológica es más débil que la de los estrógenos endógenos. Se unen al receptor de estrógeno por medio de la estructura fenólica, lo activan y aumentan la transcripción.

Los FE son biológicamente activos gracias a que sufren conversión metabólica en el tracto gastrointestinal, donde los precursores genistina, daidzina, glicitina, formononetina y biochanina A son transformados por las glicosidasas bacterianas de la flora intestinal en sus componentes activos (agliconas): daidzeína, genisteína, gliciteína, formononetina y biochanina A, las cuales pueden ser absorbidas directamente 6.

La daidzeína se metaboliza a equol bajo influencia de la flora bacteriana y esta molécula sería más activa que la original puesto que tendría mayor biodisponibilidad y actividad estrogénica; el otro metabolito es la Odesmetilangiolensina (O-DMA), el cual es menos estrogénico 7. Solamente una

fracción cercana al 35% de los sujetos humanos pueden convertir daidzeína a equol y la cantidad de equol producida es considerablemente menor que la producida por otras especies como los monos rhesus.

La genisteína, daidzeína y equol han sido detectados en orina, plasma, saliva, fluido mamario y fluido prostático 6. Los lignanos enterolactona y enterodiol han sido detectados en orina, suero, heces, semen y bilis 6, 8.

La actividad selectiva de los FE sobre el metabolismo es dependiente de su concentración, de los niveles de estrógenos endógenos de cada sujeto, del género y del estado menopáusico. Los FE tienen afinidad por los receptores estrogénicos. Existen dos tipos de receptores: α y β . El primero se encuentra principalmente en útero y mama y el segundo se encuentra en cerebro, huesos, vasos sanguíneos y próstata.

La daidzeína y genisteína tienen afinidad tanto para los receptores α como para los β , en contraste con el 17 β estradiol que tiene siete veces más afinidad por el receptor α 9. En ensayos in vitro la genisteína en bajas concentraciones aumenta la proliferación en cultivos de células cancerosas de mama, mientras que en altas concentraciones la disminuye. En cultivos de células mamarias normales, las concentraciones altas y bajas de genisteína tienen efectos sobre la proliferación que son inversos a los observados sobre las células malignas 10.

Las IF aumentan la síntesis de la SHBG (Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales), lo cual limita la cantidad de estrógenos libres, y en teoría por este mecanismo se reduciría el riesgo para Ca de mama.

Sin embargo, no todos los fitoestrógenos aumentan la SHBG; así, el zearalenone, un agente de la clase de las micotoxinas, tiene muy poco o ningún efecto sobre la estimulación de la producción de la SHBG 11.

Se han sugerido numerosas propiedades antiproliferativas para los fitoestrógenos 7. La genisteína inhibe la Tiroxina-proteína Kinasa, la cual está codificada por proto-oncogenes y juega un papel importante en la tumorigénesis. La genisteína también inhibe las DNA-Topoisomerasas I y II y podría preve-

nir las mutaciones celulares por estabilización del DNA. También se ha demostrado que inhiben la activación del factor de transcripción nuclear, potente inhibidor de la angiogénesis.

En estudios in vitro, con células humanas, se ha reportado acción antioxidante de la daidzeína y genisteína, actuando como barredores ("scavengers") del peróxido de hidrógeno y de aniones super-óxidos 7.

Tiene además un efecto sobre la hemostasia, al inhibir la unión del tromboxano A2 a su receptor plaquetario.

Efectos clínicos

Entre los efectos clínicos estudiados están los efectos benéficos para síntomas vasomotores leves, acción sobre la masa ósea, efectos cardiovasculares y lubricación vaginal.

La mayoría de los trabajos de investigación se han realizado con muestras pequeñas y seguimientos a corto plazo, lo cual afecta su validez.

Por otro lado, como no hay una dosis estandarizada, la amplia variabilidad de las dosis utilizadas no permite hacer comparaciones entre los estudios. Esto dificulta establecer conclusiones irrefutables.

Efectos vasomotores y lubricación vaginal

En un trabajo multicéntrico, doble ciego controlado con placebo Drapier y colaboradores 12, utilizando una dosis de IF de 70mg que contenía daidzeína y genisteína, en 75 mujeres con menopausia natural o quirúrgica y al menos con 7 fogajes por día, reportaron disminución de los fogajes en un 38% al primer mes; 51% a los 2 meses y 61% a los 4 meses mientras que el grupo placebo sólo experimentó una reducción del 21%. Al final del estudio el 65.8% de las pacientes que recibían IF habían reducido al menos el 50% de los fogajes comparado con el 34.2% del grupo control ($p < 0.005$).

Kyung K. Han y colaboradores en 80 mujeres entre 45 y 55 años, de manera aleatorizada, con técnica doble ciego y control con placebo, administraron 100 mg/día de IF y reportaron una disminución significativa de los síntomas menopáusicos medidos por el índice de Kuperman ($p < 0.01$) 13.

Seguidas durante doce semanas por Brzezinsky A. y colaboradores, 145 mujeres con síntomas climatéricos recibieron de manera aleatorizada dieta rica en FE en el grupo de tratamiento activo y dieta sin FE en el grupo control.

Encontraron que la puntuación total de la sintomatología menopáusica se redujo en ambos grupos. Se presentaron mejores resultados en el grupo con FE que en el grupo control, pero esta diferencia no fue significativa.

Reportaron diferencia estadísticamente significativa cuan-

do comparaban aisladamente síntomas como fogajes y sequedad vaginal con una $p < 0.004$ y 0.005 respectivamente 14.

Albertazzi y colaboradores evaluaron el efecto de las IF en el número e intensidad de los fogajes en un grupo de 104 mujeres posmenopáusicas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con un seguimiento a doce semanas. Se aleatorizaron así: 51 mujeres recibían 60 gr. de proteína de soya/día que contenían 66 mg de IF y 53 mujeres 69 gr de proteína placebo/día.

El promedio basal de fogajes en 24 horas fue de 11 pacientes/día. Después de doce semanas de tratamiento reportaron una disminución del 25% de fogajes en el grupo placebo y 45% de reducción de fogajes en el grupo con FE, con una $p < 0.0115$.

En un estudio multicéntrico observacional, no aleatorizado, abierto, con seguimiento de cuatro meses, realizado en 190 mujeres menopáusicas a quienes se suministró una cápsula de 17.5 mg de IF cada doce horas, Albert A. y colaboradores evaluaron las siguientes variables: sofocos, trastornos del sueño, ansiedad, ánimo depresivo, sequedad vaginal, pérdida de la libido y dolor óseo. Reportaron que el 82% de las mujeres presentaron disminución de los fogajes en un promedio de 47.8% (equivalente a cuatro episodios de sofocos/d); esta disminución fue estadísticamente significativa con un $p < 0.003$. La debilidad de este trabajo reside en que es una comparación antes-después en un grupo único, sin grupo comparador ni enmascaramiento y en que tuvo una pérdida durante el seguimiento del 20.5% de la muestra, lo cual hace que el trabajo carezca de solidez 16.

Baird D. y colaboradores en una investigación aleatorizada, controlada con placebo, con 91 mujeres en estado posmenopáusico, evaluaron las concentraciones séricas de FSH, LH, SHBG y citología hormonal. El grupo de tratamiento activo recibió 165 mgr de IF por día. No hubo cambios estadísticamente significativos en los niveles hormonales comparados con la línea de base. Se observó un incremento en el índice de maduración vaginal, pero no hubo diferencia significativa con el grupo placebo 17. Sylvie Dodin y colaboradores en un trabajo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con 199 mujeres menopáusicas a quienes les suministraron 40 gr/d de lina 24, utilizando como placebo germen de trigo. Después de un seguimiento a doce meses, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los síntomas vasomotores, concentración de colesterol y densidad ósea DMO 18.

Jacobson J. y colaboradores realizaron un trabajo con 85 pacientes sobrevivientes de cáncer de seno y con síntomas vasomotores, a quienes suministraron Black Cohosh (cimicífuga racemosa) de manera aleatorizada, doble ciego y controlada. El resultado fue que tanto en el grupo placebo como en el tratado hubo disminución de los síntomas vasomotores

pero sin ninguna diferencia estadística 19. Por el contrario, Osmer R. y colaboradores, en un trabajo doble ciego aleatorizado y controlado con placebo, en 304 mujeres en la fase temprana de la menopausia (edad promedio 54 A.) a quienes suministraron 40 mg al día de extracto isopropanólico de Black Kohosh (Remifemin) con seguimiento a tres meses, reportaron una mejoría significativa en el grupo tratado, con $p < 0.00120$. Los comentarios hechos a este estudio por Montemuro nos hacen ver que no tuvo el poder suficiente para medir variables de seguridad; sin embargo, la adherencia al tratamiento fue del 91% y no hubo eventos adversos significativos. Vale la pena anotar que en esta investigación no se mencionan las fuentes de financiación 21.

Efectos cardiovasculares

Hay evidencia que respalda la hipótesis de que el consumo de FE en la dieta contribuye a la baja incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) en poblaciones asiáticas y en individuos vegetarianos.

Hay diversos mecanismos para explicar los efectos cardiovasculares de los FE:

1. El incremento en la excreción de ácidos biliares.
2. Degradación de LDL.
3. Aumento en la remoción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) presentes en el suero, por parte del hepatocito
4. Acción antioxidante y disminución de la agregación plaquetaria.

La genisteína y la daidzeína en menor proporción brindan protección frente a los efectos citotóxicos de las LDL oxidadas. La genisteína inhibe la producción de peróxido de hidrógeno y aumenta la actividad de enzimas antioxidantes como la catalasa y la peroxidasa-disputasa. 22 La genisteína es capaz de bloquear la expresión de las moléculas de adhesión intercelular y vascular (ICAM-1 y VCAM-1) en las células endoteliales. Las IF también parecen inhibir la agregación plaquetaria a través de la inhibición de la entrada de serotonina a la plaqueta. Además la genisteína reduce la sensibilidad plaquetaria a su activación y agregación, así como su activación en presencia de vasoconstrictores 23-25.

Evidencia Clínica de los Efectos cardiovasculares

A partir de algunos hallazgos en primates, como los encontrados en monos Rhesus en los cuales el suplemento con proteína de soya produjo un efecto hipocolesterolemico tan-

to en machos como en hembras, con disminución del 30 al 40% de las concentraciones séricas de colesterol total (CT), del LDL y del VLDL, comparadas con los controles, se pensó que podría presentarse una respuesta similar en el humano 26. Otro estudio ha investigado los efectos de la proteína de soya en dos grupos de macacos cynomolgus machos a los cuales se les suministró de manera aleatorizada una dieta aterogénica sin FE y al otro grupo una dieta de soya intacta (con FE).

Encontraron que el grupo con soya completa tenía CT, LDL y VLDL disminuidos y HDL alto. Igualmente la extensión de la aterosclerosis de la arteria coronaria fue insignificante; la respuesta dilatadora en las arterias coronarias ateroscleróticas fue mayor en los monos alimentados con la soya intacta comparados con los alimentados con dieta sin FE en quienes la placa ateromatosa fue detectada 27.

Se debe tener en cuenta que los trabajos muestran que los monos tienen una mejor capacidad para convertir la daidzeína a equol que los humanos y por lo tanto es de esperar que las respuestas no sean totalmente extrapolables a los humanos. Susan M. Potter y colaboradores en un trabajo aleatorizado con 66 mujeres (edad promedio 61.2 A) seguidas durante 24 semanas establecieron tres grupos de tratamiento: uno con alimentos fortificados con soya que contenían 55.6 gr de IF/d; un segundo grupo con 90 gr de IF/d y un tercer grupo con 40 gr de proteína obtenida de caseína.

Observó que había una reducción del 6% del colesterol total y del 7% del colesterol no-HDL ($p < 0.05$) en los grupos que recibieron IF. Llama la atención que las mujeres que consumieron 55.6 gr al día presentaron un mayor impacto que las que consumieron 90 gr; pero la diferencia entre estos dos grupos no fue estadísticamente significativa 28.

Nestel P. y colaboradores reportan en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con 26 mujeres posmenopáusicas seguidas durante diez semanas. Se les suministraron 40 y 80 mg por día de isoflavona, conteniendo daidzeína, genisteína, formononetina y biochanin. Se les midió la distensibilidad arterial sistémica por ultrasonido doppler vascular periférico; también les midieron el LDL y HDL, y se encontró que con ambas dosis había una tendencia a la disminución del primero y aumento del segundo pero sin significancia estadística.

El incremento de la distensibilidad arterial sistémica comparada con la línea de base fue en general estadísticamente significativo tanto con 40 como con 80 mg. de IF ($p = 0.032$ y $p = 0.021$ respectivamente). En este trabajo se retiraron nueve mujeres (34%) por síntomas menopáusicos que requirieron TRH convencional 29. Posteriormente de nuevo Nestel P. y colaboradores en un trabajo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con 21 mujeres (6 perimenopáusicas, 1 premenopáusica, 14 posmenopáusicas) a quienes administraron 80 mg/día de IF.

Después de 10 semanas de terapia fue medida la distensibilidad arterial sistémica en los dos grupos y se encontró una mejoría del 26% en el grupo de tratamiento activo ($p < 0.001$). No hubo cambios en el LDL al comparar con la línea de base³⁰.

Siyan Zhan y Suzanne Ho en un meta-análisis reciente en el cual escogieron 23 trabajos bien controlados publicados entre 1995 y 2000 que analizaran la influencia de covariables en el cambio neto de los lípidos, reportaron que la proteína de soya con IF intacta estuvo asociada con unas disminuciones significativas en el CT de un 3.77%, en las LDL de 5.25% y en los triglicéridos del 7.27%. Hubo además un incremento significativo de 3.03% en el HDL.

La reducción total del colesterol total y LDL fue mayor en hombres que en mujeres. La concentración inicial de colesterol total tuvo un efecto importante sobre los cambios en el colesterol total y HDL especialmente en pacientes con hipercolesterolemia.

Los estudios con cantidades de IF mayores de 80 mg/día mostraron mejor efecto sobre el perfil lipídico. Se observó que el efecto sobre el colesterol total y LDL ocurrió después de un corto tiempo de intervención, mientras que los efectos en HDL solo se observaron en estudios de más de doce semanas de duración. Mientras que las tabletas que contenían extractos de isoflavona de soya no tuvieron un efecto significativo sobre la reducción del colesterol total³¹.

Por el contrario, en un análisis crítico de la literatura disponible hasta el momento, Dewell y colaboradores evaluaron el efecto de la proteína de soya y las isoflavonas sobre las concentraciones de colesterol y concluyeron que los trabajos con buena evidencia científica no son tantos como es generalmente percibido y muestran, además, discrepancias en los efectos hipocolesterolémicos detectados. Debido a la variabilidad y escasa magnitud de los efectos hipolipemiantes observados, quedan grandes interrogantes acerca del verdadero impacto clínico que pudieran tener³².

Efectos en masa ósea

Los fitoestrógenos interactúan con los receptores β -estrogénicos del tejido óseo, favoreciendo el mantenimiento de la masa ósea a través de la inhibición de la actividad osteoclástica y, por lo tanto, de la acción antiresortiva³³. Además actúan en la regulación de la actividad osteoclástica los factores de crecimiento como las citoquinas y varias de éstas son vías mediadas por tirosinaquinasa, la cual puede ser influenciada por genisteína.

Evidencias clínicas de acción en masa ósea

Potter y colaboradores en su investigación aleatorizada

y seguimiento a seis meses, con 66 mujeres de 61.2 años de edad promedio, suministraron tres dietas diferentes. Un grupo con una dieta de 90 gr de proteína de soya conteniendo isoflavona, un segundo grupo con 56 gr de proteína de soya conteniendo isoflavona; un tercer grupo control con 40 gr de proteína obtenida de caseína y leche seca. La investigación mostró que en el primer grupo hubo un incremento significativo de la masa ósea lumbar; no así en el segundo y tercer grupo, en los cuales la DMO (Densidad Mineral Ósea) disminuyó. Por otra parte, el trabajo mostró que a los seis meses no hubo aumento de la DMO en ningún otro sitio del esqueleto, ni en cadera²⁸.

Gambacciani y colaboradores en un estudio prospectivo aleatorizado sin placebo y de seguimiento a dos años, a 80 mujeres entre los 40 y los 49 años quienes ingresaron con DMO normal, las dividieron en cuatro grupos terapéuticos así: un primer grupo recibió 500 mg de calcio /día. Un segundo grupo, 600 mg/día de isoflavona sintética (Ipriflavona) + calcio. Otro grupo recibió EEC 0.3 mg/día + calcio y el cuarto grupo recibió Ipriflavona 400mg + EEC 0.3 +calcio.

Los resultados mostraron pérdida de la masa ósea comparados con la línea de base, en el grupo con solo calcio y en el grupo de estrógenos + calcio de una forma significativa ($p < 0.001$). El grupo con Ipriflavona 600mg + calcio presentó un aumento de 1.2% en la DMO (con una $p < 0.05$) a los 24 meses. El grupo de Ipriflavona + EEC 0.3 incrementó en 1.2% la DMO ($p < 0.05$). No hubo comparación estadística de los distintos grupos entre sí; además se perdió el 35% de las pacientes, lo cual disminuye el poder estadístico de la muestra³⁴.

Alosyo y colaboradores, en un estudio aleatorizado con seguimiento a doce meses que involucró 105 mujeres saludables caucásicas, en estado posmenopáusico temprano. Se les tomó DMO de columna L2-L4 basal y control a los doce meses. La muestra se dividió en varios grupos. Un primer grupo al cual se le administró 500mg calcio/día, un segundo grupo 17 β estradiol transdérmico de 25mcg/día+ 5mg de medroxiprogesterona (MPA) por doce días. Un tercer grupo con ipriflavona 600 mg/día; un cuarto grupo con 50 mcg/día de 17 Beta estradiol transdérmico + 5 mg de MPA por doce días. La DMO declinó en el primer grupo en un 3.41%, en el segundo grupo declinó 0.55% y en el tercero y cuarto un 0.22%. Comparando el grupo de solo calcio, la pérdida de DMO fue significativamente mayor que en los otros grupos; pero comparado con la línea de base, los cambios en la DMO no fueron estadísticamente significativos en ningún grupo³⁵.

En un trabajo aleatorizado, controlado con placebo y seguimiento a 24 meses, con 56 mujeres caucásicas, máximo con cinco años de menopausia, quienes tenían dos factores de riesgo para osteoporosis, y en quienes la DMO de columna L2-L4 era por lo menos una desviación estándar por debajo de lo normal, fueron aleatorizadas así: Ipriflavona 600 mg + 1000 mg de calcio y el otro grupo con placebo + 1000 mg de

calcio. Gennari y colaboradores reportaron que la DMO declinó en ambos grupos cuando se compararon con la línea de base así: el grupo con Ipriflavona experimentó una reducción de 1.2% comparada con la basal (no significativa). El grupo placebo declinó 3.8% ($p=0.001$). Al comparar los dos grupos la diferencia es estadísticamente significativa ($p=0.045$) 36.

Dodin y colaboradores demostraron que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la DMO de columna en mujeres menopáusicas a quienes se les administró por un año 40 gr de linaza (flaxseed) comparado con placebo (germen de trigo) en un trabajo aleatorizado y doble ciego 18. Atkinson y colaboradores en un estudio con 205 mujeres entre 49 y 65 años suministró de manera aleatorizada, doble ciego controlado con placebo, las siguientes isoflavonas: 26 mg de biochanina, 16 mg de formononetina, 1 mg de genisteína y 0.5mg de daidzeína y las siguieron por un año. Les evaluaron contenido mineral óseo, DMO en columna y cadera y a 100 de ellas les midieron marcadores de resorción y de formación ósea. No hubo diferencias significativas en la DMO ni en el contenido mineral óseo de cadera. No hubo diferencias significativas en los marcadores de resorción ósea. Hubo un incremento significativo en los marcadores de formación ósea, la fosfatasa alcalina específica del hueso y los Npropéptidos del colágeno tipo I. En ambos grupos, el tratado y el placebo, hubo pérdida de densidad mineral ósea en columna lumbar, pero esta fue significativamente menor en el grupo tratado 37.

Frankenfeld y colaboradores estudiaron la relación entre la DMO en mujeres posmenopáusicas y los fenotipos metabolizadores de isoflavonas en orina, en 92 mujeres posmenopáusicas de 50-75 años de edad, teniendo en cuenta que las isoflavonas son metabolizadas por bacterias a los productos equol y O-DMA (o-desmetilangiolsina). Encontraron que la DMO total y de la cabeza del fémur entre las productoras de ODMA era 6% mayor que la densidad mineral ósea entre las no productoras de O-DMA ($P<0.05$). Mientras que la DMO total y de un sitio específico, no fue diferente entre las productoras de equol y las no productoras; entre las no productoras de equol los niveles de estrona y estradiol estaban asociados positivamente con la DMO. Estos resultados proveen evidencia de que la composición bacteriana intestinal puede influenciar la DMO en la mujer posmenopáusica, lo cual sugiere que se deben realizar estudios para caracterizar los perfiles bacterianos intestinales 38.

Fitoestrógenos y Cáncer

Se ha observado por estudios epidemiológicos, que la incidencia de cáncer de mama es mayor en los países occidentales que en los orientales, discutiéndose además de los factores genéticos, los factores ambientales, que incluyen el tipo de alimentación, observándose una gran diferencia entre los occidentales con alta ingesta de carnes y grasa, mientras que el alto consumo de soya es característico en los países orientales 39.

A los fitoestrógenos se les ha atribuido un potencial anticarcinogénico por sus acciones antiproliferativas y antioxidantes ya mencionadas y por su capacidad para incrementar la concentración plasmática de la SHBG en mujeres posmenopáusicas; lo cual permitiría una menor circulación de estrógenos disponibles, por ende menor acción estrogénica sobre mama 40, 41. Sin embargo, parece ser que estos efectos dependen de los niveles de estrógenos endógenos.

En estudios epidemiológicos se ha observado la utilidad de la ingesta temprana de soya iniciando en la etapa prepuberal, pudiendo facilitar la diferenciación de las células mamarias ante el impacto de los agentes carcinogénicos.

Wu y colaboradores compararon los hábitos alimenticios de 501 mujeres asiáticas, que viven en EUA con cáncer de mama, con 594 mujeres sanas reclutadas con el mismo criterio. Los autores demostraron que las mujeres cuya ingesta de soya había sido particularmente alta durante la adolescencia y la adultez, mostraban un 47% menos de riesgo relativo de cáncer de mama ($OR=0.53$, 95% IC= 0.51-1.10) que las mujeres que habían reducido su ingesta de soya durante la edad adulta 42.

Los fitoestrógenos tienen un potencial anticarcinogénico, pero tienen también propiedades estrogénicas. Peters PH, en un meta-análisis que incluyó 18 estudios al momento de la revisión encontró trece estudios que han hecho una evaluación directa entre la ingesta de productos de soya y el riesgo de cáncer de mama. Los resultados mostraron efectos protectores en mujeres que consumieron fitoestrógenos en la dieta desde la adolescencia o a muy altas dosis. Solo cuatro de estos trece estudios son prospectivos y ninguno de ellos encontró significancia estadística en la reducción de cáncer de mama. Hay cuatro estudios que evaluaron la excreción de isoflavona urinaria, en relación con el cáncer de mama; tres de estos son estudios de casos y controles donde la excreción fue medida después de que ocurriera el cáncer de mama y esto causó limitaciones serias en la interpretación de los resultados. El único estudio prospectivo de medición urinaria de isoflavona, antes de que ocurriera el Ca de mama, fue hecho en una población de mujeres holandesas posmenopáusicas y mostró una reducción del riesgo de cáncer de mama no significativa en pacientes con niveles altos de excreción.

En tres estudios que midieron la enterolactona como producto en la dieta (lignano), dos estudios de casos y controles reportó un efecto preventivo sobre el riesgo de cáncer de mama; pero el único estudio prospectivo no 43.

Silvia dos Santos y colaboradores en un trabajo de casos y controles con 240 mujeres asiáticas con cáncer de mama que vivían en Inglaterra y 477 controles a quienes les evaluaron la dieta a través de un cuestionario validado previamente, después de realizar todos los ajustes para riesgos de cáncer de mama presentaron hallazgos consistentes con la posibilidad de que la alta ingesta de fitoestrógenos habitualmente en la dieta podían proteger contra el cáncer de mama, sugi-

riendo los autores que se requiere mayor investigación para confirmar estos hallazgos⁴⁴.

También existe evidencia experimental para un efecto inhibitorio, de la soya y el centeno sobre cáncer de próstata y del centeno o aislados de lignanos sobre el cáncer de colon. No ha sido establecido si estos efectos protectores observados son causados por la presencia de dietas con fitoestrógenos o si únicamente son indicadores de una dieta saludable en general ⁴⁵.

Estudios previos han sugerido que el uso de TH (terapia hormonal) y el consumo de soya están asociados con un riesgo reducido de cáncer de pulmón. Schabath MB y colaboradores en un estudio de casos y controles con 1.674 pacientes con cáncer de pulmón (46.3% mujeres) y promedio de edad 61.5 años y 1.735 controles, quienes recibieron una dieta alta de fitoestrógenos, observaron una reducción en el riesgo de cáncer de pulmón, mayor en aquellas con mayor ingesta de fitoestrógenos con un RR multivariable que fue de 0.66 (IC 95%, 0.46-0.96).

Como sus autores lo indican, algunos cánceres de pulmón tienen receptores hormonales. Es también posible que los compuestos estrogénicos modulen la respuesta inmune del tumor ⁴⁶⁻⁴⁷.

Hay pocos estudios con seguimiento a largo plazo que evalúen la acción de los fitoestrógenos sobre el endometrio. Unfer V. y colaboradores en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 375 mujeres posmenopáusicas, administraron 150 mg/día de isoflavona por cinco años a un grupo y al otro un placebo. Se hizo control con biopsia de endometrio encontrándose que hubo un incremento significativo en hiperplasia endometrial en mujeres con fitoestrógenos (3.37%), comparadas con el placebo (0%) a largo plazo de manera significativa ⁴⁸.

Caserta y colaboradores en un estudio abierto con seguimiento a 24 meses, controlado con placebo, encontraron un 3.4% de proliferación endometrial, sin casos de hiperplasia ⁴⁹. Esto sugiere que a largo plazo hay un impacto de los fitoestrógenos en la histología del endometrio.

Conclusiones

Los fitoestrógenos tienen en común ejercer efectos de tipo estrogénico. Según el fitoestrógeno y la dosis utilizada, se producen propiedades estrogénicas, antiestrogénicas o moduladoras de tipo SERMS sin que se pueda establecer un paralelo estricto entre estrógenos y fitoestrógenos.

Todas las personas no tienen la misma respuesta a los fitoestrógenos ya que existe un polimorfismo del complejo enzimático humano y una variabilidad de la composición de la flora gastrointestinal.

Aunque existen varios estudios científicos tanto clínicos como epidemiológicos publicados hasta ahora, su metodología o el conjunto de sus resultados no permiten hasta hoy establecer, para el total de las mujeres menopáusicas, un efecto de los fitoestrógenos sobre las oleadas de calor. Los extractos no estandarizados de isoflavonas no son superiores al placebo para control de fogajes.

Las isoflavonas estandarizadas derivadas del red clover (trébol rojo) tampoco son superiores al placebo. Las isoflavonas estandarizadas con mejor soporte clínico son la daidzeína y la genisteína para el manejo de fogajes leves. Las isoflavonas estandarizadas no son reemplazo de la TH (terapia hormonal).

Los hallazgos son contradictorios respecto a efectos en la masa ósea y perfil lipídico. El efecto de las isoflavonas y la proteína de soya en la disminución de la enfermedad cardiovascular no está documentado. Recientemente The American Heart Association declaró su posición después de realizar una revisión de los trabajos aleatorizados, con respecto al papel de la proteína de soya y la salud cardiovascular concluyendo entre 22 estudios de proteína de soya con isoflavona que se redujo muy poco el LDL (promedio 3%), sin efectos en HDL, triglicéridos, lipoproteína (a) ni en la presión sanguínea. En 19 estudios con isoflavona de soya el efecto promedio sobre la LDL y otros factores de riesgo lipídico fue nulo ⁵⁰.

No hay estudios de los efectos de los fitoestrógenos sobre la mortalidad o eventos cardiovasculares, ya que los trabajos están hechos con referencia a marcadores de riesgo y al respecto la mayor evidencia es para isoflavonas y no para lignanos.

También faltan trabajos de que sucede con los alimentos enriquecidos con soya que han sido tratados con alcohol para su lavado ya que se puede remover o interaccionar la isoflavona de la soya. Respecto a la masa ósea las isoflavonas pueden ser benéficas para disminuir el ritmo de pérdida de masa ósea, más que para lograr un incremento de la masa ósea y este efecto es más demostrable en posmenopáusicas que en premenopáusicas.

Pocos estudios prospectivos y a largo plazo han sido hechos para evaluar los efectos de los fitoestrógenos sobre el riesgo de cáncer de mama. Ninguno de estos encontró efecto protector; sin embargo, estos estudios prospectivos no enfocaron la edad a la cual se consumieron, lo cual parece importante teniendo en cuenta los hallazgos de estudios dietarios hechos hasta el momento.

Nuevas líneas de investigación con isoflavonas de soya estandarizadas deben llevarse a cabo para una adecuada evaluación del cáncer, las cuales deben ser líneas de estudio a largo plazo. Es posible que la adición a la dieta de productos de soya que contengan isoflavona sea una alternativa terapéutica

para el mejoramiento de la salud en las mujeres posmenopáusicas, por su alto contenido de grasas poli-insaturadas, fibras, vitaminas y minerales y bajo contenido de grasa saturada.

Referencias

1. Umland EM, Cauffield J, Kirk J. Phytoestrogens as therapeutic alternatives to traditional hormone replacement in postmenopausal women. *Pharmacotherapy*. 2000; 20(8): 981-990.
2. Haya J, Camill C, Pérez T. Fitoestrógenos: conocimientos básicos y utilidad clínica. *Toko Gin Pract*. 2002; 61(6): 337-363.
3. Kurzer Ms, Xu X. Dietary Phytoestrogens. *Ann Rev Nutr*. 1997; 17: 353-381.
4. Magaril C. Fitoestrógenos: estado actual de sus beneficios. *Revista Colombiana de Menopausia*. 2004; 10: 115-126.
5. Rueda C, Palacios S. Fitoestrógenos: estado actual. *Revista Colombiana de Menopausia*. 2003; 9: 23-30.
6. Knight DC, Eden JA. Phytoestrogens –a short review. *Maturitas* 1995; 22: 167-175.
7. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 897-904.
8. Hutchins AM, Lampe JW, Martini MC, Campbell DR, Slavin JL. Vegetables, fruits, and legumes: effect on urinary isoflavonoid phytoestrogen and lignan excretion. *J Am Dietetic Assoc* 1995; 95: 769-774.
9. Verdeal K, Brown RR, Richardson T, Ryan DS. Affinity of phytoestrogens for estradiolbinding proteins and effect of coumestrol on growth of 7,12-dimethylbenz (alpha) anthracene-induced rat mammary tumors. *J Natl Cancer Inst* 1980; 64: 285-290.
10. Zaa DT, Duwe G. Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavinoids in human breast cancer cells in vitro. *Nutr Cancer* 1997; 27: 31-40.
11. Clarke R, Hilakivi-Clarke L, Cho E, et al. Estrogens, phytoestrogens, and breast cancer. In: American Institute for Cancer Research, ed. *Dietary phytochemicals in cancer prevention and treatment*. New York: Plenum Press, 1996; 63-85.
12. Drapier Faure E, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extracto on hot flushes: a multicentric, double blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2002; 9(5).
13. Han K, Soares J, Haidar M, Rodríguez G, et al. *Obstet and Gynecol* 2002; 99(3): 389- 394.
14. Brezinsky A, Aldecreutz H, Shaoul R, Rösler A, Shmueli A. et al. Short-term effects of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. *American Menopause Society* 1997; 4(2).
15. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, et al. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 6-11.
16. Albert A, Altubre C, Baró F, Cabero A y col. Assessment of the efficiency and safety of soya-extracted phytoestrogens in the treatment of climacteric symptoms. Results of a multicenter, open, prospective pilot study. *Toko-Gin Practice* 2001; 60(5): 257-264.
17. Baird DD, Umbach DM, Lansdell L, et al. Dietary intervention study to assess estrogenicity of dietary soy among postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1685-1690.
18. Dodin S, Lemay A, Jacques H, Leégaré F, Forest JC, Mässe B. The effects of flaxseed dietary supplement on lipid profile, bone mineral density and symptoms in menopausal women: a randomized, double-blind, wheat germ placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(3): 1390-1397.
19. Jacobson J, Troxel A, Evans J et al. Randomized trial of black kohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 2739-2745.
20. Osmer R, Friede M, Schnitker J y col. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1074-1083.
21. Montemuro Suzanne. El Black Kohosh alivia los síntomas menopáusicos en las mujeres posmenopáusicas tempranas. *Revista Colombiana de Menopausia* 2005; 11: 250-251.
22. Steinberg FM, Gutrie NG, Villablanca AC et al. Soy protein with isoflavones has favorable effects on endothelial function, wich are independent of lipid and antioxidant effects in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78: 123-130.
23. Nandur R, Kumar K, Villablanca A. *Cardiovascular Actions of Selective Estrogens Receptor Modulators and*

- Phytoestrogens. *Prev Cardiol.* 2004; 7(2): 73-79.
24. Williams JK, Clarkson TB. Dietary soy isoflavones inhibit in-vivo constrictor responses of coronary arteries to collagen-induced platelet activation. *Coron Artery Dis.* 1998; 9: 759-764.
25. Anthony MS. Soy and cardiovascular disease: cholesterol lowering and beyond. *J Nutr.* 2000; 130: 662S-663S.
26. Rafii F, Hotchkiss C, Heinze T. Metabolism of faidzein by intestinal bacteria from rhesus monkeys. *Comp* 2004; 54(2): 115-119.
27. Honore EK, Williams JK, Anthony MS. Soy isoflavones enhanced coronary vascular reactivity in atherosclerotic female macaques. *Fertil Steril* 1997; 87: 148-154.
28. Potter M, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J. Clin Nutr* 1998; 68: 1375S-1379S.
29. Nestel PJ, Pomeroy S, Kay S et al. Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 895-898.
30. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T et al. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arterioscler Thromb asc Biol* 1997; 17: 3392-3398.
31. Zhan S, Ho S. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 397-408
32. Dewell A, Hollenbeck Piper, Hollenbeck C. A critical evaluation of the role of soy protein and Isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 91: 772-780.
33. Agnusdei D, Adami S, Cervetti R. Effects of ipriflavone on bone mass and calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Bone Miner*, 1992; 19: S43-S48.
34. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Piaggese L, Genazzani AR. Effects of combined low dose of the isoflavone derivative ipriflavone and estrogen replacement on bone mineral

MENOPAUSIA AL DÍA

Posición de la NAMS: asegurar adecuada ingesta de calcio y vitamina D en las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas

The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2006; 13: 862-877. THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY.

Nivel de Evidencia: III

Para actualizar el consenso de opinión publicada por la North American Menopause Society (NAMS) del 2001 sobre el papel del calcio en las mujeres perimenopáusicas, la NAMS ha publicado ahora una revisión en el 2007. La NAMS siguió los principios generales establecidos para las guías, basada en la evidencia para crear este documento. Un panel de clínicos e investigadores compuesto de expertos en el campo del calcio y la salud de la mujer se encargó de revisar el previo consenso de opinión y los datos publicados desde entonces, reunió los soportes de la posición e hizo recomendaciones.

La declaración de la Posición dice que una ingesta adecuada de calcio (en presencia de adecuado nivel de vitamina D) ha demostrado reducir la pérdida ósea en las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas y reduce las fracturas en mujeres posmenopáusicas mayores de 60 años con baja ingesta de calcio. El calcio adecuado es un componente clave de cualquier régimen terapéutico protector de hueso.

El artículo va a establecer también que el calcio ha sido asociado con efectos benéficos en desórdenes no esqueléticos, principalmente hipertensión, cáncer colorectal, obesidad y nefrolitiasis, aunque la extensión de esos efectos no ha sido totalmente dilucidadas. Los requerimientos de calcio aumentan en la menopausia. La meta de la ingesta de calcio para la mayoría de las mujeres posmenopáusicas es de 1200 mg/día.

Un adecuado estado de la vitamina D, definida como 30 mg/mL o más de 25 hidroxivitamina D sérica (usualmente alcanzada con una dosis de al menos 400 a 600 UI) se requiere para alcanzar los beneficios nutricionales del calcio.

La mejor fuente de calcio está en los alimentos, la mejor de todas es los derivados de la leche. Los suplementos de calcio de alta calidad divididos en dosis, son alternativas en mujeres incapaces de consumir suficiente calcio en la dieta. No hay casos reportados de intoxicación con calcio de fuentes alimentarias, y los casos asociados con suplementos son raros (una ingesta de altas dosis a niveles de 2.150 mg/día ha resultado en un aumento de 17% en cálculos renales fue mostrado en un reciente estudio, pero no en otros).

Debido a que no existen test seguros para determinar la deficiencia de calcio, los clínicos se deben enfocar en alentar a las mujeres a consumir calcio suficiente para llenar los re-

querimientos recomendados.

En conclusión, la NAMS dice que el papel definitivo del calcio en la perimenopausia y posmenopausia es la salud ósea, pero como la mayoría de los nutrientes, el calcio tiene efectos benéficos en muchos sistemas del cuerpo. Basados en la evidencia disponible, hay un fuerte apoyo de la importancia de asegurar una adecuada ingesta de calcio en todas las mujeres, particularmente en aquellas en la perimenopausia y posmenopausia.

El desarrollo de la posición de la NAMS fue apoyado por una donación irrestricta de GlaxoSmithKline Consumer Healthcare.

Comentario. La NAMS recientemente publicó una actualización de la posición sobre la adecuada ingesta de calcio y vitamina D en las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. La importancia de estos nutrientes ha continuado yendo más allá de los efectos sobre el esqueleto. El calcio ha mostrado tener efectos en la disminución de riesgo de ciertos cánceres, y puede tener efectos benéficos sobre la presión sanguínea y la obesidad.

La vitamina D es esencial para la adecuada ingesta de calcio con absorción solo del 10% al 15% de este elemento en casos de deficiencia de dicha vitamina.

Datos recientes sobre la fisiología de la vitamina D relativa a la absorción del calcio también han sido revisados.

La declaración de la posición revisó la evidencia de la importancia de esos nutrientes y dio guías para la ingesta óptima, una revisión de suplementos disponibles y la evidencia actual de su uso.

Hay importantes temas de salud para las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. La posición de la NAMS provee una excelente guía para los clínicos.

Michelle P. Warren, MD Professor of Medicine and Ob/Gyn Medical Director, Center for Menopause, Hormone Disorders, and Women's Health Wyeth-Ayerst Professor of Women's Health Columbia University New York, NY Chair, 2006-2007 NAMS Professional Education Committee.

MENOPAUSIA AL DIA

La sociedad de endocrino recomienda contra el uso indiscriminado de testosterona en las mujeres

Androgen therapy in women: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3697-3710. WIERMAN ME, BASSON R, DAVIS SR, ET AL.

Nivel de Evidencia: III

La sociedad de endocrino organizó un grupo de trabajo para que sacara unas guías para el uso terapéutico de andrógenos en las mujeres. El panel recomienda en contra de hacer el diagnóstico de deficiencia de andrógenos en las mujeres en este momento por la falta de un síndrome bien definido, datos inadecuados de niveles de testosterona en las mujeres a través de su vida y falta de estudios a largo plazo dando evidencia y seguridad.

Las guías prácticas establecen que se necesitan datos para 1) definir condiciones que cuando no se traten con andrógenos tengan efectos adversos de salud en las mujeres, 2) definir parámetros clínicos y de laboratorio para distinguir las mujeres con esta condición, y 3) medir la eficacia y seguridad a largo plazo de los resultados que son importantes para las mujeres en tales condiciones.

El desarrollo de ensayos sensibles y específicos para medir testosterona en mujeres también se necesita.

Las guías ofrecen vías de investigación para conseguir datos que apunten el papel biológico, psicológico y fisiológico de los andrógenos en las mujeres. La investigación en sistemas de modelos humanos se podría usar para definir el síndrome y estudiar los riesgos y beneficios de la terapia de andrógenos. Estos modelos incluyen menopausia quirúrgica, hipopituitarismo, anorexia nervosa, insuficiencia renal primaria, modelos de ablación-reemplazo en mujeres usando GnRH análogos, síndrome de insensibilidad a los andrógenos, y pacientes con bajo peso y HIV.

Se advierte que se han hecho también estudios en modelos animales. Además, las guías recomiendan investigación en el papel de producción local de andrógenos, acción y metabolismo en los tejidos. Blancos fisiológicos de la acción de los andrógenos incluye disfunción sexual, estado cognitivo, estado anímico, hueso, función cardiovascular, composición corporal y fuerza y función muscular. Recomendaciones para los objetivos para la investigación de la medición de la seguridad y riesgo incluyen endometrio, mamas, función cardiovascular y metabólica, y efectos colaterales en la piel y la voz.

Las guías advierten saber que aunque todavía falta evidencia de alta calidad para hacer el diagnóstico y tratamiento de

la deficiencia de andrógenos en las mujeres, es una importante área de investigación clínica y de interés científico. Aquí el panel delinea recomendaciones para investigación que permitan futuras recomendaciones en el diagnóstico y el tratamiento. El grupo de trabajo se compuso de un jefe seleccionado por el subcomité de las Guías, seis expertos, un metodólogo y un relator. No recibieron fondos corporativos.

Comentario. No encuentro utilidad clínica de las Guías Prácticas Clínicas sobre la terapia androgénica en las mujeres de la Sociedad de Endocrinología. Desde el punto de vista de la investigación necesita mediciones, es un documento útil que reúne una sumatoria de investigación en andrógenos y delinea las áreas que necesitan futura exploración.

Recomendar en contra del uso rutinario de terapia de andrógenos en mujeres sanas es una recomendación sonora. Sin embargo, la recomendación en contra del uso de cualquier terapia androgénica por falta de un bien definido síndrome y la necesidad de más datos normativos sobre los niveles de andrógenos, es muy paternalista y muy conservador para los clínicos en busca de guías prácticas en un tema controversial.

A pesar de aceptar que hay evidencia de la eficacia y de que la testosterona en mujeres con menopausia quirúrgica con disfunción sexual tienen suficientes estrógenos, la Sociedad de Endocrinología dice: "debido a que la mujer iniciando la terapia (de andrógenos) puede querer permanecer activa sexualmente en forma indefinida, la falta de datos de seguridad a largo plazo de la testosterona y las reservas acerca de la terapia estrogénica a largo plazo impide las recomendaciones".

La existencia de una necesidad urgente de investigación posterior y las lagunas en el conocimiento no son suficientes razones para las recomendaciones amplias en contra del uso de cualquier terapia androgénica por las mujeres por no tener todos los datos que quisiéramos.

Mientras necesitamos más investigación, incluyendo la producción de andrógenos locales y a nivel celular, las condiciones clínicas que el autor delinea para estudiar los riesgos y beneficios de la terapia androgénica son las condiciones más obvias para quienes la deficiencia androgénica o la insuficiencia sean sospechosas de jugar un papel.

Las guías de consenso de Princeton sobre el diagnóstico de la deficiencia femenina de andrógenos contienen algoritmos clínicos útiles. Los clínicos están enfrentados con cómo manejar el uso del potencial de testosterona de venta libre en mujeres con menopausia quirúrgica, como también en las mujeres con menopausia natural, desórdenes de deseo sexual hipoactivo, disminución del orgasmo, y constelación de síntomas tales como fatiga, debilidad muscular, y pérdida ósea asociada con un estado de niveles de andrógenos menos que óptimos.

Un documento comprensivo para los clínicos que claramente siguen recomendaciones basados en estado actual del conocimiento es la declaración de posición de la terapia con testosterona de la NAMS2.

Es ciertamente importante tener cuidado contra el uso de terapia androgénica rutinaria y los compuestos farmacéuticos no regulados que prometen no habrá riesgos y claman por su sustancial eficacia como también contra el uso no monitoreado de sustancias androgénicas de venta libre en mujeres sanas y en mujeres médicamente comprometidas.

Sin embargo, abandonar simplemente cualquier opción dada de potencial tratamiento dado en el momento podría exponer a nuestros pacientes a un daño mayor al forzarlos a buscar un tratamiento no ortodoxo ni monitorizado. Holly L. Thacker, MD, FACP Director, Women's Health Center The Cleveland Clinic Foundation Cleveland, OH NAMS Menopause Practitioner

Referencias

1. 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.
2. The North American Menopause Society. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2005; 12: 497-511.

MENOPAUSIA AL DIA

Poco beneficio después del reemplazo con DHEA y testosterona por dos años en hombres y mujeres mayores

DHEA in elderly women and DHEA or testosterone

in elderly men. N Engl J Med 2006; 355: 1647-1659. NAIR KS, RIZZA RA, O'BRIEN P, ET AL.

DHEA o testosterona no tuvo efectos en la capacidad física ni en los componentes mentales de calidad de vida. El reemplazo con testosterona produjo un pequeño pero significativo aumento en la masa grasa libre pero no en la fuerza muscular. Las mujeres que recibieron DHEA tenían un pequeño pero significativo aumento de la DMO del radio distal, y los hombres en ambos grupos de tratamiento tuvieron un aumento en la DMO del cuello femoral, pero otras terapias establecidas para osteoporosis resultaron en un aumento mayor de la DMO.

Los hombres en los grupos de DHEA, testosterona y placebo tuvieron cambios similares en los niveles de PSA y tamaño de la próstata. Los resultados de este estudio arguyen en contra del uso de DHEA y testosterona en dosis bajas como una terapia antienvjecimiento.

La escala es a menudo dividida en dos componentes (mental y físico). La escala no es una escala validada para estado de ánimo, para medir ansiedad o depresión. No aparece medida de la función.

Nivel de Evidencia: I

Hay poco efecto benéfico en la restauración de los niveles de DHEA y testosterona a niveles encontrados en jóvenes sanos, encontró este estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo. Reemplazo total con DHEA o reemplazo de testosterona con dosis bajas no tiene efecto relevante sobre la actividad física, la sensibilidad a la insulina y la calidad de vida en mujeres y hombres viejos.

El estudio comprometió 87 hombres viejos con bajos niveles de DHEA y testosterona y 57 mujeres viejas con bajos niveles de DHEA para ver si el reemplazo de estas hormonas durante dos años tendría efectos benéficos en cambios relacionados con la edad. Los resultados primarios medidos fueron la actividad física, composición corporal, densidad mineral ósea, niveles de insulina y glucosa plasmática y apreciación personal de componentes físicos y mentales de calidad de vida.

Comentario. Hormonas como la DHEA y la testosterona se sabe que disminuyen con la edad. El reemplazo de estas hormonas ha sido recomendado por algunos en orden de promover la salud y la demora de las inhabilidades relaciona-

das con el envejecimiento. La calidad de vida fue medida con el Health Status Questionnaire, el cual agrega tres preguntas al Short General Form Health Survey (SF-36).

Como resultados del estudio hecho cuidadosamente se encontraron pocas diferencias de escasa significancia en los resultados estudiados, excepto un aumento de la DMO. Es importante notar que la SF-36 se desarrolló como una medida de salud relacionada con calidad de vida, específicamente para gente con dificultad funcional debido a discapacidades físicas.

El estudio también pensó determinar si el reemplazo hormonal tenía efectos adversos sobre la próstata. De los hombres, 29 (edad promedio, 68.4 años) recibieron 75 mg de DHEA por día, 27 (edad promedio, 66.2 años) recibieron testosterona por día, y 31 (edad promedio, 67.1) recibieron placebo. De las mujeres, 27 (edad promedio 68.4 años) recibieron 50 mg de DHEA por día, y 30 (edad promedio, 70.4 años) recibieron placebo. Esto incrementó los niveles de DHEA sulfato a lo que serían considerados niveles en el rango normal alto de los jóvenes y significativamente aumentó los niveles de testosterona total y biodisponible.

Las medidas de actividad física incluyeron fuerza muscular y capacidad aeróbica máxima. Se usó el Health Status Questionnaire para evaluar la calidad de vida. Las características basales del participante no variaron significativamente. El tratamiento con sexual incorporada en este estudio, lo cual es desafortunado. Así, los resultados no agregan sobre los efectos de la administración de andrógenos en el estado de ánimo ni la función sexual.

Un número de estudios grandes doble ciegos han encontrado efectos benéficos de la terapia transdérmica con testosterona sobre la disfunción sexual femenina en mujeres con menopausia quirúrgica^{1,2, 3} y en mujeres con menopausia natural⁴. Se reafirma que no se reportaron efectos adversos en este estudio, pero se debe hacer notar que la muestra no fue grande. Para mayor información, el lector se debe referir a la declaración de posición de la NAMS en el papel de la testosterona en mujeres posmenopáusicas⁵.

Lorraine Dennerstein, AO,
MBBS, PhD, DPM, FRANZCP

Referencias

1. Alexander JL, Dennerstein L, Burger H, Graziottin A.
Testosterone and libido in surgically and naturally
menopausal women. *Women's Health* 2006; 2: 459-477.
2. 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.
3. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, et al. Testosterone
patch increases sexual activity and desire in surgically
menopausal women with hypoactive sexual desire disorder.
J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 5226-5233.
4. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, et al. Testosterone patch
for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in
naturally menopausal women: results from the INTIMATE
NM1 study. *Menopause* 2006; 13: 770-779.
5. The North American Menopause Society. The role of
testosterone therapy in postmenopausal women: position
statement of The North American Menopause Society.
Menopause 2005; 12: 497-511.

MENOPAUSIA AL DÍA

Terapia estrogénica a largo plazo comenzada con la menopausia preserva el grosor de la íntima y de la media de las arterias

Menopausal estrogen therapy counteracts normal aging effects on intima thickness, media thickness and intima/ media ratio in carotid and femoral arteries. Atherosclerosis 2006; 189: 387-

Nivel de Evidencia: II-2

La terapia estrogénica a largo plazo (TE) puede prevenir o demorar el engrosamiento de la íntima y el adelgazamiento de la media que se sabe ocurre con el aumento de edad cuando se inicia la terapia en o pronto después de la menopausia, encontró este estudio sueco de mujeres que tenían implantes de 17β estradiol por largo tiempo.

La terapia se asoció con preservación de las capas íntima y media de la carótida como también con la relación íntima/media a valores similares a los de las mujeres premenopáusicas.

El examen de la arteria femoral también dio resultados similares. El grosor de la íntima y media de las arterias carótida y femoral, fueron medidos usando de forma no invasiva ultrasonido de alta frecuencia a 25 MHz, lo cual permitió que se miren ambas capas individualmente.

Las arterias de 17 mujeres con implantes a largo plazo de 17β estradiol (promedio de edad, 68.8 años; promedio de duración de tratamiento, 20 años) se compararon con 17 mujeres individuales sin tratamiento, apareadas por edad (edad promedio 68.8 años) y 20 mujeres premenopáusicas (promedio de edad, 39.6 años).

Todas las usuarias de implantes tenían histerectomía y la mayoría tenían implantes de 17β estradiol al momento de la cirugía. Esto usualmente consiste en un pellet implantado subdérmicamente de 20 mg cada seis meses.

Las usuarias de estrógenos tenían un significativamente más delgado grosor de la íntima de la carótida (-25%; $p=0.0002$) una más gruesa capa media (+74%; $p=0.0002$) y una menor relación íntima/media de la carótida (-54%; $p<0.0001$) que las no usuarias. Las usuarias de estrógenos también tenían una pared íntima femoral significativamente más delgada (-23%; $p=0.010$), media femoral más gruesa (+51%; $p<0.003$) y un menor radio íntima/media (-50%; $p=0.0003$) que las no usuarias.

El grosor de la íntima y de la media de la carótida y de la media de la femoral de las usuarias de estrógenos no difieren significativamente de las mujeres premenopáusicas (+9%, -13% y 0% respectivamente).

Esos resultados no son incompatibles con los de los estudios Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) and the Women's Health Initiative (WHI) Study que mostraron efectos cardiovasculares negativos de TE cuando se iniciaba al momento de la menopausia antes de que llegara el daño vascular arteriosclerótico.

Comentario. Este artículo provee varias observaciones interesantes. Algunos lectores pueden estar familiarizados con una promisoriosa técnica de ultrasonido llamada IMT, la cual está relacionada con la medida del grosor de las capas íntimas y media de la pared de la carótida (y también en algunos casos las arterias femorales). Normalmente se hace con transductores de relativa alta frecuencia (7-8 mHZ). La física del ultrasonido es que frecuencia más alta resulta en mejor resolución pero menos penetración; por lo tanto, no se puede ver muy profundamente en el tejido.

El grosor de las capas íntima y media combinadas de tales arterias, se ha convertido, de acuerdo a los autores, en el "actual estándar de oro para la medida no invasiva de las condiciones de la pared arterial, predicción de la enfermedad cardiovascular y efecto de las intervenciones".

Yo creo que algún día tales medidas tomadas fácilmente por ultrasonido serán estandarizadas como parte del examen anual de la presión sanguínea y el perfil lipídico. Pero esta no es la técnica que estos investigadores usaron. Ellos emplearon una sonda de ultrasonido de 25 mHz y midieron la íntima y la media por separado. Ellos notaron que con el avance de la edad y el desarrollo de arteriosclerosis la íntima se pone más gruesa mientras que la media se adelgaza 1, 2.

Hubo tres grupos en este estudio: en el primero, hubo 17 usuarias por largo tiempo de 17β estradiol en pellets desde una histerectomía previa. Este grupo tenía un promedio de 69 años y una duración promedio de tratamiento de 20 años.

El segundo grupo tenía 17 mujeres apareadas por edad con las del grupo de tratamiento, pero sin historia de uso de hormonas. Finalmente, el tercer grupo de 20 mujeres premenopáusicas cuyo promedio de edad fue de 39.6 años.

La medida de la íntima en las mujeres viejas tratadas con estrógenos fue similar a la de las mujeres premenopáusicas y significativamente menor que los controles de mujeres más viejas no tratadas apareadas por edad.

El adelgazamiento de la media, muy prominente en las mujeres mayores no tratadas, fue significativamente menor en las usuarias de estrógenos. Además, este adelgazamiento de la media en las usuarias de estrógenos no difiere de las pacientes premenopáusicas.

Este es un ejemplo más que sugiere que si las mujeres comienzan los estrógenos cerca de la menopausia, presumiblemente antes de que haya una arteriosclerosis presente, puede haber un marcado beneficio. Ciertamente datos provenientes de investigación en animales indican que el efecto antiaterogénico de los estrógenos en la pared arterial es abolido por un daño del endotelio, sugiriendo que se necesita un endotelio intacto para los efectos antiarteriosclerótico de los estrógenos sobre la pared arterial 3, 4.

Esto es apoyado también por el hecho de que en el brazo de solo estrógenos del WHI aquellas mujeres que comenzaron la terapia pronto, después de la menopausia (es decir, entre 50- 59 años), tenían un 44% de reducción del riesgo de eventos de enfermedad cardíaca coronaria (RR, 0.56; IC 95%, 0.30-1.03).

Así, aunque no estadísticamente significativo, ese grupo tendió hacia a un beneficio de la terapia con solo estrógenos iniciada pronto, después de la menopausia. Este artículo es excitante no solo porque apoya los beneficios potenciales de la introducción temprana de los estrógenos en pacientes posmenopáusicos nuevos, sino también porque nos da luces posteriores sobre la acción promisorio del ultrasonido no invasivo que puede ser usado en el diagnóstico y el manejo de la enfermedad cardiovascular.

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

Referencias

1. Weber G, Bianciardi G, Bussani R, et al. Atherosclerosis and aging: a morphometric study on arterial lesions of elderly and very elderly necropsy subjects. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 1066-1070.
2. Gussenhoven EJ, Frietman PA, The SH, et al. Assessment of medial thinning atherosclerosis by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1625-1632.
3. Holm P, Andersen HL, Andersen MR, Erhardtson E, Stender S. The direct antiatherogenic effect of estrogen is present, absent, or reversed, depending on the state of the arterial endothelium. A time course study in cholesterol-clamped rabbits. *Circulation* 1999; 100: 1727-1733.
4. Hanke H, Kamenz J, Hanke S, et al. Effect of 17-beta estradiol on pre-existing atherosclerotic lesions: role of the endothelium. *Therosclerosis* 1999; 147: 123-132.
5. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1701-1712.

MENOPAUSIA AL DÍA

El aumento del RDA de la vitamina D es garantía y puede tener múltiples beneficios

Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 2006; 84: 18-28. BISCHOFF-FERRARI HA, GIOVANNUCCI E, WILLETT WC, DIETRICH T, DAWSON-HUGHES B.

Nivel de Evidencia: III

La ingesta de vitamina D por encima de los niveles actualmente recomendados promovería y mantendría mejor salud, fue lo que encontró esta revisión de estudios evaluando los niveles de 25-hidroxivitamina D [25 (OH)D] en relación con varios resultados de salud. Los resultados examinados fueron aquellos en los que hubo la mejor evidencia al momento, principalmente densidad mineral ósea, prevención de fracturas, función de las extremidades inferiores y caídas, salud oral y cáncer colorectal.

Los autores consideraron su propio trabajo reciente y otros estudios que evaluaron los niveles de 25(OH)D en relación con esos resultados en orden de estimar las concentraciones séricas óptimas y la ingesta de vitamina D.

Se incluyó la evidencia de estudios epidemiológicos controlados randomizados, prospectivos y seccionados cruzados, como también fuertes mecanismos de evidencia de la relación dosis-respuesta. Mayores niveles séricos de 25(OH)D a través de los estudios se asociaron a una mayor densidad mineral ósea, menor factor de riesgo de fractura, mejor función de extremidades inferiores por menos caídas, baja incidencia de enfermedad periodontal y pérdida de dientes y menor riesgo de cáncer colorectal.

Para todos esos objetivos, el efecto más ventajoso de vitamina D fue encontrado a concentraciones de 75 nmol/L y más, con el efecto más deseable encontrado a concentraciones de 90 y 100 nmol/L. La ingesta actual recomendada de vitamina D de 200 a 600 IU por día para adultos jóvenes y mayores, respectivamente, es inadecuada para tener esas concentraciones séricas.

Los autores estiman que un aumento en la dosis recomendada en la dieta de 1000 IU/día y tal vez más es justificable y podría beneficiar a una gran mayoría de la población norteamericana.

Comentario. La deficiencia de vitamina D es una de las condiciones médicas más comunes en Norte América y Euro-

pa. Se ha prestado poca atención a este hecho, principalmente porque la deficiencia de vitamina D tiene pocas manifestaciones clínicas evidentes.

Bischoff-Ferrari y colaboradores hacen una completa revisión de la literatura no solo para evaluar cuáles serían las concentraciones séricas de 25 (OH) D para optimizar la función músculo-esquelética y disminuir el riesgo de fractura, sino también para proveer datos importantes acerca del papel de la deficiencia de vitamina D en el aumento del riesgo de la enfermedad periodontal y el cáncer colorectal.

La deficiencia de vitamina D también ha sido asociada con aumento del riesgo de otros cánceres mortales como los de próstata, mama y esófago, como también diabetes tipo I, esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, hipertensión y enfermedades infecciosas incluyendo tuberculosis e influenza.

Para alcanzar niveles sanguíneos de >30 ng/ml, los cuales la mayoría de los expertos consideran si es vitamina D suficiente, la mayoría de los niños y adultos requieren una adecuada exposición al sol o 1000 UI de vitamina D3/d.

Puesto que la vitamina D2 es 30% tan efectiva como la vitamina D3 en mantener los niveles de 25 (OH)D, tres veces o más se requiere para alcanzar la misma meta. La optimización del estatus personal de vitamina D no solo es fácil de hacer, sino que es costosa. Corregir la deficiencia de vitamina D puede ser uno de los medios más costo-efectivos de disminuir el riesgo de enfermedades crónicas mayores que afligen al mundo industrializado. Así pues, la atención al paciente deficiente de vitamina D debe tener alta prioridad para todos los profesionales de la salud.

Michael F. Holick, PhD, MD
Professor of Medicine, Physiology,
and Biophysics Director, Bone Healthcare
Clinic Director of the General Clinical
Research Center Director of the Vitamin D,
Skin, and Bone Research Laboratory Director,
Biologic Effects of Light Research
Center Boston University School of Medicine, MA

MENOPAUSIA AL DÍA

La depresión perimenopáusica es similar a la depresión premenopáusica

The risk factors and symptomatology of perimenopausal depression. Maturitas 2006; 55: 180-186. OZTURK O, ERASLAN D, ELBE METE H, OZSENER S.

Nivel de Evidencia: II-3

La depresión mayor que ocurre en la perimenopausia tiene síntomas similares a la depresión mayor de la premenopausia, y la severidad de los síntomas vasomotores y otros factores no se correlacionan con la severidad en la depresión experimentada.

Este estudio de Turquía ayuda a determinar si la depresión en la perimenopausia difiere de la depresión en la premenopausia y si el riesgo para depresión perimenopáusica se aumenta cuando factores tales como el síndrome disfórico premenstrual, el estado socioeconómico, la severidad de los síntomas vasomotores, y la inclinación familiar para la depresión son considerados.

Hubo tres grupos de una clínica universitaria: 50 mujeres perimenopáusicas con depresión mayor (edad promedio, 50.4 años), que no estaban tomando hormonas de reemplazo o medicación sicotrónica, fueron comparadas con 48 mujeres premenopáusicas con depresión mayor (edad promedio, 44.69 años) y con 53 perimenopáusicas no deprimidas (edad promedio, 51 años).

La evaluación psiquiátrica se hizo con el Diagnostic and Statistical Manual; los síntomas depresivos fueron evaluados con las escalas Hamilton Depression Scale and Montgomery Asberg Depression Scale; y los síntomas perimenopáusicos se midieron con la escala Geene Climateric.

No hubo mayores diferencias sintomáticas entre la depresión perimenopáusica y la premenopáusica. Los síntomas vasomotores y otros puntos de la escala Climateric no difirieron entre las mujeres perimenopáusicas deprimidas y no deprimidas y no hubo correlación entre la severidad de los síntomas vasomotores y la severidad de la depresión.

Las mujeres deprimidas y no deprimidas no difirieron en educación, estado marital y socioeconómico, y síntomas físicos comórbidos, sugiriendo que los factores de riesgo sicosociales no necesariamente predicen la depresión perimenopáusica. No hubo diferencia entre estos grupos en la historia de la depresión posparto o el síndrome disfórico premenstrual.

La historia familiar de depresión fue mayor en las deprimidas perimenopáusicas que en el grupo de deprimidas

premenopáusicas, lo cual podría sugerir que el primer ataque de depresión es más común en la perimenopausia.

Los autores concluyen que la depresión mayor no es necesariamente el resultado normal de los síntomas severos perimenopáusicos y la depresión en esta etapa debe evaluarse y manejarse cuidadosamente como depresión en cualquier otro momento de la vida de la mujer.

Comentario. Ozturk y sus colegas usaron una entrevista clínica estandarizada (SCID) para determinar el diagnóstico psiquiátrico, algo que pocos estudios han hecho. Su reporte tiene dos propósitos. El primero pertenece a la singularidad de los síntomas de depresión clínica que ocurren durante la transición menopáusica.

Los resultados mostraron una ausencia de diferencia entre los síntomas reportados antes y durante la transición, que son consistentes con los reportados por Weissman I hace 40 años. Sin embargo, en el último estudio, los años perimenopáusicos fueron definidos por la edad, 45 a 55 años de edad, y los síntomas en este grupo de edad se compararon con los de mujeres más jóvenes de 45 años y mayores de 56 años. La categoría de la edad no es equivalente a estados de la transición de la premenopausia a la posmenopausia.

El estudio actual, sin embargo, también tiene limitaciones en los criterios usados para la clasificación del estado menopáusico. El uso del nivel de hormonas para establecer el estado menopáusico es controversial y requiere como mínimo sacar sangre en tiempos fijos en el ciclo menstrual.

El estándar actual es usar patrones de sangrado solo o en combinación-conjunción con niveles hormonales. La ausencia de información en sangrado reduce la confianza, la categoría del estatus usado en este estudio. Por ejemplo, a pesar de tener niveles bajos de FSH, algunas de las mujeres premenopáusicas pueden ser actualmente perimenopáusicas tempranas basados en los cambios del ciclo menstrual, lo cual las puede hacer más similares al grupo perimenopáusico.

El segundo propósito del estudio Oztur, determinar los factores de riesgo para depresión, tiene un número de limitaciones en el diseño y métodos, haciendo problemáticas y no generalizables las conclusiones.

La información de los factores de riesgo, incluyendo la historia familiar de depresión y síntomas vasomotores, es

incompleta. La mayor parte de los estudios encuentran una asociación significativa entre los síntomas vasomotores y la depresión 3, 4, lo cual lleva a preguntarnos por qué el estudio de Ozturk no encontró tal asociación.

Los autores establecen que están evaluando el síndrome disfórico premenstrual (que requiere empeoramiento) como un factor de riesgo cuando ellos están midiendo los síntomas actualmente. Como se esperaba, los síntomas premenstruales tienen una alta prevalencia, oscilando entre 39.6% y 58.3% en los tres grupos.

Así, no es sorprendente que ellos no diferencien entre los deprimidos y los no deprimidos. Muy importante, no se da información acerca de las características demográficas y de salud de toda la población clínica universitaria.

Si las características de la población de donde se escogieron los grupos son relativamente homogéneas, puede que la comparación de los grupos pueda también ser similar.

Tales similitudes podrían sesgar los resultados hacia la nulidad. La ausencia de datos clínicos junto con la debilidad de la medida de los factores de riesgo que impide sacar conclusiones significativas acerca de la asociación entre estos factores y la depresión durante la perimenopausia.

Joyce T. Bromberger, PhD
Associate Professor of
Epidemiology and Psychiatry
University of Pittsburgh Pittsburgh, PA

Referencias

1. Weissman MM. The myth of involuntal melancholia. *JAMA* 1979; 242: 742-744.
2. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric* 2001; 4: 267-272.
3. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, et al. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 62-70.
4. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, et al. Longitudinal analysis of vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Am J Public Health* 2006; 96: 1226-1235.

MENOPAUSIA AL DÍA

Un mayor aumento de magnesio es benéfico en la prevención de hipertensión: el estudio Women's Health Study Dietary magnesium intake and risk of incident hypertension among middle-aged and older US women in a 10- year follow-up study. Am J Cardiol 2006; 98: 1616-1621. SONG Y, SESSO HD, MANSON JE, COOK NR, BURING JE, LIU S.

Nivel de Evidencia: II-3

Alta ingesta de magnesio consumiendo granos, nueces, legumbres y vegetales de hojas verdes pueden producir un pequeño beneficio en la prevención de la hipertensión en mujeres mayores, de acuerdo a este subestudio prospectivo, del Women's Health Study (WHS).

(El WHS es un estudio en curso doble ciego, controlado con placebo de baja dosis de aspirina y vitamina E en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (ECV) y cáncer).

La acción entre ingesta de magnesio e incidencia de hipertensión fue estudiada prospectivamente en un total de 28.349 mujeres de 45 años de edad sin historia de hipertensión o tratamiento antihipertensivo.

La presión arterial normal (PA) fue definida con presión sistólica (PS) < de 140 mm Hg y diastólica (PD) <90 mm Hg.

Las mujeres fueron profesionales sanas en los EUA quienes dieron datos sobre magnesio y otras variables de estilo de vida completando un cuestionario de frecuencias semi-cuantitativas de alimentos en 1993.

Durante el seguimiento de 9.8 años, 8.544 mujeres desarrollaron hipertensión. Hubo una asociación inversa significativa entre la ingesta de magnesio y el riesgo de desarrollar hipertensión. Las mujeres con un promedio de 434 mg/día de magnesio tenían una disminución del riesgo de hipertensión comparado con mujeres con una ingesta promedio de 256 mg/día (RR, 0.87; IC 95%, 0.81-0.93 para tendencia 0.0001).

Después de ajustar conocidos factores de riesgo incluyendo total de ingesta energética, fumar, ejercicio, ingesta de alcohol, uso de hormonas posmenopáusicas, uso de multivitaminas, e historia paterna de infarto de miocardio antes de los 60 años, la asociación permanecía significativa (p para tendencia lineal = 0.0003).

Ajuste posterior para índice de masa corporal, historia de diabetes, colesterol alto e ingesta diaria de grasas saturadas, colesterol, sodio y carga de glicemia, atenuó la asociación. Limitando el análisis a mujeres no fumadoras y que

no tenían diabetes ni hipercolesterolemia de base no altera materialmente los resultados (n= 10.799; 2.967 casos de hipertensión).

Comentario. Este artículo de Song y colaboradores es una evaluación de los datos del WHS en una evaluación de diez años sobre el riesgo de desarrollo de hipertensión en relación con la ingesta de magnesio en la dieta.

Después de ajuste por factores de riesgo de confusión, los resultados sugieren una modesta reducción de la hipertensión asociada con alta ingesta de magnesio en la dieta. Es importante entender que esto es ingesta en la dieta y no toma de suplementos.

Acerca de este estudio hay varias preocupaciones: la media de la ingesta hecha por los pacientes puede variar, la dieta fue medida solo una vez y el magnesio puede coexistir con otra gran variedad de nutrientes en la dieta y, por lo tanto, dificulta la medida total independiente del efecto del magnesio en este estudio.

Es también importante entender en el grupo de edad media y mujeres mayores, la fisiología de los cambios hipertensivos y como llegan y pasan a través de la menopausia.

Esto también puede tener impacto en los resultados. Basados en esta información, se podría no recomendar suplementos de magnesio en los pacientes.

Es apropiado recomendar una dieta saludable, rica en magnesio y otros nutrientes asociados. Cuando nuestros pacientes preguntan qué tipo de dieta es correcta, la respuesta adecuada debería ser una dieta sana, balanceada, que incluya alimentos como magnesio y otros nutrientes.

Es también importante puntualizar que este estudio no midió el papel del magnesio en el tratamiento de hipertensión; sólo su papel potencial en la prevención de la hipertensión.

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

MENOPAUSIA AL DÍA

Mujeres posmenopáusicas que hacen ejercicio sufren de menos resfriados

Moderate intensity exercise reduces the incidence of colds among postmenopausal women. Am J Med 2006; 119: 937-942. CHUBAK J, MCTIERNAN A, SORENSEN B, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Durante un año, un programa de entrenamiento moderado-intenso reduce el riesgo de resfriados en mujeres posmenopáusicas obesas o con sobrepeso que no fuman.

Los investigadores en Seattle hicieron este estudio randomizado controlado para examinar los efectos del ejercicio sobre el riesgo de infección del tracto respiratorio alto. Reclutaron 115 mujeres posmenopáusicas sedentarias quienes tenían sobrepeso o eran obesas y las asignaron aleatoriamente a un grupo de ejercicio o estiramiento (control). Las mujeres en el grupo de ejercicio aceptaron hacer ejercicio (p. ej. caminar rápido) 45 minutos al día, 7 días a la semana durante 12 meses.

Las del grupo control van una vez semana por 45 minutos a sesiones de estiramiento, por 12 meses. En promedio, las mujeres tenían 61 años (50 a 70) y un índice de masa corporal de 30 kg/m².

Las participantes completaron cuestionarios cada tres meses acerca del número de episodios de alergias, resfriados, influenza y otras infecciones del tracto respiratorio alto. Las del grupo de ejercicio lo hicieron completo en un 85%, practicándolo en promedio 3.8 días/semana.

También se usaron monitores de frecuencia cardiaca que no mostraron aumento significativo de la aptitud cardiovascular. En un período de doce meses, el riesgo de resfriados disminuyó en las del grupo de ejercicio y se aumentó ligeramente en las de no-ejercicio ($p=0.02$). En los últimos tres meses del estudio, el grupo de estiramientos tenía un promedio de tres veces más resfriados que las del grupo de ejercicio (aproximadamente 0.1 resfriado en las de ejercicios $s=0.32$ en las de no ejercicio, $p=0.03$).

No hubo diferencias significativas entre los grupos en tasas de influenza u otras infecciones respiratorias altas.

Comentario. El aumento del ejercicio es una decisión popular en este año nuevo para la mayoría de mujeres sedentarias con sobrepeso, pero sostener un régimen de moderada intensidad por más de pocas semanas a menudo no se alcanza. Agregarle el aliciente de una disminución de los resfriados puede ayudar a las mujeres posmenopáusicas a estar en ello en las estaciones de resfriados, lo suficiente para establecer un hábito de ejercicio diario que es más fácil de sostener.

Este es un ejemplo más del beneficio del ejercicio. Creo que los datos podrían haber sido aun más robustos si el cuestionario se hubiera administrado mensualmente en lugar de cada tres meses.

Susan E.D. Doughty, RN, MSN, WHNP-C Owner, New England WomenCenter South Portland, ME

MENOPAUSIA AL DÍA

Duloxetine reduce la incontinencia y podría mejorar la calidad de vida

Duloxetine, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) for the treatment of stress urinary incontinence: a systematic review. Eur Urol 2007; 51: 67-74. MARIAPPAN P, ALHASSO A, BALLANTYNE Z, GRANT A, N'DOW J.

Nivel de Evidencia: III

El inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, duloxetine, reduce la incontinencia y podría mejorar significativamente la calidad de vida de las mujeres, de acuerdo a al examen de estudios de revisión de datos publicados en Scotland; si los efectos son sostenidos, no se sabe. Estudios relevantes se identificaron del registro Cochrane Incontinente Group lo mismo que de Central, Medline, Premedline, Conferencias Prácticas y Abstractos de Disertaciones, siete Listas de Referencias de Artículos Relevantes.

Un total de nueve estudios de grupos paralelos, doble ciegos, randomizados, controlados con placebo, se incluyeron estudiando 3.063 mujeres con predominante incontinencia urinaria de estrés. Todos los estudios fueron financiados por Eli Lilly. El objetivo primario fue el número de participantes cuyos síntomas se “curaron”; el objetivo secundario incluyó la mejoría subjetiva de los síntomas, episodios de frecuencia de incontinencia y mejoría de la calidad de vida. La lista de estudios reclutó mujeres con síntomas moderados y severos de incontinencia de estrés o mixta.

La duración del tratamiento fue de 3 a 36 semanas. La revisión encontró que la duloxetine en dosis de 80 mg diarios tenía mejores resultados que el placebo en la cura subjetiva o mejoría de la incontinencia. Los efectos estimados de cura fueron modestos (solo el 3% extra de pacientes curados), pero casi todos los estudios mostraron mejoría en la frecuencia de episodios de incontinencia, aunque un típico tamaño del efecto no fue establecido. No es claro de los datos si este modesto efecto sobre la incontinencia y calidad de vida es sostenible con un tratamiento a largo plazo.

Mientras los efectos sobre la incontinencia y la calidad de vida son sostenidos con tratamiento a largo plazo.

Comentario. En los EUA, la duloxetine no ha sido aprobada por la FDA para la indicación de incontinencia urinaria de estrés. Mientras los otros datos de esta interesante revisión sistemática muestran un efecto positivo de la duloxetine sobre la incontinencia urinaria y la calidad de vida, los resultados deben considerarse con cautela. Los autores de este estudio usaron muchos de los métodos establecidos para su revisión sistemática.

Ello también dejó claro y se midieron en las conclusiones de este artículo, conocedores de las limitaciones de los estudios en los cuales la revisión se basó. Todos los estudios revisados fueron financiados por el fabricante de la duloxetine, laboratorios Eli Lilly. Hubo un abandono diferencial en el grupo de duloxetine, 75% de lo cual fue atribuido a los efectos secundarios de la droga.

Debido al manejo de los datos perdidos de las tasas diferenciales de abandono, el efecto de la duloxetine puede haber sido sobrestimado. Los autores también reconocen que los efectos vistos son muy modestos (el número necesario para tratar la cura es cercano a 33) y de duración incierta.

Finalmente, no podemos evaluar un posible sesgo de publicación en esta revisión sistemática, lo cual podría favorecer a la duloxetine o al placebo. Debido a estas limitaciones, es en la actualidad muy incierto recomendar el uso corriente de duloxetine para tratar la incontinencia urinaria de estrés.

L. Elaine Waetjen, MD
Assistant Professor Department
of Obstetrics and Gynecology University
of California Davis Medical Center
Sacramento, CA Credentialed
NAMS Menopause Practitioner

MENOPAUSIA AL DÍA

En mujeres posmenopáusicas sanas, el estatus de vitamina D no es un determinante de salud ósea

Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study. Bone 2006, Nov. 15 [Epub ahead of print]. GARNERO P, MUNOZ F, SORNAY-RENDU E, DELMAS PD.

Nivel de Evidencia: II-3

En mujeres posmenopáusicas sanas no hay asociación significativa, independiente de la edad entre los niveles de vitamina D y la salud ósea, de acuerdo a este estudio de cohorte poblacional realizado en Francia. Un total de 669 mujeres posmenopáusicas se reclutaron como parte del estudio OFELY (Os des Femmes de Lyon) para investigar las asociaciones entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25OH-D), el metabolismo óseo, la densidad mineral ósea (DMO), y la incidencia de fracturas. Las mujeres fueron caucásicas, entre 50 y 80 años de edad (promedio 62.2 años) y se siguieron prospectivamente en un promedio de 11.2 años.

Se midieron de entrada los niveles séricos de 25OH-D, DMO, marcadores de recambio óseo y factores de riesgo para osteoporosis. La incidencia de fracturas se registró y confirmó por radiografías a través del estudio, y se estimó la pérdida ósea en el radio por medición de DMO anual.

Los marcadores de recambio óseo, 25OH-D, niveles de hormona paratiroidea y otras medidas de DMO fueron hechos en varios momentos a través del estudio. Los valores de corte para 25OHD fueron seleccionados de los que correspondían a la medida de los valores óptimos más bajos propuestos recientemente por un panel de expertos para prevención de fracturas.

Las mujeres tenían valores séricos de 25OH-D debajo y de 75 nmol/L (75%) y 50 nmol/L (35%). Además, el 11% de las mujeres tenían niveles por debajo de 30 nmol/L. Estos puntos de corte, en la nomenclatura típica usada en los EUA, son 30, 20 y 12 ng/ml, respectivamente. Los niveles de 25OH-D disminuyen mientras la hormona paratiroidea aumenta con la edad.

La edad mayor fue asociada significativamente con un aumento del riesgo de fractura, pero después de ajustar para niveles de 25OH-D, el riesgo asociado con cada año de aumento de edad permaneció estable.

No se pudo encontrar una asociación significativa independiente de la edad entre niveles de 25OH-D por debajo o

por arriba de 75, 50, o 30 nmol/L y la incidencia de fracturas, DMO de la cadera o el antebrazo, pérdida del DMO del radio y marcadores de recambio óseo.

La diferencia en tasas de fractura desapareció después del ajuste por edad. Esto sugiere que las diferencias relacionadas con la edad en la salud esquelética no son mediadas por cambios en los niveles de vitamina D.

Comentario. Este reporte es de un grupo de expertos que estudiaron una población grande de mujeres viejas por largo tiempo. Los puntos de corte de 25OH-D usados por estos epidemiólogos son los mismos que nosotros usamos clínicamente. ¿Dada la falla del estudio para encontrar asociación entre lo inadecuado de la vitamina D o su deficiencia y la salud ósea, debemos cambiar nuestro manejo de la mujer envejeciente?

Primero, las deficiencias serias de vitamina D son más comunes cuando la mujer envejece. Esto es debido a una variedad de factores tales como más baja ingesta, exposición limitada al sol, y absorción y activación menos eficiente de la vitamina D. A niveles por debajo de 20 ng/mL la mujer se debe caracterizar como deficiente de vitamina D y por debajo de 12 ng/mL, muy deficiente.

Este estudio encuentra que entre mujeres sanas con un promedio de edad de 62 años, cerca de una entre tres entran en la primera categoría y alrededor de una entre nueve, en la segunda. Así pues, yo veo un buen campo para medir los niveles de vitamina D entre las mayores. La corrección es simple, segura y de relativamente bajo costo. Continúo comandando mantener los niveles de 25OH-D encima de 30 mg/mL (75 nmol/L). Si la absorción gastrointestinal es adecuada, niveles adecuados pueden alcanzarse con suplementos de 700 a 800 unidades internacionales de vitamina D diaria.

Bruce Ettinger M.D
Clinical Professor of Medicine
and Radiology University of
California San Francisco CA

¿El uso de estrógenos protege la integridad del hipocampo en las mujeres posmenopáusicas?

Hippocampal volumes are larger in postmenopausal women using estrogen therapy compared to past users, never users and men: a possible window of opportunity effect. *Neurobiol Aging* 2006, oct. 6 [Epub ahead of print]. LORD C, BUSS C, LUPIEN SJ, PRUESSNER JC.

Nivel de Evidencia: II-3

Mujeres posmenopáusicas que usan terapia estrogénica (TE) tienen volúmenes del hipocampo mayores que las que no la usan, de acuerdo a este estudio que examinó el volumen de áreas del cerebro con altos niveles de receptores de estrógenos, principalmente el hipocampo y la amígdala. En orden de examinar los efectos neuro-protectores de los estrógenos en el cerebro, los volúmenes del hipocampo y la amígdala se midieron con resonancia magnética en cuatro grupos: mujeres posmenopáusicas tomando actualmente estrógenos solos (TE), usuarias anteriores de terapia hormonal (TH), las que nunca han sido usuarias, y hombres.

Los beneficios pueden ser temporales; sin embargo, se necesita un estudio posterior para dilucidar la duración del tratamiento y el tiempo en la vida cuando tal tratamiento preservaría el volumen del hipocampo.

Un total de 56 individuos entre 50 y 74 años de edad se estudiaron; 41 mujeres posmenopáusicas fueron las participantes femeninas. De estas 16 eran usuarias actuales de TE (edad 58.9 ± 6.4 años), 10 fueron usuarias anteriores (65.9 ± 5.5 años), y 15 nunca habían usado TH (59.9 ± 7.6 años).

Las usuarias anteriores fueron considerablemente mayores que el resto de las mujeres, pero las participantes fueron equivalentes en educación y puntajes del Geriatric Depression Scale. Además, se estudiaron 15 hombres (55.7 ± 4.0 años de edad). Las usuarias de TR estaban usando estrógenos equinos conjugados (EEC) o estradiol (oral o transdérmico).

Las mujeres usuarias de TE tenían unos volúmenes mayores del hipocampo derecho e izquierdo comparadas con los hombres, y mayor volumen de hipocampo derecho comparadas con las usuarias anteriores y las no usuarias (todas $p < 0.01$).

Las diferencias oscilaban entre 8% y 11% en el volumen del hipocampo. No hubo diferencia significativa en el volumen de la amígdala entre cualquiera de los grupos. Entre las usuarias de estrógenos, hubo una correlación negativa entre la duración de la TE y los volúmenes del hipocampo (p. ej. mayor duración de TE se asoció con un menor volumen de hipocampo).

Las usuarias anteriores y las que nunca habían usado terapia de reemplazo demostraron un volumen constante del hipocampo en el tiempo. Esto eleva la posibilidad de una duración de efecto del tratamiento.

Los autores especulan que la TE puede ser efectiva en preservar el volumen del hipocampo solo por un cierto período de tiempo, que el efecto no es sostenido después de la cesación de la terapia, y que el beneficio funcional puede ser realizado solo en un cierto período de la vida.

Comentario. Los receptores estrogénicos están distribuidos ampliamente a través del cerebro y la columna espinal, incluyendo el hipocampo (predominantemente receptores beta) y la amígdala (receptores alfa y beta). En estudio seccionado cruzado, Lord y colaboradores pensaron evaluar los efectos putativos de la terapia de estrógenos en el tamaño de estas estructuras, las cuales están implicadas en la formación de la memoria.

Un análisis primario incluyó una muestra bien caracterizada de 41 mujeres posmenopáusicas sanas. Los volúmenes fueron medidos por imágenes de resonancia magnética (RM) donde las regiones de interés fueron el hipocampo derecho e izquierdo y el núcleo amigdalóide derecho e izquierdo.

Las mujeres incluidas: 1. usuarias corrientes de TE, 2. mujeres que habían usado TH en el pasado y 3. mujeres que nunca habían usado TH. Entre las usuarias, la duración del uso actual osciló entre 2 y 27 años, con un promedio de 10.5 años.

Para las usuarias anteriores, la duración del uso promedio fue de dos años. Las imágenes de RM fueron normalizadas registrándose en una misma plantilla (Espacio Talairach) y después manualmente segmentada para medidas volumétricas del hipocampo y la amígdala.

No se establece si la segmentación de la RM fue realizada ciega al grupo de estudio. Hubo dos resultados principales. Primero, las usuarias corrientes de TE tenían estandarizado el volumen derecho del hipocampo aproximadamente 10% mayor que las usuarias anteriores de TH y las que nunca han sido usuarias, Los volúmenes del hipocampo izquierdo fueron equivalentes entre los 3 grupos de mujeres, como también lo fueron los volúmenes derecho e izquierdo de la amígdala.

Segundo, entre las usuarias corrientes de TE, la duración de la TE se correlacionó negativamente con los volúmenes de hipocampo izquierdo ($r = -0.52$) y derecho ($r = -0.63$) Las conclu-

siones de este análisis son necesariamente tentativas, dado el diseño cruzado y seccionado, el tamaño pequeño de la muestra, el uso de progestágenos por algunas usuarias anteriores de hormonas y el posible análisis de RM no ciego.

Una inferencia es que la TE puede contribuir aún al aumento del hipocampo derecho. Una segunda inferencia aparentemente contradictoria es que el uso en el tiempo de la TE puede llevar a una disminución del hipocampo, puesto que hubo correlación negativa entre la duración de la TE y el volumen del hipocampo.

Para las usuarias anteriores de TH, la correlación entre la duración y el volumen se dijo no significativa, pero los coeficientes de correlación no fueron proporcionados. Dado lo pequeño de la muestra de usuarias anteriores de TH comparadas con las de uso corriente (10 vs. 16), uno no puede tener certeza de si el tamaño del efecto fue significativamente diferente entre los grupos de hormonas.

Considerando esas competentes inferencias, los autores especulan que la TE puede inicialmente aumentar o preservar el volumen del hipocampo pero que los efectos de los estrógenos pueden disminuir con el tiempo.

Como establecieron los autores, los estrógenos pueden llevar a “una duración de tratamiento dependiente del papel

neuroprotector sobre el volumen del hipocampo en el envejecimiento”. Si es así, uno podría esperar ver alguna relación entre la duración del tratamiento y el volumen del hipocampo en las usuarias anteriores de TH; pero tal vez cualquier asocio fue opacado por lo pequeño de la muestra, o tal vez el hipotético pequeño protector pertenece solo a los estrógenos (usuarias corrientes) pero no a los estrógenos más progestinas de las usuarias anteriores.

Los hallazgos del estudio son en parte consistentes con los comunicados por Eberling y colaboradores en 2003¹ quienes usaron también RM para medir el volumen del hipocampo en 59 mujeres posmenopáusicas. Estos investigadores observaron que las usuarias corrientes de TE tenían hipocampo derecho más grande que las mujeres que no eran usuarias.

Victor W. Henderson, MD, MS Departments of Health Research and Policy and of Neurology and Neurological Sciences Stanford University Stanford, CA Member, NAMS Board of Trustees

Credentialed NAMS
Menopause Practitioner I.
Eberling JL, Wu C, Haan MN, Mungas D,
Buonocore M, Jagust WJ. Preliminary evidence
that estrogen protects against age-related
hippocampal atrophy. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 725-732.

PERLAS

Exposición a estrógenos endógenos asociada con incidencia de CAD Investigan si la exposición a estrógenos endógenos se asocia con la severidad de la enfermedad de arteria coronaria en mujeres posmenopáusicas.

Fuente: Menopause 2006; 55: 51-57.

Un análisis de angiogramas coronarios de mujeres menopáusicas ha reforzado la evidencia de un efecto protector de la exposición durante toda la vida a los estrógenos endógenos contra la enfermedad de arteria coronaria (CAD, su acrónimo en inglés).

Los investigadores, Katerina Saltiki (de la Facultad de Medicina de la Universidad de Atenas, en Grecia) y colaboradores, estudiaron los angiogramas coronarios y los antecedentes reproductivos de 108 mujeres, de las cuales 100 eran posmenopáusicas.

La severidad de CAD en cada paciente fue evaluada sobre la base del número de arterias con estenosis severa, la presencia de angina, y el historial de infarto de miocardio (IM). Saltiki y colaboradores hallaron que el tiempo hasta la menopausia en las mujeres con angina y las que habían tenido

un IM era más prolongado que el de las mujeres sin estos resultados, independientemente de la edad, en 20.3 años frente a 15.8 años, y 22.6 años frente a 18.1 años, respectivamente.

Además, la edad a la menopausia fue mucho menor en las mujeres con dos IM que la de quienes tuvieron uno o ningún IM (41.5 años, 47.5 años, y 48.4 años, respectivamente), y el número total de años entre el inicio y el cese de la menstruación se asoció inversamente con el número de IM.

“Existe un efecto protector independiente de la duración de la exposición al estrógeno en el número de IM”, escriben los investigadores. “Esto no ha sido informado antes y avala el rol protector de la duración de la exposición al estrógeno endógeno, especialmente para la ocurrencia de IM en este grupo determinado de mujeres”, afirman los investigadores.

PERLAS

Las mujeres chinas informan más síntomas menopáusicos que los supuestos Comparan la tasa de informe de síntomas en mujeres maduras de China con datos publicados de tasas en Japón y Estados Unidos.

Fuente: Maturitas 2006; 55: 36-50.

Las observaciones de que las mujeres del Este Asiático informan menos síntomas menopáusicos que las mujeres occidentales no deberían extrapolarse a las mujeres de China, afirman médicos estadounidenses.

“Se ha hecho común aseverar que las mujeres asiáticas en general tienen bajas tasas en la madurez de informar una amplia variedad de síntomas y que estas tasas son mucho más bajas que las halladas entre las mujeres de países occidentales”, comenta Jeanne Shea (de la Universidad de Vermont, en Burlington). “Sin embargo, los datos de China continental continúan siendo escasos”.

Para profundizar en el tema, la investigadora supervisó una muestra de una comunidad de 400 mujeres chinas de 40 a 65 años que vivían en China del Norte.

Los resultados de las 156 mujeres de 45 a 55 años fueron utilizados para una comparación intercultural con los datos

de mujeres de la misma edad de estudios japoneses, canadienses y estadounidenses.

Ésta mostró que las mujeres chinas informaron cada uno de los 16 síntomas principales estudiados en las dos semanas pasadas en una tasa de baja a moderada – menos del 50 por ciento. Incluso, sus tasas de informe de la mayoría de los síntomas fueron más elevadas que las de las mujeres japonesas y similares a las de las norteamericanas.

“Los datos del Estudio de la Mujer Madura de China mostraron que las tasas de informe de los principales síntomas en la madurez en China continental difieren de los niveles extremadamente bajos hallados en Japón”, escribe Shea.

“Es importante evitar las generalizaciones sobre las mujeres del Este Asiático en relación con las mujeres norteamericanas a este respecto”, reafirma la investigadora.

PERLAS

Aumento de materia gris en ex usuarias de TE

Investigan si la terapia de estrógeno afecta el volumen de materia gris en el cerebro para ver si esto podría explicar la protección cognoscitiva observada con el tratamiento. Fuente: *Menopause* 2006; 13: 584-591.

Las mujeres tratadas con terapia estrogénica (TE) tienen más materia gris que las que no recibieron TE, pero este efecto es más pronunciado en las ex usuarias que en las actuales, según mostraron investigadores.

“Los hallazgos... concuerdan con los de estudios previos que hallaron mayor preservación cognoscitiva o reducción del riesgo de enfermedad de Alzheimer en las mujeres con tratamiento en el pasado”, dice el equipo investigador, el que fue dirigido por Marina Boccardi (del Laboratorio de Epidemiología, Neuroimagenología, y Telemedicina, en Brescia, Italia).

Aunque los estudios por imágenes demostraron previamente reducciones en la disminución funcional de las regiones corticales afectadas por la enfermedad de Alzheimer, los

investigadores dicen que su estudio es el primero en evaluar los efectos de la TE en la morfología cerebral utilizando morfometría basada en voxel (VPM, su acrónimo en inglés).

Los investigadores tomaron imágenes, por resonancia magnética, tridimensionales, de alta resolución, de 40 mujeres posmenopáusicas sanas, incluyendo a 17 que nunca habían usado TH, 16 usuarias actuales, y siete que habían recibido TH en el pasado, y analizaron los resultados utilizando VPM.

Esto mostró que el volumen de material gris en las mujeres tratadas era mayor que en las mujeres sin tratar en el cerebelo, el complejo amigdaloideshipocampo, y el neocórtex frontal, temporal, parietal, y occipital. No obstante, la comparación de las usuarias actuales y las pasadas mostró mayores volúmenes de materia gris en las que habían usado TH en el pasado.

PERLAS

Promisoria TH “bio-idéntica” amerita más estudio

Evalúan la eficacia de la TH bio-idéntica para tratar los síntomas menopáusicos en un estudio de un año de duración de 50 mujeres.

Fuente: *21st Annual Meeting of American Association of Naturopathic Physicians; Portland, Oregon, USA: 9-12 August 2006.*

Un alentador estudio de TH bio-idéntica (nBHRT, su acrónimo en inglés) ha subrayado la necesidad de realizar un ensayo aleatorio del tratamiento.

Jan Seibert (de Seibert Health and Wellness Inc. Pleasant Prairie, Wisconsin, EE.UU.) y colaboradores evaluaron el valor del fármaco en un ensayo de un año de duración de 50 mujeres y hallaron que mejoraba significativamente sus puntuaciones de síntomas relacionados con el estrógeno, progesterona, e hipotiroidismo.

Algunos médicos consideran la nBHRT como una alternativa razonable a la TH convencional. A diferencia de la versión sintética, contiene hormonas derivadas de plantas, se receta en dosis específicas según la paciente, y la combina un farmacéutico.

Seibert y colaboradores pusieron a prueba su eficacia en 50 mujeres perimenopáusicas y menopáusicas. Los investigadores evaluaron el peso y la temperatura basal de las mujeres, y les preguntaron sobre la severidad de sus síntomas meno-

páusicos en la base, y luego a intervalos de 90 días durante un año.

Las puntuaciones promedio de los síntomas relacionados con el estrógeno, incluyendo sofocos, sudoraciones nocturnas, y trastornos del sueño, disminuyeron significativamente durante el ensayo, tal como los síntomas relacionados con la progesterona, los que incluyeron oscilaciones del estado de ánimo, irritabilidad, y retención de líquidos, y para los síntomas relacionados con el hipotiroidismo, el aumento de peso en cintura y cadera, y pérdida capilar del cuero cabelludo.

Se detectaron mejorías en los síntomas relacionados con el estrógeno y la progesterona en el 82 por ciento y el 74 por ciento de las mujeres, respectivamente.

Los investigadores dicen que su estudio demuestra que la nBHRT redujo significativamente los síntomas relacionados con la perimenopausia y la posmenopausia en esta cohorte, pero que ahora se necesita un gran ensayo aleatorio, controlado con placebo.