



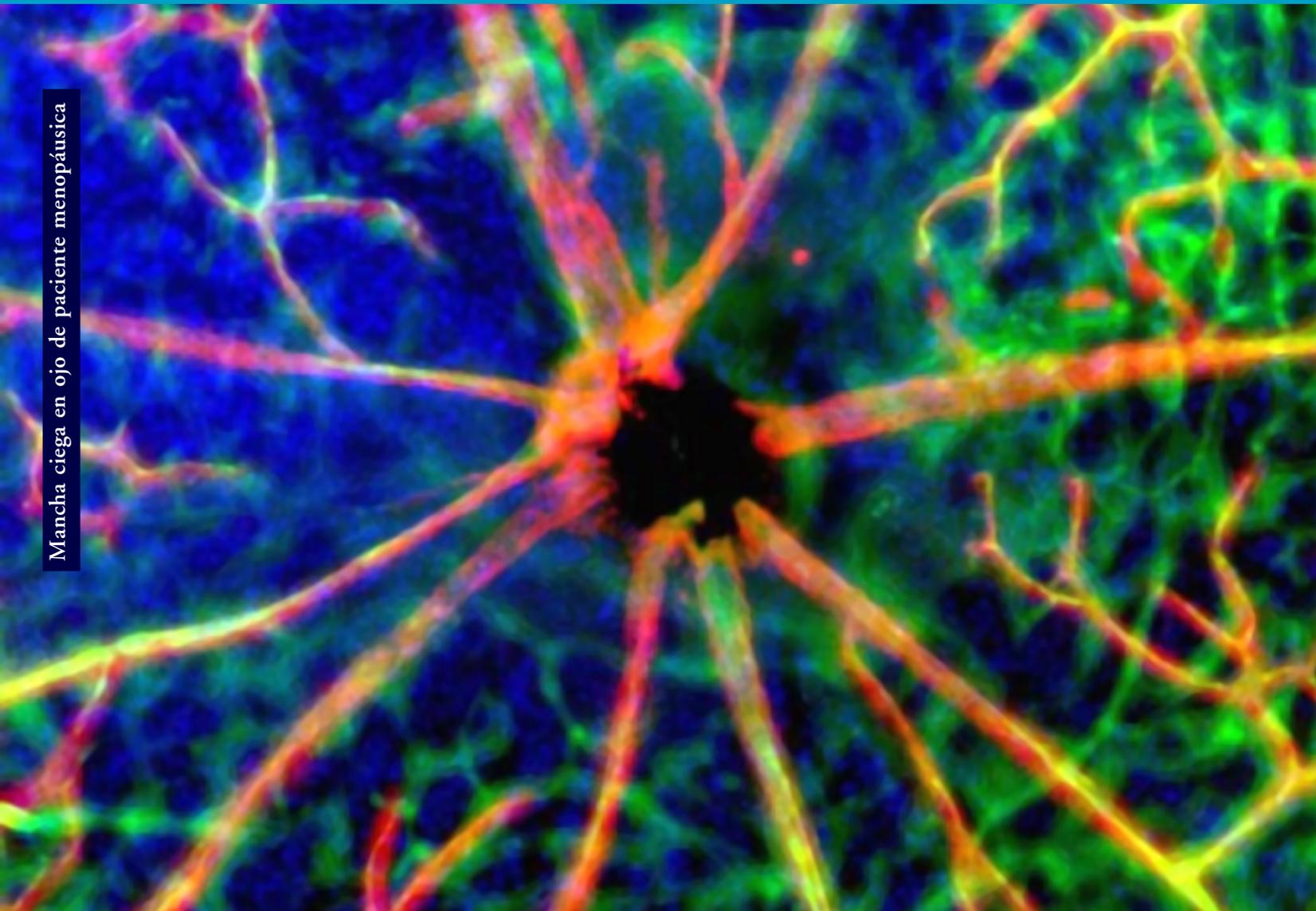
ISSN 0122-3429

VOLUMEN 13 No. 3

JULIO - SEPTIEMBRE 2007

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Mancha ciega en ojo de paciente menopáusica



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

AÑO

2007 **VOLUMEN** Volumen 13 NO. 3

ARCHIVO

Portada

1-Inicio

2-Tabla de contenido

3-Editorial

4-Adipocito

5-TRH actualidad

6-Impacto de la terapia

7-Estrogenos locales

8-Menopausia al dia

9-PERLAS

TITULO

Portada

Inicio

Tabla de contenido

Editorial - Quiénes están más confusos: ¿los médicos o los pacientes? Factores endocrinos y paracrinicos que regulan el adipocito y su relación con el riesgo cardiovascular, dislipidemia y obesidad (Parte I)
Terapia de Reemplazo Hormonal – Actualidad (Parte II)
Impacto del climaterio y de la terapia hormonal en la salud de la mujer
El papel de los estrógenos locales vaginales para el tratamiento de la atrofia vaginal en mujeres posmenopáusicas: posición de la North American Menopause Society: 2007
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. 3 - 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 Posso V.	Epidemiólogo	Bogotá
Domingo Caraballo G.	Fisiólogo	Medellín	Gabriel Tovar R.	Ginecoendocrino	Bogotá
Álvaro Cuadros	Ginecólogo	Cali	Adolfo Vera D.	Cardiólogo	Cali
Israel Díaz R.	Ginecoobstetra	Barranquilla	Javier Fonseca	Gin-Epidemiólogo	Cali
Jorge León G.	Cardiólogo	Bogotá	Hoover Canaval	Ginecólogo	Cali
Néstor Raúl Martínez P.	Ginecoobstetra	Cartagena	Guillermo Llanos B.	Médico-Epidemiólogo	Cali
Hernando Matiz C.	Cardiólogo	Bogotá			

Comité Científico Internacional

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

Comité WEB

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

Asociación Colombiana de Menopausia

Carrera 13 No. 48 - 26 Oficina: 103

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

E-mail: asomenopausia@hotmail.com

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

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

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

JUNTA DIRECTIVA
Asociación Colombiana de Menopausia (2007-2009)

Hoover Canaval Erazo, M.D. - Presidente
Alfredo Gómez Méndez, M.D. - Vicepresidente
David Vásquez Awad, M.D. - Secretario
Andrés Ricaurte Sossa, M.D. - Fiscal

Gabriel Acuña Díaz, M.D. - Tesorero
Beatriz Sierra Londoño, M.D. - Vocal
Fabio Zarama Márquez, M.D. - Vocal
Hermes Jaimes Carvajal - Vocal

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 Cadavía Martínez, M.D - Vocal

Capítulo de Córdoba

Julio Usta Dumar, MD - Presidente
Rafael Padrón B., MD - Vicepresidente
Jaime Bechara, MD - Tesorero
Victor 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 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

Ricardo Unigarro, MD - Presidente
Rigoberto Dávila, MD - Vicepresidente
Diego Benítez, MD - Secretario
Lidia Miranda, Lic. - Tesorera
Juan Carlos Montenegro, MD - Vocal
Ricardo Zarama, MD - Fiscal

Zona Occidente

Capítulo de Antioquia y Chocó

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

Capítulo Bogotá

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

Armada digital, impresión y acabados:

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

E-mail: ediguada@yahoo.es – Bogotá, D.C., Colombia

CONTENIDO

EDITORIAL

Quiénes están más confusos: *¿los médicos o los pacientes?* 223

ENDOCRINOLOGÍA

Factores endocrinos y paracrininos que regulan el adipocito y su relación con el riesgo cardiovascular, dislipidemia y obesidad (Parte I)
Fernando Lizcano, William Onatra H. 225

FORO DE INTERÉS CLÍNICO

Terapia de Reemplazo Hormonal – Actualidad (Parte II)
David Vásquez Awad 239

ARTÍCULO DE INTERÉS CLÍNICO

Impacto del climaterio y de la terapia hormonal en la salud de la mujer
Juan Enrique Blümel M., Soledad Vallejo M.,
Italo Campodónico G., Gustavo Gómez T. 247

ACTUALIDAD INMEDIATA

El papel de los estrógenos locales vaginales para el tratamiento de la atrofia vaginal en mujeres posmenopáusicas: posición de la North American Menopause Society: 2007 263

MENOPAUSIA AL DÍA

El riesgo de depresión aumentó a través de la transición menopáusica
Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, et al. 283

Niveles más altos de vitamina D reducen el riesgo de cáncer colorrectal
Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. 284

El uso de SSRI se asocia con un sustancial aumento de fracturas por fragilidad
Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, et al. 285

El tiempo en el que se comienza la terapia hormonal puede tener efecto sobre el riesgo de enfermedad cardiaca coronaria
Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. 288

La incidencia de cáncer de mama cayó verticalmente en el 2003 en mujeres de EUA mayores de 50 años
Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. 293

El estudio del Millón de mujeres en el Reino Unido: la terapia hormonal aumenta el riesgo de cáncer de ovario	296
El uso de aspirina a largo plazo disminuye los riesgos de mortalidad por todas las causas reporta el Nurses' Health Study Chan At, Manson JE, Feskanich D, Stampfer MJ, Colditz GA, Fuchs Cs.	297
Los estrógenos orales y no los transdérmicos aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso Canonico M, Oger E, Plu-bureau G, et al.	299

PERLAS

Identifican factores que afectan la edad a la menopausia	301
El yoga alivia los sofocos	301
Cinco variantes genéticas asociadas con trombosis venosa en mujeres posmenopáusicas	302
La depresión durante la transición menopáusica	302
Los niveles de estrógeno no tienen impacto en la cognición	303
La TH disminuye la carga del cáncer de mama si se toma antes del diagnóstico	304
La transición menopáusica aumenta la disfunción sexual	305
Revelan riesgos emocionales después del diagnóstico de cáncer de mama	305
El ejercicio protege a las mujeres posmenopáusicas contra pérdida de cartílago de rodilla	306
Pérdida prolongada del sueño aumenta riesgo de enfermedad cardiovascular posmenopáusica	307
Uso diario de ISRS asociado con riesgo de fractura osteoporósica	307
Rasgos del apetito sexual menopáusico	308
Andrógenos y estrógenos relacionados con sensibilidad posmenopáusica a la insulina	309
Las isoflavonas no mejoran la cognición	309

Sociedad médica da a conocer la “mejor práctica” para la atrofia vaginal	310
Tai Chi protege contra la osteoporosis	310
Drosperinona y estradiol reducen la presión arterial de las mujeres en la menopausia	311
<hr/>	
CONGRESOS	312
<hr/>	
INDICACIÓN A LOS AUTORES	314
<hr/>	
HOJA DE SUSCRIPCIÓN	315
<hr/>	

Foto de portada: Los vasos de la retina parecen emerger del disco óptico (negro). El disco óptico es parte de la retina donde el nervio óptico lleva toda la información visual desde el ojo y donde los vasos de la retina entran y van detrás del ojo. No hay células receptoras de luz haciéndola un punto ciego. Micrograph by Freya Mowat. B0006227.

Quiénes están más confusos: ¿los médicos o los pacientes?

El Women's Health Initiative (WHI) sigue dando de qué hablar desde su publicación en el 2002. Aunque muchos médicos, sobre todo en los programas de educación médica continuada, dicen estar ya cansados de oír lo mismo del WHI, creo que pocos conocen todo lo que se ha derivado de él, sobre todo desde el punto de vista académico.

Después de la publicación inicial con los resultados por todos (?) conocidos, aparecieron la suspensión y la publicación del brazo de estrógenos solo, con algunos datos esperanzadores como la disminución del riesgo de cáncer de mama (aunque no significativo) y de ECV (también sin significancia estadística pero con una tendencia a la protección). Posteriormente aparecieron otros datos como el estudio anexo, el WHI MS, que también fue deletéreo para la terapia al decir que tanto el estado cognitivo como la enfermedad de Alzheimer no se mejoraba sino que tenía la tendencia a empeorarse. En el 2006, también derivado del WHI, se publicó un estudio en el que en las pacientes con ACV no había diferencia si estaban usando aspirina o estatinas que modifican el riesgo en mujeres que no toman hormonas.

En este número publicamos un estudio derivado del WHI que muestra que el uso de la TH en mujeres jóvenes produce (aunque no significativamente) menos eventos cardiovasculares que en las mujeres mayores, apoyando una hipótesis que está en marcha de que la terapia, para que sea benéfica y protectora, debe iniciarse temprano en la menopausia.

Nos acaban de llegar los resultados de la encuesta más grande hecha entre médicos en EUA, entre abril y mayo del 2007, posterior al WHI, los cuales se enfocaban en el manejo de la menopausia y 23% eran médicos generales, internistas el 18%, ginecólogos obstetras el 56% y endocrinólogos el 3%. Los resultados no dejan dudas de que después de cinco años del WHI hay una nube de confusión entre los médicos y las pacientes acerca de los resultados de este estudio.

La encuesta publicada en el *New England Journal of Medicine* (Campbell EG et al. A National Survey of physician-industry relationships. *NEJM* 2007; 356: 1742-1750) concluye que los pacientes permanecen confusos acerca de los riesgos de la TH; de hecho solo el 15% de los médicos creen que sus pacientes tienen una percepción correcta de los riesgos de la TH. Entre los hallazgos claves de la encuesta se encuentra que sólo el 18% de los médicos "no tienen ninguna confusión" acerca de los hallazgos del WHI; pero, sin embargo, creen que la confusión que existe en el público en general es muy grande: el 93% creen que los niveles de mala información que los pacientes traen al consultorio acerca de los hallazgos del WHI han afectado de alguna forma o mucho su práctica clínica. Más de dos tercios creen que sus pacientes y los medios tienen "gran confusión" acerca de los hallazgos del WHI y 83% de los médicos dicen que sus pacientes tienen más confusión ahora que cuando se conocieron los primeros resultados en el 2002 y 81% de los doctores creen que los medios tienen más confusión ahora que en el 2002.

Adicionalmente la encuesta mostró que para el tratamiento de síntomas moderados y severos de la menopausia, el 74% de los médicos aún piensan en la TH como primera opción de tratamiento. Además la encuesta identificó que los médicos están considerando la opción del uso de fórmulas de TH diferentes a las usadas tradicionalmente: el 43% de los médicos están usando las terapias no orales más frecuentemente, con el 71% los pacientes prefiriendo los parches transdérmicos sobre otras opciones no orales.

Sería interesante que nosotros pudiéramos aplicar una encuesta similar en nuestro medio. Sería un buen termómetro para que los pesimistas que dicen que la terapia hormonal ha muerto, los optimistas que creen que está renaciendo como el ave Fénix y los oportunistas que quieren crear más confusión para pescar (ganar) en río revuelto, sepamos cómo estamos y qué acciones (para todos) debemos tomar y que estén acordes con el grupo en el que nos hemos alineado, ojalá siendo consecuentes con el conocimiento científico acerca del tema. No estoy de acuerdo con que se tenga que formular algo a nuestros pacientes porque estos deben salir del consultorio con una fórmula o si no se pueden sentir como que han perdido su visita al médico. Sería mejor gastar el tiempo suficiente para explicarles cuál es el verdadero estado de la TH a la luz de todos los trabajos recientes, y en conjunto médico y paciente decidir lo mejor. Claro está que no se debe estar confuso, o mejor se debe estar claro para poder hacer lo más correcto.

Gustavo Gómez Tabares

Editor Jefe Revista Colombiana de Menopausia

Factores endocrinos y paracrinicos que regulan el adipocito y su relación con el riesgo cardiovascular, dislipidemia y obesidad (Parte I)

Recibido: marzo 10/2007 - Aceptado: agosto 15/2007

FERNANDO LIZCANO*, WILLIAM ONATRA H.**

1. Introducción

El tejido graso era inicialmente mirado como un tejido de recubrimiento y protector de la piel. A medida que se fueron descubriendo sus funciones vemos que se trata de una unidad endocrina y paracrina que modula un sinnúmero de procesos metabólicos. El adipocito obtiene su energía a través de la betaoxidación mitocondrial de los ácidos grasos y su exceso se almacena como triacilglicerol (TAG) permaneciendo como reserva dependiente de la lipoproteína lipasa (LPL) citosólica. Con el fin de almacenar, transformar y utilizar la energía existen dos clases de tejido adiposo; el tejido adiposo blanco (WAT de las siglas inglesas) con células uniloculadas de depósito y el tejido adiposo pardo (BAT) que posee células multiloculadas productoras de calor. La función principal del WAT es el almacenamiento de lípidos y liberarlos de acuerdo a los requerimientos a diferencia del BAT que posee un gran número de mitocondrias y un sistema enzimático que inicia una segunda conductancia que no genera ATP sino un desacoplamiento metabólico en estos organelos con producción de calor. La vascularización está aumentada y la relación volumen capilar / volumen citoplasmático es mayor en el tejido graso que el muscular. El control neuronal es de origen adrenérgico; sin embargo, el BAT posee receptores B β membranales que inducen termogénesis y modificaciones en la eficacia que se utilizan los sustratos siendo una vía alterna para transformar la ganancia de peso por unidad de nutriente ingerido. Su localización es general con una distribución especial en la mujer y el BAT

se encuentra en el cuello, región dorsal del tronco, axilar, suprarrenal, riñón y región inguinal^{1,2}.

Su función es bien conocida como aislante térmico, protector de órganos, modulador del contorno corporal especialmente en la mujer, reservorio energético, recientemente demostrado que participa en el control del apetito, en el mantenimiento del peso corporal y como regulador global del metabolismo energético³.

2. Diferenciación celular

Las células adiposas proceden del mesodermo. De acuerdo a los estímulos se puede diferenciar hacia fibroblastos o hacia adipocitos. La mayoría de los efectores que inducen diferenciación de los preadipocitos primarios a células grasas maduras incluyen las 3T3-F442A, 3T3-L1, y ob 17; algunas diferencias de estas pueden ser debidas al estadio en que actúan los diferentes inductores de diferenciación como el FBS +1, +D, +M⁴. Se ha observado que en cultivo de adipocitos se promueve la diferenciación celular por medio del Factor derivado de los adipocitos (FA) que se produce en cultivo de adipocitos diferenciados. Se ha reportado que en el endotelio capilar se liberan factores que a su vez liberan e impulsan la multiplicación y la diferenciación, lo que sugiere que la matriz extracelular es la causante de esta actividad⁵.

Los preadipocitos se han visto involucrados en la diferenciación al colocarlos en cultivo de preadipocitos de humanos con obesidad masiva, encontrándose que aumentó cuatro veces la proliferación en comparación con los individuos no obesos, infiriendo que existe un circuito autocrino

* MD. PhD. Profesor Universidad de la Sabana. Director del Laboratorio de Biología Molecular. Universidad de la Sabana. Bogotá.

** MD. MSc. Profesor Asociado Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad Nacional de Colombia. Docente de Ginecología y Obstetricia. Universidad de Ciencia aplicada y ambiental (UDCA).

semejando la proliferación del preadipocito hacia la hiperplasia tisular que ocurre en la obesidad⁶.

El compromiso de las células totipotenciales de la línea adipocítica y su diferenciación de preadipocitos a adipocitos ocurre no solo durante la embriogénesis sino también cuando el organismo se ha desarrollado. Existen factores endocrinos y paracrinos involucrados en la diferenciación del adipocito.

2.1. Factores endocrinos

Insulina: la insulina promueve la diferenciación solamente en concentraciones suprafisiológicas y sus efectos son mediados a través de la IGF-1. Se sabe que la insulina se une al receptor IGF-1 con baja afinidad y puede reproducir todas las acciones de la IGF-1⁷, factor que estimula la diferenciación a concentraciones menores y parece ser el inductor fisiológico.

Factores similares a la insulina IGF-1: es categorizado como el inductor fisiológico de la diferenciación sobre las células 3T3-F442A cultivadas en suero fetal bovino. Este efecto no se ve cuando se administra hormona de crecimiento, EGF, o el factor derivado de las plaquetas⁸.

Glucocorticoides: son estimulantes energéticos de la diferenciación de los adipocitos de origen 3T3-L1 y TA-1, actúan directamente en la transcripción celular. No se conocen los genes relevantes de la transcripción. Un posible candidato es el factor de transcripción C/EBP γ ; por otro lado los glucocorticoides inhiben la fosfolipasa A2 y por esta vía puede contrarrestar el efecto inhibitorio de las prostaglandinas⁹.

Triiodotironina (T3): se requiere para la diferenciación de células OB-17, la cual se bloquea al adicionar 8-bromo cAMP¹⁰.

Hormona de Crecimiento (HC): se describe su implicación en la diferenciación del adipósito. La depleción inmunológica de la HC en suero fetal bovino presentó interferencia en las células 3T3-F442A y OB-1771 que requirieron HC para su inducción¹¹.

Factores de Crecimiento: existen varios factores de crecimiento que inhiben la diferenciación del adipocito como el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), el de transformación de alfa (TGF α) y beta (TGF β), el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF). En trabajos experimentales se ha podido demostrar que el EGF inhibe la diferenciación de los adipocitos y la inyección diaria en ratas disminuye la masa grasa de acuerdo a la dosis¹². El TGF α inhibe la diferenciación de las células 3/3-F442A confirmándose que en ratones transgénicos la sobre-expresión de TGF α presentó una disminución del 50% de la grasa corporal comparada con los ratones no transgénicos¹³.

Ácido Retinoico (RA): estudios experimentales han demostrado que el RA participa como inhibidor del tejido graso. En dosis bajas inhibe la diferenciación de líneas celulares sin afectar la síntesis de DNA o la multiplicación celular. Dosis elevadas bloquean la diferenciación de células embrionarias mesodérmicas y promueven su conversión hacia un fenotipo ectodérmico neuronal¹⁴.

2.2. Factores paracrinos

Proteína estimulante de la acilación (ASP): esta proteína se encuentra originada por el cambio de C3 en la cascada del complemento por interacción del factor β de la seri-adipsin-proteasa, que se sobre-expresan en el paciente obeso¹⁵. La ASP induce la diferenciación de los preadipocitos a adipocitos y la síntesis del triacilglicerol.

Tabla 1. Factores endocrinos y paracrinos involucrados en la diferenciación del adipocito.

Factores endocrinos	Factores paracrinos
Insulina	Proteína estimulante de la acilación (ASP)
Factores similares a la insulina IGF-1	Angiotensinógeno
Glucocorticoides	Prostaglandinas (Pg)
Triiodotironina (T3)	Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)
Hormona de Crecimiento	Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TFN α)
Factores de Crecimiento:	Deslipialización
Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF)	
Ácido Retinoico (RA)	

Angiotensinógeno: interviene tanto en la diferenciación del nuevo adipocito como en la función de células maduras. La forma activa de la Angiotensina II se genera por la acción de la enzima convertidora (ECA) en el tejido adiposo¹⁶. El antagonismo de los receptores de angiotensina suprime la hipertrofia adiposa y los inhibidores de la ECA aumentan la sensibilidad a la insulina¹⁷. Estos hallazgos son consistentes al encontrarse que los receptores de angiotensina aumentan con la masa de tejido graso, dieta alta en grasa. El mecanismo de acción de la angiotensina en el adipocito como en el resto de los tejidos obedece a la estimulación de la síntesis de prostaciclina (PGI2)¹⁸.

Prostaglandinas: El tejido graso produce tres tipos de prostaglandinas (PGs): la PGE2, la prostaciclina y niveles bajos de PGF2 α . Participan en la regulación del flujo sanguíneo, lipólisis y diferenciación celular. Estas prostaglandinas inhiben la diferenciación de las células 3T3-L1 y TA-1 al parecer mediada por un receptor prostanoide que activa la fosfolipasa C que lleva a su vez a un incremento de la producción de trifosfato de inositol y de calcio intracelular¹⁹. Si se adiciona un inhibidor de la cinasa dependiente de calmodulina (KN62), su efecto se antagoniza.

Por otra parte, el efecto supresor de ciertas prostaglandinas sobre la diferenciación y la síntesis tanto a nivel de la liberación del ácido araquidónico como la conversión del araquidonato a prostaglandina por vía de la ciclooxigenasa estimula la diferenciación del tejido graso. Su unión a otros receptores membranales son ligandos de receptores activados proliferadores de peroxisoma (PPARs), conjunto de proteínas nucleares que juegan un papel importante en la diferenciación del adipocito²⁰. Es decir las PGs pueden desempeñar un papel doble en la diferenciación dependiendo del tipo de receptor donde actúen.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): los inhibidores de la ciclooxigenasa como la indometacina o ibuprofeno sustituyen a los glucocorticoides para inducir la diferenciación adipogénica⁹; contrariamente a la diferenciación de células OB-1771 estimulada por la prostaciclina, produce un aumento transitorio del calcio intracelular.

Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α): uno de los productos que labora el tejido graso es el TNF α ; es un potente inhibidor de las células

3T3-L1 y TA-1 y represor del fenotipo adiposo de células maduras que produce además una desdiferenciación celular²¹.

Deslipialización: son cambios que se presentan en los adipocitos maduros por inhibición de la expresión de la esteaoril CoA desaturasa de 422/aP2 y Glut 4, precedidos por una disminución de la expresión C/EBP α , desconociéndose si esto es causa o un efecto de la diferenciación²².

De acuerdo a la actividad que desarrollan estos factores endocrinos y paracrinos se resumen en la Tabla 2 el tipo de actividad y su célula efectora.

3. Elementos de transcripción que participan en la adipogénesis

Dentro de los elementos de transcripción aparecen cuatro familias proteicas C/EBP, PPAR, ADD1/SREBP1, RXRs.

3.1. Familia C/EBP

El factor de transcripción CAAT/proteína reforzadora de unión (C/EBP) es un factor importante en la regulación de diferenciación del adipocito. Este factor pertenece a la familia de proteínas bZIP, con dominio que media la unión de DNA y el dominio de dimerización del cierre de la leucina. Existen dos isoformas C/EBP beta y C/EBP épsilon que participan en etapas tempranas de la diferenciación. Los agentes empleados para esta son el cAMP para C/EBP beta y los glucocorticoides para el C/EBP epsilon. Si bien no se conocen sus funciones parece que estas proteínas inducen a C/EBP alfa y C/EBP gama²³. La C/EBP alfa interviene en la homeostasis energética y la C/EBP beta y gama en la diferenciación temprana e inducen las isoformas C/EBP alfa y gama.

Existe otro miembro de esta familia que es el CHOP-10/Gadd153 que contiene un tipo de dimerización diferente en la unión de DNA. Esta proteica forma heterodímeros con otras formas de C/EBP uniéndose solo a subgrupos, lo que da lugar a que CHOP-10 en etapa temprana pueda tener una función inhibitoria negativa dominante en la transcripción de C/EBP activado en sus sitios clásicos²⁴ (Tabla 3).

3.2. Familia PPAR

Este grupo pertenece a una línea de receptores hormonales nucleares (receptores activados

Tabla 2. Factores endocrinos y paracrinicos y tipo de actividad que participan en la diferenciación de células con potencial adipogénico¹

Efactor	Tipo de Actividad	Origen
Ácido retinoico	Inductor a baja dosis Inhibidor a alta dosis	Adipocito
AMPc	Inductor	Adipocito
Angiotensinógeno	Inductor	Adipocito
Citoquinas	Inductor	Endotelio
Factor B-serin-adipsin-proteasa	Inductor	Adipocito
Factor de Crecimiento epidérmico	Inhibidor	Adipocito
Factor de Crecimiento fibroblástico	Inhibidor	Adipocito
Factor derivado de adipocitos maduros	Inductor	Adipocito
Factor de Crecimiento similares a la Insulina	Inductor	Adipocito
Factor estimulante de la acilación	Inductor	Hígado-Páncreas
Factor de necrosis tumoral alfa	Inhibidor	Adipocito
Factor de transformación de crecimiento a y b	Inhibidor	Adipocito
Glucocorticoides	Inductor	Suprarrenal
Hormona de Crecimiento	Inductor	Hipófisis
Insulina	Inductor	Páncreas
Prostaglandinas	Inhibidor	Adipocito
Proteína estimulante de la acilación	Inductor	Adipocito
Triyodo tironina (T3)	Inductor	Tiroides

Tabla 3. Factores de transcripción que participan en la diferenciación de células con potencial adipogénico.

Familia	Isoforma	Tipo De Actividad
Proteínas Nucleares de Unión	Alfa	Control de la homeostasis energética.
	Beta	Regulador temprano de la adipogénesis. Inductor de la isoforma C/EBP α y PPAR
C/EBP	Gama	Inductor de la isoforma C/EBP α y PPAR
	CHOP-10-Gaad 153 α	Inhibidor de la diferenciación de células con potencial adipogénico.
Receptores Nucleares PPAR	Gama=beta Y 1 y 2	Promotor de la diferenciación de preadipocitos a adipocitos.
Reguladores del metabolismo lipídico. ADD/ SREBP	1	Inductores de la expresión de la lipoproteína lipasa y síntesis de ácidos grasos.
	2	
RXRs		Inhibidor de la diferenciación del adipocito.

proliferadores de peroxisomas-(PPARS) que han sido identificados por la activación por sustancias que inducen proliferación de peroxisomas en las células. Hay evidencia de que este conjunto de factores de transcripción participan en la diferenciación del adipocito; existen además otros tipos celulares que activan estos receptores de origen conjuntivo como los preadipocitos, mioblastos, células multipotentes C3H10T1/2, expresión ectópica de ciertas variantes PPAR que en presencia de ligandos pueden inducir diferenciación de fibroblastos N1H-3T3²⁵. Las isoformas de PPAR se unen como complejos heterodímeros con los receptores retinoides (RXRs) para elementos de respuesta (PPRE/DR-1, repeticiones directas de la secuencia RGGTCA separada por una base). Estos efectos han sido identificados en gran número de genes del adipocito incluyendo carboxiquinasa- fosfoenolpiruvato, lipoproteinlipasa, la proteína de unión de ácidos grasos 422/ap2 y la estearil-CoA desaturasa²⁶.

Existen diferentes variantes de PPAR: las isoformas PPAR γ 1 y 2; estas dos isoformas se expresan en el tejido adiposo especialmente el PPAR γ 2. Hay otras isoformas PPAR α , PPAR β , PPAR delta; esta última es inducida durante la diferenciación de las células OB-1771. Su transcripción está inducida por sus ligandos, aunque los ácidos grasos y sus metabolitos, algunos fármacos hipolipemiantes y antidiabéticos (tiazolidinedionas) han mostrado activación de la familia de PPAR. Otras sustancias como los derivados del ácido araquidónico, un análogo de la prostaciclina (carbacciclina), leucotrienos B α y B8, HETES activan los PPAR ϵ ²⁷.

La insulina estimula sinérgicamente el potencial de transactivación de toda la familia PPAR; dicha actividad es dependiente de la proteincinasa mitogénica activada (MAP); no se ha demostrado que requiera de fosforilación directa de PPAR por esta enzima. El MAP fosforila un grupo de sitios N-terminal de PPAR ϵ en respuesta a factores de crecimiento, produciendo interferencia sobre la transactivación y por lo tanto un efecto negativo, determinando que la Insulina pueda ejercer un efecto positivo y otro negativo por el MAP²⁸.

3.3. Familia ADD1/SREBP1

Esta familia representa la participación del Factor 1 dependiente de la Diferenciación y De-

terminación del adipocito (ADD1) y de la proteína 1 de elementos de unión con un esteroide regulador (SREBP1); es un factor de transcripción helix-asa-helix básico (bHLH). ADD1/SREBP1 activa la transcripción a través de cada uno de los nucleóticos Caja E (ATCACGTGA) y el esteroide regulador (ATCACCCAC). En estas condiciones este factor induce la expresión de la lipoproteinlipasa (LPL) y de los genes de los ácidos grasos (FAS), con el consecuente aumento en la síntesis de ácidos grasos, su captación y acumulación en el tejido graso²⁹.

3.4. Actividad de transcripción del RXRs

Es conocido que el Ácido Retinoico (AR) participa en la inhibición de la diferenciación de los adipocitos; sus efectos son mediados por dos clases de receptores nucleares: los RARs y los RXRs. El uso de ligandos específicos ha implicado al RAR como el factor de mayor efecto inhibitorio en la diferenciación del adipocito. Existe una interrelación entre los receptores RARs y los PPAR; por una parte los RARs se unen al DNA como heterodímeros RXRs y los PPAR heterodimerizan con RXRs, sugiriendo que los RARs inhiben la diferenciación por competencia con los PPAR por su heterodimerización asociada³⁰.

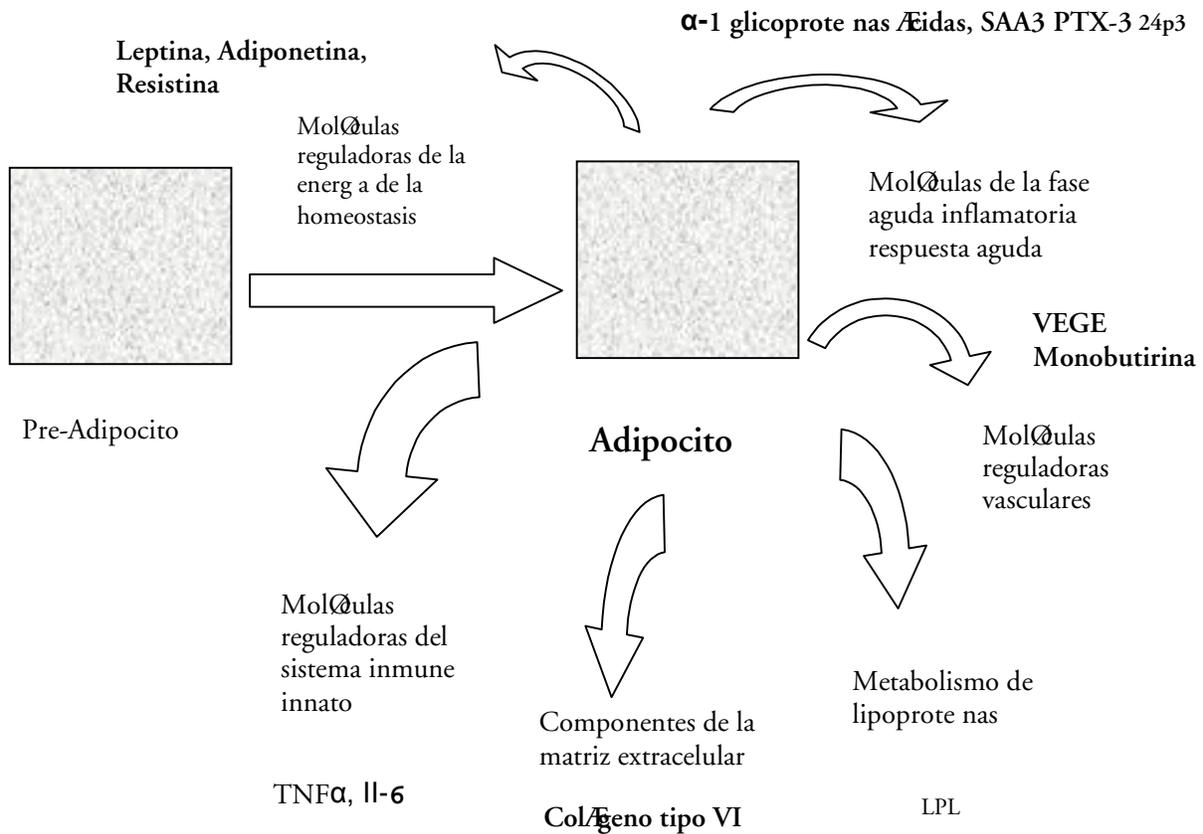
4. Factores hormonales y paracrinos que regulan el adipocito

El adipocito es una célula con una capacidad de respuesta a señales centrales o periféricas con producción de diferentes proteínas que modulan la homeostasis energética (leptina, adiponectina, resistina), vascular (Factor de Necrosis Tumoral, Interleuquina-6), lipoproteínas (Lipoproteinlipasa), respuesta aguda (Alfa-1 ácido glicoproteína, suero amiloide A (SSA), endotelial (Monobutirin), factor de crecimiento vascular (VEGF). Gráfica 1.

4.1. Moléculas que regulan la homeostasis

Leptina

La leptina fue la primera molécula descrita asociada a una mutación monogénica responsable de la morbilidad en el fenotipo de ratones obesos. Es una hormona que se expresa en el tejido adiposo, circulación y líquido cefalorraquídeo. Su concentración en suero correlaciona proporcional al Índice de Masa Corporal (IMC) con valores de 1-



Gráfica 1. Esquema de las diferentes moléculas secretadas por el adipocito.

10 ng / ml. Por pasar con facilidad por la barrera hematoencefálica funciona como un signo aferente en el SNC desde el tejido adiposo, se localiza en el núcleo arcuato del hipotálamo y en la región conocida como centro de control de la saciedad. Se describen sus funciones a nivel central como regulador de ingesta de alimento, peso corporal y control de energía; a nivel periférico se ha descrito su acción en el músculo esquelético, hígado, páncreas, tejido adiposo³¹.

La leptina disminuye el peso corporal y la masa adiposa por incremento de la energía y disminución de la ingesta. Se postula que su mecanismo de acción está relacionado con el aumento del 5-AMPc activando la proteinquinasa (AMPK) la cual actúa en músculo, hígado y SNC. Una vez activa AMPK disminuye el consumo de ATP afectando las vías anabólicas como la transcripción de glucosa, síntesis proteica, síntesis de colesterol, ácidos grasos y triglicéridos e incrementando las vías catabólicas como el transporte de glucosa, β -oxidación, glicólisis y biogénesis mitocondrial³².

Otras funciones atribuidas a la leptina se relacionan con los procesos fisiológicos de la fertilidad, la respuesta inmune, el eje hipotálamo-hipófisis suprarrenal. Se ha observado que estados de inmuno-supresión correlacionan con estados de desnutrición asociados a disminución de la leptina y alteración de los linfocitos T. Por otra parte modifica la hormona de crecimiento, prolactina, y tiene un ritmo circadiano con elevación en horas de la mañana³³.

Adiponectina

La adiponectina es una proteína de 30 kDa, compuesta de 244 aminoácidos, secretada en el tejido adiposo con concentraciones en suero humano de 5-30 nM y dos a tres veces mayor en las mujeres que en los hombres. Se postula que podría desempeñar un papel preventivo en la RI, arteriosclerosis y propiedades anti-inflamatorias. Aunque en roedores existe una regulación positiva directa del gen de la adiponectina por la insulina, en humanos es muy poco probable

porque no hay modificación de la adiponectina en el período postprandial. Un análisis sobre la relación de la adiponectina y diabetes tipo 2 evidenció una disminución de sus niveles con un aumento del IMC; esta disminución se correlacionó con una disminución de la sensibilidad a la insulina³⁴. Es conocido que la adiponectina está disminuida en la obesidad, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular, condiciones comúnmente asociadas a la RI.

Estudios genéticos han demostrado que un polimorfismo en el locus para adiponectina 3q27 podría afectar los niveles circulatorios y un aumento en el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2³⁵. El receptor activado proliferador de los peroxisomas (PPAR) y agonistas incrementan la expresión en las concentraciones de adiponectina así como una disminución plasmática de TNF α . El TNF α aumenta localmente en el tejido adiposo en pacientes obesos y posiblemente estos altos niveles disminuyen las concentraciones de adiponectina³⁶. La sobre expresión de la adiponectina en la apolipoproteína E (ApoE) en modelo de ratón demostró que reduce la arteriosclerosis severa y aumenta los receptores de TNF α . En forma similar un aumento de la placa aterosclerótica se ha observado en ratones con déficit de adiponectina o cuando se produce una lesión endotelial; además en pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular han mostrado tener menos adiponectina que los diabéticos sin esta enfermedad³⁷.

Es conocido que un imbalance en la secreción de insulina y una disminución de la sensibilidad periférica caracteriza la patogénesis de la diabetes tipo 2. La ablación del receptor de insulina en el adipocito (FIRKO) causa un incremento en los niveles de adiponectina. Por otro lado la ablación en los adipocitos de la captación de la glucosa estimulados por la insulina y del transportador de glucosa (GLUT4) resulta en una alteración de la sensibilidad a la insulina en músculo e hígado con disminución de adipoquina³⁸. La reducción en la gluconeogénesis fue debida a una disminución de la expresión de la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa) y de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) resultando en una disminución de la producción de glucosa hepática. La adiponectina actúa en músculos aumentando el flujo y la oxidación de ácidos grasos, reduciendo el contenido de TG en el músculo esquelético como expresión del no

acoplamiento de proteínas 2-3. Similar a los efectos periféricos de la leptina, es posible que la adiponectina aumente la sensibilidad a la insulina en músculo e incremente la oxidación de ácidos grasos³⁹.

Con respecto a la adiponectina y su relación con la arteriosclerosis, los estudios muestran que se acumula en la pared de los vasos dañados e inhibe la inducción del TNF α de la adhesión de las células endoteliales arteriales. Los modelos de ratones transgénicos deficitarios de adiponectina muestran mayor formación de neointima ante una presión externa frente a los controles. En humanos se relaciona de forma inversa a la reactividad vascular⁵². Por otro lado, la adiponectina inhibe la proliferación de progenitores mielomonocíticos e inhibe la fagocitosis y producción de TNF α de los macrófagos, hallazgos compatibles con la actividad antiinflamatoria⁵³.

Resistina

La resistina es una hormona tejido específico del tejido adiposo de 10-kDa que fue recientemente identificada como reguladora de la adipogénesis pero que disminuye con el tratamiento de los agonistas PPAR α . La inyección de resistina en el ratón reduce la tolerancia a la glucosa y la acción de la insulina. Cuando la resistina experimentalmente fue inyectada a niveles fisiológicos produjo un aumento de los niveles de insulina y disminución de glucosa. La resistencia a la insulina causada por infusión de resistina fue atribuida a un aumento en la producción de glucosa y no a un aumento de la captación. Esto indica que la resistina tiene un claro y rápido efecto a nivel hepático pero no a nivel de la sensibilidad periférica de la insulina⁴⁰. Aunque algunos estudios han dudado sobre el papel de la resistina en la resistencia de la insulina asociada con la obesidad, es posible que los niveles séricos no se correlacionen con el RNAm o niveles de proteína, fenómeno observado por otras adipoquinas en condiciones especiales⁴¹.

Proteína estimulante de la Acilación (ASP)

Como se comentó anteriormente, la ASP se encuentra comprometida en el sistema complemento por los factores C3, factor B, y adipsina. Estos tres precursores proteicos son producidos y secretados por el adipocito. Se sabe que au-

menta la lipogénesis localmente e inhibe la sensibilidad de la LPA que media en la lipólisis. Una disminución en el ratón de C3 juega un papel importante en la producción calórica, la absorción de grasas, pero no son significativas. En ratones hay resistencia a la ganancia de peso inducida con dieta hipercalórica y a un aumento en los niveles de ácidos grasos libres posprandial. Los niveles de ASP se encuentran elevados en pacientes obesos y disminuidos después del ayuno o pérdida de peso⁴².

4.2. Moléculas e inflamación

Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α)

El TNF α es una citoquina producida por monocitos, linfocitos, tejido adiposo y músculo. Se manifiesta a través de dos receptores de membrana (TNFR): TNFR1 (p60) y TNFR2 (p80). Las fracciones solubles de estos receptores resultan de la proteólisis de la porción extracelular del receptor cuando el TNF α se une a él. El adipocito tiene unos niveles de RNAm y expresión proteica de TNF α bajos; sin embargo, el receptor se halla sobre-expresado en personas obesas con aumento del IMC y de la circunferencia abdominal⁴³.

El TNF α ha sido implicado como un regulador de la sensibilidad a la insulina. Estudios in vivo han demostrado que el adipocito de roedores obesos con resistencia a la insulina (RI) y de humanos obesos producen significativamente mayor cantidad de TNF α y su neutralización produce un aumento en la captación de glucosa en respuesta a la insulina. A la inversa se ha demostrado que una mayor cantidad de TNF α en sujetos con un polimorfismo en la posición 308 de su promotor se asocia a un incremento de la masa grasa y de la RI. Los sujetos obesos al perder peso presentan una disminución del TNF α y no hay diferencias en los pacientes con o sin RI cuando se corrige el IMC⁴⁴.

Varios mecanismos han sido propuestos de la acción de la TNF α en inducir RI: defecto en la capacidad del receptor de la insulina para la fosforilación y disminución de la expresión génica de los transportadores de glucosa insulino-sensibles (GLUT-4). Se ha visto que en la obesidad se halla aumentado el TNF α asociado a la membrana por un defecto en el procesamiento a su forma soluble. El TNF α transmembrana es capaz de

generar RI local y así alterar en forma autocrina la biología del adipocito⁴⁵.

El TNF α parece jugar un papel en la fisiopatología de la hipertensión (HTA) asociada a la obesidad. Estimula la producción de endotelina 1 y angiotensinógeno in vitro. En el modelo de rata hipertensa se aumenta significativamente la síntesis y secreción de TNF α en respuesta al lipopolisacárido. Se ha encontrado una asociación entre los niveles de TNF α y la tensión arterial sistólica en personas con adiposidad grado 2-3. Parece que juega papel en las alteraciones lipídicas asociadas a la RI. El TNF α en situación de infección-inflamación incrementa la concentración de triglicéridos (TG) por estimulación de la producción de lipoproteína VLDL⁴⁶.

Interleuquina -6 (IL-6)

La IL-6 es producida por diferentes tipos celulares incluyendo las células del sistema inmune, células endoteliales, fibroblastos, miositos y adipocitos mediando en la respuesta inflamatoria y de estrés. Dado que la concentración de IL-6 es proporcional a la masa grasa, el tejido graso es una fuente importante de esta citoquina. Se ha calculado que la tercera parte proviene del adipocito, su producción y concentración se asocia al IMC en hombres obesos y mujeres posmenopáusicas⁴⁷. Se ha asociado aumento de IL-6 con la aparición de dislipidemia (aumento TG, disminución HDL) en pacientes con síndrome metabólico, aumento de la proteína C reactiva (PCR). Tanto la IL-6 como la TNF α disminuyen en la expresión de la lipoproteína lipasa (LPL) y podrían tener un papel importante en la captación de ácidos grasos por el adipocito⁴⁸.

De acuerdo a observaciones recientes las concentraciones de IL-6 se relacionan con la RI en el hombre e incluso con capacidad predictiva del DM2. Por otro lado se relaciona en forma significativa con la tensión arterial, de hecho la IL-6 estimula el sistema nervioso central y simpático y aumento del colágeno en la pared vascular, inducción en la síntesis de fibrinógeno, aumento en la concentración de angiotensinógeno precursor de la angiotensina 2 de poder vasoconstrictor⁴⁹⁻⁵¹.

4.3. Efectos vasculares

La microvasculatura en el tejido adiposo es única. Como tejido que tiene un potencial de

crecimiento dado por sus propiedades metabólicas y el alto grado de plasticidad con respecto a la vascularización. Se ha demostrado experimentalmente que un inhibidor de la angiogénesis resulta en una disminución del peso y pérdida del tejido graso en varios modelos de ratones obesos⁵⁴. Por otra parte se ha identificado que el monobutirín, una molécula proangiogénica de origen lipídico, puede servir como factor neovascularizante durante la expansión del tejido adiposo⁵⁵. Adicionalmente el Factor -1 de crecimiento vascular endotelial (VEGF) contribuye en este proceso⁵⁶.

4.4. Efectos de las hormonas esteroideas

Los esteroides sexuales juegan un papel importante tanto en el adipocito maduro como en la fase de diferenciación. La exposición a estrógenos incrementa dos veces la proliferación de los adipocitos en ratas hembras. Este efecto está mediado por el receptor estrogénico dado que ante la presencia de un agonista ICI182780 su efecto es nulo. Se han reportado los estrógenos en tumores mamarios y los andrógenos en línea celular prostática modulan la proliferación por “*up-regulation*” en el receptor de EGF y el IGF1R. Sin efecto significativo en preadipocitos de rata. Mientras que el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1) es un potente factor mitogénico en estas células⁵⁷.

La regulación de la adipogénesis por los estrógenos por un incremento de la actividad de la G-6-fosfato dehidrogenasa (GPDH) al parecer depende del género porque este efecto se encuentra restringido a la región parametrial de ratas y en concentraciones farmacológicas en preadipocitos del epidídimo. Su expresión puede estar modulada por los diferentes subtipos de receptores (alfa y beta) y cofactores de los receptores nucleares como el coactivador de los receptores esteroideos (SRC) que se ha reportado como sexo específico (57^a). Estas modificaciones explican el comportamiento del tejido adiposo durante la pubertad, el embarazo y el climaterio femenino.

Experimentalmente los diferentes andrógenos (Testosterona (T), Dihidro testosterona (DHT), dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), androstanediol, y androstenediol en bajas concentraciones fallan en la proliferación de los adipocitos de ratas machos. Otros estudios muestran como la

DHEA en concentración micromolar induce efectos antimitogénicos en células 3T3-L1 o en precursores estromales de tejido adiposo de ratones y cerdos⁵⁸. Se postula que la acción de los andrógenos se realiza por dos mecanismos, uno a través de los receptores en el adipocito y otro para explicar el efecto antiadipogénico de los andrógenos que se encuentra relacionado con la reducción de la transcripción de genes que codifican factores transcripcionales en el adipocito. Una de las unidades de genes reguladores de los procesos de adipogénesis son los PPAR ϵ que podrían ejercer su efectos sobre los andrógenos por la siguientes razones:

1. Los genes regulatorios de los Parí incluyen varios elementos de respuesta hormonal (ERE) como el GRE donde el dominio del DNA se une al receptor de glucocorticoide pero también al receptor de andrógenos⁵⁹.
2. Existen dos reportes donde el glucocorticoide dexametasona incrementa la expresión de los PPAR ϵ en los fibroblastos 3T3.
3. Una familia de los PPAR como el PPAR α se expresa en células hepáticas⁶⁰.

Uno de los factores esenciales en la regulación de la conversión de tejido adiposo en la células 3T3-L1 es el IGF1, el cual se encuentra disminuido en células precursoras epididimales posiblemente a través del receptor de andrógenos y explica parcialmente por qué los andrógenos se encuentran disminuidos en las capas profundas del tejido adiposo⁶¹. Se ha evidenciado que los altos niveles de precursores androgénicos como la DHEA y DHEAS se encuentran en tejido graso abdominal. La DHEA inhibe la conversión en el adipocito de las líneas celulares 3T3-L1 y F442A en preadipocitos de roedores y cerdos. Se han postulado dos mecanismos de acción: uno debido a la disminución en la síntesis de ácidos grasos por inhibición de la GPDH y otro por una reducción en la expresión de C/EBP α ⁶².

4.5. Adipoquinas y cáncer

Estudios epidemiológicos han identificado que la obesidad es uno de los factores de riesgo para cáncer. En un estudio en el E. U. A. sobre 900.000 adultos mostró una asociación entre un aumento del IMC y riesgo de muerte por cáncer en un período de 16 años⁶³. Se acepta que la lesión se

encuentra confinada a las células estromales y donde el medio ambiente de los adipocitos en mujeres obesas posmenopáusicas pueden estar comprometidos como en el cáncer de glándula mamaria y médula ósea. Experimentalmente se ha demostrado que los factores secretados por los adipocitos promueven la tumorigénesis incrementando la proliferación celular, potencial invasión, y angiogénesis. Es el caso de la proteína SP1 que en roedores promueve el desarrollo de líneas celulares para cáncer mamario⁶⁴. Existe otra proteína de la matriz extracelular del adipocito que es muy abundante y se postula como regulatoria de la tumorigénesis y progresión del cáncer⁶⁵. Faltan muchos estudios para conocer el papel que tienen los diferentes cofactores del adipocito en la génesis del cáncer.

Referencias

1. Viveros AV, Laviada HM, Bastarrachea RS. Influencia endocrina y paracrina sobre la adipogénesis. *Rev Endocrinol Nutri* 2002; 10: 151-164.
2. Clement K et al. Genetic variation in B3 adrenergic receptor and increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *NEJM* 1995; 333: 333-352.
3. Leroy P, Dessolin S, Villageois P et al. Expression of ob gene in adipose cells. *J Biol Chem* 1996; 271: 2365-2368.
4. Hwang CS, Mandrup S, MacDougald OM, Geiman DE, Lane MD. Transcriptional activation of the mouse obese gene by CCAAT/enhancer protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 873-877.
5. Varzaneh FE, Shillabeer G, Wong K-L, Lau DCW. Extracellular matrix components secreted by microvascular endothelial cells stimulate preadipocyte differentiation in vitro. *Metabolism* 1994; 43: 906-912.
6. Lau DCW, Roncari DAK, Hollenberg CH. Release of mitogenic factors by cultured preadipocytes from a massively obese human subjects. *J Clin Invest* 1987; 79: 632-636.
7. Cornelius P, MacDougald OA, Lane MD. Regulation of adipocyte development. *Annu Rev Nutr* 1994; 14: 99-129.
8. Smith PJ, Wise LS, Berkowitz R, Wan C, Rubin CS. Insulin-like growth factor is an essential regulator of the differentiation of 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 1988; 263: 9402-9408.
9. Knight DM, Chapman AB, Navre M, Drinkwater L, Bruno JJ, Ringold GM. Requirements for triggering of adipocyte differentiation by glucocorticoids and indomethacin. *Mol Endocrinol* 1987; 1: 36-43.
10. Darimont C, Gaillard D, Ailhaud G, Negrel R. Terminal differentiation of mouse preadipocyte cells: adipogenic and antimitogenic role of triiodothyronine. *Mol Cell Endocrinol* 1993; 98: 67-73.
11. Ailhaud G. Extracellular factors signaling pathways and differentiation of adipose precursor cells. *Curr Opin Cell Biol* 1990; 2: 1043-1019.
12. Serrero G, Mills D. Physiological role of epidermal growth factor on adipose tissue development in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3912-3916.
13. Luetke N, Lee D, Palmiter R, Brinster R, Sandgren E. Regulation of fat and muscle development by transforming growth factor alpha in transgenic mice and in cultured cells. *Cell Growth Diff* 1993; 4: 203-213.
14. Bain G, Ray WJ, Yao M, Goalieb DT. Retinoic acid promotes neural and represses mesodermal gene expression in mouse embryonic stem cells in culture. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 223: 691-694.
15. Cianflone K, Maslowska M. Differentiation-induced production of ASP in human adipocytes. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 817-825.
16. Zorad S, Fickova M, Zelezna B, Macho L, Kral JG. The role of angiotensin II and its receptors in regulation of adipose tissue metabolism and cellularity. *Gen Physiol Biophys* 1995; 14: 383-391.
17. Torlone E, Britta M, Rambotti AM, Perriello G, Santeusano F et al. Improved insulin action and glycemic control after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in subjects with arterial hypertension and type II diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16: 1347-1355.
18. Darimont C, Vassaux G, Ailhaud G, Negrel R. Differentiation of preadipose cells: paracrine role of prostacyclin upon stimulation of adipose

- cells by angiotensin-II. *Endocrinology* 1994; 135: 2030-2036.
19. Casimir DA, Miller CW, Ntambi JM. Preadipocyte differentiation blocked by prostaglandin stimulation of prostanoid FP2 receptor in murine 3T3-L1 cells. *Differentiation* 1996; 60: 203-210.
 20. Hertz R, Berman I, Keppler D, Bar TJ. Activation of gene transcription by prostacyclin analogues is mediated by the peroxisomeproliferators activated receptor (PPAR). *Eur J Biochem* 1996; 235: 42-47.
 21. Weiner FR, Smith PJ, Wertheimer S, Rubin CS. Regulation of gene expression by insulin and tumor necrosis factor alpha in 3T3-L1 cells. Modulation of the transcription of genes encoding acyl-CoA synthetase and stearoyl-CoA desaturase-1. *J Biol Chem* 1991; 266: 525-528.
 22. Ron D, Brasier AR, McGehee RJ, Habener JF. Tumor necrosis factor-induced reversal of adipocytic phenotype of 3T3-L1 cells is preceded by a loss of nuclear CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP). *J Clin Invest* 1992; 89: 223-233.
 23. Yeh WC, Cao Z, Classon M, McKnight SL. Cascade regulation of terminal adipocyte differentiation by three members of the C/EBP family of leucine zipper proteins. *Genes Dev* 1995; 9(2): 168-181.
 24. Batchvarova N, Wang XZ, Ron D. Inhibition of adipogenesis by the stress-induced protein CHOP(Gadd153). *EMBO* 1995; 14: 4654-4661.
 25. Brun RP, Tontonoz P, Forman BM, Ellis R, Jasmine C et al. Differential activation of adipogenesis by multiple PPAR isoforms. *Genes Dev* 1996; 10: 974-984.
 26. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARS) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1302: 93-109.
 27. Forman BM, Tontonoz P, Chen J, Brun RP, Spegelman BM, Evans RM. 15-Deoxy-delta 12, 14 prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma. *Cell* 1995; 83: 803-812.
 28. Hu E, Kim J, Sarraf P, Spiegelman B. Inhibition of adipogenesis through MAP Kinase-mediated phosphorylation of PPAR gamma. *Science* 1996; 274: 2100-2103.
 29. Kawabe Y, Sato R, Matsumoto A, Honda M, Wada Y, et al. Regulation of fatty acid synthase expression by cholesterol in human cultured cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 219: 515-520.
 30. Kawada T, Kamei Y, Sugimoto E. The possibility of active form of vitamins A and D as suppressors on adipocyte development via ligand-dependent transcriptional regulators. *Int J Obesity* 1996; 20: 552-557.
 31. Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev* 2002; 60: S1-S14.
 32. Minokoshi Y, Kahn BB* *Role of AMP-activated protein kinase in leptin induced fatty acid oxidation in muscle. *Biochem Soc Trans* 2002; 31: 196-201.
 33. Ahima RS, Prabakaran D, Flier JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest* 1998; 101: 1020-1027.
 34. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001; 50: 1126-1133.
 35. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 84-89.
 36. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, et al. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 1084-1089.
 37. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-1599.
 38. Bluher M, Michael MD, Peroni OD, et al. Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance. *Dev Cell* 2002; 3: 25-38.

39. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and apoE deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2002; 278: 2461-2468.
40. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312.
41. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, et al. Structure-function studies of the adipocyte secreted hormone Acrp30/adiponectin: implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2002; 278: 9073-9085.
42. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, et al. Plasma acylation-stimulating protein adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1594-1602.
43. Fernández-Real JM, Broch M, Ricart W, et al. Plasma levels of the soluble fraction of Tumor Necrosis Factor Receptor -2 and insulin resistance. *Diabetes* 1998; 47: 1752-1762.
44. Bluher M, Kratsch J, Pruschke R. Plasma levels of tumor necrosis factor- α , angiotensin-II, growth hormone, and IGF-1 are not elevated in insulin-resistant obese individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2001; 24: 328-334.
45. Xu H, Hirosumi J, Uysal T, Guler AD, Hotamisligil GS. Exclusive action of transmembrane TNF- α in adipose tissue leads to reduced adipose mass and local but not systemic insulin resistance. *Endocrinology* 2002; 143: 1502-1511.
46. Grunfeld C, Feingold KR. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes Care* 1992; 41: 97-101.
47. Fernández-Real JM, Vayreda M, Richart C, et al. Circulating IL-6 levels, blood pressure and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1154-1159.
48. Páth G, Bornstein SR, Ehrart-Bornstein M, Scherbaum WA. Interleukin-6 and the interleukin-6 receptor in the human adrenal gland: expresión and effects on steroidogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2343-2349.
49. Kern Pa, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and IL-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E745-E751.
50. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327-334.
51. Humphries SE, Luong LA, Ogg MS, et al. The interleukin-6-174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur Heart J* 2001; 22: 2243-2252.
52. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator of endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-2476.
53. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits NF- κ B signalling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-1301.
54. Kratchmarova I, Kalume DE, Blagoev B, et al. A proteomic approach for identification of secreted proteins during the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes to adipocytes. *Mol Cell Proteomics* 2002; 1: 213-222.
55. Lin Y, Lee H, Berg AH, Lisanti MP, Shapiro L, Scherer PE. LPS activated TLR-4 receptor induces synthesis of the closely related receptor TLR-2 in adipocytes. *J Biol Chem* 2000; 275: 24255-24263.
56. Mick GJ, Wang X, McCormick K. White adipocyte vascular endothelial growth factor: regulation by insulin. *Endocrinology* 2002; 143: 948-953.
57. Benito M, Valverde AM, Lorenzo M. IGF1: a mitogen involved in differentiation processes in mammalian cells. *Int J Biochem Cell Biol* 1996; 28: 499-510.
58. McIntosh M, Hausman R, Martin R, et al. Dehydroepiandrosterone attenuates preadipocyte growth in primary cultures of stromal-

- vascular cells. *Endocrinol Metab* 1998; 38: E285-E293.
59. Steineger HH, Sorensen HN, Tugwood J, et al. Dexamethasone and insulin demonstrate marked and opposite regulation of the steady-state mRNA level of the PPAR in hepatic cells. *Eur J Biochem* 1994; 225: 967-974.
 60. Wu Z, Bucher NLR, Farmer SR. Induction of PPAR during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes is mediated by CEBP β , CEBP and glucocorticoids. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 4128-4136.
 61. Smith PJ, Wise LS, Berkowitz R, et al. IGF1 is an essential regulator of the differentiation of 3T3L1 adipocytes. *J Biol Chem* 1998; 263: 9402-9408[<http://endo.endojournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journal Code=jbc&resid=263/19/9402>]
 62. Notelovitz M, Gudat JL, Ware MD, et al. Lipids and lipoproteins in women after oophorectomy and the response to estrogen therapy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1983; 90: 171-177.
 63. Commingus SR. *Benefics and risk of long-term postmenopausal hormone therapy.* In *cardiovascular disease and HRT.* Edit Samside G. Parthenon Publi Group 9. 1991.
 64. Howard BV. Lipoprotein metabolims in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987; 28: 613-628.
 65. Weisweiler P. Plasma lipoprotein and lipase and lecithin: cholesterol acyltransferase activities in obese subjects before and after weigth reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 969-975.

Terapia de Reemplazo Hormonal - Actualidad (Parte II)

Recibido: abril 16/2007 - Aceptado: mayo 25/2007

DAVID VÁSQUEZ AWAD*

4. Terapia hormonal y cáncer de seno Dr. Jaime Ruiz Sternberg (JR)**

Observemos el WHI y los resultados de cáncer de seno y de infarto agudo del miocardio, los cuales fueron los que produjeron la suspensión del brazo de terapia combinada en estudio. En el caso del cáncer de seno, el riesgo relativo fue de 1,26, que cuando se mira la tasa anualizada de casos de cáncer fueron 38 cánceres por 10.000 mujeres en el grupo que recibió la terapia hormonal, y 30 cánceres por 10.000 mujeres en el grupo que recibió placebo, es decir, hay un exceso de ocho cánceres por 10.000 mujeres en una tasa anualizada.

Otro aspecto muestra los datos discriminados por año del estudio: es importante notar que la máxima tasa de riesgo de 2,64 se produce ya casi al final del estudio, en un año en el que además ocurrió una salida masiva de pacientes del estudio.

Otro tópico compara los resultados de los estudios que han desatado controversias: el WHI, el estudio del millón de mujeres, mostrando si las pacientes recibieron estrógenos solos, terapia combinada o tibolona y también se incluye en una columna el tipo de estudio. El estudio del millón de mujeres ha sido objeto de múltiples críticas, y el estudio WHI de no menos, aunque por diferentes razones. Sin embargo, independientemente de los problemas que tengan los diferentes estudios, ellos permiten observar una tendencia, un riesgo menor cuando se usan estrógenos solos, un riesgo aumentado cuando se usa la combinación de estrógenos y progestágenos y un riesgo en un punto intermedio cuando se utiliza la tibolona. En estos estudios esa tendencia es mantenida.

Recalco el hecho de que se sabe que las mujeres que tienen una mayor densidad mamaria tienen

un mayor riesgo relativo de tener cáncer de mama. Una de las cosas interesantes del WHI es que encontró que las mujeres tenían una mayor densidad mamaria y la mayoría de los estudios han demostrado que los estrógenos pueden aumentar la densidad mamaria, pero que eso ocurre sobre todo después de los 55 años; cuando se le dan hormonas a un grupo de mujeres menores de esa edad es bien difícil diferenciar con base en los hallazgos mamográficos cuáles están recibiendo las hormonas y cuáles no.

También hay estudios que han mostrado cuáles son los riesgos derivados de la edad de la menopausia natural y el cáncer de mama.

La posibilidad de cáncer de mama en las pacientes que han sido usuarias o nunca fueron usuarias encuentran unas contingencias similares a algunos de los riesgos que hemos visto antes.

Está descrito el riesgo de cáncer incrementándose en la medida que aumenta el tiempo de uso de la terapia con hormonas.

En las pacientes obesas con IMC > 30, el riesgo de cáncer aumenta independientemente para casi todos los regímenes de reemplazo.

Nuevos análisis

En abril de este año fue publicada la rama del estudio WHI en la que las mujeres recibieron solo estrógenos porque tenían antecedentes de histerectomía, y los desenlaces medidos en este grupo fueron incidencia de cáncer mamario, características del tumor y hallazgos mamográficos. Los resultados resumidos que se muestran indican un HR, que se interpreta similar al riesgo relativo, de 0,82 para el cáncer total, 0,80 para el cáncer

* Médico ginecólogo Universidad Javeriana, especialista en Seguridad Social Universidad de La Sabana, Jefe Servicio de Ginecología y Obstetricia y Director de la Unidad de Climaterio y Menopausia Hospital Central Policía Nacional, Secretario Asociación Colombiana de Menopausia, Presidente Capítulo Bogotá.

** Médico ginecólogo epidemiólogo, Jefe Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad del Rosario.

invasivo y 0,86 para el cáncer in situ con la terapia hormonal; no se puede hablar de protección, pero sí muestra que no hay diferencia con el grupo placebo; lo mismo ocurre para el cáncer invasivo o el in situ.

El tratamiento con estrógenos solos, con un seguimiento de 7,1 años, no aumentó la incidencia de cáncer en mujeres posmenopáusicas con antecedente de histerectomía.

Se encontró una reducción no significativa en los carcinomas ductales en las pacientes tratadas con estrógenos solos.

El tratamiento con estrógenos aumentó la frecuencia de tamizaje para seguimiento de anomalías encontradas en las mamografías. El efecto de los estrógenos sobre la densidad mamaria es reversible y desaparece unas semanas o meses después de la suspensión de la terapia, pero puede llevar en su momento a que aumenten los exámenes.

Estudios sobre intervenciones farmacológicas

El estudio E3N desarrollado en Europa, particularmente en Francia, es un estudio de cohortes, anclado en un estudio de cohorte muy grande, el estudio EPIC (con más de 500.000 personas), y financiado por la IARC.

Ese estudio encontró que el riesgo de cáncer de mama no aumentó en las usuarias de progesterona natural micronizada.

Algunos aspectos a favor de este estudio son: fue realizado en condiciones muy naturales, es decir en mujeres que consultaban al médico en búsqueda de terapia de reemplazo hormonal porque presentaban síntomas menopáusicos; es un estudio grande con un diseño riguroso y metodológicamente bien realizado, incluyendo validación rigurosa de los formularios, metodología de análisis, control de sesgos y factores de confusión. El aporte más interesante de este estudio es que pone sobre la mesa un tema de discusión sobre el papel de los progestágenos en el cáncer de mama que ya había sido mostrado en otros estudios, pero que cuenta con el respaldo de un estudio grande bien diseñado.

Al resumir los estudios que han mostrado resultados estadísticamente significativos acerca de la asociación entre estrógenos más progestágenos y cáncer de mama, se observa que la mayoría de los

estudios muestran un aumento de esa asociación, es decir, los riesgos relativos están por encima de 1.

Aún no ha culminado la controversia de los estrógenos generada por el WHI, aunque ciertos análisis secundarios están empezando a aparecer. Algunas discrepancias del WHI con otros estudios podrían explicarse por el “sesgo de usuaria sana”. Uno de los puntos más importantes es el impacto de las pacientes que ya han sido desenmascaradas, que fueron más del 50% de las pacientes en la rama que recibió hormonas; sin embargo, fueron como 300 pacientes en el grupo que no recibió hormonas. Desenmascararlas significó que abrió el ciego, es decir, que tanto las pacientes como los médicos llegaron a saber qué estaban recibiendo. Esto introduce un sesgo por ejemplo de vigilancia: si las pacientes saben que están recibiendo hormonas, consultan más y estarán sujetas a mayor estudio y mayor diagnóstico como ha sido evaluado para el infarto del miocardio. Y aunque esta observación no ha sido discutida para cáncer de mama, es posible que este sesgo también haya ocasionado mayor estudio y diagnóstico de cáncer mamario en las pacientes con terapia hormonal. Como los datos son marginales: 38 vs. 30 pacientes por 10.000, la diferencia de dos pacientes puede ocasionar interpretaciones bastante diferentes.

Las mujeres de los estudios observacionales iniciaron la terapia en o cerca de la transición menopáusica, momento en el que el daño endotelial no existe o es menor, mientras que la mayoría de las pacientes del WHI la iniciaron en promedio 12 años después (cuando ya muchas tenían ateromatosis asintomática significativa).

Aspectos en estudio y algunas perspectivas

Hay diferencias raciales y étnicas en el desarrollo de cáncer mamario en pacientes posmenopáusicas dependiendo de los niveles endógenos de hormonas.

Un estudio en Holanda comparando los efectos de terapias a bajas dosis a largo plazo no encontró diferencias en cuanto a cáncer de mama.

La ganancia de peso, la obesidad central y el riesgo de cáncer mamario en mujeres pre y posmenopáusicas: un estudio ha mostrado que la posibilidad de desarrollar cáncer de mama es mayor si la ganancia de peso ocurre después de la menopausia; también encontraron que el cáncer

de mama estaba relacionado con la ganancia de peso después del primer parto, entre el primero y el segundo parto, y está asociado con la ganancia total de peso entre el segundo parto y el momento de la menopausia.

Hay otros estudios sobre temas muy interesantes, entre ellos uno canadiense que muestra que las mujeres que están recibiendo suplementos de calcio y vitamina D podrían tener una menor densidad mamaria y por ello podrían ser mejor cuidadas en la etapa posmenopáusica.

Hay muchos estudios sobre el cuidado de las mujeres y la prevención y la búsqueda de cáncer de seno.

El estudio Keeps es el otro estudio que tiene muchas perspectivas sobre el papel de la terapia de reemplazo hormonal. Es un estudio a largo plazo, controlado, aleatorizado, con estrógenos equinos conjugados con dosis más bajas orales y estrógenos transdérmicos; todas las pacientes con progesterona natural micronizada; patrocinado por entidades de muchísima seriedad. Aunque el estudio es sobre enfermedad cardiovascular, habrá desenlaces secundarios sobre cáncer de mama.

Una reflexión sobre los riesgos. ¿Qué significa 1,26 de riesgo relativo? Es 0,26 por encima de 1, es decir, significa un 26% de mayor riesgo, lo que significa 38 casos en 10.000 mujeres frente a 30 casos en 10.000. Sin embargo, por ejemplo, tener un cáncer de pulmón, si la persona fuma, es de 20 por encima de 1 o sea 20.000 veces más alto. La tabla de riesgo de morir del National Safety Council de 2001 muestra que el riesgo de morir por fumar es de 1 en 3, de morir en accidentes automovilísticos es de 1 en 23 y el riesgo de morir por cáncer de mama en Estados Unidos es de 1 en 48. La tasa estandarizada de cáncer de mama en Estados Unidos es como tres veces la nuestra. La nuestra es como 33 por 100.000 y en Estados Unidos es como 110 por 100.000; entonces es casi el triple la de ellos.

Resumen

- Los estudios muestran que hay un aumento ligero del riesgo de cáncer mamario con la terapia combinada en general.
- No hay evidencia de aumento de riesgo con el uso de estrógenos solamente.

- Nuevos estudios abren perspectivas interesantes respecto del papel de los progestágenos.
- Es necesario contar con estudios que evalúen la TSH en el grupo adecuado de pacientes (transición de la menopausia).
- Hay nuevas fronteras en el estudio de la historia natural y la fisiopatología de la menopausia y el cáncer de mama que brindarán herramientas útiles para la toma de decisiones en la práctica clínica.

Discusión

LEP: ¿La seguridad a nivel de la mama, es mayor en la aplicación transdérmica?

JR: Depende de la definición de seguridad. Por ejemplo, en los efectos sobre el perfil lipídico. En general la dosis total requerida para obtener niveles y efectos, es menor en la vía transdérmica en comparación con la vía oral y hay que dar dosis orales más altas para obtener los mismos efectos. Desde luego está el tema del primer paso por el hígado.

En el estudio E3N lo que mostró mayor efecto potencial en el no aumento de riesgo fue el uso de progesterona natural, lo cual tal vez fue una consideración en los investigadores que planearon el estudio Keeps.

No hay estudios que hayan comparado la seguridad de los estrógenos equinos conjugados por vía oral y los transdérmicos, y en el WHI los EEC orales no aumentaron el riesgo de cáncer de mama, o sea los estrógenos por vía oral parecieran no tener un efecto deletéreo en ese sentido.

EC: Los resultados cardiovasculares no son análogos a resultados en cáncer de seno, y la razón de eso es que a nivel cardiovascular hubo diferencias en los estudios observacionales y los estudios prospectivos, doble enmascarados, controlados. En cáncer de seno los estudios controlados y los observacionales mostraron lo mismo. Los estrógenos con progestágenos han mostrado aumento del riesgo y los estudios con estrógenos solos no provocaron un aumento significativo del riesgo de cáncer de seno.

JR: Es cierto, la analogía de los sesgos de los resultados cardiovasculares no se aplican a cáncer de seno.

Dr. Camilo Mojica Rivadeneira (CM) (Médico Ginecólogo, Fundación Cardio-infantil): La aso-

ciación del estrógeno con la progestina es lo que ha aumentado el cáncer de seno. ¿Con todas las progestinas es igual? ¿Son iguales los resultados con aquellas progestinas que tienen actividad androgénica residual?

JR: Esa es una de las principales preguntas que queda en este momento para ser contestada por un estudio diseñado específicamente para responder esto. La información disponible es de estudios observacionales, y la más importante es el E3N pero es un estudio observacional que también tiene falencias. Este estudio sirve de sustento para que se puedan desarrollar otros estudios y el Keeps es un ejemplo, aunque no va a usar diferentes progestinas; en todas las pacientes se va a usar progesterona natural micronizada. No se tiene conocimiento de estudios que se estén desarrollando para estudiar el estudio de diferencia de progestinas y cáncer mamario.

LMU: Hay algunos estudios *in vitro* que se refieren al efecto de las progestinas; hay un estudio en particular con trimegestona que habla del incremento de apoptosis en células tumorales pero son estudios *in vitro* que no se han aplicado a la clínica.

¿Qué evidencia se tiene de la paciente que tiene antecedentes de cáncer de mama?

JR: Hay algunos estudios publicados al respecto y no son tan poderosos como los estudios a los que nos hemos estado refiriendo. Algunos estudios han tratado de responder si el tipo de cáncer o factores de riesgo, grado de diferenciación de los tumores, si tiene receptores positivos o no para estrógenos o progestágenos, para verificar si se puede dar terapia de reemplazo hormonal a esas pacientes.

DVA: Contamos en este foro con ginecólogos que trabajan en mama como los Drs. Gilberto Martínez y Wilson Rubiano. ¿Qué podrían opinar al respecto de administrar TSH a pacientes con antecedente personal de cáncer mamario?

Dr. Gilberto Martínez Morales (GM) (Médico ginecólogo oncólogo, ex director Departamento de Ginecología Instituto Nacional de Cancerología): Hay tal vez tres publicaciones que podrían dar una respuesta al respecto. Uno es el StoKholm trial; es un estudio nórdico en pacientes con antecedentes de cáncer mamario, es una cohorte que se abortó porque definitivamente el número de pacientes no fue suficiente y el desenlace que vieron en los primeros 48 meses de seguimiento es que era adverso; hay otro

estudio publicado: en él se hizo un metaanálisis y el desenlace final que se quería estudiar era el riesgo de muerte y en ese metaanálisis había una elevada heterogenicidad; sin embargo, ese estudio indicó que el riesgo de muerte por carcinoma mamario y el riesgo de recurrencia era menor en las pacientes tratadas con estrógenos que en las no tratadas; el último estudio es otro estudio nórdico, el estudio Avis, con un número limitado de pacientes, el cual también llegó a la misma conclusión: que no hay incremento del riesgo. Todos concluyen que no hay un incremento del riesgo, aunque como fue mencionado en todos ellos el número de pacientes fue limitado. No hay una evidencia de cómo manejar ese tipo de pacientes por lo cual se requiere un enfoque y abordaje individualizado de cada caso en particular. Este abordaje también aplica para las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de seno.

LMU: ¿Qué factores de riesgo o cuáles serían las principales consideraciones para abstenerse de usar terapia de reemplazo hormonal pensando en el riesgo de cáncer de seno?

JR: Tiene que ver con los factores de riesgo para cáncer de mama, ejemplo: antecedente familiar o personal de cáncer de mama. La patología mamaria benigna no contraindica la terapia de reemplazo hormonal. Otros factores de riesgo cardiovascular también deberían considerarse.

DVA: ¿En esa paciente, se puede considerar la tibolona como una opción?

JR: Desde luego que se puede considerar; sin embargo, los estudios no han mostrado que la tibolona tenga un efecto protector y también han mostrado un aumento del riesgo y no sería claro en qué se favorecería la paciente.

BG: Hay varios artículos que han mostrado el mecanismo de acción de la tibolona, mostrando efectos en estudios de tejidos a nivel de la diferenciación celular, apoptosis y sulfatación de los estrógenos que podrían dar un efecto benéfico en estas pacientes con factor de riesgo.

AV: Hay un estudio en curso, grande, de tibolona en pacientes con antecedentes de cáncer de seno que hasta ahora, luego de tres reuniones del comité de seguridad del protocolo, persiste sin modificar el protocolo; por lo tanto, indirectamente estamos teniendo una evidencia de que no se aumenta el riesgo en pacientes con recaída de cáncer de seno y

pacientes usuarias de tibolona con antecedente personal de cáncer de seno.

GT: La tibolona disminuye la densidad mamográfica pero no hay evidencia que disminuya el cáncer de seno. En esa paciente con antecedente personal de cáncer de seno, yo consideraría el raloxifeno que ha demostrado que disminuye el cáncer de seno y los bifosfonatos que, al parecer, disminuyen las metástasis en cáncer de seno.

DVA: Sin embargo, estos medicamentos actuarían en la parte de hueso que no en la sintomática, y son para pacientes generalmente mayores, con osteoporosis establecida o con osteopenia y alto riesgo de fractura.

EC: No hay estudios clínicos que hayan mostrado disminución del riesgo de cáncer de seno con la tibolona. Es posible que haya posiciones personales pero no como una posición pública debido a la falta de elementos de juicio.

Sobre la paciente que tiene sintomatología y que requiere terapia combinada porque no tiene histerectomía ¿qué opciones tiene? No solo es importante tener en cuenta los riesgos que tiene la paciente sino involucrarla para saber qué percepción de riesgo tiene la paciente. Para mí, esta respuesta necesita ser discutida con la paciente con los hechos, riesgos e informaciones que se tienen y la pregunta hay que hacérsela a la paciente: ¿Usted está dispuesta a asumir ese riesgo?

JR: La paciente histerectomizada con antecedente familiar de cáncer de seno no tiene posibilidad de aumento de riesgo con solo estrógenos, y no habría elementos de juicio para elegir la tibolona sobre los estrógenos.

BG: La densidad mamaria hay que tenerla en cuenta. Si la densidad mamaria es alta, yo pensaría muy bien la elección de estrógenos.

CM: Hay que tener en cuenta si se puede disminuir la exposición sistémica a la progestina. ¿El tipo y vía de administración modifica el riesgo? El riesgo es mayor con las progestinas que tienen acción residual androgénica por una vía no progestagénica, porque aparentemente esas progestinas, incluyendo la natural micronizada, tendrían menor riesgo. Hay estrategias terapéuticas para disminuir la exposición sistémica a las progestinas; en cuanto al tiempo de uso, ¿hay evidencia en duración del tratamiento de más de cinco años?

LMU: Se ha planteado que la mejor terapia de reemplazo es un Mirena® y solo estrógenos, y aunque tienen una razón lógica de existir, no está aprobada para esta indicación.

DVA: La NAMS ha aclarado en su consenso anual que Mirena® no está aprobado ni indicado para el uso como progestágeno en terapia de reemplazo hormonal combinada. También se ha planteado que el uso continuo de las progestinas es un factor que aumenta el riesgo.

GB: Hay que tener en cuenta que la aplicación local no garantiza que se eviten los efectos sistémicos; las pacientes inclusive desarrollan mastodinia, mastalgia e incluso depresión por la absorción de esos progestágenos.

El otro punto que es importante a tener en cuenta es el riesgo familiar, y al adicionarle terapia de reemplazo hormonal, el antecedente familiar es el que sigue primando y hay que discutir este asunto con la paciente.

JR: No hay estudios que permitan tomar decisiones en pacientes con cáncer de seno o antecedente familiar de cáncer de seno. ¿Sería de utilidad considerar la toma de consentimiento informado en circunstancias especiales?

DVA: La Sociedad Colombiana de Menopausia ha considerado la recomendación de usar consentimiento informado para pacientes menopáusicas con terapia de reemplazo, e inclusive se ha sugerido también el disentiimiento informado, en los casos en los cuales la paciente decide no aceptar una recomendación médica de usar TSH. Esta conducta de consentimiento y disentiimiento informado la tenemos en la Unidad de Climaterio y Menopausia del Hospital Central de la Policía aquí en Bogotá, y yo me permitiría recomendarla.

GM: La hiperplasia con atipia en reporte histológico también constituye una contraindicación de la terapia de reemplazo hormonal combinada. El riesgo de cáncer de seno con terapia de reemplazo hormonal es ligero y no tiene un impacto grave en términos de salud pública, y no lo hay con solo estrógenos, y las mujeres y la comunidad médica están mal informados. La televisión tiene mucha credibilidad y es difícil contrarrestar comentarios o entrevistas escandalosas y alarmantes que se divulgan a nivel masivo.

El uso de consentimiento informado en este momento podría generarle más dudas a la paciente.

Dr. Diego Moreno (Médico ginecólogo, práctica privada): Podría existir la posibilidad de recomendar una histerectomía y terapia estrogénica sólo en este tipo de pacientes con síntomas menopáusicos severos y antecedentes personales o familiares de cáncer de seno.

Otras terapias –Dr. David Vásquez

DVA: Hablemos finalmente un poco acerca de otras terapias usadas en la menopausia, diferentes a la TSH. Podemos iniciar el coloquio con SERMs.

LMU: En cuanto a los SERMs, apenas se está iniciando este enfoque; actualmente contamos con el tamoxifeno y el raloxifeno, y ambos han demostrado sus bondades. Sin embargo, el tema apenas lo estamos evaluando, inclusive vamos a contar con un SERM que tendrá asociado estrógeno para el manejo de los síntomas vasomotores, situación que ha sido uno de los principales obstáculos para el uso del raloxifeno a largo plazo a pesar de que estudios como el STAR ha mostrado sus beneficios con una neutralidad en el endometrio y un efecto benéfico similar al tamoxifeno en protección de cáncer de seno. Hay estudios importantes en fase 3, y posiblemente en el lapso de unos dos a tres años vamos a tener nuevas moléculas que van a servir quizá no para reemplazar la terapia hormonal pero sí para dar un manejo integral a una serie de elementos que no solo van a ser osteoporosis, sino atrofia genital, muy seguramente beneficios a nivel cardiovascular y de prevención de cáncer de seno. Por tanto, creo que la discusión en cuanto a SERMs es interesante pero un poco expectante en el sentido que no tenemos una evidencia muy grande en este momento y lo que se tiene son promesas que tenemos que esperar a que llegue el momento para poderlos utilizar.

DVA: El resumen del Dr. Uribe es muy completo sobre el tema. ¿Algún otro comentario al respecto?

JR: Quisiera que se profundizara sobre el trabajo STAR, básicamente en cuanto a la interpretación diferente que le dan los cirujanos y los ginecólogos al manejo de los SERMs. El Dr. David Vásquez ha estado recientemente muy al tanto de dicho estudio e inclusive hace poco presentó una disertación al respecto con la participación de los principales cirujanos mastólogos de Bogotá.

DVA: El estudio STAR fue el estudio de tamoxifeno y raloxifeno en quimioprevención de cáncer de mama. Sabemos que el tamoxifeno, que es un SERM, se puede usar para quimioprevención, o sea en pacientes con alto riesgo de cáncer de mama

según el esquema de Gail, para que no presenten el cáncer, o como se ha venido usando tradicionalmente, en pacientes que han tenido cáncer de mama para evitar recidiva. Este estudio STAR evaluó el impacto de usar raloxifeno frente a tamoxifeno en quimioprevención usando el esquema de Gail y lo que mostró es que las bondades del raloxifeno en prevención de cáncer de mama son tan buenas como las del tamoxifeno, pero además el raloxifeno mostró menos fenómenos tromboembólicos, menos cataratas y menos patología endometrial.

Los cirujanos de mama de Bogotá comentaron en la reunión citada por el Dr. Ruiz, que ellos han probado las bondades del tamoxifeno y consideran que por ese estudio no cambiarán el uso del tamoxifeno por raloxifeno en las pacientes con cáncer de mama y que para quimioprevención aún no está unificado el criterio de realizarla en todas las pacientes con riesgo de cáncer de mama según la escala de Gail; en cambio, los ginecólogos tratan de pensar de una manera más integral y hablamos de usar más el raloxifeno, como se ha indicado para prevención o para manejo de osteoporosis, y que una ventaja adicional obviamente sería la protección de cáncer de mama; más aún, la etiqueta del producto prevista en Colombia por el INVIMA incluye no solamente osteoporosis sino también prevención de cáncer mamario.

JR: Es decir, el uso usual de los SERMs por los cirujanos son las pacientes con cáncer de mama a quienes operaron y en quienes están tratando de prevenir la recurrencia; y el uso que le dan los ginecólogos es aquella mujer en la que ya no se requiere un control tan importante de sintomatología climaterica pero en quien se quiere hacer prevención de osteoporosis y que si además la paciente tiene riesgo de cáncer de mama, se pueda obtener un beneficio adicional. Los cirujanos no ven muchas diferencias entre los beneficios del raloxifeno y el tamoxifeno, pero los ginecólogos –como lo mencionó el Dr. Vásquez– si percibimos estas diferencias especialmente en pacientes que no están siendo tratadas por cáncer de mama.

GT: Sería interesante mencionar que los Moduladores Selectivos de los Receptores de Progesterona, y también los Moduladores Selectivos de los Receptores de Andrógenos están en desarrollo y el futuro cercano nos traerá buena información al respecto.

DVA: Otros SERMS también vienen en camino como el bazedoxifeno, el arzoxifeno y el lasofoxifeno,

del cual para obtener más datos de seguridad endometrial fue suspendida la aprobación por la FDA temporalmente.

LMU: Sobre los oncólogos, vale la pena mencionar que los de México y España sí tienen en cuenta el raloxifeno en quimioprevención.

DVA: Quisiera que habláramos un poco de los fitoestrógenos. Acabó de emitirse un comunicado de la Asociación Colombiana de Menopausia, que está incluido en la revista de la Asociación, sobre la posición oficial de la Asociación en cuanto a los Fitoestrógenos, pero sería interesante discutirlo aquí debido a la controversia que hay alrededor de este tema. Algunos piensan que sólo tienen efecto placebo, otros consideran que si pueden tener efectos benéficos; la industria farmacéutica está trayendo muchos fitoestrógenos por lo cual un comentario al respecto sería de mucha utilidad.

GB: La evidencia es muy clara en este momento. Los estudios que hay con fitoestrógenos tienen el inconveniente de que no son estudios muy grandes. Los estudios aleatorizados controlados no tienen número elevado de pacientes. Hay estudios que muestran efectos en pacientes con síntomas vasomotores leves a moderados; en síntomas severos no tiene mayor papel; pero si se comparan con la terapia de suplencia, el efecto es menor aunque sigue siendo mayor que el del placebo; no son comparables al placebo porque definitivamente hay evidencia de que muestran que el efecto es superior. En cuanto al efecto cardiovascular, algunos trabajos muestran algo de efecto sobre reducción de colesterol total y LDL, mantienen la densidad mineral ósea, pero no se puede extrapolar a riesgo de fracturas, y hasta el momento parecen ser compuestos seguros en endometrio y en seno.

CM: El resumen comentado se acerca a la realidad. De todas maneras pienso que no se deben sobredimensionar y pretender que los fitoestrógenos sean una terapia con los mismos alcances de una terapia estrogénica, porque no lo son. Sin embargo, tienen unos beneficios y se deben plantear como una alternativa en un grupo de pacientes de manera individualizada. Tienen un espacio, pero les falta mucha evidencia todavía; sin embargo, cada vez hay más evidencia, inclusive un estudio recientemente publicado en Maturitas en un grupo mayor de pacientes mostró mejoría de la sintomatología vasomotora. El problema más serio que tiene la evidencia actual con fitoestrógenos es la heterogenei-

dad de los resultados, la cual se debe a la misma heterogeneidad de los productos que se han usado. No es lo mismo utilizar productos estandarizados a utilizar leches, o suplementos alimenticios, o leche rica en soya y comparar esos resultados; y hay muchos metaanálisis donde se han comparado estos tipos de productos generando resultados heterogéneos. El comunicado que publicó la Asociación Colombiana de Menopausia está acorde con la evidencia y beneficios demostrados. Los fitoestrógenos si juegan un papel si se centran en la evidencia que hay sin sobredimensionar su beneficio, entendiéndolos como un coadyuvante de esta terapia. Un flujograma para el manejo de síntomas leves, moderados y severos de Mcmillan que se publicó en un Congreso en Quebec incluye los fitoestrógenos como una primera línea de manejo junto con el manejo de los factores de riesgo, la dieta y el cambio en el estilo de vida.

DVA: De parte de la Asociación Colombiana de Menopausia se hace un llamado a la industria farmacéutica para solicitar que presenten los fitoestrógenos en la misma dimensión como se han presentado aquí en este foro, entendiendo que no son una alternativa igual a la terapia de reemplazo hormonal y deben colocarse en el verdadero lugar que les corresponde. El artículo de Maturitas mencionado, publicado en octubre de 2006, muestra que los fitoestrógenos son solamente eficaces en síntomas leves a moderados y si bien se ha establecido que son mejores que el placebo, hay que recordar que el placebo es efectivo en el manejo de los síntomas vasomotores hasta en el 50% de las pacientes; entonces vale la pena ser cuidadoso y esperar el momento en que se decante toda esta información.

GT: Los fitoestrógenos son más de 300 sustancias diferentes pero ya hay en el mercado algunos con dadzeína, esteína y listeína que ya están estandarizadas. Hay publicaciones interesantes especialmente de países asiáticos; también hay estudios interesantes en hombres.

DVA: Queridos colegas: son las 9 de la noche y completamos cinco horas de reunión. Agradezco nuevamente a todos los asistentes por haber atendido el llamado de la Junta Directiva del Capítulo de Bogotá pues entiendo que cerrar nuestras actividades desde las 4 de la tarde en un día laboral es difícil. Celebrar el Día Mundial de la Menopausia con un foro de la altura del que hemos disfrutado hoy es una excelente idea que trataremos de perpetuar. Mil gracias y una feliz cena.

Impacto del climaterio y de la terapia hormonal en la salud de la mujer

Recibido: julio 3/2007 - Aceptado: agosto 30/2007

JUAN ENRIQUE BLÜMEL M.*,**, SOLEDAD VALLEJO M.*,
ITALO CAMPODÓNICO G.** GUSTAVO GÓMEZ***

El cese de la función reproductiva y su expresión clínica, la menopausia, es una situación que se observa en pocos mamíferos, siendo los humanos, probablemente por el aumento que se ha tenido en la expectativa de vida, quienes la presentan más frecuentemente. Por lo tanto, no es un fenómeno generalizado y natural de las diferentes especies animales; es propio del hombre y de algunos escasos primates como los macacos¹. El hipogonadismo, consecuente al cese de la función ovárica, origina síntomas que deterioran la calidad de vida (CV) e incrementa el riesgo de sufrir enfermedades crónicas², afectando la salud en el último tercio de vida de la mujer. La implementación de la terapia hormonal de reemplazo (TH) pareció en un momento la solución ideal para contrarrestar los efectos del climaterio femenino y mantenerse “joven por siempre”³. Sin embargo, la publicación el año 2002 del estudio WHI⁴, mostrando efectos negativos en algunos aspectos de una particular terapia hormonal en mujeres mayores, puso en entredicho las altas aspiraciones que existían sobre los efectos positivos del uso de “hormonas” en el climaterio y ha provocado un desconcierto, que dura hasta hoy tanto en la profesión médica como en las pacientes^{5,6}. En este artículo revisaremos el impacto que tiene el climaterio en la salud de la mujer, los efectos de la terapia hormonal, analizaremos los resultados del estudio WHI y propondremos conductas terapéuticas para mejorar el manejo clínico de la mujer climatérica.

Efectos del Climaterio

Sintomatología climatérica y deterioro de calidad de vida

Los síntomas atribuidos clásicamente al climaterio fueron los mencionados en el Índice de Blatt-Kupperman, una escala desarrollada en Nueva York en los años 50⁷. Los autores, en base a su experiencia clínica, seleccionaron algunos síntomas que ellos observaban en su práctica médica, sin aplicar ningún método científico ni agrupar los síntomas en dominios como aconseja la metodología actual. Como consecuencia de estas deficiencias de diseño la escala resulta completamente insuficiente a la luz de las exigencias de la investigación actual⁸. Cabe mencionar la utilización de términos confusos tales como hormigueo y parestesia, la puntuación arbitraria de cada síntoma, y sobre todo, el error grave que supone sumar el puntaje de los síntomas, una maniobra estadísticamente incorrecta si antes no se ha garantizado la independencia completa de ellos.

En general, existe consenso en que los síntomas climatéricos caen en tres grandes grupos independientes o dominios: vasomotores, somáticos-psicosomáticos y psicológicos. Greene analizó con técnicas psicométricas largas series de síntomas vinculados con el climaterio, a fin de establecer qué relaciones existen entre ellos, y así poder formar grupos o dominios. Los veintiún síntomas climatéricos que seleccionó los agrupó

* Fundación PROSAM. Santiago de Chile.

** Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago de Chile.

*** Facultad Salud Universidad del Valle, Cali, Colombia.

en cinco dominios: ansiedad, depresión, vasomotor, somático y sexual⁹. La escala de Greene es actualmente una de las más usadas en las publicaciones científicas sobre sintomatología climaterica.

Otro avance importante fue el estudio de Hilditch que vinculó a la sintomatología climaterica con el concepto de calidad de vida al incorporar la percepción que tenía la paciente sobre sus síntomas¹⁰. Presentó a 88 mujeres climatericas un listado de 106 síntomas, a fin de que eligieran los que consideraban relacionados de manera clara con el climaterio. Se acabó identificando 30 síntomas, agrupados en cuatro grupos, siguiendo la terminología de Greene: vasomotor, psicosocial, físico y sexual. El resultado fue el Cuestionario Específico de Calidad de Vida para la Menopausia, conocido por su sigla inglesa MENQOL (Menopause Quality of Life), un instrumento especialmente concebido para valorar calidad de vida en el climaterio, desde la perspectiva propia de las mujeres (Tabla 1).

Al aplicar el Cuestionario Específico de Calidad de Vida para la Menopausia a mujeres chilenas observamos que las mujeres peri o posmenopáusicas tienen más síntomas que deterioran su CV que mujeres más jóvenes con ciclos menstruales normales¹¹. Tienen un riesgo (OR) 12.1 veces mayor de tener molestias vasomotoras que alteren la CV, 4.2 veces mayor riesgo de deterioro psicosocial, 4.2 mayor riesgo de trastornos físicos y 4.7, de alteraciones de la sexualidad. Concluimos que el climaterio produce pérdida de la calidad de vida y que este deterioro es independiente de la edad y de otras variables sociodemográficas.

Se ha discutido mucho si la sintomatología que presentan las mujeres después de los 40 años es consecuencia de los problemas de su entorno familiar, social y/o laboral o son manifestaciones del déficit hormonal. Un estudio sobre las creencias del impacto del climaterio en la salud de la mujer chilena reveló que 87.9 creían que la menopausia provocaba trastornos emocionales¹². Sin embargo, la mayoría de los autores postulan que sólo los síntomas vasomotores están relacionados con la menopausia y que los síntomas psicológicos son consecuencia de los eventos de la vida. Hardy en mujeres inglesas relaciona a los fogajes

con la menopausia, mientras que las molestias psicológicas las vincula principalmente con el entorno psicosocial¹³. Porter niega toda relación de las molestias psicológicas con el climaterio y plantea que la menopausia se relaciona sólo con los síntomas vasomotores y somáticos¹⁴. Olofsson, igualmente, atribuye únicamente al síndrome climaterico las molestias vasomotores y articulares, mientras que el resto de los síntomas los vincula a factores psicosociales y socioculturales¹⁵. Vanwesenbeeck considera que sólo los síntomas vasomotores debieran incluirse en la sintomatología climaterica¹⁶. Estos autores utilizaron la menopausia como variable determinante en sus estudios y no consideraron el hecho de que la sintomatología climaterica se presenta ya antes del cese de las menstruaciones. Nosotros hemos comunicado que las mujeres premenopáusicas con síntomas vasomotores, independientemente de la regularidad de sus menstruaciones, presentan una significativa mayor prevalencia de síntomas de ansiedad, depresión, somáticos y de baja sexualidad; este incremento de las molestias psicológicas se ve reflejado también en la mayor intensidad de estrés que observamos en mujeres premenopáusicas¹⁷. Esta publicación sería de las primeras en vincular directamente al hipotesrogenismo del climaterio con síntomas psicológicos y focalizar las molestias en el período premenopáusicos. Observamos además, que la presencia de síntomas vasomotores es un mejor marcador de sintomatología psíquica y somática del climaterio que las irregularidades menstruales. Posteriormente, un estudio taiwanés mostró igualmente que los bochornos se asocian a mayor sintomatología psicológica¹⁸.

Conclusión. El cese de la función ovárica origina síntomas que deterioran la calidad de vida de la mujer. Esta sintomatología aparece ya en la premenopausia.

Aumento del riesgo de enfermedades crónicas

Riesgo cardiovascular

En animales de experimentación se ha observado que el riesgo cardiovascular aumenta con la castración quirúrgica, señalando la importancia de los esteroides ováricos en el desarrollo de la aterosclerosis. Si alimentamos a conejas con una

Tabla 1. Cuestionario específico de calidad de vida en la menopausia

Para cada una de las siguientes preguntas, indique si usted ha sentido o tenido la molestia en el último mes. Si la ha tenido coloque una nota a la intensidad de la molestia entre 0 (no le molesta nada) y 6 (molesta mucho).

1. ¿Tiene bochornos?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
2. ¿Transpiraciones nocturnas?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
3. ¿Más transpiración que lo normal?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
4. ¿Está descontenta con su vida personal?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
5. ¿Nerviosismo, Ansiedad?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
6. ¿Pérdida de Memoria?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
7. ¿Hace menos cosas que lo que acostumbraba?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
8. ¿Se siente deprimida o triste?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
9. ¿Es impaciente con las otras personas?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
10. ¿Siente necesidad de estar sola?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
11. ¿Tiene flatulencia o hinchazón abdominal?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
12. ¿Tiene dolores musculares y/o articulares?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Si > 0	1	2	3	4	5	6
13. ¿Se siente cansada o agotada físicamente?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
14. ¿Tiene dificultad para dormir?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
15. ¿Tiene dolores de cabeza o de nuca?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
16. ¿Tiene disminución de la fuerza física?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
17. ¿Tiene disminución de la resistencia física?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
18. ¿Tiene sensación de falta de energía?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
19. ¿Tiene sequedad de la piel?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
20. ¿Tiene aumento de peso?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
21. ¿Tiene aumento de pelos en la cara?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
22. ¿Cambios en la piel como arrugas, mancha?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
23. ¿Retiene líquido?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
24. ¿Tiene dolor de cintura?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
25. ¿Orina frecuentemente?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
26. ¿Se orina al reírse, toser o hacer esfuerzo?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
27. ¿Ha tenido cambios en su deseo sexual?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
28. ¿Tiene sequedad vaginal en el acto sexual?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6
29. ¿Evita las relaciones sexuales?	No <input type="checkbox"/> __ __ __ <input type="checkbox"/> Sí > 0	1	2	3	4	5	6

PUNTAJE. Si la respuesta es NO asigne un puntaje de 1, si la respuesta es SÍ y 0, asigne 2, si es SÍ y 1, asigne 3 y así sucesivamente hasta SÍ y 6, que se le asigna 8. El test se divide en 4 áreas: Vasomotora, preguntas 1 a 3; Psicosocial, preguntas 4 a 10; Física, preguntas 11 a 26; y, Sexual, preguntas 27 a 29. Se saca el puntaje promedio de cada área. No existe un puntaje global sino de cada área en particular.

dieta rica en colesterol se observa la aparición de placas ateroscleróticas que cubren el 17% de la superficie aórtica; si las conejas además son castradas la extensión de las placas alcanza al 47% de la pared arterial¹⁹. En monjas alimentadas con una dieta moderadamente aterogénica durante treinta meses, Adams ha observado que la castración aumenta la aterosclerosis en las arterias coronarias, carótidas e ilíacas²⁰.

En mujeres, Rosenberg ya hace más de 25 años mostró que la menopausia se asociaba a mayor riesgo de infarto del miocardio²¹. El mayor riesgo lo encontró en mujeres menores de 35 años con menopausia quirúrgica (OR 7.2; IC 95%: 4.5 - 11.4). Palmer comparó mujeres que habían presentado su menopausia antes de los 45 años de edad con aquellas que la habían presentado después de los 50 y observó que el riesgo de infarto de las que presentaban la menopausia más temprano era el doble²². Un estudio chileno con mujeres de 46 a 55 años de edad que se hospitalizaron con un síndrome coronario agudo observó que la menopausia aumentaba 8.3 veces el riesgo de patología coronaria²³.

El hecho de que la menopausia aumente el riesgo coronario es biológicamente plausible. En monjas se ha observado que la ooforectomía aumenta entre 15 y 20% los niveles plasmáticos de colesterol total y de LDL-colesterol, lipoproteínas importantes en el riesgo cardiovascular²⁰. En conejas se ha descrito que la castración disminuye a menos de la mitad la capacidad antioxidante del plasma, lo que implica un mayor riesgo al existir mayor posibilidad de oxidación de LDL y por lo tanto de aterogénesis²⁴. Además, en ratas se ha mostrado que el déficit de estrógenos aumenta la producción de radicales libres y la disfunción endotelial²⁵.

En mujeres se ha descrito que la posmenopausia es una etapa del ciclo reproductivo que implica una mayor prevalencia de factores de riesgo metabólico. El índice de masa corporal, la circunferencia abdominal, el colesterol total, el HDL colesterol y la hemoglobina glicosilada se deterioran con el cese de la función ovárica²⁶. Datos nuestros aún no publicados (Estudio REDLINC II; aceptado en Climacteric) señalan que las mujeres que tienen cinco o más años de menopausia tienen mayor riesgo de presentar el síndrome metabólico (OR 1.32; IC 95%: 1.15-1.51).

Conclusión. La menopausia implica un incremento del riesgo cardiovascular en la mujer. Este mayor riesgo se debe al deterioro metabólico que produce el cese de la función ovárica.

Riesgo de osteoporosis

En animales de laboratorio se ha observado que la menopausia quirúrgica provoca pérdida ósea. En ratas la ooforectomía bilateral se asocia con una pérdida de 54% del volumen óseo trabecular y de 46% de las conexiones trabeculares²⁷. En lauchas se ha probado que la ooforectomía provoca una pérdida de hueso trabecular que fluctúa entre 20 y 40% y que varía entre las distintas cepas de esta especie, sugiriendo que la pérdida ósea posmenopáusica es parcialmente regulada por factores genéticos²⁸. En ovejas ooforectomizadas el volumen y el grosor trabecular óseo se reducen y la separación trabecular aumenta; este deterioro se asocia con incremento de los marcadores de reabsorción ósea²⁹.

En los humanos el impacto de la declinación de la función ovárica se expresa en el hueso desde cuatro años antes de la menopausia mediante el aumento de los marcadores de recambio óseo³⁰. Estos cambios metabólicos se reflejan en una pérdida de masa ósea que comienza algunos años antes de la menopausia; datos de un estudio longitudinal muestran que la densidad mineral de la columna y de la cadera disminuye alrededor de 0.4% al año en el período premenopáusico, aumentando esta pérdida tres veces más en la primera década después de la menopausia, para volver a los niveles de pérdida premenopáusica en las décadas siguientes³¹. Pouilles en un estudio longitudinal en Francia precisó que en los dos años previos a la menopausia en la columna vertebral se perdía 1.6% de masa ósea anualmente, subiendo a 2.4% en los primeros tres años de posmenopausia y declinando a 1.2% posteriormente³². Esta pérdida de masa ósea no se expresa en fracturas inmediatamente después de la menopausia; deben pasar años y perderse la integridad estructural del hueso y una cantidad significativa de masa ósea antes que aparezcan las fracturas. Cherry ha mostrado que, aunque las fracturas en mujeres aumentan continuamente con la edad, no se observa un cambio significativo de su incidencia en el período menopáusico propiamente tal³³.

La osteoporosis tiene una etiología compleja y se la puede considerar actualmente como una enfermedad poligénica en la cual los determinantes genéticos son modulados por factores nutricionales, ambientales y hormonales. La pérdida de masa ósea durante el período posmenopáusico se vincula con el hipoestrogenismo característico de este período de la vida de la mujer. Esta relación se ve reflejada en el hecho que las mujeres posmenopáusicas con los más bajos niveles de estradiol y más altos de SHBG, por lo tanto las más hipoestrogénicas, tienen un mayor riesgo de fractura, siendo el RR de 6.9 para cadera y de 7.9 para vértebras³⁴. La deficiencia estrogénica conduce a la osteoporosis a través de múltiples mecanismos. Así, por ejemplo, el déficit estrogénico aumenta la síntesis del Factor de Necrosis Tumoral a nivel de células T; esta citoquina incrementa directamente la reabsorción ósea, aumentando además la sensibilidad del osteoclasto al RANKL, un factor osteoclastogénico primordial³⁵. El hecho de que la citoquina inflamatoria esté involucrada en el incremento de la actividad osteoclástica y que los estrógenos tengan actividad antiinflamatoria, disminuyendo la actividad de la óxido nítrico sintetasa (iNOS), ha llevado a estudiar el papel de esta enzima en la patogénesis de la osteoporosis inducida por hipoestrogenismo. Cuzzocrea ha observado que la ooforectomía induce iNOS, conduciendo a una sobreproducción de óxido nítrico y acumulación de moléculas altamente reactivas, disparando la acumulación local de citoquinas como la IL-1 β , IL-6 y TNF- α que aumentan la osteoclastogénesis e incrementan la pérdida ósea³⁶.

Conclusión. La menopausia desencadena una pérdida de masa ósea que aumenta el riesgo de fractura en las mujeres mayores. Esta pérdida ósea es disparada por el aumento de la osteoclastogénesis inducida por citoquinas dependientes de estrógenos.

Riesgo en otros sistemas

Sistema Nervioso Central. Mucho se ha discutido sobre los efectos del déficit estrogénico en el SNC. Se sabe que los esteroides ováricos actúan no sólo a nivel de neuronas que regulan el sistema gonadal sino también en otras áreas del cerebro no

directamente relacionadas con la función sexual. Partiendo en la vida fetal, estudios en animales revelan que la acción transitoria de los esteroides sexuales es crucial para el dimorfismo de la conducta sexual (masculina o femenina) en la vida adulta. En la mujer sexualmente madura, actuando por mecanismos genómicos los estrógenos regulan la acción y liberación de neurotransmisores como serotonina, dopamina, noradrenalina y acetilcolina, afectando la capacidad cognitiva de la mujer. Por otra parte, actuando mediante mecanismos no genómicos regulan la excitabilidad eléctrica y la función sináptica de las neuronas. Durante el climaterio la deprivación de estrógenos en el sistema límbico origina trastornos del ánimo, la conducta y el estado cognitivo³⁷. Además de las acciones neuroquímicas de los estrógenos en el SNC, los esteroides ováricos tienen funciones tróficas. Estudios en modelos animales y en cultivos celulares sugieren que la pérdida de estrógenos y progesterona que se produce en la menopausia vuelve al cerebro más vulnerable a traumas agudos y a las enfermedades crónicas degenerativas³⁸.

Sistema Genitourinario. Con la pérdida de estrógenos en la menopausia se produce adelgazamiento del epitelio vaginal y pérdida de la elasticidad y acortamiento de la vagina, lo que asociado al menor flujo sanguíneo y a la disminución de las secreciones vaginales conduce a atrofia vaginal que se puede manifestar con prurito, dispareunia y mayor prevalencia de infecciones vaginales. Además, los cambios tróficos vesico-uretrales asociados al hipoestrogenismo conducen a mayor riesgo de incontinencia e infecciones urinarias. La incontinencia de esfuerzo es relativamente poco frecuente en la mujer joven, para aumentar notoriamente en la perimenopausia y este incremento se mantiene sostenido en las décadas siguientes; la prevalencia de incontinencia moderada y severa afecta al 3 a 17% de las mujeres, cifra que aumenta con la edad³⁹. El acortamiento de la uretra, secundario al hipoestrogenismo, asociado a los cambios químicos de las secreciones vaginales favorece el aumento de las infecciones urinarias en las mujeres posmenopáusicas.

Piel. La pérdida de estrógenos tiene una fuerte influencia en la piel. Existen abundantes receptores de estrógenos por lo que no es sorprendente que estudios en mujeres posmenopáusicas hayan mostrado que el hipoestrogenismo se asocia con sequedad de la piel, arrugas y mala cicatrización de

heridas, produciendo el adelgazamiento de la piel, disminución del contenido de colágeno y de la humedad cutánea que se observa con la declinación de los niveles de estrógenos⁴⁰. El contenido de colágeno en la piel se puede medir por varios métodos tales como la biopsia, marcadores de colágeno y por el grosor de la piel medida con ultrasonografía. Todos estos métodos muestran uniformemente que la menopausia disminuye el contenido de colágeno cutáneo.

Conclusión. El hipoestrogenismo posmenopáusico afecta diferentes sistemas corporales mediante cambios bioquímicos y/o tróficos, acelerando el envejecimiento femenino.

Efectos de la terapia hormonal en el climaterio

Efectos en la sintomatología climatérica y deterioro de calidad de vida

Un meta-análisis de Cochrane concluye que con los actuales estudios randomizados controlados (RCTs) disponibles la principal indicación de los estrógenos es el tratamiento de los síntomas menopáusicos y que su uso parece ser seguro en mujeres jóvenes que reciben esta terapia por corto tiempo. Los riesgos de cáncer de mama y enfermedades cardiovasculares harían inaceptable la TH para la prevención de enfermedades crónicas⁴¹. Estas conclusiones se basan principalmente en dos RCTs que estudiaron a mujeres mayores y por ende con deterioro previo de su salud. Por lo tanto, creemos que no es correcto extrapolar los resultados de dichos estudios a la práctica clínica corriente donde se indica terapia a mujeres jóvenes y sin enfermedades crónicas. Este tema lo discutiremos en profundidad al analizar posteriormente el estudio WHI.

Uno de los síntomas más claramente vinculado al climaterio son los fogajes. Un meta-análisis de 24 RCTs que estudiaron a 3.329 mujeres encontró que la TH, comparada con placebo, disminuye en 75% la frecuencia y en 87% la severidad de los fogajes. Este análisis destaca que las pacientes con placebo también tienen disminución de los fogajes, lo que implica que cualquier sustancia puede actuar como placebo y disminuir algo la sintomatología vasomotora⁴². Otro meta-análisis que incluyó a 14 estudios concluyó que tanto los estrógenos conjugados

como el estradiol, ya sea administrado por vía oral o transdérmica, disminuyen en magnitud similar los síntomas vasomotores, abriendo la opción a la intercambiabilidad de estos fármacos en el manejo de la sintomatología climatérica⁴³.

La disfunción sexual femenina es difícil de estudiar y sólo recientemente se ha sistematizado su estudio. Por lo tanto hay que ser cauto con los estudios que siguiendo metodologías poco científicas analizan el impacto de la TH en la sexualidad. González en Colombia, usando el Índice de Función Sexual Femenino, en un estudio observacional, encontró que las usuarias de TH tenían mejor función sexual en dispareunia, lubricación y orgasmo que las no usuarias⁴⁴. En mujeres chilenas usando el mismo instrumento se observó que las usuarias de TH tenían mejor sexualidad en todas las áreas de la sexualidad que evalúa el test, especialmente en lubricación, orgasmo y satisfacción⁴⁵. Faltan RCTs que apliquen instrumentos adecuados para tener mejores evidencias de la mejoría de sexualidad que provocaría la TH como parecen indicar los estudios observacionales. Además de los fogajes, el climaterio se asocia con un deterioro psicológico; el estudio WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation), aplicando el test de Beck para depresión y el Cuestionario Cook Medley de hostilidad, mostró que las mujeres posmenopáusicas con TH tienen menos depresión, hostilidad, cinismo y agresión que las mujeres no usuarias de terapia⁴⁶. Finalmente, un hecho que hay que tener en consideración es que la mejoría de la sintomatología climatérica que se observa con la terapia hormonal demora meses. Un estudio observó que la sintomatología climatérica global, tanto con TH como con placebo, cae a la mitad a los tres meses de tratamiento, pero mientras que las mujeres que reciben terapia continúan mejorando a los seis meses, mostrando una disminución de 75% de los síntomas, las que reciben placebo disminuyen en sólo 30% sus molestias en ese mismo lapso⁴⁷.

Una forma más integral de evaluar el impacto de la TH en la sintomatología climatérica es aplicando el concepto de calidad de vida vinculado a salud. Hildich usando un instrumento específico para calidad de vida en la menopausia mostró que la TH, tanto los estrógenos conjugados como el estradiol transdérmico, mejoraba significativamente los síntomas del área

vasomotora, psicosocial, física y sexual, no habiendo diferencias entre las respuestas sintomáticas que produjeron ambas hormonas⁴⁸.

Se ha planteado agregar testosterona a la terapia hormonal convencional cuando la respuesta clínica es pobre, especialmente cuando existe disfunción sexual y/o trastornos del ánimo severo. Esta posición es aún controversial ya que no existen suficientes estudios de calidad adecuada como para obtener conclusiones válidas; sin embargo, una revisión de 23 estudios realizados por la Base de Datos Cochrane, advirtiendo la debilidad metodológica de las publicaciones, sugiere que el agregar testosterona a la TH clásica mejora la sexualidad en mujeres posmenopáusicas, aunque teniendo como efecto adverso una baja de los niveles de HDL-colesterol⁴⁹. En mujeres con menopausia quirúrgica pareciera que la indicación de agregar testosterona tiene mejores fundamentos. Estas pacientes presentan una abrupta caída de los niveles de hormonas ováricas y tienen más intensos síntomas climatéricos que las mujeres que presentan su menopausia espontáneamente. Un meta-análisis para estudiar los efectos de la terapia hormonal en posmenopáusicas quirúrgicas encontró sólo dos estudios que cumplían con las normas de la medicina basada en la evidencia, observándose en ellos que el agregar testosterona a la terapia estrogénica puede dar una mejoría adicional en el bienestar de estas mujeres⁵⁰.

No podemos dejar de mencionar el uso de las “terapias alternativas” para el manejo de los síntomas climatéricos. En EE.UU. casi la mitad de los adultos usan este tipo de tratamientos, por lo que no es sorprendente que después de la publicación del estudio WHI muchas pacientes e incluso profesionales de la salud hayan optado por las terapias alternativas. Un estudio del Centro de Medicina Basada en Evidencia, en Oregon, revisó 70 estudios RCT, encontrando 48 de fitoestrógenos y un pequeño número que aplicaba técnicas de “energía”, “mente y cuerpo” y otras técnicas alternativas; concluyendo que, a pesar de que algunos estudios individuales sugieren beneficios de ciertas terapias, los datos actuales son insuficientes para respaldar la efectividad de ninguna terapia alternativa para el manejo de los síntomas menopáusicos⁵¹.

Conclusión. La TH mejora los síntomas climatéricos, lo que se expresa en una mejor calidad de vida en la usuaria de estas terapias. El uso de testosterona, agregada a la terapia convencional, podría ser de utilidad en las mujeres ooforectomizadas. No hay base científica para indicar terapias alternativas, incluyendo los fitoestrógenos para tratar las molestias climatéricas.

Efectos de la TH en el riesgo de enfermedades crónicas

Riesgo cardiovascular

El mecanismo mediante el cual la vasculatura endotelial responde a las hormonas ováricas está mediado por los receptores estrogénicos, especialmente alfa, aunque ha sido demostrada la presencia de ambos receptores tanto en el endotelio como en las células musculares lisas de las arterias⁵². Los estrógenos son vasodilatadores a través de variados mecanismos⁵³: aumentan la síntesis de óxido nítrico, un conocido vasodilatador, y disminuyen la producción de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina-1, inhibiendo también la respuesta vasoconstrictora a este péptido así como a la angiotensina II, lo que se traduciría en una inhibición del sistema renina angiotensina y de su enzima convertidora; además, modulan la relajación arterial dependiente de acetilcolina tanto en humanos como en animales y producen un incremento de la producción de prostaciclina, siendo también inhibidores de los canales de calcio.

Además de ser vasodilatadores, los estrógenos tienen efectos en múltiples etapas del proceso aterosclerótico mismo, lo que pudiera explicar un rol preventivo en las enfermedades cardiovasculares. Pueden favorecer la supervivencia de las células endoteliales al disminuir la apoptosis celular⁵⁴ y la resistencia a la injuria⁵⁵, reducen el paso de LDL al endotelio⁵⁶ y son antioxidantes⁵⁷. Disminuyen la síntesis de una serie de citoquinas involucradas en la formación de la placa aterosclerótica como las moléculas de adhesión de los monocitos, VCAM-1⁵⁸ y la proteína quimiotáctica de los monocitos, MCP-1⁵⁹, bloqueando incluso la respuestas migratoria de éstas células a ese péptido⁶⁰; disminuyen también la síntesis de citoquinas que provocan migración y proliferación de células musculares

lisas⁶¹. Todos estos efectos endoteliales son capaces de explicar el efecto antiaterogénico de los estrógenos, pero no debemos menoscabar la importancia que tienen los clásicos cambios lipídicos que producen las hormonas ováricas en el plasma⁶².

Algunos estudios clínicos sugieren un efecto antiaterogénico de los estrógenos. Así, por ejemplo, se ha observado que las mujeres posmenopáusicas que siguen terapia estrógena oral tienen menor grosor de la íntima de la arteria carótida⁶³ e incluso, otro estudio muestra que la terapia hormonal es capaz de provocar en promedio una regresión de 28% del tamaño de las placas ateroscleróticas carotídeas a los seis meses de tratamiento⁶⁴. Podríamos plantear que parece altamente probable el efecto antiaterogénico de los estrógenos.

Hasta el año 2002 múltiples estudios observacionales mostraban una reducción de alrededor de cincuenta por ciento del riesgo coronario tanto en las mujeres que usaban terapia estrogénica como en aquellas que usaban combinaciones de estrógenos y progesterona. Un meta-análisis advertía que aunque este efecto protector cardiovascular era claro, podrían existir sesgos en la mayoría de los estudios que invalidaran estos prometedores resultados⁶⁵. Las primeras dudas sobre el efecto cardioprotector de los estrógenos surgieron con la publicación del estudio HERS, un RCT que estudió casi tres mil mujeres con una edad promedio de 67 años, con ECV previa portadoras de enfermedad coronaria, que fueron tratadas con estrógenos conjugados a acetato de medroxiprogesterona en forma combinada continua durante un promedio de cuatro años, observándose que las usuarias de TH no obtenían cardioprotección secundaria, e incluso en el primer año se apreciaba un incremento del riesgo⁶⁶. Igualmente se observó un aumento del riesgo tromboembólico y de enfermedad de la vesícula biliar en las usuarias. Como en el seguimiento de esta cohorte se observó, después del aumento del riesgo del primer año, que los eventos coronarios disminuían progresivamente en los siguientes años, se planteó la hipótesis de que si se continuaba por más de cuatro años el estudio, el riesgo global finalmente disminuiría. Sin embargo, cuando se publicaron los resultados del seguimiento a 6.8 años de esta misma cohorte, se observó que la TH definitivamente no otorgaba una protección secundaria en pacientes coronarias⁶⁷. La publicación

casi simultánea del estudio WHI, un RCT diseñado para mostrar la protección primaria de enfermedad coronaria, no sólo no mostró el efecto protector que se esperaba sino que señaló que las usuarias de TH presentaban un incremento del 29% del riesgo de enfermedad coronaria⁶⁸. El brazo de estrógenos solos del mismo WHI, suspendido posteriormente al de estrógenos-progestágenos, por su parte mostró que, aunque no significativo, había una tendencia a protección cardiovascular y tendencia a la disminución del riesgo CV (RR 0.91; IC 0.75-1.12)⁶⁸⁻¹.

Más recientemente, en una revisión de los datos del WHI, se encontró que la ECC tiende a ser de manera no significativa, menor en mujeres más jóvenes o mujeres con menos de 10 años desde la menopausia, y el riesgo total de mortalidad se redujo en mujeres entre 50 y 59 años⁶⁸⁻².

Los accidentes cerebrovasculares son una causa frecuente de muerte en las mujeres; por lo que algún efecto de la TH en la incidencia de estas enfermedades tendría una importancia epidemiológica significativa. Un meta-análisis, que incluyó un total de 39.769 mujeres de 28 RCTs, diseñado para evaluar el riesgo de enfermedades cerebrovasculares en usuarias de TH, mostró que la terapia hormonal se asociaba con un significativo riesgo de cualquier tipo de eventos (OR 1.29, IC 95%, 1.13 - 1.47), de eventos no fatales, eventos mortales o invalidantes, eventos isquémicos. No se encontró mayor riesgo de accidentes hemorrágicos o crisis isquémicas transitorias. Tampoco se observaron diferencias en riesgo en las usuarias de terapias estrogénicas o combinadas de estrógenos y progestinas⁶⁹. Otro meta-análisis con igual objetivo mostró el mismo riesgo de ACV (1.29; IC 95%: 1.13 - 1.48) en las usuarias de hormonas⁷⁰.

Desde hace más de diez años se sabe que la terapia hormonal aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso entre dos y cinco veces. Un RCT que siguió 16.608 mujeres de 50 a 79 años durante 5.6 años en el cual se les indicó estrógenos conjugados orales y acetato de medroxiprogesterona, mostró que el riesgo absoluto de las usuarias era de 3.5 por 1.000 personas-años y de 1.7 por 1.000 personas-años en las mujeres controles⁷¹. Se piensa que este riesgo depende de la forma de administración de la hormona y de los factores de riesgos inherentes a cada

mujer. Un meta-análisis diseñado para evaluar los riesgos de trombosis venosa en usuarias de TH, incluida la embolia pulmonar, mostró que el riesgo de un primer episodio trombótico variaba entre 1.22 (95% CI, 0.76-1.94) y 4.50 (95% CI, 1.30-15.10) y que el riesgo era similar para trombosis venosa o embolia pulmonar⁷². Este riesgo es mayor en el primer año de la terapia, período en el cual puede aumentar hasta seis veces. Igualmente, aumenta más en las usuarias de estrógenos con progestinas que en las mujeres que usan estrógenos solos (OR: 1.60; 95% CI, 1.13 - 2.26), en las que usan dosis mayores de estrógenos y en las que ingieren hormonas por vía oral comparadas con las que usan la vía transdérmica (OR, 4.0; 95% CI, 1.9-8.3). La edad, el sobrepeso y las trombofilias aumentan también el riesgo.

Dentro de los factores de riesgo cardiovascular la diabetes mellitus ocupa un lugar relevante. Algunos estudios sugieren un efecto beneficioso del uso de estrógenos sobre el riesgo de diabetes. El estudio HERS, en un análisis posterior a la publicación original, analizó la evolución de 2.099 mujeres sin diabetes que fueron seguidas por cuatro años y observó que la glicemia en ayunas aumentó significativamente entre las mujeres asignadas a placebo, pero no cambió en la usuarias de TH⁷³. La incidencia de diabetes bajó 35% en las mujeres con hormonoterapia, siendo de 9.5% en la mujeres controles y de 6.2% en las usuarias (OR: 0.65; IC 95%: 0.48 a 0.89). Este descenso no fue influido por baja de peso o disminución el perímetro abdominal en las usuarias. La TH no sólo disminuiría la incidencia de diabetes mellitus sino que también mejora el control glicémico como lo muestra Ferrara en un estudio de cohorte en que siguió a más de 15000 mujeres diabéticas y observó que las usuarias de TH, con o sin progesterona asociada, tenían niveles de hemoglobina glicosilada significativamente más bajos que las mujeres sin hormonoterapia⁷⁴.

Conclusión. Aunque la TH tiene efectos positivos en el sistema cardiovascular, y es plausible biológicamente que su uso disminuya el riesgo de este tipo de enfermedades, no hay pruebas clínicas que respalden un efecto beneficioso. Más bien, los últimos RCTs con terapias orales combinadas y con inicio de terapia en la menopausia tardía apuntan en la dirección contraria.

Riesgo de Osteoporosis

La osteoporosis es otra enfermedad que tiene una alta importancia desde el punto de vista de la salud pública por su alta prevalencia y su significativo impacto en la calidad de vida y en la morbimortalidad de la mujer mayor. El hipoestrogenismo que se produce en el climaterio promueve un aumento de la reabsorción ósea, el cual puede ser revertido por la terapia hormonal de reemplazo. El efecto antirresortivo de los estrógenos es mediado en forma indirecta, disminuyendo las concentraciones plasmáticas de citoquinas que modulan el reclutamiento de células en la médula ósea como TNF- α , IL-1 β e IL-10⁷⁵; y, en forma directa vía receptores estrogénicos alfa (α), reduciendo la maduración de los osteoclastos⁷⁶.

Un meta-análisis, cuyo objetivo fue revisar el efecto de la TH sobre la densidad ósea y las fracturas, que incluyó 57 estudios que tuvieran controles con placebo y a lo menos un año de terapia, mostró que el reemplazo hormonal aumenta en promedio a los dos años la densidad ósea a nivel lumbar, antebrazo y cuello femoral en 6.8%, 4.5% y 4.1%, respectivamente. En relación con el efecto de la hormonoterapia en la incidencia de fracturas, las mujeres tratadas reducen en 43% el riesgo de fracturas vertebrales y en 13% las no vertebrales⁷⁷. Otro meta-análisis que incluyó 22 estudios mostró igualmente que la TH disminuía el riesgo de fracturas no vertebrales en 27% y que este efecto era mayor en las mujeres menores de 60 años, las cuales disminuían en 33% el riesgo de fractura comparada con sólo 12% en las mujeres mayores⁷⁸.

El WHI fue el primer RCTs que mostró que la terapia hormonal combinada reducía significativamente el riesgo de fractura vertebral y de cadera⁶⁸.

Conclusión. La TH tiene propiedades anti-resortivas en el hueso. Su uso aumenta la masa ósea y protege contra el riesgo de fractura.

Efectos de la TH en otros sistemas

Sistema Nervioso Central. Hasta la publicación del estudio WHIMS, investigación que estudió la función cognitiva en mujeres del WHI, se pensó que la TH podía disminuir el riesgo de demencia, especialmente Alzheimer. Esto se basa en investigaciones que señalan que existen recep-

tores de estrógenos en las neuronas colinérgicas, células que están implicadas en la Enfermedad de Alzheimer; y, en que los estrógenos tienen efectos neurotrópicos, antioxidantes y antiinflamatorios, acciones que hacen plausible que la TH disminuya el riesgo de Alzheimer. Un estudio señala que las mujeres premenopáusicas tienen más sustancia blanca cerebral que las posmenopáusicas, pero dentro de estas últimas aquellas que usan TH tienen un volumen de sustancia blanca equivalente a las mujeres jóvenes⁷⁹. Contrariamente a lo esperado, el estudio WHIMS señaló que la hormonoterapia aumentaba el riesgo de demencia (HR 2.05; IC 95%: 1.21-3.48), concluyendo que el uso de estrógenos conjugados más acetato de medroxiprogesterona en mujeres mayores de 65 años no evitaba las demencias; más bien, aumentaba el riesgo⁸⁰.

Interesantemente en este estudio, el riesgo de desarrollar demencia aumentó con la edad de las usuarias; si definimos como 1.0 el riesgo de demencia para las mujeres que iniciaron la terapia a los 65 años, subió a 3.5 para las que iniciaron la TH a los 70 años y a 12.2 para las de 75 años. Resumiendo, el uso de TH no es recomendado para prevenir demencia o declinación cognitiva en mujeres mayores de 65 años. Un meta-análisis de Cochrane señaló que tampoco sirve para mejorar la función cognitiva en mujeres que ya tienen Alzheimer⁸¹. Sin embargo, el término prematuro del WHI le quitó poder estadístico a WHIMS para que sus resultados sean confiables. Por lo tanto, actualmente, no podemos afirmar con certeza que los estrógenos indicados a mujeres en la transición menopáusica no tengan efectos preventivos en la Enfermedad de Alzheimer.

Sistema Genitourinario. Las actuales evidencias confirman que la TH, especialmente la aplicación tópica de estrógenos, en las mujeres posmenopáusicas normaliza la flora vaginal y reduce la atrofia vaginal. Un estudio Cochrane que analiza 19 estudios que incluyen a 4.162 mujeres muestra que los estrógenos vaginales administrados en pesarios, anillos, cremas y tabletas son igualmente útiles para tratar los síntomas de atrofia vaginal⁸². En relación con los síntomas urogenitales, como la disuria e infecciones urinarias, a pesar de que son quejas comunes en las posmenopáusicas, pocas mujeres han participado en RCT que estudien

el efecto de la TH en estas condiciones. Una revisión sistemática de 10 artículos que incluía sólo 334 mujeres reveló un significativo beneficio de la TH en relación con el placebo en cuanto al riesgo de infección urinaria (OR 2.51; IC 95%: 1.48-4.25); los mejores resultados se obtuvieron con la aplicación tópica de estrógenos a nivel vaginal⁸³. Otro meta-análisis mostró que la TH mejora la frecuencia urinaria diurna, la nocturna, la urgencia y la incontinencia significativamente más que el placebo, de forma significativa; los mejores resultados se obtuvieron nuevamente con el uso de estrógenos vaginales⁸⁴.

Piel. El tratamiento con estrógenos ha mostrado en repetidos estudios que aumenta el contenido de colágeno, la hidratación, el grosor y la elasticidad de la piel en mujeres posmenopáusicas. Algunos estudios sugieren además, que la TH mejora la cicatrización de las heridas cutáneas. No hay resultados unánimes en el sentido que la estrogenoterapia mejore el flujo sanguíneo, el contenido de elastina y la secreción sebácea⁸⁵.

Conclusión. La TH podría tener algunos efectos positivos en el envejecimiento del sistema colágeno-piel femenino. Se requieren nuevos estudios para llegar a conclusiones definitivas. Como en los otros sistemas, la TH en la menopausia tardía tiene efectos adversos. Posiblemente si se administra en la perimenopausia tenga efectos protectores en el SNC.

Referencias

1. Nozaki M, Mitsunaga F, Shimizu K. Reproductive senescence in female Japanese monkeys (*Macaca fuscata*): age and season-related changes in hypothalamic-pituitary-ovarian functions and fecundity rates. *Biol Reprod* 1995; 52: 1250-1257.
2. NAMS. Clinical challenges of perimenopause: consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause* 2000; 7: 5-13.
3. No authors listed. Editorial: "Forever feminine" or "forever young". *Pac Med Surg* 1967; 75: 132-133.
4. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy

- postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
5. Blumel JE, Castelo-Branco C, Chedraui PA, Binfa L, Dowlani B, Gomez MS, Sarra S. Patients' and clinicians' attitudes after the Women's Health Initiative study. *Menopause* 2004; 11: 57-61.
 6. Heitmann C, Greiser E, Doren M. The impact of the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial 2002 on perceived risk communication and use of postmenopausal hormone therapy in Germany. *Menopause* 2005; 12: 405-411.
 7. Blatt MH, Weisbader H, Kupperman HS. Vitamin E and climacteric syndrome. *Arch Intern Med* 1953; 91: 792-799.
 8. Alder E. The Blatt-Kupperman menopausal index: a critique. *Maturitas* 1998; 29: 19-24.
 9. Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas* 1998; 29: 25-31.
 10. Hilditch JR, Lewis J, Peter A, van Maris B, Ross A, Franssen E, et al. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas* 1996; 24: 161-175.
 11. Blumel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, Gramegna G, Tacla X, Aracena B, Cumsille MA, Sanjuan A. Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas* 2000; 34: 17-23.
 12. Blumel JE, Tacla X, Brandt A, Gramegna G, Estartus A. Conocimientos y creencias del efecto de la menopausia y de la terapia estrogénica sobre la salud. Estudio en mujeres beneficiarias del Hospital Barros Luco-Trudeau. *Rev Chilena Obstet Ginecol* 1994; 59: 10-16.
 13. Hardy R, Kuh D. Change in psychological and vasomotor symptom reporting during the menopause. *Soc Sci Med* 2002; 55: 1975-1988.
 14. Porter M, Penney GC, Russell D, Russell E, Templeton A. A population based survey of women's experience of the menopause. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 1025-1028.
 15. Olofsson AS, Collins A. Psychosocial factors, attitude to menopause and symptoms in Swedish perimenopausal women. *Climacteric* 2000; 3: 33-42.
 16. Vanwesenbeeck I, Vennix P, van de Wiel H. 'Menopausal symptoms': associations with menopausal status and psychosocial factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2001; 22: 149-158.
 17. Blumel JE, Castelo-Branco C, Canelo MJ, Cordova AT, Binfa LE, Bonilla HG, Munoz IG, Vergara VG, Sarra SC. Relationship between psychological complaints and vasomotor symptoms during climacteric. *Maturitas* 2004; 49: 205-210.
 18. Juang KD, Wang SJ, Lu SR, Lee SJ, Fuh JL. Hot flashes are associated with psychological symptoms of anxiety and depression in peri- and post- but not premenopausal women. *Maturitas* 2005; 52: 119-126.
 19. Blumel JE, Castelo-Branco C, Sanjuan A, Gonzalez P, Moyano C, Iturriaga TM, Gonzalez R, Romero S, Cano A. A simplified method to quantitate atherosclerosis in the rabbit aorta. *Maturitas* 2001; 39: 265-271.
 20. Adams MR, Kaplan JR, Clarkson TB, Koritnik DR. Ovariectomy, social status, and atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *Arteriosclerosis* 1985; 5: 192-200.
 21. Rosenberg L, Hennekens CH, Rosner B, Belanger C, Rothman KJ, Speizer FE. Early menopause and the risk of myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 47-51.
 22. Palmer JR, Rosenberg L, Shapiro S. Reproductive factors and risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 408-416.
 23. Blumel JE, Prieto JC, Leal T, Cruz MN, Gallardo L. Cardiovascular risk factors in middle-age women with acute coronary syndromes. *Rev Med Chil* 2001; 129: 995-1002.
 24. Blumel JE, Castelo-Branco C, Gonzalez P, Moyano C, Iturriaga M, Videla L, Sanjuan A, Cano A. Transdermal estrogens do not appear to modify the extent of lesional areas of aortic atherosclerosis in oophorectomized rabbits on a cholesterol-rich diet. *Atherosclerosis* 2000; 148: 303-308.

25. Wassmann S, Baumer AT, Strehlow K, van Eickels M, Grohe C, Ahlbory K, Rosen R, Bohm M, Nickenig G. Endothelial dysfunction and oxidative stress during estrogen deficiency in spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 2001; 103: 435-441.
26. Kuh D, Langenberg C, Hardy R, Kok H, Cooper R, Butterworth S, Wadsworth ME. Cardiovascular risk at age 53 years in relation to the menopause transition and use of hormone replacement therapy: a prospective British birth cohort study. *BJOG* 2005; 112: 476-485.
27. Lane NE, Haupt D, Kimmel DB, Modin G, Kinney JH. Early estrogen replacement therapy reverses the rapid loss of trabecular bone volume and prevents further deterioration of connectivity in the rat. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 206-214.
28. Bouxsein ML, Myers KS, Shultz KL, Donahue LR, Rosen CJ, Beamer WG. Ovariectomy-induced bone loss varies among inbred strains of mice. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1085-1092.
29. Newton BI, Cooper RC, Gilbert JA, Johnson RB, Zardiackas LD. The ovariectomized sheep as a model for human bone loss. *Comp Pathol* 2004; 130: 323-326.
30. Hoshino H, Kushida K, Takahashi M, Yamazaki K, Denda M, Atsumi K, et al. Changes in Levels of Biochemical Markers and Ultrasound Indices of Os Calcis Across the Menopausal Transition. *Osteoporosis international* 2000; 11: 128-133.
31. Warming L, Hassager C, Christiansen C. Changes in bone mineral density with age in men and women: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 105-112.
32. Pouilles JM, Tremollieres F, Ribot C. Vertebral bone loss in perimenopause. Results of a 7-year longitudinal study. *Presse Med* 1996; 25: 277-280.
33. Cherry N, Parker G, McNamee R, Wall S, Chen Y, Robinson J. Falls and fractures in women at work. *Occup Med (Lond)* 2005; 55: 292-297.
34. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, Ettinger B. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 733-738.
35. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen regulation of immune cell bone interactions. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068: 256-274.
36. Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, Genovese T, Di Paola R, Ruggeri Z, et al. Inducible nitric oxide synthase mediates bone loss in ovariectomized mice. *Endocrinology* 2003; 144: 1098-1107.
37. Genazzani AR, Pluchino N, Luisi S, Luisi M. Estrogen, cognition and female ageing. *Hum Reprod Update* 2006 Nov 29; [Epub ahead of print].
38. Simpkins JW, Yang SH, Wen Y, Singh M. Estrogens, progestins, menopause and neurodegeneration: basic and clinical studies. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 271-280.
39. Nitti VW. The prevalence of urinary incontinence. *Rev Urol* 2001; 3(Suppl 1): S2-S6.
40. Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 555-568.
41. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD004143.
42. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen-progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD002978.
43. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004; 291: 1610-1620.
44. Gonzalez M, Viafara G, Caba F, Molina E. Sexual function, menopause and hormone replacement therapy (HRT). *Maturitas* 2004; 48: 411-420.
45. Blumel JE, Bravo F, Recavarren M, Sarra S. Sexual function in postmenopausal women

- using hormone replacement therapy. *Rev Med Chil* 2003; 13: 1251-1255.
46. Olson MB, Bairey Merz CN, Shaw LJ, Mankad S, Reis SE, Pohost GM, et al. Hormone replacement, race, and psychological health in women: a report from the NHLBI-Sponsored WISE Study. *J Womens Health (Larchmt)* 2004; 13: 325-332.
 47. Blumel JE, Roncagliolo ME, Gramegna G, Vasquez R, Estartus A, Tacla X, Brandt A. Double-blind method of the effect of menopause symptoms, lipid profile, and endometrial thickness of continuous therapy with estradiol valerate and medroxyprogesterone acetate. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1994; 59: 354-360.
 48. Hilditch JR, Lewis J, Ross AH, Peter A, van Maris B, Franssen E, Charles J, Norton P, Dunn EV. A comparison of the effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estradiol-17 beta combined with an oral progestin on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 1996; 24: 177-184.
 49. Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD004509.
 50. Kotz K, Alexander JL, Dennerstein L. Estrogen and androgen hormone therapy and well-being in surgically postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006; 15: 898-908.
 51. Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1453-1465.
 52. Christian RC, Liu PY, Harrington S, Ruan M, Miller VM, Fitzpatrick LA. Intimal estrogen receptor (ER)beta, but not ERalpha expression, is correlated with coronary calcification and atherosclerosis in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2713-2720.
 53. Arnal JF, Douin-Echinard V, Brouchet L, Tremollieres F, Laurell H, Lenfant F, Gadeau AP, Guery JC, Gourdy P. Understanding the oestrogen action in experimental and clinical atherosclerosis. *Fundam Clin Pharmacol* 2006; 20: 539-548.
 54. Ling S, Zhou L, Li H, Dai A, Liu JP, Komesaroff PA, Sudhir K. Effects of 17 beta-estradiol on growth and apoptosis in human vascular endothelial cells: influence of mechanical strain and tumor necrosis factor-alpha. *Steroids* 2006; 71: 799-808.
 55. Krasinski K, Spyridopoulos I, Asahara T, van der Zee R, Isner JM, Losordo DW. Estradiol accelerates functional endothelial recovery after arterial injury. *Circulation* 1997; 95: 1768-1772.
 56. Sanjuan A, Castelo-Branco C, Colodron M, Ascaso C, Vicente JJ, Ordi J, et al. Effects of estradiol, cyproterone acetate, tibolone and raloxifene on uterus and aorta atherosclerosis in oophorectomized cholesterol-fed rabbits. *Maturitas* 2003; 45: 59-66.
 57. Delibasi T, Kockar C, Celik A, Kockar O. Antioxidant effects of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 510-514.
 58. Mori M, Tsukahara F, Yoshioka T, Irie K, Ohta H. Suppression by 17beta-estradiol of monocyte adhesion to vascular endothelial cells is mediated by estrogen receptors. *Life Sci* 2004; 75: 599-609.
 59. Sumino H, Ichikawa S, Ohyama Y, Takahashi T, Saito Y, Nakamura T, et al. Effect of transdermal hormone replacement therapy on the monocyte chemoattractant protein-1 concentrations and other vascular inflammatory markers and on endothelial function in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2005; 96: 148-153.
 60. Yada-Hashimoto N, Nishio Y, Ohmichi M, Hayakawa J, Mabuchi S, Hisamoto K, et al. Estrogen and raloxifene inhibit the monocytic chemoattractant protein-1-induced migration of human monocytic cells via nongenomic estrogen receptor alpha. *Menopause* 2006; 13: 935-941.
 61. Geraldles P, Sirois MG, Bernatchez PN, Tanguay JF. Estrogen regulation of endothelial and smooth muscle cell migration and proliferation: role of p38 and p42/44 mitogen-activated protein kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1585-1590.

62. Blumel JE, Brandt A, Garavagno A, Cubillos M, Lozano A. Mujeres postmenopáusicas: Cambios de los lípidos plasmáticos con distintas terapias estrogénicas de reemplazo. *Revista Médica de Chile* 1990; 118: 382-387.
63. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, Kumakura H, Takayama Y, Sakamaki T, et al. Effect of transdermal hormone replacement therapy on carotid artery wall thickness and levels of vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Hypertens Res* 2005; 28: 579-584.
64. Akkad A, Hartshorne T, Bell PR, al-Azzawi F. Carotid plaque regression on oestrogen replacement: a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 347-348.
65. Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health* 1998; 19: 55-72.
66. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
67. HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
68. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
- 68-1. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogens in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
- 68-2. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-1477.
69. Bath PMW, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005; 330: 342-345.
70. Magliano DJ, Rogers SL, Abramson MJ, Tonkin AM. Hormone therapy and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2006; 113: 5-14.
71. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-1580.
72. Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med* 2005; 2 Suppl A: S18-S27.
73. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 1-9.
74. Ferrara A, Karter AJ, Ackerson LM, Liu JY, Selby JV. Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. Hormone replacement therapy is associated with better glycemic control in women with type 2 diabetes: The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2001; 24: 1144-1150.
75. Vural P, Akgul C, Canbaz M. Effects of hormone replacement therapy on plasma pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and some bone turnover markers in postmenopausal women. *Pharmacol Res* 2006; 54: 298-302.
76. Sorensen MG, Henriksen K, Dziegiel MH, Tanko LB, Karsdal MA. Estrogen directly attenuates human osteoclastogenesis, but has no effect on resorption by mature osteoclasts. *DNA Cell Biol* 2006; 25: 475-483.
77. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, Robinson V, Henry D, O'Connell D, Cranney A. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone

- replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 529-539.
78. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 2891-2897.
 79. Ha DM, Xu J, Janowsky JS. Preliminary evidence that long-term estrogen use reduces white matter loss in aging. *Neurobiol Aging* 2006 Oct 6; [Epub ahead of print].
 80. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Hendrix SL, Jones BN 3rd, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende J. WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651-2662.
 81. Hogervorst E, Richards M, Huppert F. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD003799.
 82. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18; (4): CD001500.
 83. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E, de Koning Gans H. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12: 15-20.
 84. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 892-897.
 85. Brincat MP, Baron YM, Galea R. Estrogens and the skin. *Climacteric* 2005; 8(2): 110-123.

AVISO BIOPAS

El papel de los estrógenos locales vaginales para el tratamiento de la atrofia vaginal en mujeres posmenopáusicas*

POSICIÓN DE LA NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY, 2007

RESUMEN

Objetivo. Crear una posición basada en las evidencias por la North American Society (NAMS) en el papel de los estrógenos locales vaginales de terapia estrogénica (TE) para el tratamiento de la atrofia vaginal en las mujeres posmenopáusicas.

Diseño. La NAMS siguió los principios generales establecidos por las guías de la medicina basada en la evidencia para crear este documento. Un panel de clínicos e investigadores conocidos como expertos en el campo de la enfermedad genitourinaria se reunieron para revisar, sintetizar e interpretar la evidencia corriente de la TE vaginal para la atrofia vaginal, desarrollar conclusiones y hacer recomendaciones. Su asesoría se usó para apoyar al Comité directivo de la NAMS para publicar esta declaración de posición.

Resultados. Los estudios randomizados controlados, aunque limitados, han mostrado que bajas dosis de estrógenos locales vaginales son efectivas y bien toleradas para tratar la atrofia vaginal. Todos los productos comerciales de baja dosis de estrógenos locales vaginales en los EUA para el tratamiento de la atrofia vaginal son igualmente efectivos a las dosis recomendadas por el laboratorio.

Conclusiones. La escogencia de la terapia debe ser guiada por la experiencia clínica y la preferencia de los pacientes. El progestágeno es generalmente no indicado cuando se administran dosis bajas de estrógenos para la atrofia vaginal. Los datos son insuficientes para recomendar vigilancia anual de endometrio en mujeres asintomáticas que han tenido TE vaginal.

La TE vaginal se puede continuar en las mujeres a tanto tiempo como la sintomatología esté presente.

Para mujeres tratadas por cánceres no hormono-dependientes, el manejo de la atrofia vaginal es similar al de las mujeres sin historia de cáncer.

Para mujeres con historia de cáncer hormono-dependiente, las recomendaciones de manejo son dependientes de la preferencia de cada una de las mujeres de acuerdo con su oncólogo.

Palabras clave: menopausia y atrofia vaginal, estrógenos vaginales, posmenopausia, sequedad vaginal, dispareunia, tratamientos de cáncer y NAMS.

ABSTRACT

Objective. To create an evidence-based position statement published by The North American Menopause Society (NAMS) on the role of local vaginal estrogen therapy (ET) for the treatment of vaginal atropHy in postmenopausal women.

* Traducido del inglés: Gustavo Gómez T., MD.

Design. NAMS followed the general principles established for evidence-based guidelines to create this document. A panel of clinicians and researchers acknowledged to be experts in the field of genitourinary disease was enlisted to review, synthesize, and interpret the current evidence on vaginal ET for vaginal atrophy, develop conclusions, and make recommendations. Their advice was used to assist the NAMS Board of Trustees in publishing this position statement.

Results. Randomized controlled trials, albeit limited, have shown that low-dose, local vaginal estrogen delivery is effective and well tolerated for treating vaginal atrophy. All of the low-dose vaginal estrogen products approved in the United States for treatment of vaginal atrophy are equally effective at the doses recommended in labeling.

Conclusions. The choice of therapy should be guided by clinical experience and patient preference. Progestogen is generally not indicated when low-dose estrogen is administered locally for vaginal atrophy. Data are insufficient to recommend annual endometrial surveillance in asymptomatic women using vaginal ET.

Vaginal ET should be continued for women as long as distressful symptoms remain.

For women treated for non-hormone-dependent cancer, management of vaginal atrophy is similar to that for women without a cancer history.

For women with a history of hormone-dependent cancer, management recommendations are dependent upon each woman's preference in consultation with her oncologist.

Key words: Menopause, vaginal atrophy, vaginal estrogen, postmenopause, vaginal dryness, dyspareunia, cancer treatments, NAMS.

Los síntomas que resultan de la atrofia vaginal son queja frecuente de las mujeres posmenopáusicas. Aunque los síntomas vasomotores acompañan típicamente la pérdida de la producción de estrógenos por el ovario, ellos usualmente pasan después de un tiempo independientemente de si los estrógenos son usados. En contraste los síntomas vaginales, los cuales incluyen sequedad vaginal, irritación, prurito vulvovaginal y dispareunia, son usualmente progresivos y no se resuelven espontáneamente. Si no se tratan, la atrofia vaginal puede resultar en un malestar por años, con un impacto significativo en la calidad de vida.

Un estimado de un 10% a 40% de mujeres posmenopáusicas tienen síntomas relacionados con la atrofia vaginal. La mayoría de los casos de atrofia vaginal sintomática requieren tratamiento; sin embargo, sólo cerca del 25% de las mujeres sintomáticas buscan ayuda médica.

La terapia estrogénica (TE), administrada por vagina en dosis bajas y sistémicamente, es considerada como el estándar terapéutico para atrofia vaginal moderada o severa. La liberación local de

estrógenos está disponible en EUA en productos aprobados para terapia como cremas, tabletas y anillos para el tratamiento de los síntomas de atrofia vaginal, con menos efectos adversos que la vía sistémica.

El objetivo de esta declaración de posición es evaluar la seguridad y efectividad de los productos estrogénicos locales vaginales para el tratamiento de la atrofia vaginal en las mujeres posmenopáusicas y dar una guía para su uso a los médicos, asistentes médicos, enfermeras practicantes, enfermeras y otros profesionales de la salud al cuidado de esta población, especialmente aquellos en el campo de la obstetricia y ginecología, medicina interna, cuidado primario, geriatría y urología.

Para esta declaración de posición, la NAMS revisó sistemáticamente la literatura médica relevante. Usando el MEDLINE, de base, se hizo una búsqueda de ensayos clínicos, meta-análisis y guías prácticas publicadas en inglés y relacionadas con TE vaginal para atrofia vaginal en mujeres posmenopáusicas. Las palabras médicas de búsqueda fueron posmenopausia,

disfunción fisiológica sexual (incluyendo dispareunia, vaginismo, y vaginitis) y enfermedad vaginal, con subtítulos en epidemiología, diagnóstico, prevención, control y terapia. La National Guideline Clearinghouse fue consultada para guías de la práctica clínica relevantes y la librería Cochrane se buscó para revisiones sistemáticas. Se dio prioridad para evidencia de estudios clínicos controlados randomizados y a meta-análisis de tales estudios, seguidos por evidencia de estudios observacionales controlados, usando los criterios ya descritos¹⁻³. Las conclusiones de otros guías basadas en las evidencias también se revisaron. Debido a que los estándares de cuidado y opciones de tratamiento difieren a través del mundo, el foco se limitó a terapia disponible en NA.

Al desarrollar esta declaración de posición, la NAMS hizo una lista de cinco personas del comité editorial compuesta por expertos en endocrinología, ginecología y enfermedad genitales femeninas. El comité editorial revisó, sintetizó e interpretó los datos publicados, sacó conclusiones e hizo recomendaciones.

Si la evidencia era contradictoria o inadecuada para sacar conclusiones, un consenso basado en opiniones fue establecido. Los estándares de parámetros prácticos de la posición de la NAMS se describieron en un editorial⁴.

El Comité ejecutivo de la NAMS fue responsable por la revisión final y la aprobación de esta declaración de posición.

Causas de atrofia vaginal

La vagina se compone de una capa interna de epitelio escamoso estratificado, una pared media muscular y una capa exterior fibrosa. Antes de la menopausia en la presencia de estrógenos endógenos, la vagina se caracteriza por una superficie gruesa rugosa, un flujo sanguíneo aumentado y lubricación vaginal.

Los estrógenos son el mecanismo regulador dominante de la fisiología vaginal. Los receptores estrogénicos alfa están presentes en los tejidos vaginales de mujeres pre y posmenopáusicas, mientras los receptores estrogénicos beta parece que están presentes solo en los tejidos vaginales premenopáusicos^{5,6}. La TE exógena tiene múlti-

ples efectos sobre la vagina; incluyendo el flujo sanguíneo, mejora el grosor epitelial, reduce el pH y aumenta las secreciones.

Disminución de los niveles de estrógenos

La atrofia vaginal está asociada comúnmente con la disminución de los niveles de estrógenos que acompaña la menopausia (espontánea o inducida) y el envejecimiento. La disminución de los niveles de estrógenos está también asociada con atrofia de la vulva y el tracto urinario bajo, comúnmente referido como atrofia urogenital. Sin embargo, este artículo se enfoca solo en la atrofia vaginal.

El término atrofia vaginal describe las paredes vaginales como delgadas, pálidas secas y a veces inflamadas (p. ej. vaginitis atrófica). Cuando los niveles normales de estrógenos circulantes en la premenopausia disminuyen durante la perimenopausia o después de una menopausia inducida, la vagina se acorta y se estrecha. Las paredes vaginales pueden mostrar pequeñas petequias (es decir, puntos redondos, no protuberantes, rojo-púrpura causados por hemorragia intradérmica o submucosa) y se vuelve más delgada (a menudo solo unas pocas capas de células de grosor), menos elástica, y progresivamente más lisa en cuanto disminuyen más los pliegues rugosos. El flujo sanguíneo vaginal disminuye.

Aunque las glándulas sebáceas permanecen prominentes, su secreción disminuye y el inicio de la lubricación durante el acto sexual se demora⁷.

La información de ciencias básicas sobre el epitelio vaginal es escasa. En un sistema modelo que usó cultivos de células epiteliales vaginocervicales, tanto la edad como la disminución de niveles de estrógenos se encontraron como factores independientes en la disminución de la permeabilidad para células vaginocervicales, la cual a su vez podría tener un impacto sobre la sequedad vaginal⁸. Los cambios citológicos en los tipos de células epiteliales vaginales se caracterizan por un aumento de las células parabasales e intermedias y una disminución sustancial de las células superficiales. En las mujeres premenopáusicas, predominan las células intermedias y superficiales; se encuentran pocas células parabasales⁷. Otros factores que pueden jugar un papel en la salud vaginal incluyen el factor de crecimiento epidérmico, los retinoides y el óxido nítrico.

En las mujeres premenopáusicas, el pH ácido del fluido vaginal es un componente importante en las defensas no específicas contra los patógenos. Con la estimulación de estrógenos, el epitelio vaginal produce glucógenos, que se desdobra a glucosa. Especies de bacilos metabolizan la glucosa y producen ácido láctico, el cual es responsable del pH ácido de la vagina. Cuando la estimulación estrogénica falta, los lactobacilos disminuyen, lo cual cambia el pH de la vagina a la alcalinidad⁹. El pH aumenta 5.0 o más sobre el rango de 3.5 a 4.5¹⁰. Este pH más alto permite la colonización de la vagina por flora fecal y otros patógenos.

Todos esos cambios aumentan la posibilidad de trauma, infección, dolor y pueden resultar en dispareunia. Dejar sin tratar la atrofia vaginal puede resultar en una superficie vaginal friable, con Petequias, ulceraciones, desgarros y sangrado a menudo al menor trauma (p. ej. inserción del espéculo, coito)^{7,11}.

Tratamientos de cáncer

La atrofia vaginal sintomática puede estar asociada con tratamientos de cáncer como cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapia endocrina, pues esos tratamientos pueden resultar en cambios en el epitelio vaginal, trastornos de la irrigación y alteraciones anatómicas en el canal vaginal. Muchos tratamientos de cáncer pueden también causar falla ovárica temporal o definitiva, lo cual en la mujer premenopáusica puede terminar en cambios vaginales

Los efectos de los tratamientos de cáncer pueden asociarse con exámenes pélvicos dolorosos, dispareunia, aumento del riesgo de infecciones vaginales, y estrechamiento y acortamiento de la vagina¹².

Los síntomas vaginales relacionados con una menopausia abrupta inducida por quimioterapia (p. ej. malestar, sequedad, dispareunia) están asociados con una mayor disfunción sexual¹³⁻¹⁵, como también unos más pobres resultados de calidad de vida¹⁶⁻²⁰.

La terapia endocrina para cáncer de mama está también asociada con síntomas vaginales. Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs) varían en su efecto en el epitelio vaginal. Un SERM, el tamoxifeno, ejerce

su acción antiestrogénica en la mama; sin embargo, también produce efectos estrógeno-agonistas en el útero y la vagina. La secreción vaginal es el síntoma más frecuente^{21,22} y hay un pequeño aumento de la incidencia de moniliasis vaginal²³. Otro SERM, el raloxifeno, se ha encontrado que tiene pocos efectos vaginales adversos²⁴⁻²⁷.

Comparados con el tamoxifeno, los inhibidores de aromatasas tienen una significativa mayor incidencia de sequedad vaginal y dispareunia^{21,28-30}.

Evaluación de la Paciente

La mayoría de los casos de atrofia vaginal en las mujeres posmenopáusicas resultan de más bajos niveles estrogénicos asociados con la menopausia. El momento del inicio de los síntomas de atrofia vaginal con respecto al tiempo desde la menopausia varía de una mujer a otra³¹.

Historia médica

Las reducciones peri y posmenopáusicas de la producción de los estrógenos ováricos no son, sin embargo, la única causa potencial de la atrofia vaginal. Una meta de la historia clínica médica es descartar otras causas, incluyendo otros estados hipoestrogénicos (p. ej. falla ovárica prematura, amenorrea hipotalámica, hiperprolactinemia, y posiblemente lactancia prolongada), algunas terapias endocrinas (p. ej. SERMs, inhibidores de aromatasas y hormona liberadora de gonadotropinas (agonista y antagonistas de GnRH.) y menopausia médicamente inducida (p. ej. tratamiento de cáncer). Síntomas similares pueden ser experimentados por mujeres posmenopáusicas que sufren de infección, trauma, cuerpo extraño, reacciones alérgicas, condiciones inflamatorias de la vulva, tumores benignos y malignos, otros desórdenes médicos (p. ej. diabetes, lupus eritematoso) y causas psicológicas.

Los síntomas de atrofia vaginal incluyen sequedad vaginal (75% de las mujeres posmenopáusicas), dispareunia (38%) y prurito vaginal, secreciones y dolor (15%)³². Síntomas de irritación urinaria, urgencia y sensación de quemadura con la orina pueden ser reportados. El sangrado vaginal puede ocurrir si la atrofia es severa.

La información que se debe recolectar durante la historia de la paciente, incluye su relación de pareja, actividad sexual actual, historia de inter-

venciones, metas terapéuticas para síntomas vaginales y nivel de percepción de malestar relacionado con los síntomas reportados. Se deben incluir las respuestas fisiológicas, psicológicas y comportamentales a los síntomas.

Para una mujer con historia de cáncer, se debe obtener información adicional: sitio del cáncer, cáncer hormona-dependiente, tipo(s) de tratamiento para el cáncer (anterior y actual), edad de la mujer al momento del diagnóstico y edad actual, y tipo de menopausia (espontánea o inducida). La sequedad vaginal es un síntoma común entre mujeres tratadas para cáncer, pero puede no estar relacionado con la pérdida de estrógenos. Para mujeres más jóvenes con menopausia inducida, la sequedad vaginal está asociada con dispareunia y otros cambios anormales en el funcionamiento sexual^{15,20}.

La estenosis vaginal es una secuela común asociada con cirugía y terapia radioactiva para enfermedades malignas ginecológicas. Intervenciones (como dilatadores, lubricantes) se usan a menudo después de la terapia para minimizar esta complicación, pero el uso rutinario de esta práctica médica no es universal. Si no se inician esas intervenciones, la mujer puede experimentar malestar crónico, exámenes pélvicos dolorosos, y dispareunia. Algunas mujeres pueden no ser capaces de una actividad sexual. Así, una historia del uso de tales intervenciones y su resultado es esencial.

Examen físico

Se pueden ver discrepancias entre los síntomas de una mujer y el hallazgo al examen físico. Los signos observados durante la evaluación de la vulva y la vagina cambian con el grado de atrofia.

En estados tempranos, el epitelio del vestíbulo es delgado y seco, y la vagina es moderadamente eritematosa. Como progresa la atrofia, hay pérdida de la grasa de los labios, haciendo los labios mayores descolgados y no diferenciándose de los labios menores. Como el prepucio que cubre el clítoris disminuye, el clítoris parece más grande^{32,33}. El tejido de la vulva se va volviendo pálido, delgado y seco. Puede haber sensibilidad a la palpación en el vestíbulo. La vagina pierde elasticidad, se acorta, se estrecha, se vuelve menos distensible y puede fácilmente traumatizarse e irritarse. El epitelio vaginal tiene una apariencia alisada, seca, teniendo varios grados desde eritema hasta palidez. Se va alisando

gradualmente, perdiendo su rugosidad, y los fornices se pueden obliterar, haciendo aparecer el cuello rápidamente con la válvula del espéculo. Se pueden ver Petequias en el vestíbulo o en la vagina. Se pueden presentar secreciones espesas.

Con la atrofia vaginal, el pH de la vagina es típicamente mayor de 5.0. Una muestra al microscopio muestra más de una célula blanca por célula epitelial, las células epiteliales inmaduras con un núcleo relativamente grande (células parabasales) y reducidos o ausentes los actobacilos puede haber repoblación con diferente flora, incluyendo microorganismos entéricos asociados comúnmente con infección del tracto urinario (ITU)³³; el extendido de la atrofia es idéntico a las células descamatorias inflamatorias de la vaginitis, el liquen plano vaginal; por lo tanto, un ensayo de estrógenos adecuados vaginales es esencial para diferenciar las dos condiciones.

Tratamiento

El objetivo primario del manejo de la atrofia vaginal es regresar los cambios anatómicos de atrofia. Las terapias de primera línea para mujeres con atrofia vaginal incluyen lubricantes vaginales no hormonales y humectantes, como también una actividad sexual constante. Para atrofia vaginal sintomática que no responde a esas opciones se requiere prescripción de terapia. La premisa básica es tratar una condición causada por una baja de adecuada estimulación hormonal y el suplemento con esa hormona; la misma premisa se aplica a los tratamientos farmacológicos para la atrofia vaginal. A diferencia de los cambios relacionados con la edad en los tejidos urogenitales, la mayoría de los efectos vaginales de disminución de niveles de estrógenos pueden reversarse.

Los estrógenos exógenos, liberados sistémica o localmente, son el estándar terapéutico para la prescripción de la terapia. Sin embargo, aunque la TE sistémica (oral, transdérmica) es un tratamiento efectivo para una variedad de síntomas menopáusicos asociados con la deprivación de estrógenos, incluyendo la atrofia vaginal, pueden estar contraindicados o no ser aceptados por algunas mujeres por sus potenciales efectos adversos, especialmente con el uso a largo plazo. La TE local vaginal puede dar suficientes estrógenos para revertir los cambios atróficos en el tejido vaginal

y aliviar los síntomas asociados, al mismo tiempo que se limita su absorción sistémica. Con la limitada absorción sistémica, el metabolismo enterohepático no ocurre y así las bajas dosis de estrógenos vaginales alcanzan un efecto en el tejido similar al de las de los estrógenos administrados oral o transdérmico. Sin embargo, las dosis bajas de estrógenos locales no tienen efecto en la reducción de los síntomas vasomotores o en la disminución del riesgo de fracturas osteoporóticas.

Una revisión sistemática de los resultados de ensayos clínicos muestra que los estrógenos administrados vaginalmente mejoran significativamente la citomorfología y los síntomas de atrofia vaginal³⁴. Los efectos de la TE vaginal en otras secuelas de envejecimiento urogenital, como la frecuencia y urgencia urinaria, incontinencia urinaria (ITU), son menos claros, tal vez porque esas condiciones tienen una causa multifactorial más compleja no relacionada claramente con la deficiencia de estrógenos o el envejecimiento tisular.

Tipos de estrógenos vaginales

Se han usado varios tipos y modos de aplicación de estrógenos en el tratamiento de la atrofia vaginal. En la Tabla 1. se muestra una lista de los productos aprobados en los EUA y Canadá para el tratamiento de la atrofia vaginal (atrofia vulvar y vaginal, vaginitis atrófica, kraurosis vulvar). Los que liberan una dosis localizada de estrógenos son la crema de estradiol (Estrace crema vaginal, disponible en EUA no en Canadá), la crema vaginal con EEC (Premarin, crema vaginal), el anillo de silastic de liberación de estradiol (Estring) y la tableta de hemihidrato de estradiol (Vagifem).

En Colombia tenemos crema de EC, (Premarin® y Estermax®); crema de estriol, (Ovestin®) y óvulos vaginales de estriol (Ortogynest® y Ovestin®) (nota del editor). El régimen óptimo de tratamiento y la dosis efectiva mínima, aún no ha sido establecidos para cada preparación, y los regímenes usados clínicamente reflejan los protocolos de tratamiento empleados en los estudios, la disponibi-

Tabla 1. Productos para terapia estrogénica vaginal aprobados por el gobierno para el tratamiento de atrofia vaginal en los EUA y Canadá

Composición	Nombre del producto	Dosificación según la etiqueta
<i>Crema vaginal</i>		
Estradiol	Estrace vaginal crema	Iniciar con: 2.0-4.0 g/día por 1-2 semanas Continuar con: 1.0 g/día (0.1 mg ingrediente activo/g)
Estrógenos conjugados	Premarin vaginal crema	0.5-2.0 g/d (0.625 mg ingrediente activo/g)
<i>Anillo vaginal</i>		
Estradiol	Estring	Contenido del dispositivo 2 mg liberar 7.5 µg/día for 90 días
Acetato de estradiol	Femring	Dosis sistemática del dispositivo contiene 12.4 o 24.8 mg acetato de estradiol libera 50 o 100 µg/día estradiol for 90 días
<i>Tableta vaginal</i>		
Hemihidrato estradiol	Vagifem	Iniciar con: 1 tableta/día por 2 semanas de Continuar con: 1 tableta dos veces semanalmente (tablets contiene 25.8 µg de hemihidrato de estradiol equivalente a 25 µg de estradiol)

lidad comercial y las marcas aprobadas por el gobierno.

Otros productos de estrógenos vaginales que están disponibles en los EUA y no en Canadá es el anillo con acetato de estradiol (Femring); este producto libera una dosis sistémica de estrógenos y por lo tanto no se considera en esta revisión, aunque una de sus indicaciones es la atrofia vaginal.

Se han comparado otros estrógenos vaginales, pero no están disponibles entre los productos aprobados para su uso en EUA y Canadá. Estos incluyen estriol de liberación en pesarios, tabletas, cremas y supositorios (disponibles en Colombia) y estradiol liberado vía vaginal en óvulos. Hay varios compuestos de fabricación bajo receta disponibles.

Una revisión Cochrane de resultados de 16 trabajos clínicos realizados en 2.129 mujeres posmenopáusicas usando uno de tres tipos de productos de estrógenos cremas vaginales de EC, tabletas vaginales de hemihidrato de estradiol y el anillo vaginal de estradiol, concluyó que todos fueron igualmente efectivos para aliviar los síntomas subjetivos de atrofia vaginal tales como sequedad vaginal, irritación y dispareunia³⁴.

Crema vaginal

La crema vaginal ha sido usada por más tiempo que otro tipo de TE vaginal. EC administrados vaginalmente contienen 0.625 mg de EEC por gramo. La eficacia en estudios aleatorizados controlados se ha mostrado con dosis entre 0.5 y 2.0 g (liberando de 0.3 a 1.25 mg de EC) en esquemas que van de una vez diaria a dos o tres veces semanales³⁵⁻³⁹. Las mujeres reportan alivio de los síntomas con dosis tan bajas como 0.5 g (0.3 mg de EC) administrados una vez por la noche⁴⁰ (ver “evidencia”). No hay estudios controlados randomizados para una crema que contengan estradiol (Estrace® crema vaginal).

La terapia local con una crema vaginal de estrógenos consiste típicamente de una dosis de carga de 2 a 4 g/d por dos semanas. Después de la respuesta terapéutica inicial, la frecuencia puede ser reducida. Un esquema de mantenimiento de una a tres dosis por semana es usualmente suficiente, pero podría establecerse como la do-

sis y frecuencia más baja de estrógenos vaginales que produzcan el efecto deseado. En las cremas vaginales, asegurarse que las dosis equivalentes a cantidades bajas y muy bajas de estrógenos son dependientes de la cantidad de crema insertada por la usuaria, puesto que la crema no está en unidad dosificada antes de empacarla. Se recomienda una dosis al menos 12 horas antes de una actividad sexual.

Anillo de estradiol

El anillo de liberación de estradiol (Estring®) contiene 2 mg de estradiol micronizado y libera 7.5 µg de estradiol cada 24 horas. Se coloca un anillo en la vagina cada 90 días. Se ha documentado consistentemente alivio de los síntomas de atrofia en estudios randomizados controlados con esta preparación^{36,37,41-45} (ver “evidencia”).

El anillo vaginal ha mostrado en estudios randomizados ser significativamente más efectivo que el placebo⁴² y tan efectivo como la crema de EC^{36,37} o las tabletas vaginales con estradiol⁴⁵ o estriol⁴³. El anillo vaginal produjo proliferación endometrial similar con crema de EC de 0.625 en uno de estos estudios³⁶ pero menos en otro estudio cuando se comparó con crema de 1.25 mg de EC³⁷.

Durante los 90 días que permanece el anillo en la vagina liberando una dosis sostenida de estradiol, puede cambiar de posición o desacomodarse y salirse por los movimientos intestinales, maniobras de Valsalva, duchas o coito vaginal. Idealmente las usuarias quitan y reemplazan sus propios anillos vaginales, aunque el malestar y la habilidad limitada pueden hacer difícil ese procedimiento. No hay necesidad de remover el anillo durante la actividad sexual, aunque las opiniones son variadas con el uso de tampones con el anillo. No hay datos que sugieran que pueda ocurrir una reacción alérgica con el plástico del Silasticv.

Tabletas vaginales

Las tabletas vaginales (Vagifem®) contienen 25.8 µg de hemihidrato de estradiol micronizado, lo cual es equivalente a 25 µg de estradiol; la eficacia en estudios randomizados se ha mostrado con un régimen de una tableta vaginal de 25 µg insertada (en el fondo posterior de la vagina) una

vez al día por dos semanas, seguida de una tableta de 25 µg dos veces por semana^{38,39,45-48}.

Estudios controlados randomizados indican que las tabletas vaginales en el mercado son más efectivas que el placebo^{46,49,50} y tan eficaces como el anillo de estradiol y la crema de EC^{38,39}.

Evidencia

Se ha usado la medición de varios objetivos para cuantificar el efecto del tratamiento con estrógenos en la vagina, incluyendo mejoría en los síntomas de atrofia, y la preferencia de las pacientes. Los resultados medidos como objetivo han incluido disminución del pH vaginal, aumento del número del lactobacilo vaginal, cambios en la citología vaginal/uretral a favor de las células superficiales y/o cambios en los cultivos de orina. El estradiol sérico, los niveles de FSH, el grosor endometrial al ultrasonido, la histología endometrial y la presencia de sangrado después de la administración de progesterona han sido usados para determinar seguridad, no la eficacia de la TE vaginal.

La evidencia base acerca de la TE vaginal no es robusta; es como los resultados que deben ser interpretados con cuidado. Una revisión de la literatura del 2002 por Crandall⁵¹ identificó 22 estudios controlados randomizados evaluando la TE vaginal en mujeres posmenopáusicas con síntomas o signos de atrofia vaginal. Una revisión de Cochrane en el 2003 encontró 29 estudios³⁴, pero solo 16 (un total de 2.129 mujeres) tenían sus criterios de inclusión. De esas, solamente tres fueron controladas con placebo.

Análisis comparativos de esos estudios son limitados por variaciones en métodos y objetivos medidos, muestras pequeñas, y sustancial heterogeneidad en los resultados. Por ejemplo, algunos estudios de la misma preparación de estrógenos usaron diferentes dosis y esquemas. Algunos estudios incluyeron preparaciones que no están aprobadas para su uso en EUA o Canadá.

Varios estudios que reportaron eficacia comparable de preparaciones no fueron ciegos. Además, los efectos a largo plazo (al menos uno) de tratamiento no han sido bien documentados. Sin embargo, hay consenso general entre las oficinas reguladoras del gobierno de que los datos confir-

man la eficacia de la TE vaginal para el tratamiento de la atrofia vaginal, especialmente si la causa es deficiencia de estrógenos.

Síntomas vaginales

El alivio de los síntomas de atrofia vaginal con TE vaginal se ha considerado en estudios abiertos no controlados y en estudios comparativos (de equivalencia) con diferentes preparaciones de estrógenos. Solo existen cuatro estudios randomizados doble ciegos, controlados con placebo, y en cada estudio un producto diferente y cada uno usó diferentes medidas de resultados.

En un estudio con uso del anillo de estradiol⁴², la terapia alivió significativamente la dispareunia comparada con el placebo después de 24 semanas; sin embargo, otros síntomas atróficos no fueron estudiados. En un estudio con uso de tabletas de estradiol⁴⁶, se notó significativa mejoría de la atrofia vaginal moderada a severa. Después de 12 semanas de terapia, los síntomas persistían en el 10.7% de las mujeres tratadas, comparadas con el 29.9% de las receptoras de placebo (p 0.0001). Se reportaron síntomas subjetivos de dispareunia vaginal en el 8% y el 24.4% en los grupos de tratamiento y placebo, respectivamente (p 0.002).

El síntoma de sequedad también se redujo significativamente en las mujeres tratadas comparadas con las que recibían placebo (14.7% vs. 28.2%, p 0.002) después de 12 semanas del estudio. En un estudio controlado con placebo de óvulos vaginales liberando 3.5 mg de estriol⁴⁹, las mujeres que recibieron estriol mejoraron de los síntomas urogenitales y también mejoraron los síntomas vasomotores, incluyendo los fogajes, comparadas con las del placebo. La formulación de estriol no está aprobada para productos en EUA y Canadá.

Un estudio randomizado de 12 semanas comparando la crema de EC con una no hormonal de policarbonil y un gel humectante (Replens®)³⁵ documentó que tanto el gel como la crema de EC mejoraron estadísticamente, en forma significativa, la humedad vaginal, el volumen de fluidos y la elasticidad, sobre la línea de base. Sin embargo, en un análisis Cochrane de los resultados³⁴ se encontró que la crema de estrógenos es más efectiva que el gel en todos los tres resultados.

En los otros estudios clínicos que no usaron placebo de control, los investigadores compararon

la eficacia de los anillos vaginales con las tabletas, los anillos con las cremas y las tabletas con las cremas, todas en diferentes dosis. Para mejoría en los signos y síntomas de la atrofia vaginal, la equivalencia terapéutica se mostró entre el anillo de estradiol y la crema de EC^{36,37}, y el anillo de estradiol y productos de estriol (pesarios, cremas, tabletas)^{41,44}; cremas de EC y tabletas de estradiol^{38,39}, y el anillo de estradiol y tabletas de estradiol⁴⁵. Se encontraron pequeñas diferencias estadísticas en algunos síntomas en la revisión de Cochrane³⁴, aunque estas no se pueden trasladar a las diferencias clínicas marcadas en el alivio de los síntomas entre las preparaciones.

Apariencia vaginal

Algunos autores han usado la mejoría en la apariencia del grosor de la vagina para medir la eficacia terapéutica de la TE vaginal, y se han desarrollado algunas herramientas de puntajes para este propósito^{52,53}. Como con los síntomas de atrofia vaginal, los signos (palidez, sequedad, friabilidad, petequias) se mejoran significativamente con todas las preparaciones vaginales de estrógenos, y ningún producto parece ofrecer una ventaja terapéutica diferente^{34,51}. El gel humectante no hormonal mejora la apariencia vaginal a un grado equivalente a la crema de EC³⁵, posiblemente como resultado de su efecto humectante hidrofílico sobre el tejido vaginal.

pH vaginal

La TE restaura el pH vaginal a los niveles premenopáusicos restableciendo el número normal de lactobacilos en la flora vaginal. Entre los estudios controlados randomizados de la TE vaginal en mujeres posmenopáusicas con atrofia vaginal, se han hecho varias evaluaciones de pH como resultado primario^{35,37,38,41,43,54}. Comparadas con la línea de base, todas las preparaciones vaginales de estrógenos disminuyen significativamente el pH de los valores pretratamiento de aproximadamente 6.0 a menos de 5.0. Los geles humectantes vaginales también disminuyen el pH, pero el análisis comparativo ha mostrado que las cremas de estrógenos y los anillos son más efectivos para reducir el pH que las tabletas de estrógenos y los geles humectantes. No hay diferencias estadísticas en la eficacia en mejorar el pH entre las cremas vaginales y los anillos^{37,41}.

Resultados similares para pH se encontraron en otros estudios que midieron los síntomas urinarios. En un estudio randomizado, controlado con placebo, de 93 mujeres posmenopáusicas con ITU recurrente⁵⁵, la crema de estriol aplicada vaginalmente (0.5 mg una vez por la noche por dos semanas, y luego dos veces por semana) cambios de pH (promedio 5.5 a 3.8) comparada con placebo (p 0.001). Los investigadores también reportaron la aparición del lactobacilo vaginal después de un mes en el 61% de las mujeres tratadas frente a ninguna en el grupo placebo (p 0.001). Los resultados de un estudio preliminar, randomizado y controlado con placebo de 67 mujeres posmenopáusicas con síntoma urinarios recurrentes de las cuales 37 ya habían sido tratadas con TE sistémica⁵⁶, mostraron que el pH vaginal fue significativamente más bajo con crema de EC 1 g en días alternos, pero no con crema placebo.

Datos de estudios que emplean pacientes como su propio control también apuntaron a los efectos y beneficios de la TE sobre los valores de pH. En un brazo abierto marcado de un estudio de anillo vaginal de liberación de estradiol (liberación de 7.5 mg/día) en 222 mujeres posmenopáusicas con atrofia vaginal⁵⁷, doce semanas de terapia disminuyeron significativamente el pH a 4.6 de un valor pretratamiento de 6.0 (p 0.0001). En el estudio de Ayton y col.³⁶, comparando el anillo de estradiol y la crema de EC, el pH vaginal fue disminuido de un valor pretratamiento promedio de 6.3 en ambos grupos a valores de 4.6 (anillo) y 4.7 (crema vaginal) después de 12 semanas de terapia.

Citología vaginal

La TE induce maduración de la mucosa vaginal, cambiando la mucosa atrófica de una población de células predominantemente parabasales a una población de células superficiales, basado en la evaluación citológica. La restauración de la citología vaginal normal es usada frecuentemente como un objetivo de medición para establecer el efecto hormonal del tratamiento.

En estudios randomizados, el anillo de estradiol⁴², la crema de EC³⁵, y las tabletas de estradiol⁴⁶ ejercen una clara acción citológica en la mucosa vaginal comparados con el placebo o geles humectantes. El efecto parece ser rápido, generalmente observado cuatro semanas después del inicio del tratamiento, y se mantuvo o mejoró en el

curso del tratamiento entre 12 y 48 semanas. Los efectos de maduración citológica parecen ser iguales en estudios que comparan las cremas, los anillos, o tabletas^{36,38,41-43,45}. Una dosis menor de estradiol administrada en un estudio clínico vía tableta vaginal (10mg dos veces semanales, después de tres semanas de inicio de 10 mg diarios) mostró que mejora la citología vaginal⁵⁸.

Condiciones no vaginales

El beneficio terapéutico de la TE vaginal se ha observado en condiciones diferentes a la atrofia vaginal, incluyendo el tratamiento de disfunción sexual debido a la atrofia vaginal y la prevención de frecuentes ITUs, posiblemente por el alivio de la irritación durante el coito^{38,47,55,59-62}. Sin embargo, estas condiciones no se incluyen en el enfoque de esta declaración de posición. TE vaginal para la medicación de condiciones a la vagina.

La TE debe considerarse para tratar los síntomas asociados a la atrofia vaginal en condiciones asociadas al uso de medicamentos como agonistas y antagonistas de GnRH, inhibidores de aromatasas y SERMs.

El uso de agonistas de GnRH ha sido usado para crear un estado de hipostrogenismo con el fin de manejar enfermedades que responden positivamente al uso de estrógenos, principalmente endometriosis y miomatosis uterina. Los agonistas de GnRH pueden causar síntomas vasomotores y sequedad vaginal como también reducción de la DMO. Para las mujeres que tienen sequedad vaginal después de agonistas de GnRH, el manejo es el mismo que para otras mujeres con TE vaginal. Estudios recientes han examinado el uso de TH en conjunto con GnRH agonistas para mejorar los síntomas de hipostrogenismo⁶³.

En las sobrevivientes de cáncer de mama que usan terapia adjunta con el inhibidor de aromatasas anastrozole y, en menor grado, tamoxifeno se ha reportado aumento de los síntomas de sequedad vaginal y dispareunia^{21,28}. Aunque se sabe que algunas veces hay un aumento inicial en los niveles sistémicos de estrógenos durante las primeras semanas de TE vaginal, los niveles disminuyen después de un mes⁶⁴; este es un reporte reciente de que esto ocurre en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama cuando se usan inhibidores de aromatasas y TE vaginal, lo cual ha preocupado acerca del uso de TE vaginal en esta población⁶⁵.

El SERM raloxifeno es neutral con relación a la vagina. Estudios randomizados controlados han examinado el raloxifeno en combinación con un humectante vaginal frente a EC vaginales (n 187) o en combinación con el anillo de estradiol (n 91) en mujeres posmenopáusicas con atrofia vaginal.

El raloxifeno no se asoció con un efecto negativo significativo en esos estudios^{27,66,67}, demostrando que el raloxifeno puede ser usado con éxito con estrógenos vaginales o mezclas humectantes en mujeres sanas posmenopáusicas con atrofia vaginal.

Aunque hay evidencia citológica de que el tamoxifeno tiene acción estrogénica en la vagina, este hallazgo no cuadra con los síntomas clínicos de las pacientes que usan este SERM. El tamoxifeno ha sido asociado con un aumento de las secreciones vaginales y sequedad vaginal en algunos estudios^{68,69}. El uso de dosis bajas de TE vaginal combinada con tamoxifeno no ha sido estudiado.

Efectos adversos

Todas las dosis bajas vaginales locales de TE que han sido aprobadas en EUA y Canadá difieren ligeramente en su perfil de efectos adversos. En general las cremas se piensa que están asociadas con más efectos adversos que las tabletas y los anillos, tal vez porque hay un gran potencial de pacientes que se aplican dosis más altas que las recomendadas con las cremas. Una revisión de Cochrane³⁴ no reportó diferencias significantes entre los métodos de liberación en términos de hiperplasia, grosor endometrial o de proporción de mujeres con efectos adversos.

Sangrado vaginal y mastodinia

Los efectos adversos más comúnmente reportados asociados con TE vaginal son el sangrado vaginal y la mastodinia, aunque la náusea y el dolor perineal también se presentan. En estudios clínicos randomizados el sangrado vaginal se asoció con el anillo de estradiol y las cremas de EC³⁶ como también con las tabletas de estradiol⁴⁵. El dolor mamario depende de la absorción de los estrógenos vaginales y los subsecuentes niveles de estrógenos alcanzados; por lo tanto el manejo debe revisarse.

Parestesias y desórdenes endometriales benignos

Casos aislados de parestesias y desórdenes endometriales benignos han sido reportados con

la liberación de estrógenos vía tabletas de estradiol y de estriol; sin embargo, no hubo diferencia entre los dos tipos⁴⁷.

Candidiasis

Dos estudios encontraron prurito y malestar vaginal sugestivos de candidiasis^{36,37}. La incidencia de candidiasis vulvovaginal en mujeres posmenopáusicas no ha sido extensamente estudiada, pero datos preliminares sugieren que las mujeres que experimentan menopausia espontánea y usan TE vaginal pueden estar en riesgo más alto⁷⁰.

Absorción sistémica

Una pequeña serie de investigación endocrina sugirió que la administración vaginal de estradiol aumenta los niveles de estradiol sérico y endometrial más que la ruta oral^{64,71,72}. En al menos un estudio, la administración vaginal de estradiol micronizado resultó en absorción de estrógenos por el endometrio; los autores compararon este hallazgo al efecto de primer paso de Buterine⁷³. Aun con las dosis más bajas usadas en este estudio (7.5 mg diario o 25 mg dos veces por semana) se mostró evidencia de absorción sistémica, y el estudio encontró que fue absorbido en proporción gramo por gramo⁷².

Los niveles de estradiol se usaron como indicadores de absorción sistémica en la revisión de Cochrane³⁴. Los resultados mostraron unos niveles significativamente más altos de estradiol (pero dentro de los rangos posmenopáusicos) en el grupo de crema de EC comparados con el grupo de tabletas de estradiol y en el grupo de tabletas de estradiol comparado con el grupo de anillo de estradiol. No hay datos de la absorción sistémica comparando la crema con el anillo.

Hiperplasia y adenocarcinoma de endometrio

Hay preocupación acerca de los efectos estimulantes de la TE sobre el endometrio. Aunque la hiperplasia endometrial es dependiente de la dosis de estrógenos y la duración de la terapia, pocos estudios han medido el riesgo de hiperplasia endometrial y adenocarcinoma en mujeres que usan estrógenos vaginales sin oposición (es decir sin agregar progestágenos). La revisión de Cochrane³⁴ reportó que no hay diferencias significativas entre los anillos vaginales, tabletas, o cremas

para hiperplasia, grosor endometrial y la proporción de mujeres con efectos adversos. El uso de tabletas vaginales de estradiol se asoció con proliferación endometrial similar a las tabletas vaginales de estriol en un estudio³⁹. Debido a que la dosis de crema es medida por la mujer, existe el potencial de usar más estrógenos de lo prescrito, siendo necesario decirle al paciente el uso correcto del aplicador para la dosis.

Se encontraron dos casos de proliferación endometrial moderada o hiperplasia en un pólipo endometrial en el estudio de Nachtingall³⁷ de anillo frente a crema de EC, y se encontraron dos casos de hiperplasia (una simple y otra compleja sin atipia) con la crema de EC en el estudio de Rioux y col.³⁹ de crema frente a tabletas vaginales.

Manejo del Paciente

La clave del manejo del paciente con atrofia vaginal incluye la selección del paciente, escogencia de la TE vaginal, la necesidad de progestágenos suplementarios, la duración del tratamiento con TE vaginal y la monitoría posterior.

Selección del paciente

Mujeres posmenopáusicas con síntomas de atrofia vaginal moderada a severa, quienes no responden a terapia de libre prescripción, pueden ser candidatas para TE vaginal local.

La TE administrada vaginalmente es apropiada para mujeres quienes han usado previamente TE sistémica o terapia de estrógenos-progestágenos (TEP) como también para mujeres quienes nunca han usado TE/TEP y que se vuelven sintomáticas. La TE vaginal es inapropiada para mujeres con sangrado vaginal/uterino sin diagnóstico y puede no ser apropiada para mujeres con tumores estrógeno-dependientes por el potencial efecto de recurrencia de cáncer. El papel de la TE vaginal en mujeres en riesgo de trombosis no ha sido estudiado.

Para mujeres que han sido tratadas para cánceres no hormono-dependientes, el manejo de la atrofia vaginal podría ser similar al de las mujeres sin historia de cáncer, con la excepción de mujeres con irradiación pélvica. Para estas mujeres, se puede indicar tratamiento vaginal local a dosis bajas después del tratamiento para estimular la regeneración

epitelial, promover la cicatrización y mejorar la elasticidad y lubricación vaginal.

Para mujeres con historia de cánceres hormono-dependientes, se recomiendan los lubricantes y humectantes como primera línea de tratamiento⁷⁴⁻⁷⁶. Estudios clínicos randomizados de TH sistémica en sobrevivientes de cáncer de mama no han mostrado beneficios y han aumentado la preocupación de posible daño aumentando el riesgo de recurrencias^{77,78}. Por otra parte, faltan datos de seguridad sobre la terapia vaginal con dosis bajas.

Reconociendo que la absorción sistémica de estrógenos de dosis bajas de TE vaginal es mínima⁴⁵, no se sabe si aun en pequeñas cantidades de absorción pueda tener un resultado negativo en mujeres con cánceres hormono-dependientes. Sin embargo, algunas mujeres con cánceres hormono-dependientes quienes reportan atrofia vaginal de moderada a severa y cuyos síntomas no responden a terapias no hormonales pueden querer discutir los riesgos-beneficios de dosis bajas de TE local para el alivio de los síntomas^{15,79}. Algunas sobrevivientes de cáncer, sin embargo, evitan terapias asociadas con un peligro potencial debido al miedo a la recurrencia, a pesar de su nivel de síntomas mostrados^{79,80}.

La experiencia de cáncer incluye muchos factores que influyen en el ajuste psicológico durante y después del tratamiento. Por lo tanto, es importante que el esquema de manejo tenga en cuenta el peso del efecto de los síntomas físicos y psicológicos en el contexto de la vida de la mujer. Un manejo comprensivo incluye educación, consejería y soporte de que se ha visto mejoría en los resultados en sobrevivientes de cáncer con síntomas muy molestos de sequedad vaginal y dispareunia⁷⁴.

Escogencia de la TE vaginal

Casi todos los productos de TE/TEP sistémicos y vaginales están aprobados para el tratamiento de los síntomas moderados y severos de la atrofia vaginal y vulvar, tales como sequedad vaginal, dispareunia y vaginosis atrófica. Cuando la TH es considerada solamente para esta indicación, la terapia local vaginal de TE (y no sistémica) está indicada. Debido a la evidencia de la similar eficacia entre los productos de bajas dosis locales vaginales de TE, la escogencia de cuál TE vaginal usar puede estar basada en la preferencia del paciente⁸¹.

Necesidad de progestágeno

La NAMS en su declaración de posición del 2007 se pronunció acerca de que el uso de estrógenos y progestágenos en las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas⁸¹ indica que los progestágenos en general no están indicados cuando se administran dosis bajas de estrógenos localmente para la atrofia vaginal. En la revisión de Cochrane³⁴, los autores concluyen que los datos disponibles no pueden contestar la pregunta de si las mujeres necesitan progestágenos para contrarrestar los efectos adversos de la posible absorción vaginal de estrógenos liberados por el anillo, crema o tabletas más allá de seis meses.

Duración de la terapia y monitoría

La mejoría de los síntomas de la atrofia vaginal ocurre típicamente a pocas semanas de iniciar la TE vaginal; sin embargo, algunas mujeres necesitan el uso de estrógenos vaginales por cuatro a seis semanas antes de que se vea una mejoría adecuada.

Aunque la eficacia parece ser similar para los productos disponibles, las cremas parecen ofrecer una más rápida mejoría y bienestar, aunque algunas usuarias las consideran muy pegajosas. Si hay una estenosis significativa del introito vaginal, una crema de estrógenos usada con un dilatador puede ser necesaria antes de que pueda ser insertado el anillo o la tableta vaginal. No hay datos que sugieran ventaja para el uso inicial de estrógenos vaginales locales y sistémicos al mismo tiempo en el caso de atrofia severa.

Al final, la mejoría subjetiva ocurre en el 80% al 90% de las mujeres tratadas con terapia vaginal local de estrógenos⁸². La atrofia vaginal que no responda a los estrógenos puede ser debida a dermatosis/dermatitis o vulvodinia no diagnosticada; así pues, la falla al tratamiento requiere una evaluación posterior y un examen cuidadoso.

Para mujeres con atrofia vaginal, las dosis bajas locales vaginales de TE deben continuar el tiempo necesario mientras dure el malestar de los síntomas. No hay datos de seguridad más allá de los 12 meses, pero no se ha establecido límite de tiempo para la terapia.

Si una mujer está en riesgo de cáncer endometrial, está usando una dosis alta de TE vaginal o tiene síntomas (manchado, sangrado por depriva-

ción), se requiere una vigilancia estricta. En estos casos, algunos clínicos realizan una prueba costo-efectiva de progesterona o una ecografía transvaginal particularmente en pacientes de alto riesgo (p. ej. obesas). Sin embargo, los datos son insuficientes para recomendar un control anual en mujeres que usan TE vaginal^{34,83,84}.

Conclusiones y recomendaciones

- Metas primarias en el manejo de la atrofia vaginal son el alivio de los síntomas y la regresión de los cambios anatómicos.
- La primera línea de terapia para mujeres con atrofia vaginal incluye lubricantes no hormonales y humectantes.
- Para atrofia vaginal sintomática que no responde a lubricantes y humectantes vaginales, puede requerirse prescripción de terapia.
- Estudios controlados randomizados en mujeres posmenopáusicas, aunque limitados, han mostrado que estrógenos de dosis bajas locales vaginales son efectivos y bien tolerados para el tratamiento de la atrofia vaginal con absorción sistémica limitada.
- Todos los productos de dosis bajas de estrógenos vaginales locales aprobados para el tratamiento de la atrofia vaginal: crema vaginal de estradiol, crema vaginal de EC, anillo vaginal de estradiol y tableta vaginal de hemihidrato de estradiol son equivalentemente efectivos a la dosis recomendada. La escogencia depende de la experiencia clínica y la preferencia del paciente.
- Los progestágenos generalmente no están indicados cuando dosis bajas de estrógenos se administran localmente para la atrofia vaginal.
- Si una mujer está en alto riesgo de cáncer endometrial, esta usando una dosis mayor de TE vaginal o tiene síntomas (manchado, sangrado por privación), se necesita seguimiento estricto. No hay datos suficientes para recomendar un control anual en mujeres asintomáticas que usan TE vaginal.
- La TE vaginal debe continuar tanto como los síntomas persistan.

- Para mujeres tratadas para cánceres no hormonales, el manejo de la atrofia vaginal es similar que para las mujeres sin historia de cáncer. Para mujeres con historia de cáncer hormono-dependiente, el manejo y recomendaciones son dependientes de cada mujer y de su preferencia en acuerdo con su oncólogo.

Soporte comercial

Esta actividad ha sido financiada por una donación educativa irrestricta de Novo Nordisk Inc.

Reconocimientos

La NAMS agradece la contribución especial de los siguientes miembros del Comité Editorial: Gloria A. Bachmann, MD (Chair), Associate Dean for Women's Health, Professor of Obstetrics and Gynecology and Professor of Medicine, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Robert Wood Johnson Medical School, Director of Women's Health Institute, Chief of OB/GYN Service, Robert Wood Johnson University Hospital, New Brunswick, NJ; Shawna L. Johnston, MD, Associate Professor, Departments of Obstetrics & Gynaecology and Urology, Chair, Division of Urogynaecology and Reconstructive Pelvic Surgery, Queen's University, Kingston, ON, Canada; Bruce Kessel, MD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, and Women's Health, John A. Burns School of Medicine, University of Hawaii, Honolulu, HI; M. Tish Knobf, RN, PhD, Associate Professor, Yale University School of Nursing, New Haven, CT; and Elizabeth G. Stewart, MD, Assistant Professor of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Harvard Medical School, Boston, MA, Director, Stewart-Forbes Vulvovaginal Service, Harvard Vanguard Medical Associates, Burlington, MA.

La revisión final fue realizada y aprobada por el Comité Directivo de NAMS 2006-207: Marilyn L. Rothert, PhD, RN, FAAN (President), Professor, College of Nursing, Michigan State University, East Lansing, MI; Victor W. Henderson, MD, MS (President-elect), Professor, Departments of Health Research & Policy and of Neurology & Neurological Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA; JoAnn V. Pinkerton, MD (Treasurer), Professor,

Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Director, The Women's Place, Midlife Health Center, University of Virginia Health Sciences Center, Charlottesville, VA; Leon Speroff, MD (Secretary), Professor of Obstetrics and Gynecology, Oregon Health and Science University, Portland, OR; Thomas B. Clarkson, DVM, Professor of Comparative Medicine, Comparative Medicine Clinical Research Center, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC; Robert R. Freedman, PhD, Professor, Departments of Psychiatry and Obstetrics and Gynecology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI; J. Christopher Gallagher, MD, Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Section of Bone Metabolism, Creighton University Medical School, Omaha, NE; Steven R. Goldstein, MD, Professor of Obstetrics and Gynecology, New York University School of Medicine, New York, NY; George I. Gorodeski, MD, PhD, Professor of Reproductive Biology, Oncology, and pHysiology and BiopHysics, Case Western Reserve University School of Medicine, Case Medical Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Cleveland, OH; Risa Kagan, MD, Clinical Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, East Bay pHysicians Medical Group, Berkeley, CA; Nancy K. Reame, MSN, PhD, FAAN, Mary Dickey Lindsay Professor of Nursing and Director, DNSc Program, Columbia University School of Nursing, New York, NY; Isaac Schiff, MD (Ex Officio), Joe Vincent Meigs Professor of Gynecology, Harvard Medical School, Chief, Vincent Memorial Ob/Gyn Service, Massachusetts General Hospital, Editor-in-Chief, Menopause, Boston, MA; Cynthia A. Stuenkel, MD, Clinical Professor of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, University of California, San Diego, La Jolla, CA; and Wulf H. Utian, MD, PhD (Ex Officio), Arthur H. Bill, Professor Emeritus of Reproductive Biology, Case Western Reserve University School of Medicine, Consultant in Obstetrics and Gynecology, Cleveland Clinic, Executive Director, The North American Menopause Society, Cleveland, OH. The Society also acknowledges the contributions of Ian D. Graham, PhD, Vice-President for Knowledge Translation, CIHR, Associate Pro-

essor, School of Nursing, and Associate Professor, Medicine, Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, Senior Social Scientist, Clinical Epidemiology Program, Ottawa Health Research Institute, ON, Canada; Kathryn J. Wisch, NAMS Managing Editor; and Pamela P. Boggs, MBA, NAMS Director of Education and Development.

Declaración de intereses

La NAMS se asegura de alcanzar un balance, independencia y objetividad en todas sus actividades educativas. A todos aquellos involucrados en actividades de educación médica continuada se les pide que hagan declaraciones de intereses de ellos, sus esposas/esposos, que hayan tenido durante los últimos 12 meses con un interés comercial cuyos productos o servicios son discutidos en la actividad de educación médica o con cualquier financiador de esa actividad sobre el cual ellos tienen control. Por el Comité Editor: Dr. Bachmann reporta: soporte en investigación Berlex, Duramed, Johnson & Johnson, Pfizer, Roche, Wyeth; Conferencista Johnson & Johnson, Wyeth. Dr. Johnston reporta: comité Asesor Paladin Labs Canadá; conferencista Paladin Labs Canadá, Wyeth Canadá. Dr. Kessel reporta: soporte en Investigación Procter & Gamble, Wyeth; conferencista Berlex, Merck, Procter & Gamble, Wyeth. Dr. Knobf reporta: relaciones financieras no significantes. Dr. Stewart reporta: relaciones financieras no significantes. El Comité Directivo de la NAMS reporta la siguiente lista de todas las relaciones financieras no necesariamente las relacionadas con esta actividad educacional: Dr. Clarkson reporta: miembro del grupo en educación hormonal; conferencista Wyeth. Dr. Freedman reporta: Consultor Alexza, Duramed, GlaxoSmithKline, Novartis, Organon, Pfizer, Vela, Wyeth; soporte en investigación GlaxoSmithKline, National Institutes of Health, Organon. Dr. Gallagher reporta: Consultor, investigador Organon, Pfizer, Wyeth. Dr. Goldstein reporta: Comité asesor Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Merck, Pfizer, Procter & Gamble. Dr. Gorodeski reporta: Director, Comité Médico Asesor CytoCore. Dr. Henderson reporta: Consultor del grupo de Educación Hormonal Wyeth. Dr. Kagan reporta: comité asesor Merck; Consultor Merck, Roche/GlaxoSmithKline; grupo de Investigación

Amgen, Aventis, Eli Lilly, Novartis, Procter & Gamble, Roche/GlaxoSmithKline, Wyeth; Conferencista Merck, Roche/GlaxoSmithKline. Dr. Pinkerton reporta: Consultor Boehringer Ingelheim, Duramed, Merck; Grupo de Educación en Hormonas; MemberVNational Women's Health Resource Center; soporte para investigación Solvay, Wyeth; Conferencista Merck. Dr. Reame reporta: Consultor Cypress Bioscience, Procter & Gamble; soporte en investigación Novo Nordisk, Procter & Gamble. Dr. Rothert reporta: ninguna relación financiera significativa. Dr. Schiff reporta: comité asesor del the consumer magazine of the American College of Obstetricians and Gynecologists; Editor-in-chief de Menopause, la revista oficial de The North American Menopause Society. Dr. Speroff reporta: Consultor Warner/Chilcott; grupo de Investigación Barr, Berlex, Organon, Wyeth. Dr. Stuenkel reporta: Ninguna relación financiera significativa. Dr. Utian reporta: Comité asesor y consultor: Barr/Duramed, Berlex, Depomed, Endoceutics, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Merck, Novartis, Organon, Pfizer, Roche/GlaxoSmithKline; soporte en investigación: Amylin, Barr, Berlex, Bristol Myers Squibb, Duramed, Eli Lilly, Forest, Galen, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Neurocrine, Novartis, Novo Nordisk, Organon, Pfizer, pFarmacia, Procter & Gamble, Roche, Sepracor, Solvay, 3M, Wyeth, Yamanoichi. Para contribuyentes adicionales, Ms. Boggs, Dr. Graham y Ms. Wisch no reportan relaciones financieras significantes.

Referencias

- Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, et al. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1995; 274: 1800-1805. *Menopause*, 2007; 14(3): 367. Nams Position Statement.
- Jackson R, Feder G. Guidelines for clinical guidelines [editorial]. *BMJ* 1998; 317: 427-428.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN guidelines: an introduction to SIGN methodology for the development of evidence based clinical guidelines. Available at: <http://www.sign.ac.uk>. Accessed November 14, 2006.
- Boggs P, Utian W. The North American Menopause Society develops consensus opinions [editorial]. *Menopause* 1998; 5: 67-68.
- Chen G-D, Oliver RH, Leung BS, et al. Estrogen receptor α and A expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril* 1999; 71: 1099-1102.
- Gebhart JB, Rickard DJ, Barrett TJ, et al. Expression of estrogen receptor isoforms α and A messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1325-1330.
- Bachmann GA, Ebert GA, Burd ID. Vulvovaginal complaints. In: Lobo RA, ed. *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 195-201.
- Gorodeski GI. Vaginal-cervical epithelial permeability decreases after menopause. *Fertil Steril* 2001; 76: 753-761.
- Milsom I, Arvidsson L, Ekelund P, Molander U, Eriksson O. Factors influencing vaginal cytology, pH and bacterial flora in elderly women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 286-291.
- Roy S, Caillouette JC, Roy T, Faden JS. Vaginal pH is similar to follicle-stimulating hormone for menopause diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1272-1277.
- Nilsson K, Risberg B, Heimer G. The vaginal epithelium in the postmenopause Vcytology, histology and pH as methods of assessment. *Maturitas* 1995; 21: 51-56.
- Bruner DW, Lanciano R, Keegan M, Corn B, Martin E, Hanks GE. Vaginal stenosis and sexual function following intracavitary radiation for the treatment of cervical and endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol pHys* 1993; 27: 825-830.
- Conde DM, Pinto-Neto AM, Cabello C, Sa DS, Costa-Paiva L, Martinez EZ. Menopause symptoms and quality of life in women aged 45 to 65 years with and without breast cancer. *Menopause* 2005; 12: 436-443.
- Greendale GA, Petersen L, Zibecchi L, Ganz PA. Factors related to sexual function in

- postmenopausal women with a history of breast cancer. *Menopause* 2001; 8: 111-119.
15. Ganz PA, Desmond KA, Belin TR, Meyerowitz BE, Rowland JH. Predictors of sexual health in women after a breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2371-2380.
 16. Arora NK, Gustafson DH, Hawkins RP, et al. Impact of surgery and chemotherapy on the quality of life of younger women with breast carcinoma: a prospective study. *Cancer* 2001; 92: 1288-1298.
 17. Burwell SR, Case LD, Kaelin C, Avis N. Sexual problems in younger women after breast cancer surgery. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2815-2821.
 18. Ganz PA, Coscarelli A, Fred C, Kahn B, Polinsky ML, Petersen L. Breast cancer survivors: psychosocial concerns and quality of life. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 38: 183-199.
 19. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Kahn B, Bower JE. Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4184-4193.
 20. Knobf MT. The influence of endocrine effects of adjuvant therapy on quality of life outcomes in younger breast cancer survivors. *Oncologist* 2006; 11: 96-110.
 21. Cella D, Fallowfield L, Barker P, et al. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100: 273-284.
 22. Day R, Ganz PA, Costantino JP, Cronin WM, Wickerham L, 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: 2669-2695.
 23. The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination Trialists Group. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 633-643.
 24. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al, for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727-2741.
 25. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2742-2751.
 26. Davies GC, Huster WJ, Lu Y, Plouffe L, Lakshmanan M. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 558-565.
 27. Parsons A, Merritt D, Rosen A, Heath H, Siddhantis S, Plouffe L. Effect of raloxifene on the response to conjugated estrogen vaginal cream or nonhormonal moisturizers in postmenopausal vaginal atrophy. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 346-352.
 28. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, Francis S, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4261-4271.
 29. Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, et al. Assessment of quality of life in MA 17: a randomized placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6931-6940.
 30. Whelan TJ, Pritchard KI. Managing patients on endocrine therapy: focus on quality-of-life issues. *Clin Canc Res* 2006; 12(Suppl 3): S1056-S1060.
 31. Pandit L, Ouslander JG. Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Am J Med Sci* 1997; 314: 228-231.
 32. Wines N, Willsteed E. Menopause and the skin. *Australas J Dermatol* 2001; 42: 149-158.
 33. Fisher BK. Normal anatomy of the vulva. In: Fisher BK, Margesson LJ, eds. *Genital Skin Disorders: Diagnosis and Treatment*. St

- Louis, MO: CV Mosby Publishing, 1998; 99-107.
34. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003/2005(4): CD001500.
 35. Nachtigall LE. Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril* 1994; 61: 178-180.
 36. Ayton RA, Darling GM, Murkies AL, et al. A comparative study of safety and efficacy of continuous low dose oestradiol released from a vaginal ring compared with conjugated equine oestrogen vaginal cream in the treatment of postmenopausal urogenital atrophy. *BJOG* 1996; 103: 351-358.
 37. Nachtigall L. Clinical trial of the estradiol vaginal ring in the U.S. *Maturitas* 1995; 22(Suppl): S43-S47.
 38. Manonai J, Theppisai U, Suthutvoravut S, Udomsuppayakul U, Chittacharoen A. The effect of estradiol vaginal tablet and conjugated estrogen cream on urogenital symptoms in postmenopausal women: a comparative study. *J Obstet Gynaecol Res* 2001; 27: 255-260.
 39. Rioux JE, Devlin MC, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS. 17Aestradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause* 2000; 7: 156-161.
 40. Handa VL, Bachus KE, Johnston WW, Robboy SJ, Hammond CB. Vaginal administration of low-dose conjugated estrogens: systemic absorption and effects on the endometrium. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 215-218.
 41. Barentsen R, van de Weijer pH, Schram JH. Continuous low dose estradiol released from a vaginal ring versus estriol vaginal cream for urogenital atrophy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 71: 73-80.
 42. Casper F, Petri E. Local treatment of urogenital atrophy with an estradiol-releasing vaginal ring: a comparative and a placebo-controlled multicenter study. Vaginal Ring Study Group. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999; 10: 171-176.
 43. Henriksson L, Stjernquist M, Boquist L, Alander U, Selinus I. A comparative multicenter study of the effects of continuous low-dose estradiol released from a new vaginal ring versus estriol vaginal pessaries in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital atrophy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 624-632.
 44. Lose G, Englev E. Oestradiol-releasing vaginal ring versus oestriol vaginal pessaries in the treatment of bothersome lower urinary tract symptoms. *BJOG* 2000; 107: 1029-1034.
 45. Weisberg E, Ayton R, Darling G, et al. Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet. *Climacteric* 2005; 8: 83-92.
 46. Eriksen PS, Rasmussen H. Low-dose 17A-estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 44: 137-144. 368 Menopause, 2007; 14(3). The North American Menopause Society Nams Position Statement.
 47. Dugal R, Hesla K, Sordal T, Aase KH, Lilleidet O, Wickstrom E. Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estriol vagitories for treatment of vaginal atrophy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 293-297.
 48. Simunic V, Banovic I, Ciglar S, Jeren L, Pavicic Baldani D, Sprem M. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82: 187-197.
 49. Foidart JM, Vervliet J, Buytaert P. Efficacy of sustained-release vaginal oestriol in alleviating urogenital and systemic climacteric complaints. *Maturitas* 1991; 13: 99-107.
 50. Garcia LE. Efficiency of vaginal ovules of estriol for treatment of symptoms of menopause. *Investigación Médica Internacional* 1993; 19: 159-165.
 51. Crandall C. Vaginal estrogen preparations: a review of safety and efficacy for vaginal atrophy. *J Women's Health* 2002; 11: 857-877.
 52. Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas* 1995; 22(Suppl): S1-S5.
 53. Greendale GA, Zibecchi L, Petersen L, Ouslander JG, Kahn B, Ganz PA. Development and validation of a physical examination scale to assess vaginal atrophy and inflammation. *Climacteric* 1999; 2: 197-204.

54. Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atropHy in postmenopausal women. *Maturitas* 1996; 23: 259-263.
55. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329: 753-757.
56. Notelovitz M. Estrogen therapy in the management of problems associated with urogenital ageing: a simple diagnostic test and the effect of the route of hormone administration. *Maturitas* 1995(Suppl 22): S31-S33.
57. Smith P, Heimer G, Lindskog M, Ulmsten U. Oestradiol-releasing vaginal ring for the treatment of postmenopausal urogenital atropHy. *Maturitas* 1993; 16: 145-154.
58. Santen RJ, Pinkerton JV, Conaway M, et al. Treatment of urogenital atropHy with low-dose estradiol: preliminary results. *Menopause* 2002; 9: 179-187.
59. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005; 293: 935-948.
60. Steinauer JE, Waetjen LE, Vittinghoff E, et al. Postmenopausal hormone therapy: does it cause incontinence? *Obstet Gynecol* 2005; 106: 940-945.
61. Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1072-1079.
62. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOCG clinical practice guidelines. The detection and management of vaginal atropHy. Number 145, May 2004. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 88: 222-228.
63. Olive DL. Optimizing gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in women with endometriosis. *Treat Endocrinol* 2004; 3: 83-89.
64. Rigg LA, Hermann H, Yen SSC. Absorption of estrogens from vaginal creams. *N Engl J Med* 1978; 298: 195-197.
65. Kendall A, Dowsett M, Folkard E, Smith I. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006; 17: 584-587.
66. Kessel B, Nachtigall L, Plouffe L, Siddhanti S, Rosen A, Parsons A. Effect of raloxifene on sexual function in postmenopausal women. *Climacteric* 2003; 6: 248-256.
67. Pinkerton JV, Shifren JL, La Valleur J, Rosen A, Roesinger M, Siddhanti S. Influence of raloxifene on the efficacy of an estradiol-releasing ring for treating vaginal atropHy in postmenopausal women. *Menopause* 2003; 10: 45-52.
68. Malinowszky KM, Cameron D, Douglas S, et al. Breast cancer patients' experiences on endocrine therapy: monitoring with a checklist for patients on endocrine therapy (C-PET). *Breast* 2004; 13: 363-368.
69. Marttunen MB, Cacciatore B, Hietanen P, et al. Prospective study on gynaecological effects of two antioestrogens tamoxifen and toremifene in postmenopausal women. *Br J Cancer* 2001; 84: 897-902.
70. Sobel JD, Faro S, Force RW, et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 203-211.
71. Tourgeman DE, Gentzchein E, Stanczyk FZ, Paulson RJ. Serum and tissue hormone levels of vaginally and orally administered estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1480-1483.
72. Tourgeman DE, Slater CC, Stanczyk FZ, Paulson RJ. Endocrine and clinical effects of micronized estradiol administered vaginally or orally. *Fertil Steril* 2001; 75: 200-202.
73. Tourgeman DE, Boostanfar R, Chang L, Lu J, Stanczyk FZ, Paulson RJ. Is there evidence for preferential delivery of ovarian estradiol to the endometrium? *Fertil Steril* 2001; 75: 1156-1158.
74. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Zebbechi L, Kahn B, Belin TR. Managing menopausal symptoms in breast cancer survivors: results of a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1054-1064.
75. Gainford MC, Simmons C, Nguyen H, Verma S, Clemons M. A practical guide to

- the management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Support Care Cancer* 2005; 13: 573-578.
76. Zibecchi L, Greendale GA, Ganz PA. Comprehensive menopausal assessment: an approach to managing vasomotor and urogenital symptoms in breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 2003; 30: 393-405.
 77. Col NF, Kim JA, Chlebowski RT. Menopausal hormone therapy after breast cancer: a meta-analysis and critical appraisal of the evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 7: R535-R540.
 78. Zielinski SL. Hormone replacement therapy for breast cancer survivors: an unanswered question? *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 955.
 79. Bond B, Hirota L, Fortin J, Col N. Women like me: reflections on health and hormones from women treated for breast cancer. *J Psychosocial Oncol* 2002; 20: 39-57.
 80. Knobf MT. Carrying on: the experience of premature menopause in women with early stage breast cancer. *Nurs Res* 2002; 51: 9-17.
 81. The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007; 14: 168-182.
 82. Willhite LA, O'Connell MB. Urogenital atrophy: prevention and treatment. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 464-480.
 83. Johnston SL, Farrell SA, Bouchard C, et al. The detection and management of vaginal atrophy. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26: 503-515.
 84. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. Genitourinary tract changes. *Obstet Gynecol* 2004; 104(Suppl 4): 56S-61S.

AVISO ZAMBON (FISIOGEN)

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

El riesgo de depresión aumentó a través de la transición menopáusica*

Depressive symptoms during the menopausal transition: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). J Affect Disord 2007 [E-Pub ahead of print].

BROMBERGER JT, MATTHEWS KA, SCHOTT LL, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

Aunque la mayoría de las mujeres de edad mediana no experimentan altos síntomas de depresión, el cambio en el estatus menopáusico está asociado con un aumento del riesgo independiente de otros factores de estrés tales como estado socioeconómico bajo o pobre estado de salud, dice el estudio de Women's Health Across the Nation (SWAN). El SWAN es un estudio basado en la comunidad, de varios lugares, longitudinal y observacional que incluye participantes caucásicas-americanas, hispano-americanas, afro-americanas, chino-americanas y japonesas-americanas. El estudio incluyó 3.302 mujeres, entre 42 y 52 años al entrar al estudio, quienes fueron evaluadas anualmente por cinco años de 1995 al 2002. Este estudio examinó la relación entre los cambios en el estatus menopáusico y la aparición de síntomas depresivos y si esa relación fue diferente con los niveles iniciales de varios síntomas depresivos.

Los síntomas depresivos se midieron anualmente con la escala de 20-ITEMS del Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D). Basalmente, 23% de las mujeres tuvieron puntajes de 16 en el CES-D. Los riesgos relativos de tener un CES-D de 16 fueron significativamente más altos para mujeres que eran perimenopáusicas tardías o posmenopáusicas

o usaban terapia hormonal (TH) (rango de RR 1.30-1.71), comparadas con mujeres que eran premenopáusicas después de controlar otras covariables. Una mujer con un CES-D de 16 al inicio tenía un RR más alto de tener un puntaje de CES-D de 16 cuando estaba en la perimenopausia tardía o posmenopausia, o si estaba en TH, comparada cuando era premenopáusica. Una mujer con un CES-D de 16 de base tenía un riesgo más alto de continuar teniendo elevación del puntaje CES-D o posteriormente en la transición pero el riesgo no fue significativamente elevado comparado con la premenopausia.

Otros factores que contribuyeron a los puntajes depresivos altos fueron los fogajes frecuentes, bajo soporte social, y eventos estresantes que tenían gran o más grande impacto en los niveles de síntomas depresivos que en la transición menopáusica

Comentario. Ha habido mucha controversia en la relación entre la transición menopáusica y los estados de ánimo depresivos. Dos estudios longitudinales, Melbourne Women's Midlife Health Project¹ y el Seattle Midlife Women's Health Study², coinciden en los hallazgos de no tendencia en general en el aumento de la depresión asociada con la transición menopáusica. El estudio Pennsylvania Ovarian Aging³ encontró un aumento en el estado depresivo en mujeres en la transi-

* Traducido del inglés: Gustavo Gómez T., MD.

ción menopáusica. Los resultados del estudio SWAN, el cual tiene el mayor número de mujeres seguidas a través de la transición y una muestra multiétnica, eran esperados impacientemente.

Este reporte se basó en una observación inicial y cinco subsecuentes anualmente con el objetivo de la medición del estado depresivo medido por la escala CES-D. Los resultados sugieren que el estatus menopáusico tiene un efecto independiente sobre el estado de ánimo depresivo.

Sin embargo, el tamaño del efecto para el estatus menopáusico es mucho menor que el de otros predictores (tales como eventos estresantes y los fogajes).

Hay limitaciones mayores que indican precaución en aceptar estos resultados como un reporte interino de un estudio aún en progreso. Primero, el modelo estadístico usado para la Tabla 2 (regresión logística) no se ajustó para CES-D basal. Para estudiar la depresión en cualquier momento del estudio, es esencial tener en cuenta la severidad de la depresión de base. Indudablemente, los autores mismos reportan un análisis subsecuente de que los puntajes de depresión de base fueron asociados significativamente con mayores riesgos de depresión cuando las mujeres estaban en fases tardías de la transición pero que los efectos del estatus menopáusico no parecían ser significantes.

Los resultados de regresión también sugieren la necesidad de ser cautos en interpretar los resultados. Casi todos los efectos son hipersignificantes, con el más bajo nivel de significancia para el estatus menopáusico. Una muestra de 3.000 es

enorme; así cualquier pequeña diferencia puede ser estadísticamente significativa, lo cual puede no tener significado clínico. Los RR tienen la desventaja de amplificar los efectos de la muestra. De importancia primaria para el lector, entonces, sería la descripción estadística, pero eso no se dio.

Una limitación final es que aunque las mujeres se siguieron por cinco años, solamente el 25% llegó a la menopausia. Así pues, la muestra se sesga en que si el objetivo es determinar como la mujer pasa por la transición menopáusica, la mayoría no lo habían hecho aún.

Lorraine Dennerstein, AO, MBBS, PhD, DPM,
FRANZCP
Professor of Psychiatry
The University of Melbourne
Melbourne, Australia

Referencias

1. Dennerstein L, Lehert P, Burger E, Dudley E. Mood and the menopausal transition. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187: 685-691.
2. Woods NF, Mariella A, Mitchell ES. Patterns of depressed mood across the menopausal transition: approaches to studying patterns in longitudinal data. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 623-632.
3. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 62-70.

MENOPAUSIA AL DÍA

Niveles más altos de vitamina D reducen el riesgo de cáncer colorrectal

Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. Am J Prev Med 2007; 32: 210-216.

GORHAM ED, GARLAND CF, GARLAND FC, ET AL.

Nivel de Evidencia: III

Hay una asociación inversa entre los niveles de 25 OH vitamina D y el riesgo de cáncer colorrectal, es lo que encontró este meta-análisis de cinco

estudios de 25 OH vitamina D en suero en asociación con riesgo de cáncer colorrectal, sacado de una búsqueda en datos de PubMed de 1996 hasta 2005. Todos fueron grupos de estudios casos-contróles de suero recolectado en donantes sanos quienes

fueron seguidos de 2 a 25 años para incidencia de cáncer. Los resultados de todos los estudios se dividieron en quintiles, con promedios de niveles de 25 OH vitamina D de 6, 16, 22, 27 y 37 ng/ml.

Los riesgos relativos de desarrollar cáncer colorrectal se computaron con el más bajo quintil como grupo de referencia.

Hubo un gran descendente lineal en el riesgo de cáncer colorrectal con aumento de los niveles de 25 OH vitamina D en suero. En los análisis combinados, los RR para desarrollar cáncer del más bajo al más alto quintil de niveles de 25 OH vitamina D fueron 1.00, 0.82, 0.66 y 0.46 para tendencia <0.0001. Hubo un 50% de menor riesgo de cáncer colorrectal asociado con niveles de 25OH vitamina D: 33 ng/mL comparados con 12 ng/mL. Aunque estudios previos han encontrado que una baja dosis de vitamina D no protege contra cáncer colorrectal, este estudio sugiere que el aumento de ingesta de vitamina D a 1000 y a 2000 IU/día, puede bajar sustancialmente la incidencia de cáncer colorrectal.

Comentario. En este meta-análisis los autores tienen datos combinados de varios grupos de estudios caso-controles con la meta de demostrar una relación lineal entre el aumento de los niveles de 25(OH) vitamina D y la reducción del riesgo de cáncer colorrectal. Una debilidad de este análisis es que los datos individuales de los niveles de 25(OH)D para cada estudio no estuvieron disponibles, por lo tanto datos promedio de cuartiles se usaron para

agrupar los datos. Este proceso podría cambiar ligeramente los resultados de la curva dosis- respuesta. Sin embargo, la reportada asociación entre los niveles de 25(OH) y la reducción de cáncer de mama es aún muy fuerte y consistente en todos estos estudios.

La disminución reportada de 50% del riesgo de cáncer colorrectal asociada con niveles de 25(OH) de más de 33 ng/ml comparado con niveles de menos de 12ng/ml da una evidencia fuerte de beneficios de salud asociados con la alta ingesta de vitamina D. La ingesta diaria requerida para alcanzar estos niveles séricos, al menos 1000 IU/día es consistente con la ingesta sugerida también para beneficios esqueléticos

La evidencia está aumentando en relación con los beneficios en salud general de la vitamina D, y lo del estudio ha mostrado consistentemente que los niveles séricos de más de 30 ng/ml de 25(OH)D parecen dar los máximos beneficios para la salud esquelética y la función muscular como también la prevención de cáncer. Esta nueva evidencia sugiere además que la ingesta de vitamina D excediendo la referencia dietaria de ingesta del 1997 podría ser recomendada.

Associate Professor of Clinical Epidemiology
Columbia University
Director, Bone Density Testing
Clinical Research Center
Helen Hayes Hospital
West Haverstraw, NY

MENOPAUSIA AL DÍA

El uso de SSRI se asocia con un sustancial aumento de fracturas por fragilidad

For the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) Research Group. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. Arch Intern Med 2007; 167: 188-194.

RICHARDS JB, PAPAIOANNOU A, ADACHI JD, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

El uso diario de recaptantes selectivos de serotonina SSRI se asocia con un doble aumento en el riesgo de fracturas por fragilidad en adultos de 50 años o mayores. Los datos provienen de un estudio prospectivo observacional realizado por el Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group

(CaMOS). La cohorte del estudio consistió en 5.008 adultos de una comunidad quienes fueron seguidos prospectivamente por cinco años para fracturas por trauma mínimo. Todas fueron investigadas para el uso de SSRI en dos momentos: en la entrevista inicial del estudio y a los cinco años. Se obtuvo medida de densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar y de la cadera en todas las

participantes basalmente. El riesgo de fractura por fragilidad asociado con el uso de SSRI se determinó controlando múltiples factores potenciales de confusión. Las covariables basales incluyeron variables demográficas y físicas como la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la historia de caídas dentro del mes anterior y la historia de ACV. Medicaciones como bisfosfonatos, antihipertensivos, diuréticos, corticosteroides, estrógenos, benzodiazepinas, anticonvulsivantes, antipsicóticos y antidepressivos tricíclicos se consideraron también como factores de estilo de vida incluyendo fumar, actividad física, uso de alcohol e ingesta de calcio y vitamina D.

De 5.008 participantes, 137 (2.7%) fueron usuarios diarios de SSRI y 609 (12.2%) reportaron síntomas depresivos. El uso diario de SSRI se asoció con aumento sustancial en los riesgos ajustados de fracturas por fragilidad de base (RR, 2.1; IC 95%, 1.3-3.40 y a cinco años (RR, 2.1; IC 95%, 1.2-4.0) El uso de SSRI se asoció con un aumento de riesgo de caídas (RR, 2.1; IC 95%, 1.4-3.5), el cual se encontró ser dosis dependiente. El uso diario de SSRI se asoció también con un 4% de menor DMO en la cadera.

Un número de variables relacionadas con el riesgo de fractura fueron considerablemente más frecuentes entre las usuarias de SSRI comparado con las no usuarias: 2.6 más caídas; tres veces el uso de antidepressivos cíclicos; y corticosteroides inhalados; y cerca del doble de uso de benzodiazepinas, anticonvulsivantes y corticosteroides orales. Aunque los puntajes de depresión fueron considerablemente mayores en las usuarias de SSRI, la depresión no se asoció al riesgo de fractura. Los ajustes estadísticos para todas esas diferencias no alteró el riesgo relativo de fractura (RR, 2.0 antes del ajuste y 2.1 después). Los autores sugieren que el uso de SSRI puede incrementar el riesgo de fractura por efecto en los sistemas cardiovascular, nervioso central y músculo-esquelético. Sugieren además que los SSRI pueden estar trabajando a través de receptores de serotonina en el hueso, afectando adversamente la fisiología ósea.

Comentario. CaMOS es un estudio observacional en marcha que ha recogido datos de muchas variables relacionadas con osteoporosis y ha medido su posible relación con los resultados de fracturas. Esta clase de estudio epidemiológico solo provee asociación entre variables candidatas y riesgo de

fractura. Como los autores lo dicen claramente, sus hallazgos no indican una relación causal.

Las usuarias de SSRI son muy diferentes a las no usuarias en el uso de muchas drogas; aun ajustándolas para todas esas drogas no reduce lo fuerte de esa asociación. Uno esperaría que si la asociación de SSRI y fracturas estuviera trabajando a través de DMO, caídas u otro factor físico, el ajuste para esos factores reduciría el riesgo relativo. Eso no pasa aquí.

La cohorte del estudio fue remarcablemente sana con un promedio de DMO bien por encima del rango osteoporótico.

La pequeña diferencia (2%-4%) en la DMO entre las usuarias de SSRI y las no usuarias podría no contar por la diferencia de riesgo observada.

¿Qué otra cosa puede explicar la fuerte asociación? Yo creo que un efecto adverso del uso de SSRI en el esqueleto, como lo proponen los autores, no es una explicación aceptable. Una hipótesis más razonable es que el uso de SSRI altera la frecuencia y/o severidad de las caídas. Ciertamente se ha mostrado que muchas drogas activas del SNC aumentan las caídas y el riesgo de fractura (por ejemplo los antidepressivos tricíclicos, benzodiazepina, barbitúricos).

La dosis-respuesta de SSRI respalda esta idea. Sin embargo, el análisis de CaMOS se limitó a una medida cruda de frecuencia de caídas-caídas en el mes antes de la visita inicial (o no). Esto fue reportado por 17.5% de las usuarias de SSRI frente a 6.7% de las no usuarias, lo que probablemente se traduce en muchas más caídas por año.

¿Por qué las usuarias de SSRI, además de muchas más caídas de base, se caen aún más durante el seguimiento? ¿Qué tal que ellas fueran capaces de usar su musculatura para reducir el impacto de esas caídas? Desafortunadamente, los datos sobre la frecuencia y la severidad de las caídas no se conoce. Como dicen los autores, "el uso de SSRI puede estar asociado con un factor de confusión desconocido que no fue controlado".

Se necesita saber acerca de la propensión y el mecanismo de caída entre las usuarias de SSRI.

Bruce Ettinger, MD
Clinical Professor of Medicine and Radiology
University of California, San Francisco
San Francisco, CA
Credentialed NAMS Menopause Practitioner

**AVISO CHALVER
(TIBONELLA)**

El tiempo en el que se comienza la terapia hormonal puede tener efecto sobre el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria

Número especial presentando y comentando un artículo escogido por la NAMS, publicado recientemente, por ser considerado de importancia relevante.

Comentarios de Howard N. Hodis, MD, and Richard H. Karas, MD, PhD.

Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA 2007; 297: 1465-1477.

ROSSOUW JE, PRENTICE RL, MANSON JE, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Las mujeres que inician la terapia hormonal (TH) cerca de la menopausia tienden a tener un menor riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) comparadas con mujeres quienes comienzan el tratamiento más tarde desde la menopausia, pero los investigadores no encontraron que este riesgo se reduzca de manera estadísticamente significativa, de acuerdo a este estudio.

Los trabajos que examinan el efecto en la ECC del uso de TH en mujeres posmenopáusicas han tenido resultados mezclados, dependiendo del tipo de estudio hecho. Puede haber diferentes razones para las diferencias, incluido el tiempo de iniciación de la hormona de acuerdo a la información previa en este artículo.

Rossouw y colaboradores hicieron un segundo análisis de los datos del Women's Health Initiative Study (WHI) para determinar si el efecto de la TH en el riesgo de ECC variaba con la edad o años desde que comenzó la menopausia. El estudio WHI incluyó 10.739 mujeres posmenopáusicas que tenían histerectomía, quienes fueron aleatorizadas a estrógenos conjugados EC o placebo y 16.608 mujeres posmenopáusicas quienes no tenían histerectomía previa que fueron randomizadas a estrógenos conjugados más acetato de medroxiprogesterona (EC+AMP) o placebo. Las mujeres reclutadas estaban entre 50 y 79 años de edad en 40 centros clínicos de EUA, entre septiembre 1993 y octubre 1998.

“Aunque no estadísticamente significativos, estos análisis secundarios sugieren que el efecto de las hormonas en la ECC puede ser modificado por los años desde la menopausia y por la presencia

de síntomas vasomotores, con mayor riesgo en mujeres quienes tenían 20 o más años desde la menopausia (o de 70 años o más). La ECC tiende a ser de manera no significativa, menor en mujeres más jóvenes o mujeres con menos de 10 años desde la menopausia, y el riesgo total de mortalidad se redujo en mujeres entre 50 y 59 años”, dicen los autores.

No tenemos poder estadístico adecuado para medir los resultados en mujeres entre 50 y 54 años de edad o menos de cinco años desde la menopausia. Como se reportó previamente, los EC parecen estar asociados con menor riesgo de ECC que los EC+AMP. De manera importante el ACV no fue influenciado por años desde la menopausia, síntomas vasomotores o régimen de drogas, aunque no hubo aumento de riesgo de ACV en mujeres entre 50 y 59 años.

La ausencia de exceso de riesgo absoluto de ECC y la sugerencia de mortalidad total reducida en mujeres más jóvenes ofrece algún apoyo de que las hormonas permanecen como una opción razonable para el tratamiento de los síntomas menopáusicos por períodos cortos, pero no implica necesariamente una ausencia de peligros en períodos prolongados de uso de hormonas. En contraste, el riesgo de ACV no depende de los años desde la menopausia o la presencia de síntomas vasomotores. “Los hallazgos son consistentes con las recomendaciones actuales del uso de TH por cortos períodos de tiempo para aliviar los síntomas vasomotores moderados o severos, pero no en períodos largos para la prevención de enfermedad cardiovascular”, concluyen los autores.

Comentario. Inmediatamente después del primer reporte del WHI en el 2001¹ de que dosis

diarias continuas de CE+AMP no tenían efectos globales en la ECC, el momento de inicio de la TH relativa a la menopausia se hipotetizó con relación a la discordancia con los anteriores estudios observacionales^{2,3}.

La evidencia patobiológica de estudios en primates no humanos sugería fuertemente esta hipótesis⁴.

La publicación de los datos del WHI de EC+AMP un año después indicó la tendencia en la reducción de eventos de ECC en mujeres que se randomizaron de 10 a 20 años y 20 años desde la menopausia⁵.

En el 2004, datos publicados del WHI indicaron que los EC solos tenían un efecto nulo en la ECC global pero que las mujeres más jóvenes de 60 años cuando se randomizaron en el WHI tenían menos eventos de ECC que las mujeres entre 60 y 69 años o mayores de 70 años⁶. La totalidad de los datos publicados del WHI en el 2006 mostró que ciertos eventos de ECC compuestos se redujeron significativamente en mujeres menores de 60 años y que se randomizaban a EC, relativo con el placebo⁷.

Salpeter y col. demostraron en un meta-análisis de aproximadamente 25 estudios clínicos que la TH redujo significativamente la ECC y la mortalidad global en mujeres con 10 años de menopausia o menores de 60 años cuando iniciaban la TH^{8,9}.

¿Entonces, qué es lo nuevo en este reporte del WHI?. No es otro que enfatizar la falta de riesgo y reducción de los eventos de ECC y la mortalidad total en mujeres que inician la TH cerca de la menopausia; tal vez el punto más sobresaliente es que el WHI no es la última palabra con relación a la TH y la prevención de la ECC, pero es un paso en darnos datos para hipótesis para la nueva generación de estudios¹. Después de todo, el WHI, junto con los datos acumulados, apoya los datos de los estudios observacionales de que las mujeres que derivan posiblemente efectos benéficos de la TH son mujeres jóvenes sanas que inician la TH próxima a la menopausia para aliviar los síntomas, en particular los fogajes¹¹.

Aunque los EC solos parecen ser una opción segura y más efectiva que los EC+AMP para la reducción de la ECC y la mortalidad total en

mujeres en la perimenopausia o menores de 60 años, se debe ser precavido en interpretar los datos del WHI de EC+AMP y EC solos cuando se comparan en estudios diseñados de forma paralela.

Los datos absolutos de los eventos para EC solos con relación al placebo para mujeres menores de 60 años parecen muy favorables: 10 muertes totales menos (todo por 10.000 mujeres por años de terapia de EC). Además, el WHI mostró aproximadamente ocho cánceres de mama menos por 10.000 mujeres por año en mujeres menores de 60 años quienes estaban randomizadas a EC solos con relación al placebo¹².

La reducción estadísticamente significativa en la mortalidad total en mujeres menores de 60 años con la combinación de EC+AMP y en el EC solos puede ser el hallazgo más significativo del reporte actual del WHI puesto que es el caso aun con todos los riesgos putativos considerados y cómo otras terapias potenciales de prevención primaria, incluyendo la terapia de baja de lípidos, no disminuye significativamente la mortalidad total en las mujeres¹³.

Es importante considerar la TH en perspectiva a otras terapias de prevención primaria usadas para prevención de ECC en mujeres como lo indican los datos acumulados que indican que la TH usadas en mujeres cerca de la menopausia es tan efectiva y tan segura como otras terapias de prevención primaria como los antilípidicos y la aspirina¹⁴.

Los riesgos a largo plazo de la TH no se pueden determinar por el WHI y la suposición hecha por los autores del actual reporte *de que inicia así como la edad de las mujeres*, TH en mujeres jóvenes cerca de la menopausia puede resultar en un aumento del riesgo, es insostenible y, de hecho, contradice la literatura. Por ejemplo, aun pensando que entendemos que la aterosclerosis puede continuar progresando aun con tratamiento de antilípidicos, no hay evidencia de que el uso continuo de antilípidicos aumenta los eventos mientras el paciente envejece, lo cual, los autores asumen que puede ocurrir con la TH. En efecto, toda la evidencia indica todo lo contrario: que si se inicia la prevención temprana, mayor es el beneficio a largo plazo. El WHI como también otros estudios demuestran una tendencia significativa en la reducción de eventos de ECC

con el tiempo, indicando beneficios y no riesgos con la duración de la terapia^{10,11}. Sin embargo, se debe reconocer que la TH es una forma diferente de prevención que los antilípidicos y todas las posibilidades se deben considerar. Es precisamente porque el WHI, junto con los estudios clínicos previamente completados de TH y prevención, no es el estudio final pero puede servir de guía para una nueva generación de estudios para investigar las preguntas importantes que quedan acerca de la TH en la prevención primaria de ECC y mortalidad total en mujeres posmenopáusicas.

Este fue el caso con el diseño del estudio the Early Versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) poco después del WHI en el 2002. Financiado por el National Institute of Aging, ELITE se diseñó para estudiar los efectos de la TH en el estado cognitivo y la progresión de la arteriosclerosis en mujeres posmenopáusicas de acuerdo al tiempo de inicio de la TH relativo a la menopausia¹⁵. Otro estudio, el Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), dará datos adicionales con relación a las diferentes formas de liberación de bajas dosis de TH en mujeres posmenopáusicas jóvenes. Si realmente la TH reduce la progresión de arteriosclerosis en mujeres posmenopáusicas jóvenes en proximidad de la menopausia, deben hacerse grandes estudios randomizados y controlados.

Hasta que no se demuestre lo contrario, las mujeres y los practicantes se deben sentir conformes de que los datos hasta ahora indican que la TH, en particular los estrógenos solos, son seguros y efectivos en reducir eventos de ECC, ACV y mortalidad total en mujeres menores de 60 años y cerca de la menopausia.

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

Referencias

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy menopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
2. Hodis HN, Mack WJ, Lobo R. Antiatherosclerosis interventions in women. *Am J Cardiol* 2002; 90: 17F-21F.
3. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al., for the WELLHART Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003; 349: 535-545.
4. Clarkson TB. The new conundrum: do estrogens have any cardiovascular benefits? *Int J Fertil* 2002; 47: 61-68.
5. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-534.
6. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
7. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357-365.
8. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363-366.
9. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791-804.
10. Hodis HN, Mack WJ. Randomized controlled trials and the effects of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular disease: facts, hypotheses and clinical perspective. In: Lobo RA, ed. *Treatment of the postmenopausal woman*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier. 2007: In press.
11. Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease:

making sense of the evidence. *Curr Cardiovasc Risk Reports* 2007: In press.

12. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al, for the WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647-1657.
13. Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004; 291: 2243-2252.
14. Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy in clinical perspective. *Menopause* 2007: In press.
15. ClinicalTrials.gov. ELITE: Early Versus Late Intervention Trial with Estradiol (NCT00-114517). Available at: <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed April 2, 2007.

Comentario. El más reciente reporte del WHI presenta un reanálisis de los hallazgos de estudios de TH en el WHI examinando los efectos de EC solos o en combinación con AMP, con la edad, el número de años después de la menopausia y el tiempo de randomización, eventos de ECC, ACV, mortalidad total y el índice global de salud. Los estudios del WHI fueron realizados para tener evidencia clínica para probar la hipótesis, basada en los datos observacionales como también datos en animales y en ciencias básicas, de que la TH posmenopáusica podría reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Considerable controversia y confusión aparece cuando los resultados del estudio de EC+AMP, y subsecuentemente el de EC solos, no demuestran reducción en el riesgo de ECV y en algunos casos muestran aumento en los eventos¹⁻³.

Una cantidad de esfuerzos se han hecho tratando de desarrollar un conocimiento de esas aparentes discrepancias encontradas. Un tema de intensa discusión ha sido si el tiempo de iniciación de la TH, en relación con la edad y/o la duración de tiempo desde la menopausia, altera los efectos de la terapia en la ECV⁴⁻⁶. Simplemente se debe poner en esta hipótesis de “tiempo de inicio” cómo la TH puede tener efectos tempranos benéficos en el proceso de arteriosclerosis pero entonces luego pierde esos efectos protectores o está francamente asociada con daño cuando se inicia en mujeres con arteriosclerosis más avanzada.

Esta hipótesis se basó sobre todo en experimentos en animales y en datos de ciencia básica que apoya mecanismos potenciales que podrían causar esos efectos diferenciales.

El análisis inicial de los subgrupos del estudio WHI se interpretó ampliamente y no apoya la hipótesis del tiempo de inicio de la TH. En el grupo de EC+AMP no hubo relación entre la edad de inicio de la terapia con EC+AMP y eventos de ECC, y se reportó una tendencia no estadísticamente significativa con relación al tiempo desde la menopausia y eventos de ECV ($p=0.33$)⁷. Interesantemente, un reporte del Nurses' Health Study estableció que un reanálisis de los resultados del estudio de EC+AMP del WHI demostró una relación significativa entre el tiempo desde la menopausia y la ECV ($p=0.003$)⁸, aunque los detalles de esta discrepancia no se aclararon. Reportes tempranos del estudio de EC solo demostró una tendencia no significativa para una asociación de edad y eventos de ECV ($p=0.06$)². El tiempo desde la menopausia fue difícil de determinar en este estudio, puesto que las medidas relacionadas con el tiempo de la intervención quirúrgica se analizaron en esas mujeres pero no se encontró una relación clara.

La investigación actual se realizó para aumentar el poder de esos análisis por la combinación de esos dos grupos de datos, y para examinar la relación en más detalle. El principal hallazgo de estos análisis es que hubo tendencias acerca de la reducción del riesgo de ECV y mortalidad total en mujeres que iniciaban TH a edad más temprana o cerca del tiempo de la menopausia y un aumento del riesgo en mujeres mayores y en las que se demoran en iniciar la terapia. Estas tendencias, sin embargo, no alcanzan significancia estadística como lo definieron esos análisis. Previamente se reportó un aumento del riesgo de ACV con TH; se encontró que no se afectaba por la edad o el tiempo desde la menopausia. Estos hallazgos son importantes y contribuyen significativamente para las discusiones en curso relacionadas con nuestro conocimiento acerca de los efectos de la TH sobre el riesgo de ECV. El mayor impacto de los hallazgos actuales debe ser ayudar a disipar algunos de los temores, que se han levantado en las mujeres más jóvenes al considerar el uso de TH para el alivio de los síntomas menopáusicos. Después de la publica-

ción de los resultados del brazo de EC+ AMP del WHI se desarrolló una dinámica muy complicada. El estudio del WHI fue abrumadoramente representativo de eventos en mujeres mayores. En este aspecto, los sujetos en el WHI no fueron representativos en mujeres más jóvenes en la práctica clínica en sus 50s quienes están iniciando la TH alrededor de la menopausia. A pesar de esto, los resultados del WHI generalizaron a estas mujeres también, y así el número de mujeres que usaban TH en los EUA cayó dramáticamente. Los hallazgos actuales impactan directamente en esta situación porque ellos apoyan la idea de que el temor al daño cardiovascular en mujeres entre 50 y 59 años está sobreestimado. De hecho, en los análisis actuales no hay un aumento significativo en el riesgo de ninguno de los objetivos evaluados en mujeres randomizadas entre los 50 y 59 años. Esto fue verdad en el análisis de los RRs y en la medida de los riesgos absolutos. De hecho, hubo una disminución estadísticamente significativa de la mortalidad total para esta cohorte entre 50 y 59 años (RR, 0.70, IC 95%, 0.51-0.96). Estos hallazgos son muy importantes para mujeres en este grupo de edad cuando se considere el uso de TH.

Los análisis de subgrupo con relación al impacto de los síntomas menopáusicos moderados y severos son interesantes e informativos. Los canales actuales demuestran que no ha habido interacción entre la edad o tiempo desde la menopausia y los efectos CV de la TH en mujeres con síntomas moderados o severos. El principal grupo que mostró un aumento de riesgo de ECV con TH fue el de mujeres entre 70 y 79 años quienes también tenían síntomas menopáusicos moderados a severos. Esta observación claramente sugiere que mujeres en esta categoría no son candidatas para TH. Esta observación también genera preguntas interesantes como qué diferencias esenciales influyen fuertemente los efectos de TH sobre el riesgo de ECV en este subgrupo. Pero más importante, es la preafirmación de la falta de peligro en el grupo mucho más relevante de mujeres jóvenes que buscan el alivio de los síntomas relacionados con la menopausia.

Mientras los hallazgos actuales son interesantes e informativos, hay algunas limitaciones importantes del estudio que merecen comentarse. Primero, los autores han combinado los resul-

tados de los estudios de EC solos y EC+AMP a pesar del hecho de que las poblaciones de mujeres estudiadas fueron claramente diferentes y tenían diferentes patrones de riesgo de ECV. Y, las intervenciones también son importantemente diferentes, como lo respaldan las diferencias en los patrones de efectos sobre la ECV, cáncer de mama, y otros resultados de los estudios. Los autores cuidadosamente han aplicado sofisticados métodos estadísticos que les permiten hacer esas comparaciones, pero la interpretación de estos resultados en términos de sus implicaciones clínicas son difíciles. Consideraciones para el inicio de EC frente a EC+AMP no deberían colocarse juntas, y cada régimen debe considerarse con sus características específicas. Además, las dificultades en determinar el tiempo desde la menopausia en ambos estudios merecen mencionarse.

Como en la serie inicial de publicaciones del brazo de EC solos, diseños apropiados del tiempo de menopausia en una población de mujeres histerectomizadas pero con varios patrones de ooforectomía, uso de hormonas etc. es muy difícil. De forma similar, medir el tiempo de menopausia por preguntas en una población de mujeres viejas con o sin histerectomía también tiene sus dificultades. Dadas estas consideraciones, la asociación examinada entre el tiempo de menopausia y los resultados parece menos fuerte que la de edad y resultados.

En resumen, el análisis actual demuestra un aparente no aumento del riesgo de uso de TH para ninguno de los objetivos examinados en mujeres entre 50 y 59 años de edad al momento del inicio de la terapia.

Indudablemente una reducción significativa del 30% en todas las causas de mortalidad en este grupo es esperanzadora. Los riesgos ampliamente asociados con la TH parecen confinados a mujeres mayores al momento del inicio de la terapia y en particular a mujeres mayores con síntomas moderados a severos, relacionados con la menopausia —una observación que debe ser estudiada posteriormente—. En general, estos hallazgos deben reafirmar a las mujeres más jóvenes quienes están considerando el uso de TH para indicaciones apropiadas y que ese uso no incluya un riesgo aumentado de riesgo de ECV.

Richard H. Karas, MD, PhD
Professor of Medicine
Director, Women's Heart Center
Co-Director, Molecular Cardiology Research Center
Tufts University School of Medicine
Tufts-New England Medical Center
Boston, MA

Referencias

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
2. Hsia J, Langer R.D., Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1006; 166: 356-357.
3. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-534.
4. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2003; 348: 645-650.
5. Karas RH, Clarkson TB. Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: timing is everything. *Menopausal Med* 2003; 10: 8-12.
6. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 2005; 308: 1583-1587.
7. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
8. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006; 5: 35-44.

MENOPAUSIA AL DÍA

La incidencia de cáncer de mama cayó verticalmente en el 2003 en mujeres de EUA mayores de 50 años

The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. N Engl J Med 2007; 356: 1670-1674.
RAVDIN PM, CRONIN KA, HOWLADER N, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

La incidencia de cáncer de mama ajustada por la edad en los USA cayó en 6.7% en el 2003, comparado con el 2002, de acuerdo al análisis de datos tomados de los registros del National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). El reporte fue usado por analistas del M.D. Anderson Cancer Center in Houston, the National Institutes of Health, y los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor-UCLA. La disminución ocurrió principalmente de la mitad del 2002 a la mitad del 2003, el cual el reporte anota, está temporalmente relacionado con el primer reporte del Women's Health Initiative (WHI), que resultó en una dramática caída de el uso de terapia hormonal (TH) en los EUA.

La disminución fue evidente solo en mujeres de 50 años o mayores y principalmente en cánceres

con receptores estrogénicos positivos. La disminución en la incidencia anual ajustada para la edad en 2004 comparada con 2001 fue del 8.6% (IC 95%, 6.8-10.4) (Esto contrasta con la década de 1990 en que había un aumento en la incidencia anual de cáncer de mama ajustada para la edad, de cerca del 0.5% anual, principalmente en mujeres por encima de 50 años). Durante el período 2001 a 2004, hubo un aumento en el cáncer de mama de 1.3% en mujeres por debajo de los 50 años (IC, -3.1-5.8), una disminución de 11.8% para mujeres entre 50 y 69 años (IC 95%, 9.2-14.5), y una disminución del 11.1% para mujeres por encima de 70 años (IC 95%, 7.9-4.2).

En la mitad del 2002, el WHI reportó un aumento significativo de riesgo de cáncer de mama asociado con la combinación de estrógenos-progestinas. Al final del 2002 el uso de TH había decrecido en el 38% en los EUA. Un total de 47

millones de prescripciones se habían hecho para Premarin y Prempro en el 2001, 27 millones en el 2003, 21 millones en el 2004 y 18 millones en el 2005. La suspensión de la TH podría haber causado la disminución por la reducción de los efectos hormonales sobre cáncer de mama estrógenos positivos que estaban ocultos, dice el artículo. La rapidez de la disminución de los cánceres de mama sugiere que los cánceres pararon de progresar o incluso regresaron.

Esto está en concordancia con estudios que encontraron una reducción del índice de proliferación de células de cáncer de mama con la suspensión de la TH en mujeres con cánceres con receptores estrogénicos positivos, también con el Breast Cancer Prevention Trial donde las tasas de cáncer invasivo de mama en el grupo de tamoxifeno divergen de las del placebo en pocos meses después de iniciar la droga.

El reporte establece además que los cambios en la tasa de mamografía de tamizaje parecen ser insuficientes para explicar esta observación. Si la hipótesis de los autores es correcta, que los datos puedan ser explicados por el efecto directo de la TH sobre la enfermedad preclínica, entonces los cambios en el nivel hormonal pueden solo haber disminuido o demorar el crecimiento de los tumores, y se esperaría que la incidencia de cáncer de mama se vuelva a incrementar de nuevo.

Las mujeres participantes en el WHI continúan siendo estudiadas y con mamografías anuales. Un reporte de sus resultados y seguimiento en el estudio examinado de estrógenos-progestinas puede elucidar en el futuro los resultados de este reporte, concluye el artículo.

Comentario. Este reporte especial de Ravdin y col. siguió el tan publicitado reporte de diciembre 16 de 2006, del 29th San Antonio Breast cancer symposium. Ahora tenemos el artículo final en nuestras manos, se pueden hacer más comentarios, aunque muchos de los comentarios previos son aún relevantes y no los vamos a repetir aquí.

La disminución “aguda” en las tasas de cáncer de mama (6.7%) entre el 2002 y 2003, pero no en el 2004, es claramente notable. Sin embargo, un escrutinio más cercano de los datos que sugieren que ha habido una disminución gradual en las tasas de cáncer de mama comenzó en 1999. Los

autores mismos son cautelosos acerca de la interpretación de los hallazgos como que están directamente relacionados con los cambios en los patrones de uso de TH; es imposible determinar una causa directa y la relación con el efecto en este aspecto. Yo comentaré ese aspecto de dos maneras. Primero, que si esto puede ser relacionado directamente con el uso de TH, y luego, si hay otros factores que puedan explicar estas observaciones.

Si esta dramática disminución en un año en cáncer de mama está temporalmente relacionada a una reducción en el uso de TH, la cual comenzó con una publicidad alrededor del reporte de los resultados del WHI, esto sugeriría que: a) hay un efecto promocional directo de la TH sobre el crecimiento de cáncer mamario estrógenos sensible oculto y b) el efecto de la suspensión del uso de la TH muy rápido influye en la tasa de detección del cáncer de mama.

Las tasas han comenzado a bajar desde mediados del 2003. El soporte de esta afirmación es que el descenso ocurrió principalmente en mujeres jóvenes (que eran candidatas a TH) y en mujeres con tumores con receptores de estrógenos positivos, aunque hubo una pequeña disminución también, en tumores con receptores negativos para estrógenos. Esta hipótesis general debe correlacionarse con la pequeña caída en las tasas de cáncer de mama que ocurre con la menopausia natural (con una disminución de los estrógenos endógenos) y que se aumenta posteriormente en función de la edad.

Por qué estas observaciones no pueden ser relacionadas exclusivamente a la disminución del uso de TH, incluyen las siguientes posibilidades:

- Ha habido una disminución en el uso de la mamografía como en el examen de las mamas^{1, 2}.
- ¿Puede esta tasa del 6.7% solamente ser una indicación visual estadística de una mayor que la esperada disminución anual observada al principio de 1999?
- La disminución del uso de TH, que fue dramática en el 2002, continuó bajando más allá del 2004³. ¿Por qué las tasas continúan disminuyendo en la misma magnitud en lugar de estabilizarse?

- En lugar de una disminución inmediata en las tasas de cáncer mama con la suspensión del uso de TH, datos observacionales iniciales han sugerido que las tasas de cáncer de mama retornan a la línea de base en dos años⁴.
- Cuando se observa la disminución del uso de TH en el tiempo³, la reducción mayor es con estrógenos solos, más que la combinación estrógenos-progestinas. De acuerdo a nuestro entendimiento actual acerca de la relación entre el uso de hormonas y el cáncer de mama, es que el riesgo es predominante en usuarias de los productos combinados más que las de estrógenos solos, excepto para usuarias de estrógenos solos por largo tiempo, o con el uso de dosis más altas que las estándar.
- La magnitud de la disminución en un año parece estar en desacuerdo con el relativamente pequeño aumento en el riesgo con la combinación estrógenos-progestágenos en los datos del WHI, la cual no fue significativa al final después de los ajustes⁵, y particularmente no fue significativa para más de cinco años en mujeres quienes no habían usado TH en el pasado. La mayoría de las mujeres no son usuarias a largo plazo de hormonas.
- En países como el Reino Unido, que también vio la dramática disminución del uso de TH, no hubo esa reducción vertical del cáncer de mama⁶.
- El uso o no de otros agentes que pueden disminuir las tasas de cáncer de mama (SERMs, calcio, vitamina D, NSADs) puede tener efecto en estas observaciones y permanece como un interrogante.
- Podría ser importante conocer qué productos usaban las mujeres cuando suspendieron las hormonas, y cómo ha sido su control sobre las mamas desde que las suspendieron. Sería extremadamente interesante ver cómo son las tasas de cáncer de mama para el año que viene.

Referencias

1. Health, United States 2006, with chart book on trends in the health of Americans, Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, November 2006. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/data/hs/hs06acc.pdf>. Accessed May 4, 2007. pp. 313-314.
2. Chagpar AB, McMasters KM. Trends in mammography and clinical breast exams: a population based study. *J Surg Res* 2007 April 6 (Epub ahead of publication).
3. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of post-menopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004; 291: 47-53.
4. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-1593.
5. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risks in the Women's Health Initiative trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2007; 55: 103-115.
6. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser M. IMS reaction to recent breast cancer data. *Climacteric* 2007; 10: 9-10.

Rogelio A. Lobo, MD
Professor of Obstetrics and Gynecology
Columbia University New York, NY

El estudio del Millón de mujeres en el Reino Unido: la terapia hormonal aumenta el riesgo de cáncer de ovario

Million women study collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the million women study.

Lancet online: www.thelancet.com DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60534-0.

Nivel de Evidencia: II-2

Un estudio de cerca de un millón de mujeres posmenopáusicas en el Reino Unido, en el cual cerca de la mitad de las mujeres habían tomado terapia hormonal (TH), encontró que su uso estaba asociado con un aumento significativo de la incidencia de cáncer fatal de ovario. Las usuarias corrientes tenían un aumento del riesgo con aumento de duración de uso, pero el riesgo no varía con los constituyentes hormonales, modo de administración o régimen de TH. El riesgo varía por la histología del tumor, con el mayor riesgo visto con los tumores serosos de ovario. Las mujeres que habían suspendido la TH tienen un riesgo similar a las no usuarias. El estudio pensó investigar los efectos de TH en el riesgo de mujeres quienes desarrollan y mueren por cáncer de ovario.

La cohorte del estudio investigado es de 948.576 mujeres posmenopáusicas (promedio 57.2 años) a través del Reino Unido de 1996 al 2004.

Las participantes no tenían previamente cáncer u ooforectomía bilateral y se siguieron por un promedio de 5.1 años para cáncer incidental y 6.9 años para muerte. El uso de TH se determinó por medio de cuestionarios al reclutamiento y en cuentas repetidas, y el cáncer y muertes, por medio del National Health Service Register. Las preguntas incluyeron el uso de TH, nunca actual o pasado, edad al principio y al final del uso, nombre y duración de uso del último medicamento. Al final se contactaron con los investigadores del estudio 287.143 usuarias corrientes (30%) y 186.751 usuarias anteriores (20%). Un total de 473.894 nunca habían usado TH (50%).

Entre todas las participantes, 32.273 desarrollaron cáncer de ovario y 1.591 mujeres murieron. Las usuarias corrientes de TH fueron significativa-

mente más propensas a desarrollar y morir de un cáncer de ovario que las nunca usuarias (RR, 1.20; IC 95%, 1.09-1.32; p 0.002). Para estas mujeres la incidencia aumentó con la duración de uso (test de tendencia p 0.04), y el RR fue de 1.31 (1.12-1.53) para 10 o más años de uso.

El riesgo no varió por preparación o sus constituyentes o modo de administración, pero sí varió por la histología del tumor (p 0.0001). El riesgo fue aumentado significativamente en usuarias corrientes contra nunca usuarias para tumores serosos comparados con mucinosos, endometriales o tumor de células largas (RR, 1.53 {1.31-1.79}; 0.72{0.52-1.0}; 1.05{0.77-1.43} y 0.77, {0.48-1.23}, respectivamente).

Las usuarias anteriormente no tuvieron un riesgo incrementado para cáncer de ovario (RR, 0.98; IC 95%, 0.88-1.1 para enfermedad incidental RR, 0.97; IC 95%, 0.84-1.11 y para enfermedad fatal).

Estos hallazgos demuestran que el uso de TH por mujeres posmenopáusicas aumenta el riesgo para cáncer de ovario, pero el exceso de riesgo desaparece pronto después de su suspensión. Los investigadores del estudio calculan que si la asociación es causal, entonces, desde 1991 el uso de TH en el Reino Unido ha resultado en 1.300 casos adicionales de cáncer de ovario y alrededor de 100 muertes adicionales.

Comentario. Aunque el potencial de la relación entre la TH posmenopáusica y el riesgo de cáncer de ovario ha sido estudiado extensamente con anterioridad, los resultados del estudio Million Women representan una adición importante, dado el gran tamaño y la alta calidad del estudio.

Colectivamente, los datos del estudio del Million Women e investigaciones previas apoyan la hipótesis de que uno de los peligros de la TH es

un aumento del riesgo del cáncer de ovario, particularmente después de varios años de uso y durante el período de tiempo que la mujer está usando la TH.

Desafortunadamente, el estudio ofrece poca consistencia acerca de muchas particularidades de la asociación. El tamaño del aumento relativo en el riesgo es incierto en usuarias actuales y anteriores. Tampoco sabemos si el riesgo de cáncer de ovario difiere entre mujeres que usan tipos específicos de TH.

Mientras el exceso de riesgo de cáncer de ovarios asociado con TH es pequeño en términos

absolutos, aun para una mujer que está usando actualmente hormonas y ha hecho eso por un extenso período de tiempo, la posibilidad de tal exceso de riesgo necesita ser explícitamente considerada cuando se evalúen los pro y los contras de la TH.

Noel S. Weiss, MD, DrPH
Department of Epidemiology
University of Washington
Division of Public Health Sciences
Fred Hutchinson Cancer Research Center
Seattle, WA

MENOPAUSIA AL DÍA

El uso de aspirina a largo plazo disminuye los riesgos de mortalidad por todas las causas reporta el Nurses' Health Study

Long-term aspirin use and mortality in women. Arch Intern Med 2007; 167: 562-572.

CHAN AT, MANSON JE, FESKANICH D, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, FUCHS CS.

Nivel de Evidencia: I

El estudio Nurses' Health (NHS) reporta que el uso de aspirina a largo plazo reduce el riesgo de muerte en mujeres, de todas las causas, especialmente en mujeres mayores, aquellas con factores de riesgos cardíacos, principalmente debido a la reducción en la muerte por enfermedad cardiovascular (ECV). La significativa reducción en muertes por ECV ocurre con uso corriente de uno a cinco años. La terapia confiere un modesto beneficio contra la muerte por cáncer (significativamente cáncer colorrectal), pero solamente después del uso por más de 10 años. El estudio examinó prospectivamente la influencia de la terapia de aspirina sobre el riesgo de muerte por todas las causas, ECV, y cáncer en una gran cohorte de mujeres enroladas en el NHS. El objetivo primario fue muerte por cualquier causa, pero también se examinó muerte por ECV, ECC, ACV, cualquier cáncer, pulmonar, cáncer de mama y cáncer colorrectal.

El estudio prospectivo de grupos casos controles de 79.439 mujeres reclutadas en el NHS comenzó en 1980 cuando empezó el reclutamiento para buscar información acerca del uso de

medicación. Incluyó muertes ocurridas de ese punto a junio 1 de 2004.

Comenzando en 21.976 mujeres (entre 30 y 55 años) se obtuvo información bianual de factores de riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y cánceres. Para el análisis actual, las mujeres no tenían historia de ECV o cáncer.

Hubo un riesgo significativamente menor de muerte de todas las causas con el uso corriente, regular, de aspirina comparada con mujeres que no usaron aspirina regularmente (RR multivariable, 0.75; IC 95% 0.71-0.8). La reducción en el riesgo fue más grande para muerte por ECV (RR, 0.62; IC 95% 0.55-0.71) incluyendo enfermedad cardíaca coronaria ECC y ACV. Los beneficios se restringieron a mujeres que usaban dosis bajas o moderadas de aspirina (RR, 0.70; IC 95% 0.64-0.76 para 1-2 tabletas estándar por semana, y RR, 0.67; IC, 0.67; IC 95% 0.61-0.74 para 3-5 tabletas estándar por semana). La dosis más alta no se asoció con reducción de los riesgos (RR, 1.10; IC 95%, 0.88-1.19 por más de 14 tabletas estándar por semana), y para estas mujeres hubo un aumento significativo del riesgo de muerte por ACV hemorrágico (RR, 1.43;

IC 95%, 0.82-2.49) comparado con mujeres que nunca usaron aspirina.

Hubo una modesta reducción del riesgo para muerte por todas las causas (RR, 0.88; IC 0.81-0.96) el cual fue significativo para muertes por cáncer colorrectal (RR, 0.72; IC 95% 0.56-0.92). El incremento de la duración del uso se asoció con disminución de la mortalidad ($p < 0.001$); sin embargo, para ECV muchos de los beneficios se alcanzaron en los primeros cinco años (para tendencia lineal $p = 0.18$). Para muerte relacionada con cáncer, un beneficio significativo no fue aparente hasta después de 10 años de uso (para tendencia lineal $p = 0.005$).

Las mujeres que usaron aspirina por más de 20 años tenían una reducción del riesgo de muerte por cánceres de mama (RR, 0.68; IC 95% 0.51-0.89) y pulmón (RR, 0.74; IC 95%, 0.57-0.97).

El beneficio observado con el uso corriente de aspirina parece mayor con el aumento de la edad y el aumento de número de factores de riesgo cardíacos, anotó el estudio. El estudio grande y prospectivo permitió un examen comprensivo del uso a largo plazo de aspirina sobre un amplio rango de dosis que no hubiera sido posible en un estudio controlado con placebo. Sin embargo, debe tenerse cuidado con la interpretación de los resultados puesto que el estudio es observacional. Los autores sugieren que los resultados no son suficientes para alterar las actuales recomendaciones clínicas y que se necesitan investigaciones posteriores del uso de aspirina para la prevención de la enfermedad crónica.

Comentario. La historia observacional del uso de aspirina en mujeres es algo similar a la historia observacional del uso de la terapia hormonal (TH) en las mujeres. ¿Cómo reconciliamos los datos de este gran estudio observacional de uso de aspirina en casi 80 000 mujeres con los resultados de un estudio randomizado controlado (RCT) de uso de aspirina en mujeres para prevención cardiovascular? ¿Cómo?, repetimos todos. Los estudios observacionales grandes del Nurses' Health Study (NHS) reportaron una impresionante reducción en la mortalidad por ECV en mujeres usuarias de TH auto-seleccionadas¹, mientras en el estudio randomizado, controlado, del Women's Health Initiative (WHI) en general no se encontró reducción del riesgo de

ECV en mujeres posmenopáusicas² (aunque un reciente reanálisis de los brazos de TE y TEP del WHI en mujeres menopáusicas tempranas sugiere un posible beneficio cardiovascular y reducción de la mortalidad en mujeres de 50-59 años llevando hacia la teoría del tiempo de iniciación de la terapia)³.

Los hallazgos reportados aquí por Chan, et al. hablan de la reducción de riesgos de mortalidad cardiovascular en usuarias auto-seleccionadas de usuarias de bajas y moderadas dosis de aspirina, con muertes ajustadas por la edad para todas las causas reportadas que se redujeron en un 32%. Esta reducción es un beneficio mucho mayor que los reportados en pacientes con ECV conocida en quienes la terapia con aspirina ha sido de una reacción de mortalidad del 15% al 18%⁴.

Además Chan reportó la reducción del riesgo de cáncer, primariamente neoplasia colorrectal, con 10 o más años de uso de aspirina y un beneficio en la mortalidad global, el cual es debido primariamente a reducción del riesgo cardiovascular, que aparece en los primeros cinco años de uso. Esto contrasta con los estudios que muestran que los beneficios de prevención secundaria cardiovascular comienzan pronto con el inicio de la terapia, basados en los efectos de la aspirina en la inhibición de la agregación plaquetaria.

Este reporte está en estricto contraste con otro estudio RCT, grande: el Women's Health Study⁵, llevado a cabo por más de una década en casi 40.000 mujeres. El WHS no reportó efecto alguno sobre la disminución del riesgo CDV o sobre la mortalidad.

Además el reciente meta-análisis específico por sexo del uso de aspirina para prevención primaria en cerca de 50.000 mujeres no encontró reducción primaria del ataque cardíaco en mujeres; sin embargo, hubo una disminución del riesgo de ACV en mujeres de 65 años o mayores⁶.

¿Reconciliamos los hallazgos de NHS de la reducción de mortalidad con el uso de aspirina en mujeres en estudios observacionales que no se encuentra en estudios RCTs? La evidencia acumulada es que la aspirina no se debe usar solo para prevención primaria de ataque cardíaco en mujeres jóvenes de edad media, justo como la TH no es corrientemente usada para prevención primaria de enfermedad cardíaca. Sin embargo, no se nece-

sita saber que en mujeres auto-seleccionadas usuarias de aspirina se ha visto una reducción de la incidencia y mortalidad de ECV (lo mismo que en auto-seleccionadas usuarias de TH). Mientras la TH no tiene cabida como para prevención secundaria de reducción de riesgo de ECV, claramente la aspirina sí tiene esta función en ambos géneros, y dosis bajas de ella parecen tener un papel potencial en la reducción de riesgo de ACV primario en mujeres más viejas (=65 años). La reducción de cáncer (colon, pulmón y mamas) después de un uso prolongado de aspirina es intrigante y merece estudio adicional, aunque basado en riesgos de sangrado, no es agente de prevención primaria viable. Investigación posterior en la diferencia entre auto-seleccionadas usuaria de aspirina y no usuarias puede aportarnos más en la promoción y prevención de la salud.

Referencias

1. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756-762.
2. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-534.
3. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and the risk

of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-1477.

4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
5. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-1304.
6. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306-313.

Holly L. Thacker, MD, FACP, CCD
 Director, Women's Health Center
 Women's Health and Breast Pavilion
 Cleveland Clinic
 Associate Professor of Surgery, Cleveland Clinic Lerner
 College of Medicine of Case Western Reserve University
 Cleveland, OH
 Credentialed NAMS Menopause Practitioner

MENOPAUSIA AL DÍA

Los estrógenos orales y no los transdérmicos aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso

for the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens-the ESTHER Study. Circulation 2007; 115: 840-845.

CANONICO M, OGER E, PLU-BUREAU G, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Los estrógenos orales pero no los transdérmicos aumentan en las mujeres el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), de acuerdo al estudio francés multicéntrico de casos y controles Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) en mujeres posmenopáusicas entre 45 y 70 años de edad. Además, derivados norpregnanos parecen ser trombogénicos, mientras la progesterona

micronizada y los derivados pregnanos parecen ser seguros con respecto al riesgo trombótico. El estudio, hecho entre 1999 y el 2005, reclutó 271 casos (edad promedio, 61.1 años) con un primer episodio de TEV idiopático y 610 controles (edad promedio 61.5 años). Los estudios han mostrado un aumento significativo de TEV entre las mujeres posmenopáusicas que usan terapia hormonal, pero la mayoría fue en mujeres que usan estrógenos solos o combinados con derivados pregnanos

derivados del acetato de medroxiprogesterona. El estudio examinó si la ruta de la administración de estrógenos y los diferentes progestágenos afecta el riesgo de TEV.

Las mujeres fueron clasificadas de acuerdo a la ruta de administración de estrógenos (oral o transdérmica) como también la del progestágeno usando la clasificación de la North American Menopause Society.

Los eventos clínicos tales como embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda fueron diagnosticadas con un procedimiento imagenológico. El promedio de índice de masa corporal y la edad de la menopausia fue significativamente mayor entre casos que en controles, y los casos tendientes a tener historia familiar de TEV. Las usuarias de estrógenos transdérmicos fueron mayores y usaron los estrógenos por más tiempo que las usuarias de estrógenos orales.

No hubo asociación entre usuarias anteriores de estrógenos y riesgo de TEV (RR, 1.1; IC 95%, 0.6-1.7): por lo tanto las usuarias anteriores y las no usuarias se mezclaron como no usuarias. Las usuarias corrientes de estrógenos orales o transdérmicos tenían RR para TEV comparadas con las no usuarias de 4.2 (IC, 95%, 1.5-11.6) y 0.9 (IC 95%, 0.4-2.1), respectivamente. El riesgo de TEV fue significativamente aumentado en usuarias de derivados de norpregnanos (RR, 3.9; IC 95%, 1.5-10.0) comparados con las no usuarias. No se encontró aumento del riesgo de TEV en usuarias de progesterona micronizada (RR, 0.7; IC 95%, 0.3-1.9) y derivados de pregnanos (RR, 0.9; IC 95%, 0.4-2.3).

En los estudios del Women's Health Initiative en tromboembolismo pulmonar fue de aproximadamente un tercio de exceso de incidencia de eventos potencialmente fatales, dicen los autores. Este estudio encontró que los estrógenos transdérmicos, solos o combinados con progesterona micronizada o derivados pregnanos, parecen ser seguros con respecto al riesgo trombótico.

Comentarios. Este estudio es la continuación del mismo grupo de datos previamente publicados en *The Lancet* en el 2003¹. El número de sujetos es mucho mayor, con 271 casos frente a sólo 155 en el artículo previo y 610 controles en lugar de 381.

Junto a mostrar que las mujeres que usan estrógenos transdérmicos no tienen un riesgo mayor de tener trombosis venosa o TEV que la población general, ellos reportan también el efecto de las progestinas. Hay un ligero aumento del riesgo de TEV si se usan progestacionales potentes (derivados norpregnanos) en lugar de progesterona pura o medroxiprogesterona, con el estrógeno. Sin embargo, este es un estudio casos controles y no un estudio clínico prospectivo, teniendo un sesgo por qué cada mujer se prescribió con la preparación que ella usaba.

En general, el riesgo de TEV es muy pequeño y el número de casos, particularmente por los efectos de las progestinas, es extremadamente pequeño. Biológicamente, estos hallazgos tienen sentido ya que los estrógenos orales exponen al hígado la totalidad de los estrógenos administrados resultando en cambios en los parámetros de coagulación, mientras los estrógenos transdérmicos (sistémicos) se diluyen en el total de los fluidos corporales llegando al hígado, en muy bajos niveles, por vía de la circulación general.

En conclusión, este es uno de los varios estudios que razonablemente documentan que los estrógenos transdérmicos u otros estrógenos sistémicos son mucho más seguros en términos de riesgo de TEV que los estrógenos orales. Lo anterior ha sido conclusivamente demostrado por tener un aumento del riesgo de dos o tres veces, como se vio en estudio clínico del WHI.

Referencias

1. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G, for the Estrogen and THromboEmbolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 9; 362: 428-342.

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

PERLAS

Identifican factores que afectan la edad a la menopausia

Investigan la influencia de la edad de la madre a la menopausia, y factores conductuales al principio de la vida y de adulto en el momento de la menopausia.

Fuente: Menopause 2007; Advance online publication

Investigadores del Reino Unido han ubicado con exactitud una serie de factores genéticos y ambientales que afectan la edad a la que las mujeres experimentan la menopausia.

Gita Mishra, del University College London, y colaboradores investigaron los factores que afectaban la edad a la menopausia entre 1583 mujeres británicas nacidas en marzo de 1946.

Los análisis mostraron que entre las mujeres que tenían menos de 50 años de edad a la menopausia, las que tenían más peso a los dos años de edad tenían un coeficiente de riesgo (HR) 59 por ciento menor de menopausia que las que tenían menos peso a esa edad, en 0.41 frente a 1.0.

Entre el grupo menopáusico a más edad, las que tenían más peso a los dos años de edad tuvieron un HR 35 por ciento menor que las que tenían el menor peso a esa edad, en 0.65 frente a 1.0.

Además, para las mujeres que experimentaron la menopausia más temprano con divorcio paterno durante la niñez, el HR fue 6.5 veces más alto que el de las demás mujeres, en 6.52 frente a 1.0. Para las que experimentaron la menopausia después el HR fue 2.5 veces más elevado en el primer grupo, en 2.46 frente a 1.0.

Para todas las mujeres, la edad en aumento de la madre al momento de la menopausia se asoció con experimentar la menopausia a mayor edad ellas mismas. Además, ser amamantada, una mayor capacidad cognitiva, y el aumento de la paridad retrasaron la menopausia en todas las mujeres.

“Estos hallazgos sugieren la interacción de factores genéticos y ambientales para determinar la edad a la menopausia”, concluyen los investigadores.

PERLAS

El yoga alivia los sofocos

Determinan la viabilidad y aceptabilidad del yoga de restauración para el tratamiento de los sofocos en mujeres posmenopáusicas.

Fuente: Maturitas 2007; 56: 198-204

La práctica de yoga es un modo viable y aceptable de proporcionar alivio de los sofocos en las mujeres posmenopáusicas, muestran los hallazgos de un estudio estadounidense.

Los investigadores conjeturaron que la práctica de yoga aliviaría los sofocos en las mujeres posmenopáusicas reduciendo la actividad del sistema nervioso simpático.

Para probar esta idea, seleccionaron a 14 mujeres posmenopáusicas que experimentaban cuatro o más sofocos de moderados a severos por día o 30 o más sofocos de moderados a severos por semana.

A cada mujer se le enseñaron ocho poses de yoga de restauración en una sesión introductoria de tres horas y ocho sesiones semanales de 90 minutos.

La mayoría (el 93 por ciento) de las mujeres completó el ensayo, y de estas mujeres, el 92 por ciento concurre a siete o más de las ocho sesiones de yoga.

Además, casi todas las mujeres dijeron que estaban satisfechas con su participación en el estudio y el 75 por ciento continuó practicándolo hasta durante tres meses después del estudio.

Los análisis revelaron que las mujeres experimentaron una reducción del 31 por ciento en el número de sofocos por semana y una disminución del 34 por ciento en el puntaje de sofocos a lo largo del estudio de ocho semanas.

“Este ensayo piloto demuestra que es viable seleccionar a mujeres con sofocos para un ensayo de yoga y enseñar yoga de restauración a mujeres maduras sin experiencia previa en yoga”, comentan Beth Cohen y equipo del San Francisco Veterans Affairs Medical Center en California.

PERLAS

Cinco variantes genéticas asociadas con trombosis venosa en mujeres posmenopáusicas

Describen la asociación de variaciones genéticas comunes en 24 genes trombóticos con el riesgo de trombosis venosa incidental no-fatal en mujeres posmenopáusicas.

Fuente: The Journal of the American Medical Association 2007; 297: 489-498

Cinco variaciones genéticas están asociadas con el riesgo de trombosis venosa (TV) no-fatal en mujeres posmenopáusicas, dicen investigadores estadounidenses.

Nicholas Smith, de la Universidad de Washington en Seattle, y colaboradores investigaron las asociaciones entre los genes relacionados con los coágulos y el riesgo de TV no-fatal.

El estudio incluyó a 349 mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas con un primer evento trombótico y a 1680 controles emparejadas por edad y estado de hipertensión. Las muestras de sangre de todas las mujeres fueron analizadas para detectar 280 polimorfismos nucleótidos simples (SNPs) en 24 genes candidatos involucrados en la coagulación y la fibrinólisis.

Un gen, el inhibidor de la vía del factor tisular, presentó una asociación global con el riesgo de

TV mientras que cinco asociaciones SNP fueron identificadas en tres genes candidatos: factor V, factor IX, y proteína C. Tres de los SNPs no eran conocidos con anterioridad.

Sin embargo, ninguno de los coeficientes de probabilidad se acercó al aumento de casi cuatro veces del riesgo demostrado por la variante del Factor V de Leiden, comentan Smith y cols.

El equipo investigador identificó otras 22 variantes en los 15 genes que no cumplían con el nivel de significación pre-especificado; no obstante se consideraron “interesantes”.

“La reproducción de todos los descubrimientos en otras poblaciones es necesaria para corroborar qué factores genéticos influyen en el riesgo de TV en las mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas”, concluyen Smith y colaboradores.

PERLAS

La depresión durante la transición menopáusica

Fuente: Journal of Psychiatric Research 2007; in press (doi:10.1016/j.psychires.2006.12.006, available in advance via www.sciencedirect.com) Issue 03: 20 feb 2007

Las mujeres con trastorno bipolar experimentan un significativo aumento en la frecuencia de episodios depresivos durante la transición menopáusica, en comparación con los años reproductivos, sugieren los resultados de un estudio.

El hallazgo de un pequeño estudio es consistente con las investigaciones previamente publicadas que han demostrado un empeoramiento del curso clínico del trastorno bipolar durante la menopausia.

Investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford monitorearon el estado de ánimo de 47 mujeres con trastorno bipolar durante una media de 17 meses (desviación estándar 14 meses). Las mujeres tenían entre 45 y 55 años de edad y estaban concurriendo a una clínica de trastorno bipolar de Stanford. Las mujeres que habían menstruado en los 12 meses previos fueron consideradas perimenopáusicas, y las que no habían menstruado en los 12 meses previos fueron consideradas posmenopáusicas.

De las 47 mujeres, 16 tenían trastorno bipolar tipo 1, 28 tenían trastorno bipolar tipo 2 y tres no tenían un tipo específico. En 12 de las 47 mujeres la condición tuvo un rápido curso del ciclo.

En un nuevo trabajo a ser publicado en *Journal of Psychiatric Research*, los investigadores informan que durante el período de seguimiento (que involucró evaluaciones clínicas con una frecuencia variable desde una vez por semana hasta una vez cada tres meses) el 68 por ciento de las mujeres experimentó un episodio depresivo mayor. La duración media del episodio depresivo fue de 7.2 meses (desviación estándar 8.1 meses).

En las 27 mujeres que eran perimenopáusicas y que atravesaban la transición menopáusica, los investigadores dicen que hubo un significativo aumento de la frecuencia de episodios depresivos

y en el número total de episodios del estado de ánimo (estado de ánimo alto y estado de ánimo deprimido) durante el período de estudio, en comparación con los informes de las mismas pacientes de los años reproductivos previos. No obstante, no hubo diferencias significativas en la frecuencia de episodios de estado de ánimo alto.

Los investigadores también informan que no hubo diferencias significativas entre las mujeres perimenopáusicas y las posmenopáusicas en el número o la duración de los episodios de estado de ánimo totales, episodios depresivos o episodios de estado de ánimo alto durante el tratamiento en la clínica. El efecto de la terapia hormonal (utilizada por 10 mujeres en el estudio) tampoco tuvo efecto significativo en la frecuencia o duración de los episodios.

Al discutir sus resultados, los investigadores dicen que las limitaciones del estudio, incluyendo el tamaño pequeño de la muestra y la duración relativamente corta de observación, significan que “nuestros hallazgos deben ser considerados preliminares”.

Sin embargo—continúan—“parecen necesarios estudios sistemáticos para confirmar estos hallazgos preliminares de que la transición menopáusica podría ser un momento de elevada frecuencia de episodios depresivos en las mujeres con trastorno bipolar”.

PERLAS

Los niveles de estrógeno no tienen impacto en la cognición

Evalúan la relación entre los niveles de estrógeno, el estado menopáusico y el desempeño cognitivo.

Fuente: Menopause 2007; 14: 1-7

Los niveles de estrógeno y el estado menopáusico no afectan el rendimiento de las mujeres maduras en las pruebas cognitivas, dicen investigadores.

Agentia Herlitz, del Centro de Investigación del Envejecimiento en Estocolmo, Suecia, y colaboradores midieron los niveles plasmáticos de estrógeno en 129 mujeres premenopáusicas, 58 perimenopáusicas y 55 posmenopáusicas y los compararon con la forma en que se desempeñaban en pruebas cognitivas.

Las pruebas evaluaban la memoria, la fluidez verbal, la conciencia de espacio, y el reconocimiento facial.

Todas las mujeres, independientemente de su estado menopáusico, se desempeñaron de manera similar en cada prueba cognitiva.

Además, no hubo evidencias de una relación entre los niveles de estrógeno bajos en sangre al ingresar a la menopausia y una disminución del rendimiento cognitivo.

“La sustancial diferencia de los niveles de estrógeno en y cerca de la menopausia no afecta el desempeño cognitivo significativamente”, dicen los investigadores.

En cambio, conjeturan que la deficiencia a largo plazo de estrógeno más que las fluctuaciones a corto plazo antes, durante y después de la

menopausia, podría influir en el rendimiento cognitivo.

Y concluyen: “Serían valiosas investigaciones longitudinales con evaluaciones concurrentes de los niveles de hormonas para investigar más la relación entre la disminución de la cognición y la menopausia”.

PERLAS

La TH disminuye la carga del cáncer de mama si se toma antes del diagnóstico

Analizan el riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman TH antes del diagnóstico.

Fuente: American Journal of Obstetrics and Gynecology 2007; 196: 342

Las mujeres mayores con cáncer de mama son propensas a tener tumores más favorables si se hallaban tomando TH antes de su diagnóstico, sugiere una investigación.

Las mujeres que usan TH también tuvieron una menor posibilidad de recurrencia de cáncer de mama y una mejor tasa de supervivencia general que las mujeres que no habían usado TH.

Los investigadores dicen que la TH podría normalizar el metabolismo óseo y crear condiciones menos atrayentes para la formación de células tumorales.

Florian Schuetz (del Hospital Universitario Bochum, en Alemania) y colaboradores analizaron a 1072 mujeres de 45 a 70 años de edad al momento de su primer diagnóstico de cáncer de mama.

De estas mujeres, 279 eran premenopáusicas y 793, posmenopáusicas. En total, 320 mujeres

habían tomado TH durante un año como mínimo antes de ser diagnosticadas con cáncer de mama y 473 nunca habían tomado TH. Las mujeres que no habían utilizado TH mostraron muchas más metástasis distantes óseas, pulmonares y hepáticas que las mujeres que habían usado TH antes de su diagnóstico inicial de cáncer de mama.

Las mujeres que habían tomado TH para aliviar los síntomas perimenopáusicos y que luego fueron diagnosticadas con cáncer de mama también vivieron más tiempo que las que integraban el grupo que no tomó TH.

Los investigadores concluyen que “la disminución de patología metastásica ósea y la prolongación de la supervivencia en las pacientes con TH pre-operatoria se debe a la regulación en baja del elevado recambio óseo comparable a los estudios con bifosfonatos y otros fármacos osteo-protectores”.

PERLAS

La transición menopáusica aumenta la disfunción sexual

Examinan la relación entre la dinámica de las hormonas reproductivas y la disfunción sexual en mujeres que se acercan a la menopausia.

Fuente: Obstetrics and Gynecology 2007; 109: 831-840

Expertos han confirmado que las mujeres que ingresan a la menopausia son propensas a sufrir disfunción sexual.

La disfunción sexual se define como una “alteración en los procesos que caracterizan el ciclo de respuesta sexual o por dolor asociado con las relaciones sexuales”, según las pautas del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales IV.

Clarisa García (de la Facultad de Medicina de la Universidad de Pensilvania, en Filadelfia, EE.UU.) y colaboradores evaluaron cada año a mujeres en el estudio “Penn Ovarian Aging” durante tres años.

A medida que las mujeres se aproximaban a la menopausia, su nivel de disfunción sexual aumentaba. Las mujeres presentaban más comúnmente trastornos de lubricación y problemas de orgasmo y dolor durante la relación sexual.

Las mujeres posmenopáusicas fueron 2,3 veces más propensas a experimentar disfunción que las premenopáusicas.

Las que mostraban signos de disfunción sexual también tuvieron concentraciones séricas menores de sulfato de deshidroepiandrosterona que otras.

También fueron más propensas a no tener compañero sexual, a estar muy ansiosas, y a tener hijos mayores de 18 años de edad que vivían en el hogar.

“La sexualidad es un aspecto importante de la salud que afecta el bienestar general de todos los hombres y mujeres”, dicen los investigadores.

“Este estudio subraya la necesidad de llevar a cabo más estudios longitudinales para comprender mejor la base fisiológica de la disfunción sexual para desarrollar tratamientos efectivos”.

PERLAS

Revelan riesgos emocionales después del diagnóstico de cáncer de mama

Estudian los cambios en el bienestar emocional de las mujeres mayores en los años posteriores al diagnóstico de cáncer de mama.

Fuente: Journal of Clinical Oncology 2007; 25: 1334-1340

Los bienestar emocionales de las supervivientes al cáncer de mama mayores son en general bastante estables en los cinco años después del diagnóstico, sugiere una investigación.

Pero expertos agregan que las pacientes con mala salud física, escaso apoyo emocional o interacciones médicas lo enfrentan peor que otras.

Kerri Clough-Gorr (del Boston University Medical Center, Massachusetts, EE.UU.) y equipo estudiaron el bienestar emocional de 660 mujeres de más de 65 años de edad con diagnóstico de cáncer de mama primario de estadio I a IIIa.

Los investigadores evaluaron la salud emocional general de las pacientes utilizando el Inventario de Salud Mental de cinco preguntas (MHI5), y su salud emocional específica del cáncer mediante la escala de salud emocional específica del cáncer de mama (BCSEH) y la Escala Sumaria Psicosocial del Sistema de Evaluación de Rehabilitación del Cáncer – Formulario Breve (CARES-SF).

Durante los cinco años de seguimiento, la mayoría de las pacientes (el 57%) tuvo un cambio de ± 10 puntos, el 38% tuvo un cambio de menos de ± 10 puntos en BCSEH, y una gran parte (el

52%) tuvo un cambio de menos de ± 10 puntos en la Escala Sumaria Psicosocial del CARES-SF.

Los cambios negativos tanto en la salud emocional general como específica del cáncer de mama fueron más comunes en las mujeres con menos de 12 años de educación.

Las mujeres que pensaban que nunca se curarían tuvieron más cambios negativos en todos los resultados emocionales.

Entre las pacientes con mejor salud física y apoyo emocional social fue menos común que tuvieran mala salud emocional, o en quienes calificaron sus interacciones médicas positivamente.

“Para la mayoría de las supervivientes al cáncer de mama de mayor edad, el bienestar específico del cáncer y la salud emocional general no cambian sustancialmente luego de un diagnóstico de cáncer de mama”, dicen los investigadores.

PERLAS

El ejercicio protege a las mujeres posmenopáusicas contra pérdida de cartílago de rodilla

Examinan la relación entre el ejercicio y defectos de cartílagos en la articulación de la rodilla en mujeres maduras.

Fuente: Menopause 2007; Advance online publication

El ejercicio que aumenta el pulso y el ritmo respiratorio de las mujeres posmenopáusicas durante 20 minutos como mínimo puede protegerlas contra la pérdida de cartílago en la rodilla, sugiere una investigación.

Algunos investigadores han discutido por mucho tiempo si el ejercicio es beneficioso o perjudicial para la salud articular.

Fahad Hanna (Monash University Medical School, Victoria, Australia) y colaboradores dicen que el ejercicio se asocia con un volumen mayor del cartílago de la tibia media pero no un riesgo mayor de defectos del cartílago de la rodilla.

El equipo investigador realizó resonancias magnéticas para evaluar el volumen del cartílago de la tibia y defectos en 176 mujeres de entre 40 y 67 años de edad.

También se solicitó a las mujeres que completaran un cuestionario respecto de cuán a menudo y cuánto tiempo hacían ejercicio habitualmente.

Las mujeres que ejercitaban cada quince días a una intensidad que aumentaba su pulso y ritmo respiratorio durante 20 minutos como mínimo tuvieron un volumen mayor de cartílago en la tibia media que las que ejercitaban con menos frecuencia.

Dicho ejercicio no se asoció con un riesgo mayor de defectos de cartílago en la rodilla.

Los investigadores dicen que, aunque sus hallazgos necesitan ser confirmados, éstos “proporcionan más apoyo al efecto beneficioso del ejercicio regular para las mujeres maduras para prevenir las principales enfermedades del envejecimiento”.

PERLAS

Pérdida prolongada del sueño aumenta riesgo de enfermedad cardiovascular posmenopáusica

Examinan los efectos de la restricción del sueño en los parámetros sanguíneos conocidos por asociarse con el riesgo cardiovascular en mujeres sanas posmenopáusicas.

Fuente: Maturitas 2007; 56: 212-215

La pérdida continua de sueño podría causar elevado colesterol en las mujeres posmenopáusicas, enfrentándolas a un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular (CVD), según han hallado investigadores belgas.

Dado que se sabe que las mujeres son particularmente vulnerables a la CVD durante y después de la menopausia, Myriam Kerkhofs, de la Universidad Abierta de Bruselas, y equipo registraron a 10 mujeres sanas, de entre 55 y 65 años de edad, en un estudio para evaluar los efectos de la restricción del sueño en la salud CV. Todas las mujeres estaban recibiendo TH al momento del estudio.

Las participantes fueron limitadas a cuatro horas de sueño por noche durante tres noches consecutivas, seguidas de un período de recuperación de ocho horas de sueño.

Los niveles de colesterol de cada participante fueron medidos antes y después de la privación de sueño.

Los investigadores hallaron que los niveles promedio de colesterol total entre las mujeres aumentaron de 203 mg/dl al inicio del estudio a 214 mg/dl luego de tres noches de sueño restringido.

De modo similar, los niveles promedio de colesterol de lipoproteínas de baja densidad aumentaron de 115 mg/dl a 126 mg/dl.

“La restricción del sueño a cuatro horas durante tres noches consecutivas afectó a dos factores asociados con el riesgo cardiovascular en las mujeres posmenopáusicas sanas”, resumen los investigadores.

Y concluyen que el estrés causado por la restricción del sueño podría ser responsable del aumento de los niveles de colesterol observados entre las mujeres en su estudio.

PERLAS

Uso diario de ISRS asociado con riesgo de fractura osteoporósica

Examinan el efecto del uso diario de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina en el riesgo de fracturas osteoporósicas.

Fuente: Archives of Internal Medicine 2007; 167: 188-194

El uso diario de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) podría duplicar el riesgo de fractura en los adultos mayores, informan investigadores.

J Brent Richards, de la McGill University, Montreal, Québec, en Canadá y colaboradores examinaron el efecto del uso diario de ISRS en el riesgo de fracturas en 5008 adultos (3576 mujeres) de 50 años de edad y más, quienes fueron controladas a lo largo de un período de cinco años.

En total, 137 adultos se hallaban tomando ISRS a diario al comienzo del estudio. Fue más probable que los usuarios diarios de ISRS fueran mujeres, que hubieran sufrido caídas previas, y que tuvieran una densidad mineral ósea (DMO) más baja en cadera total, que los no usuarios.

Luego de controlar la edad, la DMO de cadera total, y el uso acumulativo de estrógeno en las mujeres, entre otras potenciales covariables, el uso diario de ISRS aumentó el riesgo de fractura por fragilidad 2.1 veces.

El efecto de los ISRS en las fracturas fue dosis-dependiente, y fue similar para los pacientes que informaron tomar ISRS en la base y a los cinco años de seguimiento.

Los investigadores comentan que el uso diario de ISRS también se asoció con un riesgo elevado de caídas, con un coeficiente de probabi-

lidad de 2.2, en comparación con quienes no los usaban.

“El uso diario de ISRS en adultos de 50 años o más continuó asociado con un aumento del riesgo de dos veces de fractura por fragilidad clínica luego de controlar las potenciales covariables”, resumen los investigadores.

PERLAS

Rasgos del apetito sexual menopáusico

Investigan las percepciones y experiencias de la sexualidad cerca de la menopausia entre mujeres de seis países europeos.

Fuente: European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2007; Advance online publication

El asesoramiento a las mujeres menopáusicas debería tomar en cuenta su salud sexual, dicen investigadores, quienes han delineado el impacto de la sexualidad en el bienestar físico y emocional de mujeres europeas menopáusicas.

Rossella Nappi, de la Universidad de Pavia, y Esme Nijland, de NV Organon en Holanda, investigaron a 1805 mujeres posmenopáusicas (rango etario: 50-60 años) de seis países europeos (Reino Unido, Francia, Alemania, Italia, Holanda y Suiza).

Aparte de sofocos e insomnio, los síntomas más comunes informados por las mujeres durante la transición menopáusica fueron de origen sexual, tales como una reducción de su deseo sexual y dolor o sequedad vaginal.

Específicamente, un tercio de las mujeres (35 por ciento) mencionaron experimentar una reducción de su apetito sexual, entre ellas, el 62 por ciento dijo que esta reducción del apetito sexual

hacía impacto en su vida cotidiana hasta cierto punto.

Cabe destacar que fue más probable que el deseo sexual reducido fuera experimentado por las mujeres del Reino Unido (47 por ciento).

Entre todas las mujeres europeas, la menopausia fue percibida como la causa principal del reducido apetito sexual, según lo informado por el 52 por ciento.

Independientemente de la edad, las mujeres que no experimentaban síntomas menopáusicos, como las oscilaciones del estado de ánimo, reducción de la libido o sequedad vaginal, informaron la satisfacción sexual más alta.

“En conjunto, estos datos sugieren que las mujeres europeas maduras experimentan la menopausia como un proceso que produce cambios de estado de ánimo y sexuales capaces de deteriorar su vida personal”, concluyen Nappi y Nijland.

PERLAS

Andrógenos y estrógenos relacionados con sensibilidad posmenopáusica a la insulina

Examinan la asociación entre las hormonas sexuales endógenas y la tolerancia a la glucosa en mujeres posmenopáusicas.

Fuente: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2007; Advance online publication

La resistencia a la insulina en las mujeres posmenopáusicas se asocia positivamente con los niveles endógenos biodisponibles de testosterona (T), estradiol (E2) y dehidroepiandrosterona (DHEA), y negativamente a los niveles de globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), muestran los hallazgos de un estudio.

Los estudios previos de mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas han producido resultados mixtos acerca de la asociación de las hormonas sexuales y el estado de la glucosa, y su contribución al riesgo de diabetes.

Para explorar más este tema, los investigadores analizaron los niveles de hormonas sexuales y los niveles de glucosa entre 1956 mujeres posmenopáusicas, de 45 a 84 años de edad. Ninguna de las mujeres estaba recibiendo TH.

Los investigadores hallaron que las mujeres con niveles elevados de T y E2 biodisponibles, o niveles de SHBG reducidos eran mucho más propensas a tener niveles alterados de glucosa en ayuno (IFG) y diabetes que otras mujeres. Además, mientras las mujeres con niveles de DHEA elevados fueron más proclives a tener IFG que otras mujeres, no presentaron alto riesgo de diabetes.

Entre 1100 mujeres con tolerancia a la glucosa normal, los niveles de E2 y de DHEA se asociaron positivamente, y los niveles de SHBG se asociaron inversamente con la evaluación del modelo de homeostasis de resistencia a la insulina.

“Nuestro estudio sugiere una asociación de los andrógenos y estrógenos con la sensibilidad a la insulina en las mujeres posmenopáusicas”, concluyen Sherita Golden, de la Universidad Johns Hopkins en Baltimore, Maryland, EE.UU., y colaboradores.

PERLAS

Las isoflavonas no mejoran la cognición

Investigan si el extracto de isoflavonas provenientes de la soja mejora el desempeño y la función cognitiva de las mujeres posmenopáusicas.

Fuente: Menopause 2007; 14: 489-499

MedWire News: Investigadores no han podido mostrar mejorías en el desempeño cognitivo de las mujeres posmenopáusicas con las isoflavonas.

Se cree que las deficiencias de estrógeno en la menopausia contribuyen a la merma cognitiva en las mujeres posmenopáusicas que van envejeciendo.

Suzanne Ho (de la Universidad china de Hong Kong) y equipo estudiaron si las isoflavonas de soja podían efectivamente aliviar la disminución

en la cognición en 168 mujeres de entre 55 y 76 años de edad.

Los investigadores designaron a las mujeres al azar para recibir 80 mg de isoflavonas o placebo durante seis meses.

Las mujeres que tomaron isoflavonas y las que tomaron placebo se desempeñaron de manera similar en las pruebas de memoria, atención, control motor, lenguaje, percepción visual y función cognitiva.

Las mujeres de ambos grupos también refirieron problemas gastrointestinales y músculo-esqueléticos similares a lo largo del período de estudio.

Los investigadores dicen que “no pudieron mostrar mejoría en la función cognitiva y la calidad de vida en general en las mujeres chinas

sanas en general y asintomáticas que tomaron suplementos de soja”.

Pero sugieren que exponer a las mujeres a distintos componentes de las isoflavonas de soja por un período más largo podría hacer la gran diferencia.

PERLAS

Sociedad médica da a conocer la “mejor práctica” para la atrofia vaginal

Crean un informe detallado con recomendaciones basado en evidencias sobre el rol de la terapia local vaginal de estrógeno para tratar a mujeres posmenopáusicas con atrofia vaginal

Fuente: Menopause 2007; 14: 357-369

MedWire News: expertos de la Sociedad Norteamericana de Menopausia han realizado un “informe detallado de recomendaciones” sobre cómo tratar mejor a las mujeres posmenopáusicas con atrofia vaginal.

“Los síntomas vaginales habitualmente son progresivos y hay pocas probabilidades de que se resuelvan espontáneamente”, dijo la investigadora Gloria Bachmann (de la Universidad de Medicina y Odontología de Nueva Jersey, EE.UU.).

“Al dejarla sin tratar, la atrofia vaginal puede dar como resultado en años de molestias, con un significativo impacto en la calidad de vida”.

El informe dice que la terapia de estrógeno, utilizada local o sistémicamente, debería ser considerada el estándar terapéutico para la atrofia vaginal moderada a severa.

Los investigadores recomiendan una dosis baja, dado que los ensayos aleatorios y controlados han mostrado que ésta es efectiva para tratar la atrofia y es bien tolerada en las mujeres posmenopáusicas. Así debería continuar en tanto las mujeres continúen sufriendo síntomas angustiantes.

La terapia debería escogerse después de tener en cuenta la experiencia de los médicos y las preferencias personales de las mujeres.

La sociedad agrega que los datos son insignificantes para recomendar una supervisión anual del endometrio en las mujeres asintomáticas que usan estrógeno vaginal.

Bachman concluye: “Una estimación del 10 al 40 por ciento de las mujeres posmenopáusicas tienen síntomas relacionados con la atrofia vaginal, si bien sólo cerca del 25 por ciento de las mujeres sintomáticas buscan asistencia médica”.

PERLAS

Tai Chi protege contra la osteoporosis

Evalúan la evidencia del Tai Chi como intervención para reducir las tasas de pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas.

Fuente: Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2007; 88: 673-680

MedWire News: el Tai Chi podría ayudar a las mujeres posmenopáusicas a mantener su densidad

de masa ósea (DMO) en la lucha contra la osteoporosis, muestra una revisión.

“Debido a sus reputados beneficios para la salud, su aparente seguridad, bajo costo y creciente popularidad, el Tai Chi se ha transformado en una herramienta terapéutica crecientemente reconocida, preventiva y de rehabilitación”, dicen expertos de Boston, EE.UU.

Los investigadores analizaron seis estudios controlados de práctica de Tai Chi entre mujeres posmenopáusicas con baja DMO.

Las mujeres que nunca habían practicado Tai Chi antes, experimentaron una reducción de la DMO luego de practicar Tai Chi durante un año.

Estudios cruzados revelaron que las mujeres que habían practicado Tai Chi en el largo plazo tenían una DMO mayor y una tasa más lenta de disminución de la densidad ósea que mujeres de la misma edad que no practicaron Tai Chi.

Los investigadores sugieren que el Tai Chi podría ser “una intervención efectiva, segura y práctica para mantener la DMO en las mujeres posmenopáusicas”.

Y dicen que el Tai Chi mejora el equilibrio de las mujeres, reduce sus riesgos de caer, y aumenta su fuerza músculo-esquelética.

Por último, los investigadores agregan que el Tai Chi ha mostrado ser muy “seguro” en poblaciones envejecidas, frágiles y sin condiciones; no requiere equipamiento y es relativamente sin costos de administrar.

“El Tai Chi podría ser una respuesta lógica y práctica al reciente llamado de la Dirección General de Salud Pública a realizar nuevos programas de ejercicios para las mujeres con baja densidad ósea”, dicen los investigadores.

PERLAS

Drosperinona y estradiol reducen la presión arterial de las mujeres en la menopausia

Prueban la eficacia de la terapia con drosperinona y estradiol para reducir la presión arterial de las mujeres posmenopáusicas hipertensas.

MedWire News: el tratamiento con drosperinona-estradiol agregado a la terapia antihipertensiva existente reduce sustancialmente la presión arterial en las mujeres posmenopáusicas, muestra una investigación.

El cambio menopáusico es acompañado por un aumento de la presión arterial e hipertensión.

“Está claro que se necesitan nuevas estrategias de tratamiento alternativas que tengan como objeto reducir el riesgo cardiovascular en las mujeres posmenopáusicas”, dicen los expertos.

Richard Preston (University of Miami, Florida, EE.UU.) y colaboradores designaron a 36 mujeres posmenopáusicas con hipertensión estadio I para recibir 3 mg de drosperinona y 1 mg de estradiol o placebo además del tratamiento con hidroclorotiacida por cuatro semanas.

Luego de ese lapso, las mujeres cambiaron al otro grupo de tratamiento por otras cuatro semanas.

La media de presión arterial sistólica y diastólica disminuyó significativamente en 7.2 y 4.5 mmHg, respectivamente, en las mujeres que recibieron el tratamiento de drosperinona y estradiol más que con placebo.

Las mujeres que recibieron el tratamiento con drosperinona y estradiol también experimentaron una menor disminución de potasio que las que recibieron placebo, tal vez porque estos fármacos exhiben un “efecto de ahorro de potasio”, dicen los investigadores.

Los eventos adversos más frecuentemente observados de la terapia con drosperinona y estradiol fueron tensión mamaria y sangrado vaginal.

CONGRESOS GINECOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN

2ND INTERNATIONAL MEDICAL CONGRESS OF
ARMENIA

June 28, 2007 - November 30, 2007
Yerevan, Armenia

4TH ESE POSTGRADUATE COURSE IN CLINICAL
ENDOCRINOLOGY

September 13, 2007 - September 15, 2007
Krakow, Poland

ADVANCES IN THE MOLECULAR PHARMACOLOGY
AND THERAPEUTICS OF BONE DISEASE

July 10, 2007 - July 11, 2007
Oxford, England, United Kingdom

7TH INTERNATIONAL CONGRESS ON OBSTETRICS
AND GYNECOLOGY

November 09, 2007 - November 13, 2007
Tehran, Iran

GENOMICS AND ONCOLOGY-2007

July 14, 2007 - July 15, 2007
Kiev, Ukraine

14TH CONGRESS OF THE ASIAN FEDERATION
OF ENDOCRINE SOCIETIES

November 29, 2007 - December 02, 2007
Kuala Lumpur, Malaysia

8TH ROYAN INTERNATIONAL CONGRESS ON
REPRODUCTIVE BIOMEDICINE

September 05, 2007 - September 07, 2007
Tehran, Iran

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY-2007

DECEMBER 08, 2007 - DECEMBER 09, 2007
KIEV, UKRAINE

THE 7TH INTERNATIONAL CONFERENCE
FOR CLINICAL ENDOCRINOLOGY,
DIABETES AND INFERTILITY

September 06, 2007 - September 08, 2007
Cairo, Egypt

10TH EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY
May 03, 2008 - May 07, 2008

Dresden, Germany

XXVI CONGRESO COLOMBIANO
DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

Mayo 28, 2008 - Mayo 31, 2008
Cartagena, Colombia

CONGRESOS DIABETES, OSTEOPOROSIS Y MENOPAUSIA

ADVANCES IN THE PREVENTION OF TYPE 2
DIABETES
July 24, 2007 - July 24, 2007
San Jose, CA, United States

ANDROPAUSE, MENOPAUSE -2007
August 25, 2007 - August 26, 2007
Kiev, Ukraine

CLINICAL DIABETES AND ENDOCRINOLOGY
September 08, 2007 - September 09, 2007
Sharm El Sheikh, Egypt

11TH AUSTRALASIAN MENOPAUSE SOCIETY
CONGRESS
September 14, 2007 - September 16, 2007
Adelaide, SA, Australia

OBESITY TREATMENT-2007
September 22, 2007 - September 23, 2007
Kiev, Ukraine

3RD RUSSELL BERRIE SYMPOSIUM: DIABETES AND
OBESITY
OCTOBER 15, 2007 - OCTOBER 16, 2007
TEL-AVIV, ISRAEL

INTERNATIONAL SOCIETY OF
GERIATRIC ONCOLOGY
November 08, 2007 - November 10, 2007
Madrid, Spain

CUTTING EDGE STRATEGIES FOR DIABETES CARE:
MAKING THE CONNECTION
November 08, 2007 - November 08, 2007
San Diego, CA, United States

2ND ANNUAL WESTERN DIABETES SUMMIT
November 10, 2007 - November 11, 2007
Edmonton, AB, Canada

ESICON 2007, 37TH ANNUAL CONFERENCE
OF THE ENDOCRINE SOCIETY OF INDIA - THEME
LAST DECADE OF ENDOCRINOLOGY IN
INDIA - EXPLORING NEW HORIZONS
November 29, 2007 - December 02, 2007
Tirupati - 517 507, India

DIABETES UPDATE AND ADVANCES
IN ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM
March 13, 2008 - March 15, 2008
San Francisco, CA, United States

3TH AMSTERDAM DIABETES FORUM
March 27, 2008 - March 29, 2008
Amsterdam, Netherlands

7TH INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION
WESTERN PACIFIC REGION CONGRESS, DIABETES
ASIA PACIFIC, WORKING FOR SOLUTIONS
March 30, 2008 - April 03, 2008
Wellington, New Zealand

CONGRESO MUNDIAL DE MENOPAUSIA
Mayo 19, 2008 - Mayo 23, 2008
Madrid, España

2ND WORLD CONGRESS ON CONTROVERSIES
IN DIABETES, OBESITY AND HYPERTENSION
(CODHY)
October 30, 2008 - November 02, 2008
Barcelona, Spain

11TH EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY
April 25, 2009 - April 29, 2009
Istanbul, Turkey

INDICACIONES A LOS AUTORES

CUPON

AVISO TOTELLA

AGRADECIMIENTOS

La Junta Directiva de la Asociación Colombiana de Menopausia, el Editor Jefe y el Director Financiero de la Revista, agradecen a sus Anunciadores y Colaboradores el apoyo que han brindado para el éxito de su publicación.

Nuestros Anunciadores en este número:

- **GRUPO FARMA DE COLOMBIA S.A.**
- **SCHERING COLOMBIANA S.A.**
ANGELIQ
- **ORGANON DE COLOMBIA LTDA.**
LIVIAL
- **HEEL COLOMBIA LTDA.**
KLIMAKT - HEEL
- **SANOFI AVENTIS**
ACTONEL
- **PRODUCTOS ROCHE S.A.**
BONVIVA
- **GYNOPHARM S.A.**
IBONE
- **EUROETIKA LTDA.**
FITOFILAVONA
- **BIOPAS LABORATOIRES**
ANDROGEL
- **ZAMBON COLOMBIA S.A.**
FISIOGEN FEM - ISOFLAVONAS DE SOYA
- **LABORATORIOS CHALVER DE COLOMBIA S.A.**
TIBONELLA
- **LABORATORIOS WYETH INC.**
TOTELLE