

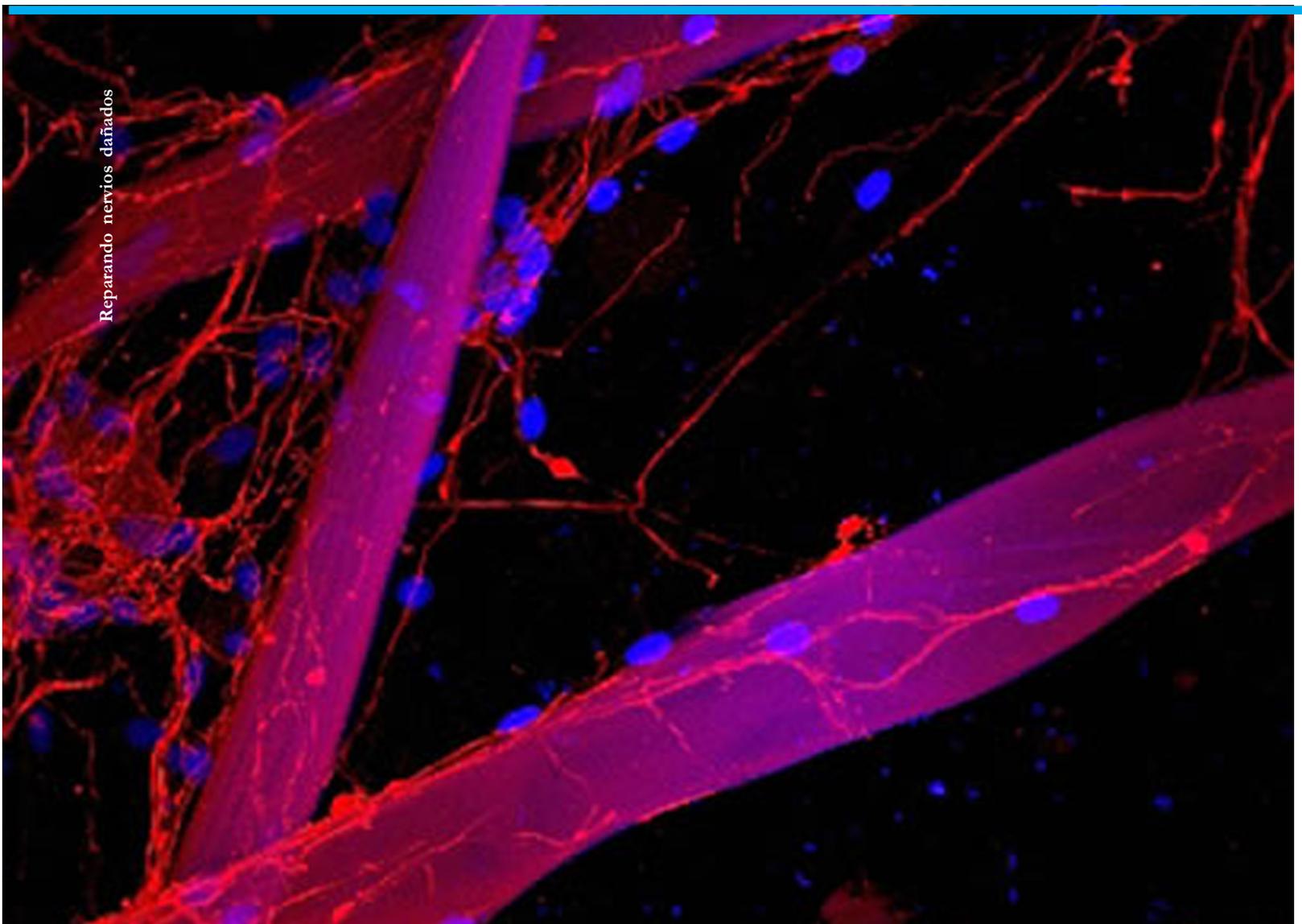


ISSN 0122-3429

VOLUMEN 14 No. 2

ABRIL - JUNIO 2008

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA



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

**AÑO**

2008 **VOLUMEN** Volumen 14 NO. 2

**ARCHIVO**

Portada  
1-Inicio  
2-Tabla de contenido  
  
3-Editorial  
4-Prolactinomas

**TITULO**

Portada  
Inicio  
Tabla de contenido  
Editorial - Medicina basada en la  
etiqueta  
Prolactinomas

5-WISDOM

Principales morbilidades registradas en  
el estudio internacional de mujeres  
sobre larga duración de estrógenos  
luego de la menopausia (WISDOM): un  
estudio aleatorio controlado de terapia  
de reemplazo hormonal en mujeres  
posmenopáusicas

6-Consenso ACM

Riesgo cardiovascular, menopausia y  
terapia de reemplazo hormonal,  
Consenso de expertos. ACM  
Tres años después del WHI. Datos del  
seguimiento del brazo de estrógenos  
más progestinas del Women's Health  
Initiative (WHI)

7-WHI 3 luego

8-Menopausia al día

9-Perlas

10-Congresos

Menopausia al día

Perlas

Congresos

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

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

Volumen 14 - No. 2- Año 2008  
Decimoquinto número - Tercer milenio

## Editor - Jefe

Gustavo Gómez T.

## Editores Adjuntos

Germán Barón C. Miguel Bueno M.

## Director Financiero

Gabriel Acuña Díaz

## Comité Científico Nacional

|                         |                |              |                       |                     |        |
|-------------------------|----------------|--------------|-----------------------|---------------------|--------|
| Sergio A. Alvernia G.   | Ginecoobstetra | Bucaramanga  | William Onatra H.     | Ginecoendocrino     | Bogotá |
| Rolf Alwers             | Internista     | Bogotá       | Héctor Jaime Posso V. | Epidemiólogo        | Bogotá |
| Domingo Caraballo G.    | Fisiólogo      | Medellín     | Gabriel Tovar R.      | Ginecoendocrino     | Bogotá |
| Álvaro Cuadros          | Ginecólogo     | Cali         | Adolfo Vera D.        | Cardiólogo          | Cali   |
| Israel Díaz R.          | Ginecoobstetra | Barranquilla | Javier Fonseca        | Gin-Epidemiólogo    | Cali   |
| Jorge León G.           | Cardiólogo     | Bogotá       | Hoover Canaval        | Ginecólogo          | Cali   |
| Néstor Raúl Martínez P. | Ginecoobstetra | Cartagena    | Guillermo Llanos B.   | Médico-Epidemiólogo | Cali   |
| Hernando Matiz C.       | Cardiólogo     | Bogotá       |                       |                     |        |

## Comité Científico Internacional

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

## Comité WEB

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

## Asociación Colombiana de Menopausia

Carrera 13 No. 48 - 26 Oficina: 103

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

E-mail: [asomenopausia@hotmail.com](mailto:asomenopausia@hotmail.com)

Página WEB: <http://www.asomenopausia.com>

E-mail del editor: [gusgomez@univalle.edu.co](mailto: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  
Mario Martínez Vélez, MD - Secretario  
Alfredo Gómez Méndez - Tesorero  
Martha Rita de la Hoz, MD - Fiscal

**Zona Norte 2**

**Capítulo de Bolívar**

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

**Capítulo de Córdoba**

Fabián Nassiff Pacheco, MD - Presidente  
Betsy Puello, MD - Vicepresidenta  
Julio Usta, MD - Tesorero  
Álvaro Pío Brunal, MD - Secretario  
José Raúl Negrete, MD - Fiscal  
Olga Martínez, MD - Vocal  
Nilsa Portillo, 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**

Isabel Eugenia Jáuregui Durán, MD - Presidenta  
Sergio Augusto Alvernia González, MD - Vicepresidente  
Ima Moreno Hernández, Lic. - Secretaria  
Luisa Salamanca Garzón, MD - Tesorera

Miguel Alarcón Nivia, MD - Fiscal  
Hermes Jaimes Carvajal, MD - Vocal  
Alberto Camargo Rivera, 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**

William Cárdenas Niño, MD - Presidente  
Enrique Herrera Castañeda, MD - Vicepresidente  
Clara H. Torres Contreras, MD - Secretaria  
Álvaro Cuadros Caro, MD - Tesorero  
María Cecilia Arturo Rojas, MD - Fiscal  
José Oscar Arana Navarra, MD - Vocal  
Lucy Stella Valderra, 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  
Ricaró 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**

Adriana P. Camero Lascano, MD - Presidenta  
Camilo Rueda Beltz, MD - Vicepresidente  
Jaime Enrique Ruiz Sternberg, MD - Secretario  
María Fernanda Martínez Flórez, MD - Tesorera  
Francisco Pardo Vargas, 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

### Medicina basada en la etiqueta

Gustavo Gómez Tabares

92

---

## ENDOCRINOLOGÍA

### Prolactinomas

Gustavo Gómez Tabares

94

---

## ACTUALIDAD INMEDIATA

### Principales morbilidades registradas en el estudio internacional de mujeres sobre larga duración de estrógenos luego de la menopausia (WISDOM): un estudio aleatorio controlado de terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas

Madge R. Vickers, Alastair H. MacLennan, Beverly Lawton, Deborah Ford, Jeannett Martin, Sarah K. Meredith, Bianca L. DeStavola, Sally Rose, Anthony Dowell, Helen C. Wilkes, Janet H. Darbyshire, Tom W. Meade

104

### Riesgo cardiovascular, menopausia y terapia de reemplazo hormonal.

#### Consenso de expertos. ACM

Hoover Canaval Erazo, Luis Martín Uribe, Enrique Melgarejo Rojas, Gustavo Gómez Tabares, William Onatra Herrera, William Cárdenas Niño, David Vásquez Awad, Pablo Robles Vergara, Isabel Jáuregui Durán, Fabio Sánchez Escobar, Miguel Urina Triana

121

### Tres años después del WHI. Datos del seguimiento del brazo de estrógenos más progestinas del Women's Health Initiative (WHI)

John Svensson

129

---

## MENOPAUSIA AL DÍA

### El ácido zoledrónico está asociado con menores tasas de nuevas fracturas y muertes por todas las causas

Lyles KW, Colón Emeric CS, Magaziner JS, et al.

132

### El reporte de eventos adversos serios de las drogas está en aumento

Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD.

133

### La ooforectomía antes de la menopausia aumenta el riesgo de enfermedad cognitiva

Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al.

135

### Microdosis de 17 $\beta$ -estradiol transdérmico alivia efectivamente los fogajes

Bachmann GA, Schaefer M, Uddin A, Utian WH.

137

### El uso de anticonceptivos orales no tiene impacto en la mortalidad por cáncer de mama

Wingo PA, Austin H, Marchbanks PA, et al.

139

### El uso de suplementos de vitamina E puede reducir el riesgo de tromboembolismo venoso

Glynn RJ, Ridker PM, Goldhaber SZ, Zee RYL, Buring JE

140

|   |     |
|---|-----|
| <b>Las radiografías panorámicas dentales pueden ser herramientas útiles para el diagnóstico temprano de osteoporosis</b><br>Vlasiadis KZ, Skouteris CA, Velegrakis GA, et al. | 142 |
| <b>El tamizaje de la densidad ósea en mujeres más jóvenes aumentó la prevención de osteoporosis</b><br>Sedlak CA, Doheny MO, Estok PJ, Zeller RA, Winchell J.                 | 144 |
| <b>Artículos escogidos por el editor en el número noviembre-diciembre del órgano oficial de NAMS: <i>Menopause</i></b>  | 145 |
| <b>El test del DNA del papilomavirus humano es más sensible que el PAP test en la detección del cáncer de cérvix</b><br>Mayrand M-H, Duarte-Franco E, Rodrigues I, et al.     | 146 |
| <b>La terapia hormonal mejora significativamente la función sexual en mujeres posmenopáusicas</b><br>Cayan F, Dilek U, Pata O, Dilek S.                                       | 147 |
| <b>Terapia hormonal combinada por tres o más años aumenta significativamente el riesgo de cáncer lobular y cáncer ductal de mama</b><br>Li Ci, Malone KE, Porter PL, et al.   | 149 |
| <b>Un modelo simple estima el riesgo de cáncer de mama tan bien como el modelo de Gail</b><br>Chlebowski RT, Anderson GL, Lane DS, et al.                                     | 153 |
| <b>Se desarrolló algoritmo para predecir riesgo de fractura de cadera usando factores de riesgo clínicos</b><br>Robbins J, Aragaki AK, Kooperberg C, et al.                   | 155 |
| <b>La dieta baja en grasa reduce el riesgo de cáncer de ovario</b><br>Prentice RL, Thomson CA, Caan B, et al.   | 156 |
| <b>Artículos escogidos por el editor de la revista <i>Menopause</i> de los números de enero-febrero 2008</b>  | 158 |

---

## PERLAS

|   |     |
|---|-----|
| <b>Los niveles de grasas y antioxidantes aumentan después de la menopausia</b>      | 159 |
| <b>No se priva a obesas de terapias contra cáncer de mama</b>                       | 159 |
| <b>ETV por sangrado posmenopáusico “necesita reconsideración”</b>                   | 160 |
| <b>La genisteína mejora los factores de riesgo cardiovasculares posmenopáusicos</b> | 161 |
| <b>Técnicas 3D identifican cáncer endometrial</b>                                   | 161 |
| <b>La densidad mamográfica no depende de los niveles de hormonas sexuales</b>       | 162 |
| <b>Nuevos conocimientos sobre la depresión y la menopausia</b>                      | 163 |

|  |     |
|--|-----|
| Menor bienestar con falla ovárica prematura  | 164 |
| Una variante en el receptor de AMH afecta el inicio de la menopausia                             | 164 |
| DMO de cadera mejor para predecir fractura osteoporósica   | 165 |
| Mayor riesgo de síndrome metabólico en mujeres posmenopáusicas                                   | 166 |
| Las MHC podrían ayudar a aliviar los síntomas menopáusicos                                       | 166 |
| Ataques de pánico posmenopáusicos aumentan riesgo de eventos CV                                  | 167 |
| La terapia hormonal mejora la capacidad posmenopáusica de ejercitar                              | 168 |
| La radioterapia beneficia a las pacientes con cáncer de mama con metástasis a nódulos linfáticos | 168 |
| Administrador de casos de osteoporosis beneficia a mujeres ancianas                              | 169 |
| Asistencia para decisiones sobre mamografías mantiene informadas a las mujeres                   | 170 |
| Mujeres susceptibles a muerte y sangrado luego de tratamiento por IM                             | 170 |
| La obesidad posmenopáusica aumenta los riesgos para la salud                                     | 171 |
| <hr/>  |     |
| CONGRESOS  | 172 |
| <hr/>  |     |
| INDICACIÓN A LOS AUTORES   | 174 |
| <hr/>  |     |
| HOJA DE SUSCRIPCIÓN  | 175 |
| <hr/>  |     |

Foto de portada:

Reparando nervios dañados.

Las células nerviosas creciendo a lo largo de fibras (púrpura) producidas de un tejido especialmente modificado, muy similar al que hacen las arañas y los gusanos de seda. Las células de soporte de Schwann, cuyo núcleo se muestra en azul, se pegan a las fibras y apoyan el crecimiento de las células nerviosas. Este sistema ha sido visto como un posible tratamiento para los nervios dañados y a largo plazo para daños en la médula espinal.

Micrografía confocal por John Priestley.

## Medicina basada en la etiqueta

---

**H**ay medicina basada en las evidencias, que al parecer está pasando de moda, y parece que ahora debería venir la medicina basada en la etiqueta. El autor de esta reflexión<sup>1</sup> lo hace después de estar hospitalizado y mirar cómo los médicos hacían su moderno trabajo.

Los médicos comentamos la última tecnología: el multicorte 36, el resonador, la ecografía 4D. El manejo del paciente se reduce a estar sentados siempre al frente de un computador, haciendo la historia clínica, evolución, solicitando las radiografías por conexión en red. Y la fórmula finalmente impresa con firma electrónica o, por qué no, mandada al ordenador del paciente.

Por otra parte, en un artículo publicado por Pronovost<sup>2</sup>, éste muestra la reducción del tiempo, la cantidad de cateterizaciones y las infecciones secundarias en pacientes con infecciones severas con las medidas simples de siempre: el lavado de las manos, el vestir al paciente en el sitio de la intervención, la limpieza de la piel con hexidina y una muy buena relación humana médico-paciente con la reducción de la necesidad de usar los antibióticos “espaciales” actuales que matan cualquier germen por agresivo que sea, pero de paso matan los gérmenes biológicamente benéficos.

La relación compasiva con el paciente es muy importante y a veces los médicos, enfermeras, auxiliares solo la adquieren cuando han tenido que ser pacientes. La importancia de un saludo, un apretón de manos, aunque sea con guantes cuando sea necesario, presentarse si es un paciente institucional, sentarse y preguntarle por su estado de ánimo y explicarle como comparte su posible preocupación por su estado transitorio de mala salud, etc., hacen más efecto que la fármaco-tecnología o al menos hacen la hospitalización menos larga, permanente y, por lo tanto, menos costosa.

De acuerdo con el autor, me parece que en las facultades que forman estos profesionales debe enfatizarse en la relación respetuosa, compasiva y afectiva con el paciente. El paciente agradece mucho que lo hayan tratado profesionalmente bien con buenos resultados, con ética, sin hacer más ni menos de lo que se debía, pero lo agradecen perdurablemente cuando han sido tratados humanamente.

Estamos muy emocionados con la tecnología. Los que trabajamos en reproducción asistida nos maravillamos de lo que hacemos por las parejas que no han podido tener hijos, por las mujeres que se embarazan después de los 40 años, y de los hombres sin espermatozoides en el eyaculado y esto lo combinamos con la atención computarizada desde la consulta inicial frente al computador –a veces vemos más al computador que la cara del paciente– y si después del proceso se logra el objetivo, vaya y venga; pero si no, debe aparecer la compasión. Pero es que la compasión debe estar desde el principio. Y no solo por los efectos psicológicos de los resultados del evento, sino también por los desembolsos económicos que debido a la tecnología son cada vez mayores.

Se propone una medicina basada en la etiqueta y la compasión en la que existan algunas normas como:

1. Tratar con afecto pero con respeto al paciente.

2. Presentarse cuando se encuentra al paciente por primera vez.
3. Saludo de mano si es necesario.
4. No todas deben ser “mi amor” sin conocerlas y con esposo al lado, además.
5. Explicar resumidamente su papel en el grupo de trabajo (si es el caso).
6. Explicar de manera entendible el procedimiento que se le va a realizar, las razones para hacerlo y los posibles efectos benéficos y/o complicaciones.

En el campo de la menopausia el asunto de la etiqueta y la compasión es aún más importante. La edad de por sí en la mayoría de los casos puede ser tomada por el médico como un trabajo no tan agradable que tratar con mujeres jóvenes. La juventud es atrayente y el paciente mayor puede ser muy sensible al trato por el personal de salud. La etiqueta, la compasión, el mostrar interés en lo que siente el paciente quita dolores, sofocos, y tiene efectos en cambios anatómicos. Para la mujer menopáusica temprana y de pronto más en las mayores la medicina basada en la etiqueta requeriría cosas como:

- Llamar al paciente por su nombre.
- Decirle como se ve de bien.
- Oír con atención y con interés las quejas y dolencias del paciente.
- Creerle de verdad todo lo que le pasa (al paciente siempre hay que creerle).
- Enfatizar en el manejo no farmacológico: el estilo de vida sabemos que es crucial para el manejo del síndrome metabólico, la ECV, el estado cognitivo, etc.).

Y finalmente la paciente no debe –como dicen algunos vendedores de droga– salir del consultorio con una fórmula en la mano. Si salen satisfechas, se les ha dado instrucciones útiles con amabilidad y respeto, el paciente estará contento y se creará una relación médico-paciente perdurable y con confianza (aunque el médico pueda perder unos viajes).

**Gustavo Gómez Tabares**

Editor Jefe

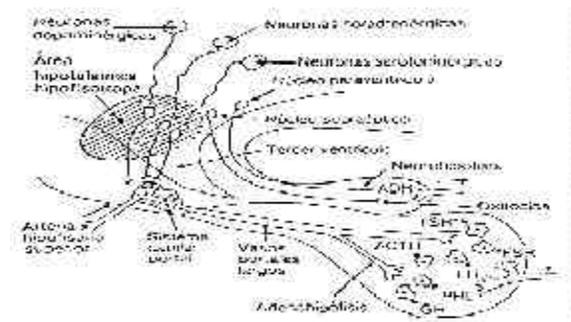
Revista Colombiana de Menopausia

## Referencias

1. Khan. Etiquette-Based Medicine. *N Engl J Med* 2008; 358: 1988-1989.
2. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006; 355: 2725-2732. [Erratum, *N Engl J Med* 2007; 356: 2660.]



La hipófisis anterior está compuesta por células especializadas, que sintetizan, almacenan y liberan hormonas, en general estimulantes. Está compuesta por células basófilas, acidófilas o cromóforas, de acuerdo al colorante que tomen y si no se colorean. Los nidos de células especializadas sintetizan hormonas foliculo-estimulantes, FSH; luteinizante, LH; hormona del crecimiento, GH; prolactina, PRL; hormona estimulante de la adrenal, ACTH y hormona estimulante de los melanocitos, MSH (Figura 3).



**Figura 3.** Unidad hipotalámico-hipofisiaria. Localización de las células productoras de hormonas en la hipófisis anterior. Referencia: Farreras-Rozman, *Medicina interna*. 12 ed. Ed. Doyma S.A., Barcelona, 1992; Tomo II, pág. 195.

Es decir que la hipófisis consta de dos partes que funcionan de manera distinta: la *hipófisis posterior* o *neurohipófisis*, que se encarga de almacenar y liberar las hormonas sintetizadas por el hipotálamo (oxitocina y vasopresina). Y la *hipófisis anterior* o *adenohipófisis*, que actúa como una glándula secretora por sí misma<sup>1</sup>.

**Hiperprolactinemia (HPRL)** se define como la elevación consistente de los niveles de PRL por encima de niveles de 20 ng/ml en mujeres no lactantes<sup>2</sup>. Después de excluir como causa el efecto de drogas, hipotiroidismo, falla renal crónica y cirrosis, los niveles elevados de PRL son altamente predictivos de enfermedad hipotalámica o tumores pituitarios.

El término **“enfermedad hipotalámica”** se usa para designar varios desórdenes que incluyen tumores diferentes al prolactinoma (craneofaringiomas, gliomas o meningiomas), disturbios vasculares y trauma del tallo de la silla, que pueden interferir con las vías dopaminérgicas a la hipófisis.

Un considerable porcentaje de hiperprolactinemia corresponde a prolactinomas. La incidencia de adenomas en la población general basada en exámenes radiológicos y postmortem es de 15-20%. Por su parte los adenomas pituitarios diagnosticados clínicamente corresponden a un 10% de todos los tumores intracraneanos<sup>3</sup>.

No todos los tumores hipofisiarios que se manifiestan con HPRL son prolactinomas. Hay tumores que crecen y por compresión seccionan el tallo hipofisiario y la circulación de dopamina con aumento de los niveles de PRL. Son usualmente grandes tumores con niveles de PRL por debajo de 200 ng/ml. Por su parte los prolactinomas guardan proporción entre su tamaño y los niveles de PRL. Estos son hipertrofia e hiperplasia de las células productoras de PRL en la hipófisis anterior<sup>3</sup>.

El concepto del prolactinoma apareció cuando se pudo identificar una lesión tumoral en la hipófisis. Desde entonces y a medida que llegan métodos imagenológicos de detección más precisos, la incidencia ha ido aumentando.

Inicialmente el diagnóstico se hacía por tomografía simple de hipófisis, se tenían imágenes sugestivas de prolactinoma cuando había doble piso de la silla o erosión de su piso óseo y algunas veces agrandamiento de la silla. Posteriormente con el advenimiento de la tomografía axial computarizada, TAC, el diagnóstico ha sido más preciso y se detectan lesiones más pequeñas. Posteriormente la resonancia nuclear magnética, RNM, ha aportado un poco más de detalle al diagnóstico y su influencia sobre las partes blandas adyacentes al tumor.

Los prolactinomas tienen tres patrones histológicos: papilar, difuso y en bandas de células adenomatosas separadas por tejido conectivo hialino. Se produce fibrosis, especialmente perivascular, en todas las formas. En el 12% hay calcificaciones.

Se distribuyen equitativamente entre los dos sexos aunque la clínica más solapada en el hombre favorece que en las diferentes series se haya apreciado una incidencia cuatro veces superior en la mujer. En patrones ultraestructurales se han distinguido dos tipos de adenomas: el cromóforo con gránulos dispersos en el citoplasma, que es el más común y en

menos frecuencia los que tienen gránulos densos y acidófilos<sup>4</sup>. Los prolactinomas se pueden localizar en cualquier sitio de la hipófisis, pero el mayor acúmulo de células lactotropas está en situación lateral y posterior<sup>4</sup>.

La mayoría son lesiones solitarias, pero pueden producirse tumores múltiples. La invasión local de la duramadre y el hueso es común. No hay relación entre la invasión local y el tamaño del adenoma. La invasión no es indicativa de un proceso maligno. Los aspectos malignos que incluyen el pleomorfismo celular, la actividad mitótica y la atipia nuclear no se aplican a los prolactinomas. El diagnóstico de carcinoma es raro y sólo puede hacerse si hay metástasis alejadas. El prolactinoma invasor es un tipo de lesión compresiva que está bien encapsulada, si bien algunos casos se caracterizan por una extensa penetración capsular y el compromiso de la duramadre, el seno cavernoso y el tejido óseo<sup>5</sup>.

Tradicionalmente los prolactinomas se han dividido en micro y macro prolactinomas cuando su diámetro mayor es menor o mayor de 10 mm, respectivamente. El tumor tiene la opción de crecer en todos los sentidos y puede causar daños en las células adyacentes hacia los lados; comprimir el quiasma óptico hacia arriba y producir hemianopsia bitemporal y eventualmente ceguera; y crecer hacia abajo y romper el piso de la silla hacia el seno esfenoidal<sup>5</sup> (macroprolactinomas con invasión extracelular). La mayor implicación clínica y patológica del tamaño radica en los efectos de compresión que pueden afectar el quiasma óptico, ya que en el desafortunado caso de producir ceguera esta es usualmente irreversible. Es exótico encontrar un tumor hipofisiario con características de verdadero carcinoma con invasión metastásica.

### **Historia natural del prolactinoma**

Como sabemos la regulación de la secreción de PRL se hace principalmente por un mecanismo inhibitorio a través de una hormona y neurotransmisor, la dopamina. La secreción de dopamina se hace a través de los axones donde se depositan en terminales presinápticos neurales donde hay receptores de dopamina, estos entran a la célula al sitio específico de

recepción en el DNA donde hacen la acción inhibitoria de la secreción de PRL.

Se han propuesto dos hipótesis para explicar la patogénesis de los prolactinomas: la desregulación dopaminérgica y las mutaciones somáticas locales<sup>6,7</sup>.

La desregulación inhibitoria de la dopamina se puede alterar en la producción o en el transporte, lo mismo que en la recepción de la dopamina por la célula lactotropa, con la consiguiente liberación de la síntesis de prolactina, la hipertrofia celular y posterior hiperplasia del lactotrofo.

Se ha encontrado desarrollo de prolactinomas grandes en ratones transgénicos con delección del D2R y en prolactinomas inducidos con estrógenos con neovascularización pituitaria y escape de la inhibición dopaminérgica, en ratas<sup>8</sup>. En humanos se ha visto resistencia de algunos prolactinomas a la acción de la dopamina, lo cual ha sido tomado como evidencia de alteración del receptor de dopamina o del control regulatorio posreceptor.

Los que no están de acuerdo con la teoría de falla dopaminérgica como causa de prolactinoma se basan en que pacientes que reciben neurolépticos que causan déficit prolongado de dopamina no desarrollan prolactinomas lo que está en contra de la inhibición de dopamina como causa de ellos; la mayoría de los tumores están circunscritos a una parte de la hipófisis en lugar de una hiperplasia diseminada y cuando hay resección exitosa no recurren<sup>9</sup>.

La hipótesis de la mutación somática local está basada en el análisis de la inactivación del cromosoma X que muestra que todos los adenomas pituitarios son monoclonales<sup>10,11</sup>. Esto es consistente con el origen del tumor de una sola célula que ha tenido mutaciones genómicas seguidas por una expansión clonal. La clonalidad de los adenomas se alcanza por las anomalías genéticas tales como la pérdida de los genes supresores del tumor o activación de protooncogenes que pueden explicar la proliferación celular anormal. Sin embargo, las alteraciones en el p53 (gen antitumoral por excelencia) y el retinoblastoma son poco comunes en el prolactinoma, lo mismo que los rearrreglos, mutaciones y amplificaciones de oncogenes

como *myc*, *ras*, *c-erbB2 (neu)* y proteínas G $\alpha$ . Las mutaciones somáticas en proteína G se han identificado en el 30-40% de los tumores secretantes de GH. A pesar de la pérdida de la heterocigocidad del brazo largo del cromosoma 11 donde se localiza el gen supresor del tumor de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), la inactivación de este gene se encuentra raramente en los adenomas pituitarios. Recientemente se ha descubierto un gen transformador de tumor pituitario (PTTG) sobre expresado en la mayoría de adenomas que secretan PRL y GH<sup>12</sup>. Observaciones posteriores han mostrado que el gen PTT induce expresión del factor 2 de crecimiento de fibroblastos que a su vez promueve angiogénesis y se expresa en varios tipos de cáncer en humanos<sup>13</sup>. Su potencial en prolactinomas todavía no se ha definido ciertamente.

Las dos hipótesis anteriores se quieren conciliar en una tercera<sup>6</sup>. Esta propone alteraciones genómicas que transforman el lactotrofo como paso inicial. La célula transformada escapa a la regulación normal del ciclo celular y comienza la proliferación como respuesta a factores de crecimiento locales que existen en abundancia en las células pituitarias como el factor de crecimiento de fibroblastos, EGF; los factores de crecimiento tumoral, TGF $\alpha$  y TGF $\beta$ . Dado que estas células transformadas proliferan más rápido que las células normales, están expuestas a un mayor riesgo de alteraciones genéticas adicionales, que promueven un crecimiento tumoral posterior. Entre ellas puede haber pérdida de la respuesta a la dopamina debido a la mutación en el receptor D2R en sus señales de la vía postreceptor, pero esto se aplicaría a un 10 a 15% de prolactinomas que son resistentes a la terapia de dopamina sinérgicos. Hay que tener en cuenta que los microprolactinomas en general crecen lentamente y que normalmente no progresan a macroprolactinomas lo que sugiere un origen diferente en ambos tumores<sup>7</sup>.

### **Manifestaciones clínicas**

El prolactinoma puede dar manifestaciones por su producción hormonal o por el efecto de masa. La hiperprolactinemia usualmente es alta y los niveles son de 100 ng/mL y más<sup>5</sup>.

La disfunción gonadal y la infertilidad son las manifestaciones clínicas más comunes. Los trastornos menstruales se inician aun con niveles de PRL de bajo riesgo (<50 ng/mL). La primera manifestación puede ser hemorragia disfuncional ovulatoria, con polimenorreas y manchado premenstrual, infertilidad e infecundidad con abortos repetidos antes de la semana 12<sup>5</sup>. A medida que se elevan los niveles de PRL aparece la anovulación y posteriormente la amenorrea. Usualmente cuando el tumor se deja ver por las técnicas imagenológicas actuales, la paciente está en amenorrea. La galactorrea es una manifestación frecuente, pero puede no existir, cuando el prolactinoma es de macroprolactina<sup>14</sup>. Los niveles altos de PRL inhiben la secreción de gonadotropinas afectando la pulsatilidad de GnRH. Se han encontrado receptores de PRL en el GT1 que expresa línea neuronal productora de GnRH. Y la supresión de GnRH de esas neuronas por la PRL<sup>15</sup>. También se ha postulado acción directa de la PRL en la hipófisis y en el ovario<sup>16</sup>.

El hipoestrogenismo resultante del aumento de la HPR puede causar pérdida de masa ósea, pero la PRL aumentada puede directamente, independiente del hipoestrogenismo, disminuir la DMO<sup>17</sup>.

Otra manifestación clínica más frecuente en el hombre que en la mujer es la pérdida de libido y puede llegar en el hombre hasta la impotencia en el caso de macroadenomas, que también se encuentran más frecuentemente en el hombre. En el 80-90% de los prolactinomas en el hombre producen efectos en la libido y la función sexual (15-20% de impotencia). La mayor frecuencia de los macro adenomas en el hombre, como se dijo antes, puede ser por el origen diferente al microadenoma o porque el diagnóstico es tardío por sus manifestaciones clínicas también tardías<sup>3</sup>. Un 10 a 20% de los hombres con prolactinomas pueden presentar galactorrea.

### **Síntomas por compresión (efecto de masa)**

Se presentan cefaleas que en general son frontales o retrooculares y se informan como penetrantes. La compresión del tallo o de la hipófisis puede dar como resultado grados variables de hipopituitarismo, y cualquier exten-

sión supraselar puede asociarse con poliuria como consecuencia de la insuficiencia de la hormona antidiurética.

- La extensión superior puede producir compresión quiasmática y por tanto, una pérdida visual periférica e incluso papiledema.
- La extensión lateral hacia el seno cavernoso puede hacer presión sobre los pares craneales III, IV y VI y puede producir diplopía.
- La extensión superior hacia el hipotálamo puede dar como resultado trastornos del peso corporal, el patrón de sueño y la temperatura corporal central.
- La extensión hacia el lóbulo temporal puede originar convulsiones del lóbulo temporal.
- La extensión hacia abajo a través del seno esfenoidal puede producir rinorrea.
- La extensión extraselar masiva es rara en el prolactinoma.

Ocasionalmente se produce compromiso de estructuras diferentes a las paraselares inmediatas. Sin embargo, hay reportes en la literatura de dos casos de prolactinomas con signos neurológicos incluyendo hemiparesias<sup>2,3,5</sup>.

La macroprolactinemia es más común en el hombre que en la mujer. No está claro si es una cuestión de género o es debido a la demora del diagnóstico en el hombre por falta de sintomatología temprana.

En los hombres el prolactinoma produce en alrededor del 80-90% disfunción sexual y algún grado de disminución de la libido e impotencia. La disminución de LH por la HPRL se relaciona con los síntomas de disfunción sexual y disminución de la espermatogénesis.

Varios estudios muestran que un 15%-20% de los hombres con impotencia tienen hiperprolactinemia. La causa exacta de la disfunción eréctil no se conoce, pero la disminución de testosterona está implicada. La galactorrea es rara en el hombre con prolactinomas y puede corresponder a un 10% a 20%<sup>18</sup>.

## Diagnóstico

**Estudios radiológicos.** Los problemas anatómicos subyacentes se definen por medios radiológicos.

### a. Rayos X de cráneo

Las vistas cónicas de la silla turca y el TAC cerebral dan altas tasas de resultados falsos positivos y falsos negativos en cuanto a la detección de prolactinomas. La silla turca normal tiene muchas variantes anatómicas comunes, algunas de las cuales pueden verse como un piso focalmente adelgazado. Por tanto, pueden observarse asimetría o pequeñas ampollas en las radiografías de cráneo de buena calidad, con TAC o sin ella, pero estos cambios pueden no ser patológicos. Vale la pena recordar que algunos pacientes con hipotiroidismo primario presentan alteraciones de la silla turca.

Una radiografía de cráneo normal puede ser suficiente para descartar un adenoma hipofisiario de gran tamaño (> 13 mm) y puede no estar indicada la realización de más estudios radiológicos a menos que se esté considerando llevar a cabo una cirugía. Aproximadamente el 75% de los pacientes con microadenomas demostrados en cirugía tienen silla turca normal y hay variaciones anatómicas normales que no pueden distinguirse de un tumor por esta técnica.

### b. Tomografía axial computarizada (TAC)<sup>5</sup>

El TAC coronal directo con incremento por medio de la infusión rápida de una sustancia de contraste es el método más sensible para detectar un adenoma en la hipófisis. La demostración de un prolactinoma es menos confiable en los cortes axiales. El TAC se emplea para ver una lesión focal (y así diagnosticar un microadenoma) o una masa grande y también se utiliza en forma longitudinal para el seguimiento de los pacientes o para controlar los resultados del tratamiento.

Los adenomas en general se ven como una lesión hipodensa asociada con un efecto de masa ocupante dentro de la glándula, como un agrandamiento de la glándula, lesiones óseas sobre el seno esfenoidal, como adelgazamientos o ruptura al mismo, una superficie superior convexa o un desplazamiento del infundíbulo.

No hay criterio absoluto de que el TAC sea suficiente para permitir el diagnóstico definitivo de un adenoma intraselar, y los hallazgos deben ser interpretados en su conjunto.

Un adenoma de menos de 5 mm puede asociarse con un piso de la silla turca normal. Un área hipodensa redondeada dentro de la glándula se relaciona con un adenoma, pero también puede producirse en el caso de quistes, áreas de necrosis y hematomas; pueden identificarse pequeñas calcificaciones tumorales, pero se hallan sólo en el 2% de los prolactinomas en el TAC.

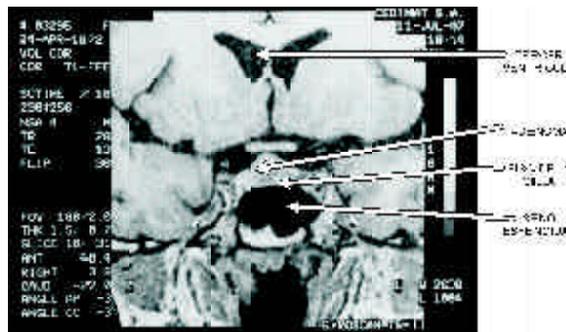
Puede hallarse una falta de homogeneidad, por medio de un TAC, compatible con un adenoma en una tercera parte de la población adulta normal y en el 40 al 50% de las mujeres con hiperprolactinemia. Por este motivo, también el TAC debe interpretarse con sumo cuidado.

El TAC no permite identificar los microadenomas de menos de 3 mm de diámetro, ofrece una exactitud de aproximadamente el 50% cuando los adenomas tienen de 3 a 5 mm y es muy confiable cuando miden más de 6mm.

La técnica del TAC multicorte le ha dado una gran utilidad porque se puede determinar tamaño, localización y relación con los tejidos circundantes<sup>5</sup>.

### c. Resonancia nuclear magnética (RNM)

Todavía no se ha determinado si la RNM (Figura 4) puede ser superior al TAC, pero ambas técnicas parecen tener una sensibilidad similar. El TAC tiene una ventaja, por cuanto puede revelar la presencia de erosiones óseas y áreas focales de calcificación dentro de la lesión, mientras que la RNM es mejor para definir la diseminación extraselar. Tiene la ventaja de demostrar la interrelación del tumor con el nervio óptico y el seno cavernoso. La RNM permite detectar un agrandamiento mínimo de la hipófisis. Debido a la falta de radiación, la RNM puede ser una técnica superior para el seguimiento prolongado de un adenoma conocido por medio de exámenes seriados, con tratamiento o sin él. Algunos la consideran la técnica ideal prequirúrgica<sup>23</sup>.



**Figura 4.** Microadenoma hipofisario en resonancia nuclear magnética de silla turca. Tomado y modificado de *Rev Méd Chile* 2004; 132: 75-80.

### d. Estudios oftalmológicos

El examen de los campos visuales se documenta en forma objetiva utilizando la perimetría de Goldmann. Debe haber una prolongación supraselar para obtener una compresión quiasmática. Si bien pueden producirse diversos cambios en los campos visuales, la anomalía clásica es la hemianopsia bitemporal. Debe realizarse examen de campos visuales a todos los pacientes con un macroadenoma, porque puede producirse compresión quiasmática con prolongación supraselar y puede no ser apreciada por medio del TAC o la RNM. Si se detecta alguna anomalía, es necesario efectuar exámenes seriados para evaluar la respuesta al tratamiento.

### Prolactinomas agresivos

Los prolactinomas agresivos corresponden a ciertos tumores que invaden los tejidos vecinos y estructuras remotas y que causan problemas en el tratamiento. Estos tumores están asociados a bajas tasas de cura y altas tasas de recurrencia comparados con los no invasivos. En estos tumores los niveles de PRL son más altos correlacionados con el tamaño del tumor, y la resistencia natural o adquirida a los agonistas de dopamina son más frecuentes.

Los prolactinomas invasivos están asociados a mayores índices de proliferación celular, aunque este no es un hallazgo universal. Aumento de expresión de la molécula de adhesión celular neural polisialilada y reducción de la expresión del complejo E-caderin/cateni puede implicar un cambio en la migración y adhe-

sión célula-célula. La expresión reducida del complejo E-caderin/catenon parece ser relativamente específica para prolactinomas invasivos, pero no para otros tumores hipofisarios activos o inactivos. La inducción local de factores angiogénicos como FGF y VEGF vía acción estrogénica induce la sobreexpresión de genes (PTTG, *hst* y *Edpm5*) que aumentan la proliferación de células lactotropas. La sobreexpresión del gen *hst* es relativamente específica para prolactinomas invasivos. También se ha encontrado mutaciones con pérdida de genes supresores en varios *locus* incluyendo *11q13* en tumores invasivos de la hipófisis incluyendo prolactinomas<sup>23</sup>.

### Manejo del prolactinoma

En la actualidad hay cierta tendencia hacia un manejo más conservador como resultado del reconocimiento de la evolución natural benigna de la hiperprolactinemia patológica.

#### Objetivos del tratamiento

1. Normalizar el nivel sérico de PRL: esto puede no ser necesario en todos los casos; para lograr ciclos regulares (mejorar la fertilidad), sí se requieren niveles de prolactina normales.
2. Reducir la masa tumoral: sobre todo cuando el agrandamiento tumoral produce síntomas como anormalidades de los campos visuales.
3. Restablecer la función gonadal: para normalizar los esteroides sexuales y/o revertir la infertilidad.
4. Evitar cualquier daño como el hipopituitarismo: es muy importante tomar en cuenta la preferencia personal de cada paciente en cuanto a la toma de decisiones.
5. Prevenir recaídas.

El tratamiento del prolactinoma puede ser resección quirúrgica, radiación, y terapia con agonistas dopaminérgicos. Grandes estudios han mostrado que la cirugía transesfenoidal para la remoción del tumor tiene hasta un 60 a 70% de PRL normales posteriores en pacientes con microadenomas y 25 a 30% en pacientes con macroadenomas. La mortalidad por la cirugía es

de menos del 1% y las complicaciones más frecuentes son rinorrea y diabetes insípida transitoria.

La irradiación pituitaria es menos común como tratamiento para el prolactinoma y los datos de éxitos son más limitados.

### Tratamiento médico

Desde la década de 1970 para acá la cirugía sola o con radiación ha ido dando paso al tratamiento médico con dopaminosinérgicos y en la actualidad está reservada para los pacientes que no responden a los agonistas de dopamina, no los toleran o no quieren tratamiento médico por años<sup>19,20</sup>.

La medicación más usada ha sido la bromocriptina que se ha visto efectiva en la reducción de los niveles de prolactina y del tamaño del tumor. La efectividad de la bromocriptina en la reducción del tamaño del tumor varía entre pacientes y la duración del tratamiento no siempre correlacionan bien con los niveles circulantes de PRL. El 5 a 15% de los tumores que no responden a la bromocriptina parece ser debido a la baja expresión de D2R y posiblemente resulta de una disminución en la proporción relativa de la isoforma corta del receptor<sup>21</sup>.

Los estudios han demostrado que se necesitan dosis de hasta más de 20-30 mg para lograr el objetivo.

El problema de la bromocriptina está en sus efectos secundarios que a veces han sido causa de la suspensión del tratamiento, sobre todo cuando hay que usar dosis muy altas.

La vía vaginal ha sido una opción para tratar de disminuir los efectos secundarios, sobre todo los gastrointestinales directos.

La carbegolina (CB) ha surgido como medicamento alternativo para la hiperprolactinemia y tiene como ventajas menos efectos secundarios y la dosis solo es máximo dos veces por semana. En 41 hombres con macroadenomas (edad 17-70 años) y 10 con microadenomas (edad 18-53 años) después de 24 meses de tratamiento con carbegolina, la PRL se normalizó en 75.6% de macroprolactinomas y 80% de

los microprolactinomas; la galactorrea desapareció de todos los pacientes que ingresaron con ella (53.6%); el diámetro máximo del tumor se redujo en un  $73.7 \pm 22.6\%$  en macros y  $72.8 \pm 28.3$  en microprolactinomas ( $p=0.91$ ) y 15 macros (30%) y 7 micros (46.7%) desaparecieron; los defectos de los campos visuales desaparecieron en 15 pacientes (75%) con macroprolactinomas y la cefalea desapareció en 15 (83%) de los pacientes con macros<sup>27</sup>.

Se ha usado en el tratamiento de los prolactinomas incluidos los macroprolactinomas y prolactinomas gigantes. Un estudio reciente<sup>22</sup> mostró su efectividad en el tratamiento de prolactinomas gigantes en 12 hombres, los cuales fueron sometidos a tratamiento de 0.5 mg de CB tres veces a la semana, hasta 7 mg semanales. En 10 pacientes en que la terapia de primera línea fue CB, los niveles hormonales se normalizaron (de un promedio de  $14\,579$  ng/dL) en un periodo de 1-84 meses (promedio 25.3 meses). El diámetro del tumor que media 40-70 mm al diagnóstico inicial disminuyó  $47 \pm 21\%$ . Los autores concluyen que la CB podría ser el tratamiento de primera línea en los prolactinomas agresivos<sup>22</sup>.

La terapia médica es el tratamiento inicial de escogencia. Cuando la infertilidad es la indicación primaria del tratamiento, el uso de la bromocriptina tiene una experiencia extensa y es el preferido; sin embargo, la carbegolina parece ser más eficaz y mejor tolerada<sup>20</sup>.

Situaciones complicadas como las que se encuentran en casos de resistencia a la dopamina, embarazo y prolactinomas gigantes o prolactinomas malignos pueden requerir terapia multimodal incluyendo cirugía, radioterapia o ambas<sup>26</sup>.

## Tratamiento quirúrgico

### **Indicación de cirugía hipofisiaria<sup>30</sup>**

- Apoplejía hipofisiaria.
- Deterioro visual rápido y/o progresivo.
- Tumores productores de ACTH y TSH.
- Productores de gonadotropinas.
- Productores de Hormona del Crecimiento (manejo médico difícil por el costo económico).

- Áreas hemorrágicas y necróticas en imágenes. Deseo del paciente.
- Prolactinomas que no se controlan con bromocriptina, cabergolina o quinagolida o que producen efectos secundarios indeseables.
- Todos los tumores que producen efecto masa.
- En aquellos casos en que el diagnóstico es incierto.

Se utiliza la vía transesfenoidal, endonasal o transcraneal según la expansión tumoral.

Siempre que sea posible se utilizará la vía endonasal o la transesfenoidal por tener estos menos riesgos.

Ha sido, desde la segunda mitad del pasado siglo, la alternativa de solución más versátil y utilizada, alcanzando más del 95% de las operaciones cuyo blanco es la silla turca.

El uso del endoscopio en la cirugía pituitaria a través de los senos paranasales fue reportado por vez primera en la década de 1970 en la literatura médica alemana. En 1989, Papay emplea el abordaje transeptal endoscópico para reparar fístulas del LCR secundarias a cirugía pituitaria y en 1992 Jankowski reporta la resección endonasal endoscópica exitosa de adenomas hipofisarios en tres pacientes. Dos años después, Gamea expone su experiencia en 10 casos de tumores hipofisarios abordados por vía sublabial transeptal transesfenoidal utilizando el microscopio quirúrgico y apoyándose con el endoscopio. Este autor concluyó que el endoscopio facilitaba la disección del tumor de la glándula normal.

En 1996, Sethi publica una serie de 40 pacientes tratados consecutivamente mediante la aplicación del abordaje transnasal endoscópico para el tratamiento de adenomas hipofisarios y craneofaringiomas y en el mismo año y el siguiente Jho y Carrau publicaron en sendos artículos, su experiencia inicial primero y luego en 50 pacientes, con ayuda de otro cirujano que sostiene el endoscopio después de la esfenoideotomía y le permite la operación bimanual. Inmediatamente reportan la introducción de un soporte mecánico con este fin.

Según Rodziewicz y Heilman, la descompresión endoscópica de los tumores pituitarios puede realizarse alcanzando buenos resultados con mínima morbilidad quirúrgica.

Aldo Stamm señala varias ventajas de la cirugía pituitaria endonasal endoscópica. La primera y más importante es proveer un acceso más directo y rápido a la silla sin craneotomía, lo que reduce la morbilidad asociada a este tipo de proceder. También mejora la visualización, el ángulo visual, y amplía la perspectiva panorámica de importantes estructuras anatómicas del seno esfenoidal, silla turca y región paraselar, permitiendo un manejo dinámico y con seguridad durante la cirugía. Algunos autores han llegado a plantear que el endoscopio ha reemplazado al microscopio quirúrgico en la cirugía de los adenomas hipofisarios.

### **Radioterapia/Radiocirugía**

La radioterapia es un tratamiento establecido para tumores recurrentes y recidivas<sup>24</sup>.

En determinados pacientes la radiocirugía estereotáctica puede ser eficaz, especialmente en aquellos no subsidiarios de tratamiento médico o quirúrgico o en casos de restos tumorales al nivel de seno cavernoso. La radiocirugía recientemente ha mostrado un control tumoral para tumores residuales y recidivas de adenomas de hipófisis<sup>25</sup>.

En caso de recidiva el manejo ideal es la reintervención.

### **Prolactinoma y embarazo**

El embarazo en paciente con prolactinomas no es una entidad rara. Usualmente los pacientes con microadenomas evolucionan sin complicación y al final tienen un parto normal. Las pacientes con macroadenomas merecen seguimiento estricto por las posibilidades de crecimiento del tumor, expansión paraselar y compromiso eventual del quiasma óptico.

El seguimiento y control lo hacemos con campos visuales macros realizados en el consultorio en cada control y campos visuales realizados por oftalmología cada dos meses. Las determinaciones de PRL no son confiables por-

que normalmente suben en el embarazo y sus valores son erráticos. Estas pacientes deben ser tamizadas para diabetes durante la gestación porque tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes en el embarazo.

No hay datos de efectos adversos con el uso de bromocriptina en el primer trimestre ni durante todo el embarazo<sup>28</sup>.

El uso de carbergolina parece un poco mejor y aunque los datos son menos extensos no tiene efectos en el desarrollo del feto cuando su uso se suspende cuatro a seis semanas después de la concepción<sup>29</sup>.

**Declaración de conflicto de intereses.** El autor declara recibir honorarios de laboratorios Pfizer.

### **Referencias**

1. [www.proyectosalohogar.com/.../Hipofisis.htm](http://www.proyectosalohogar.com/.../Hipofisis.htm)
2. Blackwell RE. Hyperprolactinemia: evaluation and management. *Reprod Endocrinol* 1992; 21: 105-124.
3. Vance ML, Thorner MO. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; 16: 731-753 [Medline].
4. Espinós GJJ, Calaf J. Prolactina, Hiperprolactinemia. En *Endocrinología Reproductiva e Infertilidad*. Ed. Gómez GT. Editora Catorce. 1999; 245-264.
5. Gómez GT, Posada GE, Martínez CM. Prolactina y Prolactinomas. Una visión global. *Rev Col Menop* 2000; 6: 244-269.
6. Asa SL, Ezzat S. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. *Endocr Rev* 1998; 19: 798-827 [Abstract/Free Full Text].
7. Spada SA, Vallar L, Faglia G. Cellular alterations in pituitary tumors. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 43-52 [Abstract].
8. Asa SL, Kelly MA, Grandy D, Low MJ. Pituitary lactotroph adenomas develop after prolonged lactotroph hyperplasia in dopamine D2 receptor-deficient mice. *Endocrinology* 1999; 140: 5348-5355 [Abstract/Free Full Text]
9. Ben-Jonathan N. Dopamine: a prolactin inhibiting hormone. *Endocr Rev* 1985; 6: 564-589 [Medline].

10. Herman V, Fagin J, Gonsky R, Kovacs K, Melmed S. Clonal origin of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1427-1433 [Abstract].
11. Alexander JM, Biller BM, Bikkal H, Zervas NT, Arnold A, Klibanski A. Clinically nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin. *J Clin Invest* 1990; 86: 336-340 [Medline].
12. Zhang X, Horwitz GA, Heaney AP, Nakashima M, Prezant TR, Bronstein MD, Melmed S. Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression in pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 761-767. [Abstract/Free Full Text].
13. Heaney AP, Horwitz GA, Wang Z, Singson R, Melmed S. Early involvement of estrogen-induced pituitary tumor transforming gene and fibroblast growth factor expression in prolactinoma pathogenesis. *Nature Med* 1999; 5: 1317-1321 [CrossRef][Medline].
14. Sophie Vallette-Kasic, Isabelle Morange-Ramos, Adel Selim, et al. Macroprolactinemia Revisited: A Study on 106 Patients. *JCEM* 2002; 87: 581-588.
15. Milenkovic L, D'Angelo G, Kelly PA, Weiner RI. Inhibition of gonadotropin hormone-releasing hormone release by prolactin from GT1 neuronal cell lines through prolactin receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1244-1247 [Abstract/Free Full Text].
16. Ginsburg KA Luteal phase defect. Etiology, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 85-104 [Medline].
17. Sanfilippo JS. Implications of not treating hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999; 44: 1111-1115 [Medline].
18. Leonard MP, Nickel CJ, Morales A. Hyperprolactinemia and impotence: why, when and how to investigate. *J Urol* 1989; 142: 992-994 [Medline].
19. Ho KY, Thorner MO. Therapeutic applications of bromocriptine in endocrine and neurological diseases. *Drugs* 1988; 36: 67-82.
20. Molitch ME. Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 143-169, vii[CrossRef][Medline].
21. Caccavelli L, Feron F, Morange I, Rouer E, Benarous R, Dewailly D, Jaquet P, Kordon C, Enjalbert A. Decreased expression of the two D2 dopamine receptor isoforms in bromocriptine-resistant prolactinomas. *Neuroendocrinology* 1994; 60: 314-322 [Medline].
22. Ilan Shimon<sup>1,3</sup>, Carlos Benbassat<sup>1,3</sup> and Moshe Hadani<sup>2</sup>. Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinoma: study of 12 men. *European Journal of Endocrinology* 2007; 156: 225-231.
23. Gurlek A, Karavitaki N, Ansorge O, et al. What are the markers of aggressiveness in prolactinomas? Changes in cell biology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetics. *European Journal of Endocrinology* 2007; 156: 143-153.
24. Breen P, Flickinger JC, Kondziolka D, Martinez AJ. Radiotherapy for non-functional pituitary adenoma: analysis of long-term tumor control. *J Neurosurg* 1998; 89: 933-938.
25. Pollock BE, Carpenter PC. Stereotactic radiosurgery as an alternative to fractionated radiotherapy for patients with recurrent or residual nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery* 2003; 53: 1086-1091; discussion 1091-1084.
26. Gillam, et al. Advances in the Treatment of Prolactinomas *Endocr Rev* 2006; 27: 485-534.
27. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, et al. Outcome of cabergoline treatment in men with Prolactinoma: Effects of a 24-Month Treatment on Prolactin Levels, Tumor Mass, Recovery of Pituitary Function, and Semen Analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89: 1704-1711.
28. Christin-Maitre S, Delemer B, Touraine P, Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007. May 25.
29. Molitch ME. Management of prolactinomas during pregnancy. *J Reprod Med* 1999; 44: 1121-1126.
30. [www.neurocirugia.com/.../adenomahip.htm](http://www.neurocirugia.com/.../adenomahip.htm)

## Principales morbilidades registradas en el estudio internacional de mujeres sobre larga duración de estrógenos luego de la menopausia (WISDOM): un estudio aleatorio controlado de terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas\*

MADGE R. VICKERS<sup>1</sup>, ALASTAIR H. MACLENNAN<sup>2</sup>, BEVERLEY LAWTON<sup>3</sup>, DEBORAH FORD<sup>4</sup>, JEANNETT MARTIN<sup>5</sup>, SARAH K. MEREDITH<sup>6</sup>, BIANCA L. DESTAVOLA<sup>7</sup>, SALLY ROSE<sup>8</sup>, ANTHONY DOWELL<sup>9</sup>, HELEN C. WILKES<sup>10</sup>, JANET H. DARBYSHIRE<sup>11</sup>, TOM W. MEADE<sup>12</sup>,

### RESUMEN

**Objetivo.** Evaluar los riesgos y beneficios a largo plazo de la terapia de reemplazo hormonal (terapia hormonal combinada versus placebo y estrógenos solos versus terapia hormonal combinada).

**Diseño.** Estudio multicéntrico, aleatorio, controlado con placebo, doblemente enmascarado.

**Localización.** Sitios de práctica general en el Reino Unido (384), Australia (91) y Nueva Zelanda (24).

**Participantes.** Mujeres posmenopáusicas con edades que oscilan entre 50 y 69 años en el momento de la aleatorización. En el momento de la finalización prematura del estudio, 56.583 habían sido tamizadas, 8.980 ingresaron a la fase inicial y 5.982 (26% del objetivo de 22.300) empezaron tratamiento.

**Intervenciones.** Terapia con solo estrógenos (estrógenos equinos conjugados 0.625 mg diarios por vía oral) o terapia combinada (estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxi-

progesterona 2/5/5.0 mg orales diarios). Diez años de tratamiento planeados.

**Principales desenlaces.** Desenlaces primarios: enfermedad cardiovascular mayor, fracturas osteoporóticas y cáncer de seno. Desenlaces secundarios: otros tipos de cáncer, muerte por todas las causas, tromboembolismo venoso, enfermedad cerebrovascular, demencia y calidad de vida.

**Resultados.** El estudio fue finalizado prematuramente durante el reclutamiento, luego de un seguimiento promedio de 11.9 meses (rango intercuartiles 7.1-19.6, total 6.498 mujeres año) en aquellas incluidas, luego de la publicación de los resultados preliminares del estudio de iniciativa de salud de las mujeres. La edad promedio de las mujeres aleatorizadas fue 62.8 (DS 4.8) años. Cuando la terapia hormonal combinada (n= 2.196) fue comparada con el placebo (n= 2.189), hubo un incremento significativo del número de eventos cardiovasculares mayores (7 vs. 0, p=0.016) y de tromboembolismo venoso (22 vs. 2, razón de riesgo 7.36

\* Traducido del inglés: Dr. Germán Barón C.

1 Anterior jefe, MRC Grupo de trabajo de práctica general de investigación.

2 Profesor, departamento de obstetricia y ginecología.

3 Director Centro de investigación de mujeres.

4 Estadístico señor.

5 Administradora sénior previa de enfermeras.

6 Epidemiólogo clínico sénior.

7 Lector in bioestadística.

8 Fellow en investigación.

9 Profesor.

10 Estadístico sénior.

11 Director.

12 Profesor emérito, para el equipo WISDOM.

[IC 95% 2.2-24.60]). No hubo diferencias significativas en los números de cáncer de seno u otro tipo de tumores (22 vs. 25, razón de riesgo 0.88 [0.49-1.56]), eventos cerebrovasculares (14 vs. 19, 0.73 [0.37-1.46]), fracturas (40 vs. 58, 0.69 [0.46-1.03]) y muertes globales (8 vs. 5, 1.60 [0.52-4.89]). La comparación entre la terapia hormonal combinada (n=815) y la terapia estrogénica (n=826) no mostró diferencias significativas.

**Conclusiones.** La terapia de reemplazo hormonal aumenta el riesgo cardiovascular y tromboembólico cuando se inicia muchos años después de la menopausia. Los resultados son consistentes con los hallazgos del estudio de iniciativa de salud de las mujeres y estudios de prevención secundaria. Se necesitan investigaciones para evaluar los riesgos a largo plazo de iniciar la terapia de reemplazo hormonal cerca de la menopausia, cuando el efecto puede ser diferente.

**Registro del estudio.** Estudios controlados actuales ISRCTN 63718836.

## ABSTRACT

**Objective.** To assess the long term risks and benefits of hormone replacement therapy (combined hormone therapy versus placebo, and oestrogen alone versus combined hormone therapy).

**Design.** Multicentre, randomised, placebo controlled, double blind trial. Setting General practices in UK (384), Australia (91), and New Zealand (24).

**Participants.** Postmenopausal women aged 50-69 years at randomisation. At early closure of the trial, 56583 had been screened, 8980 entered run-in, and 5692 (26% of target of 22300) started treatment.

**Interventions.** Oestrogen only therapy (conjugated equine oestrogens 0.625 mg orally daily) or combined hormone therapy (conjugated equine oestrogens plus medroxyprogesterone acetate 2.5/5.0 mg orally daily). Ten years of treatment planned.

**Main outcome measures.** Primary outcomes: major cardiovascular disease, osteoporotic fractures, and breast cancer. Secondary

outcomes: other cancers, death from all causes, venous thromboembolism, cerebrovascular disease, dementia, and quality of life.

**Results.** The trial was prematurely closed during recruitment, after a median follow-up of 11.9 months (interquartile range 7.1-19.6, total 6498 women years) in those enrolled, after the publication of early results from the women's health initiative study. The mean age of randomised women was 62.8 (SD 4.8) years. When combined hormone therapy (n=2196) was compared with placebo (n=2189), there was a significant increase in the number of major cardiovascular events (7 v 0, P=0.016) and venous thromboembolisms (22 v 3, hazard ratio 7.36 [95% CI 2.20 to 24.60]). There were no statistically significant differences in numbers of breast or other cancers (22 v 25, hazard ratio 0.88 [0.49 to 1.56]), cerebrovascular events (14 v 19, 0.73 [0.37 to 1.46]), fractures (40 v 58, 0.69 [0.46 to 1.03]), and overall deaths hormone therapy (n=815) versus oestrogen therapy (n=826) outcomes revealed no significant differences.

**Conclusions.** Hormone replacement therapy increases cardiovascular and thromboembolic risk when started many years after the menopause. The results are consistent with the findings of the women's health initiative study and secondary prevention studies. Research is needed to assess the long term risks and benefits of starting hormone replacement therapy near the menopause, when the effect may be different.

**Trial registration.** Current Controlled Trials ISRCTN 63718836.

## Introducción

Aunque el uso de terapia hormonal de reemplazo para el control de síntomas moderados a severos de la menopausia está bien establecido, su uso a largo plazo para la prevención de enfermedades en la mujer posmenopáusicas está en disputa<sup>1-3</sup>. Diez estudios aleatorios y controlados han investigado los riesgos y beneficios de la terapia de reemplazo hormonal en las mujeres posmenopáusicas.<sup>4-13</sup> Tres estudios en los Estados Unidos<sup>4,7,12</sup>, dos en el Reino Unido<sup>8,9</sup> y uno en Estonia<sup>13</sup> mostraron que tal terapia no protege

contra el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y que puede incrementar su riesgo.

En el estudio más largo y, el único diseñado para evaluar la prevención de enfermedad cardiovascular, el estudio de iniciativa de salud de las mujeres en Estados Unidos (WHI), mujeres de 50 a 79 años de edad que tomaron la combinación de estrógenos y progestágeno tuvieron un incremento significativo en el riesgo de accidente cerebrovascular, embolismo pulmonar y cáncer de seno y disminución en el riesgo de fractura de cadera y cáncer colorrectal comparadas con mujeres que recibieron placebo<sup>7</sup>. Este estudio encontró que la terapia combinada de estrógenos y progestágeno puede aumentar los eventos coronarios en mujeres mayores (de 70 a 79 años) durante su primer año de tratamiento<sup>14</sup>. Globalmente los riesgos observados en el estudio de iniciativa de salud de las mujeres tal vez sobrepasaron los beneficios y el brazo combinado de estrógenos y progestágeno fue cerrado prematuramente luego de un seguimiento de 5.2 años en promedio. Luego, el brazo del estudio de solo estrógenos en mujeres con antecedente de histerectomía también finalizó de manera prematura, después de un seguimiento promedio de 6.8 años, ya que mostró un aumento significativo en el riesgo de accidente cerebrovascular, pero sin diferencias significativas en la enfermedad cardiovascular o el cáncer de seno<sup>12</sup>.

En 1989 el Consejo para la Investigación Médica en el Reino Unido acordó que un estudio aleatorizado para evaluar los beneficios a largo plazo de la terapia de reemplazo hormonal era una prioridad. Se habían adelantado estudios de factibilidad satisfactorios y, luego de una revisión exhaustiva, se aseguró el patrocinio de diversas fuentes para el estudio internacional de las mujeres sobre la duración a largo plazo de los estrógenos luego de la menopausia (WISDOM), el cual empezó su etapa de reclutamiento en 1999<sup>15,16</sup>. El estudio de iniciativa de salud de las mujeres había iniciado en 1997 y había incluido mujeres de 50 a 79 años para un seguimiento promedio esperado de 8.5 años. WISDOM fue diseñado originalmente para investigar un grupo etario más joven (45 a 60 años) para asegurar que los datos reflejaran el uso normal de la terapia de reemplazo hormo-

nal, pero esto luego fue modificado a 50 a 64 años y posteriormente extendido hasta 69 años para aumentar la probabilidad de eventos relevantes durante el ensayo planeado para 10 años de tratamiento y posteriormente con 19 años de seguimiento (luego modificado a cinco años)<sup>16</sup>. La meta era reclutar 22.300 mujeres posmenopáusicas y evaluar el balance a largo plazo de riesgos y beneficios de la terapia de reemplazo hormonal, con énfasis especial en la enfermedad cardiovascular y la demencia. El diseño permitía dos comparaciones principales: terapia combinada de estrógenos y progestágenos contra placebo y en mujeres que tenían histerectomía, estrógenos solos frente a la terapia combinada estrógenos y progestágeno.

El reclutamiento empezó en 1999 en el Reino Unido y en 2000 en Australia y Nueva Zelanda. Aún se llevaba a cabo el reclutamiento cuando el Comité de Investigación Médica (MRC) paró el estudio luego de que los primeros resultados del brazo combinado de estrógenos y progestágenos del estudio de iniciativa de salud de las mujeres fueran publicados en 2002. Esta publicación presenta los principales desenlaces clínicos del WISDOM luego de 6.498 personas por año de seguimiento por una mediana de 11.9 meses.

## **Métodos**

### **Ubicación**

El reclutamiento se llevó a cabo en la práctica general. En el Reino Unido las participantes fueron reclutadas a lo largo de 384 consultorios de medicina general del Grupo de Trabajo en Investigación en la Práctica General del MRC. Además participaron 91 consultorios generales en Australia y 24 en Nueva Zelanda.

### **Participantes**

Detalles completos de los procedimientos de reclutamiento y otros métodos están publicados en otro lado<sup>17</sup>. En cada país se identificaron mujeres entre 50 y 69 años de edad de los registros de consulta. Cuando era posible, se investigó la historia de la paciente, por parte de una enfermera del grupo de investigación para descartar mujeres inelegibles. Mujeres posmenopáusicas (ausencia de menstruación en los

pasados 12 meses o antecedente de histerec-tomía) fueron elegibles para el estudio.

Los criterios de exclusión están descritos en detalle en otro lado<sup>17</sup>. Los principales criterios de exclusión fueron una historia de cáncer de seno, cualquier otro tipo de cáncer en los últimos 10 años, excepto cáncer basal o escamoso de la piel, tromboembolismo venoso, enfermedad de la vesícula biliar en mujeres sin colecistectomía e infarto del miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea, ataque isquémico transitorio o uso de terapia hormonal de reemplazo en los seis meses previos. Las mujeres que en el momento del tamizaje recibían terapia de reemplazo hormonal y que estaban preparadas para ingresar al brazo controlado de placebo del estudio estuvieron de acuerdo en suspender la terapia por tres meses antes de la fase de iniciación. Durante la iniciación ellas tomaron placebo de manera tal que no habían tomado terapia de reemplazo hormonal por seis meses. Las mujeres que, en la opinión de su médico general, eran improbables de ser capaces de dar el consentimiento informado o de completar satisfactoriamente los procedimientos del ensayo también se excluyeron.

Las mujeres elegibles y aquellas cuyas historias no estaban disponibles fueron contactadas por correo e invitadas para participar en una sesión de tamizaje con la enfermera de investigación en su centro. En Australia las pacientes fueron invitadas inicialmente a sesiones de grupo para aprender más acerca de la terapia de reemplazo hormonal y el estudio antes de ingresar de manera voluntaria al tamizaje, mientras que en el Reino Unido y Nueva Zelanda la enfermera de investigación discutió los detalles en la entrevista. La estrategia fue reclutar a las mujeres mayores primero. Las mujeres completaron un cuestionario de selección, se les entregó información escrita y si luego de considerarlo por dos semanas deseaban participar en el estudio, firmaron el consentimiento informado e ingresaron a un período inicial de 12 semanas (Figura 1). Todas las mujeres recibieron la medicación en esta fase inicial: las mujeres que deseaban ingresar a la aleatorización de placebo tomaron placebo y las mujeres con antecedente de histerec-tomía total y que deseaban ingresar a

la comparación de los dos grupos activos tomaron solo estrógenos. Cuatro semanas antes de la fase inicial, las mujeres elegibles que habían alcanzado un cumplimiento de 80% fueron invitadas a ingresar al estudio y fueron aleatorizadas al tratamiento (Figura 1).

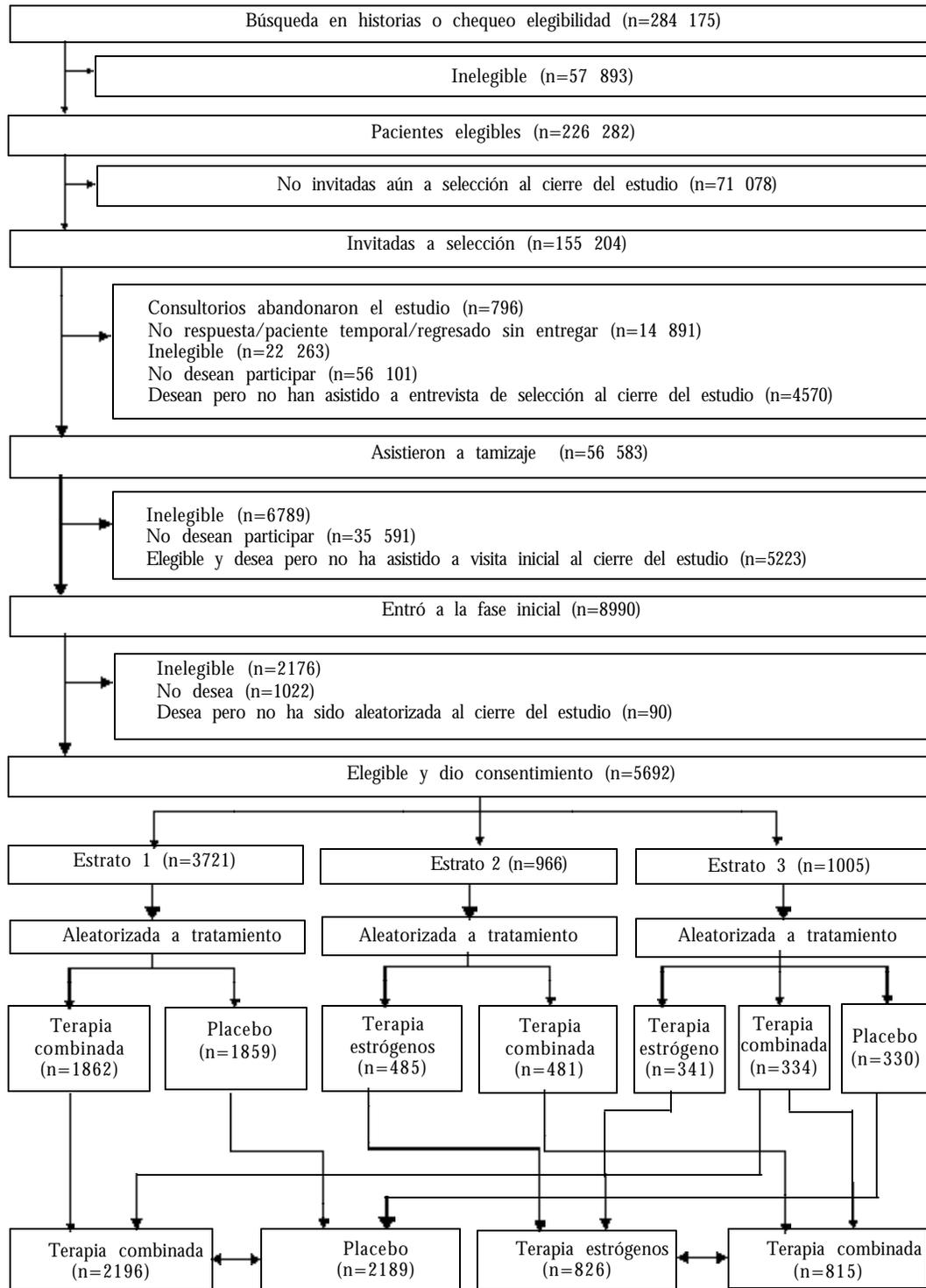
### **Método de asignación aleatoria**

El tratamiento fue asignado de manera aleatoria centralmente con un programa de bloques estratificados basados en computador. La estratificación se basó en el antecedente de histerec-tomía y la intención del uso de terapia de reemplazo hormonal. Mujeres con útero o histerec-tomía subtotal (estrato 1 del estudio) fueron aleatorizadas a la combinación de estrógenos más progestágeno o placebo utilizando un tamaño del bloque de 16. Las mujeres sin útero y que no deseaban recibir placebo fueron aleatorizadas a estrógenos solos o terapia combinada de estrógenos y progestágeno (estrato 2) utilizando un tamaño de bloque de 16 y aquellas que deseaban entrar a una comparación controlada con placebo fueron aleatorizadas a recibir estrógenos, estrógenos y progestágeno combinados o placebo utilizando un bloque de tamaño 24 (estrato 3). Entre cada estrato había la misma probabilidad de asignación a cualquiera de los brazos de tratamiento.

Tan pronto como la mujer era aleatorizada, el paquete apropiado de tratamiento era enviado del almacén central, rotulado para cada participante y despachado al consultorio. Los medicamentos iban en empaques que contenían tabletas para 28 días. En cada estrato los empaques de las drogas para cada brazo del estudio eran idénticos. El tratamiento aleatorio se inició si luego de la fase inicial la mujer seguía siendo elegible y deseaba ingresar en el estudio.

### **Intervenciones**

Para la terapia estrogénica se usaron estrógenos equinos conjugados (Premarin, Wyeth Ayerst US), 0.625 mg orales diarios. La terapia combinada consistió en estrógenos equinos conjugados de la misma manera asociados a acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg orales diarios (Prempro, Wyeth Ayerst US). Las mujeres con útero y dentro de los tres años de su última menstruación, aquellas entre 50 y 53



**Figura 1.** Flujo de pacientes a través del estudio internacional de larga duración de estrógenos luego de la menopausia (WISDOM). El cierre del estudio fue el 22 de octubre de 2002. Terapia combinada = estrógenos equinos conjugados 0.625 mg + acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg orales diarios. Terapia de estrógenos = estrógenos equinos conjugados (0.625 mg orales diarios).

años de edad y mujeres mayores con hemorragia intercurrente inaceptable tomaron 5 mg de acetato de medroxiprogesterona (Premique, Wyeth Ayerst US). A las mujeres con útero que experimentaron manchado inaceptable o sangrado con la terapia combinada que contenía 5 mg de acetato de medroxiprogesterona se les ofreció de manera abierta Premique cíclico (Premarin 0.625 mg orales diarios más acetato de medroxiprogesterona 10 mg diarios por los últimos 14 días de un ciclo de 28 días).

La duración planeada de tratamiento del estudio fue de 10 años (rango 9-12), con el tratamiento siendo coextensivo a todas las participantes. En la medida de lo posible el estudio se condujo de una manera doble enmascarada, aunque el enmascaramiento no se pudo mantener del todo cuando el sangrado genital disparó una ruptura del código para investigar una posible patología.

### **Recolección de datos**

Las mujeres debían ser vistas a las 4, 14, 27, 40 y 52 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente a intervalos de seis meses. Una visita final se llevó a cabo con la mayor brevedad posible luego del cierre del estudio. Al comienzo del tratamiento y en cada visita de seguimiento se recogió información sobre los desenlaces, eventos adversos y otro historial médico para revisar que las pacientes siguieran siendo elegibles. La enfermera de investigación ingresó los datos directamente en la base de datos adaptada de Access que incorporaba chequeos extensivos para plausibilidad, consistencia y datos completos. Los datos fueron enviados a través de un enlace por módem (Reino Unido) o a través del Programa de Transferencia de Archivos del servidor local (Australia y Nueva Zelanda) al centro coordinador dentro de la semana de recolección. Un miembro del grupo del estudio, enmascarado a la asignación del tratamiento, obtenía los datos necesarios del consultorio general, el hospital o el forense para confirmar un evento clínico.

### **Medida de los principales desenlaces clínicos**

Los principales desenlaces fueron la enfermedad cardiovascular mayor (definida como

uno o más de los siguientes: angina inestable que requirió hospitalización, infarto fatal o no del miocardio o muerte súbita coronaria), fracturas osteoporóticas (todas las fracturas excepto las de cráneo, cara, columna cervical, dedos de las manos o pies) y cáncer de seno. Desenlaces secundarios fueron mortalidad por cáncer de seno, otros tipos de cáncer, muerte por todas las causas, tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar u oclusión venosa de la retina), enfermedad cerebrovascular y demencia. Calidad de vida y bienestar psicológico fueron medidos y reportados separadamente. Todos los desenlaces fueron revisados de manera enmascarada a la asignación del tratamiento. Todos los desenlaces cardiovasculares y de cáncer y 10% de las fracturas fueron revisados por asesores independientes.

Las participantes fueron interrogadas respecto a síntomas y efectos adversos en cada visita. La severidad de cada evento adverso fue evaluada de acuerdo a criterios definidos en el protocolo. El reporte de ciertas complicaciones de la terapia de reemplazo hormonal –tales como enfermedad biliar, pérdida súbita de la visión o diplopia– exigía que la enfermera suspendiera el tratamiento temporalmente.

### **Tamaño de la muestra**

WISDOM fue diseñado para detectar el 25% de reducción en el número de casos de enfermedad coronaria (excluyendo angina inestable) y accidente cerebrovascular a lo largo de 10 años comparando la terapia combinada de estrógenos y progestágeno con placebo en mujeres de 50 a 64 años a la aleatorización. Un tamaño total de la muestra de 18.000, asumiendo que 13.000 recibían terapia combinada o placebo en los estratos 1 y 3 aportaba un poder de 80% con un nivel de 5% de significancia.

El desenlace primario fue cambiado luego para excluir el accidente cerebrovascular e incluir la angina inestable y el rango de edad a la aleatorización se extendió hasta 69 años. Otras presunciones fueron modificadas. En particular las tasas de eventos cardiovasculares se redujeron ya que estas estaban cayendo más rápido de lo esperado en poblaciones de los países involucrados y los estimados de las tasas de

abandono se revisaron. El máximo reclutamiento esperado de 22.300 (16.000 para terapia combinada versus placebo) aportaba 80% de poder en el nivel de 5% de significancia para detectar 29% de reducción de una probabilidad esperada de un evento del desenlace primario en el grupo placebo durante el período del estudio de 39 por 1.000 mujeres aleatorizadas. Este tamaño de la muestra también tenía poder para detectar una reducción de 20% en la probabilidad esperada de 95 por 1.000 mujeres en todas las fracturas osteoporóticas y un incremento del 40% en la probabilidad esperada de 36 por 1.000 mujeres de cáncer de seno.

El abandono predicho del tratamiento aleatorizado fue 36% (10% en el primer año de tratamiento, 7% durante el segundo año, 4% en el tercero, 3% en el cuarto y 2% en los años 5 a 10) y la atenuación asociada de las diferencias observadas entre los grupos aleatorizadas se tuvo en cuenta en los cálculos de poder. Con base en los estudios de factibilidad y el uso actual de terapia de reemplazo hormonal, se asumió que el 20% de las mujeres sería de 65 a 69 años con el 80% distribuido equitativamente a lo largo de los tres rangos de cinco años de edad, 50-54, 55-59 y 60-64. Detalles completos de las presunciones hechas para las tasas de eventos están reportados en otro lado<sup>17</sup>.

### **Métodos estadísticos**

El tiempo de seguimiento para cada participante fue calculado para cada desenlace de manera separada desde la fecha de aleatorización hasta la fecha del desenlace, muerte, pérdida de seguimiento o cierre del estudio, cualquiera que fuese el que ocurriera primero. Los desenlaces de interés fueron enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, tromboembolismo venoso, fracturas, cáncer y muerte. Se adoptó el principio de intención de tratar al evaluar los efectos del tratamiento con un valor de  $p < 0.05$  usado para definir significancia estadística. Los participantes se clasificaron de acuerdo al grupo de aleatorización y se compararon la terapia combinada de estrógenos conjugados más progestágeno con placebo (reuniendo los estratos 1 y 3) y la terapia combinada con estrógenos solos (combinando estratos 2 y 3). Las mujeres del estrato 3 que fueron aleatorizadas a la tera-

pia combinada fueron por ende incluidas en ambas comparaciones.

Teniendo en cuenta la naturaleza prospectiva de los datos, se calcularon las tasas de eventos (por 1.000 mujeres) como el número de eventos dividido por el número relevante de personas-tiempo acumulado; eso es, asumiendo un modelo de regresión de Poisson (riesgos constantes). Se calcularon las razones de riesgo bajo un modelo más flexible de riesgos proporcionales de Cox luego de chequear gráficamente sus presunciones<sup>18</sup>. Los resultados se reportan respectivamente como tasas y razones de riesgo para el efecto de la terapia combinada versus, ya sea placebo o terapia de estrógenos (con intervalos de confianza de 95%), con pruebas de probabilidad de asociación para significancia<sup>18</sup>. Ningún ajuste se hizo a priori para pruebas múltiples.

## **Resultados**

### **Reclutamiento**

Un total de 284.175 mujeres de 50 a 69 años de edad fueron registradas en las consultas participantes (224.075 del Reino Unido, 36.210 de Australia y 23.890 de Nueva Zelanda), de las cuales 226.282 eran potencialmente elegibles para el estudio (Figura 1). Cuando el estudio se cerró el 22 de octubre de 2002, 155.204 mujeres (68% de aquellas potencialmente elegibles) habían sido invitadas para el tamizaje, 565.583 habían asistido y 4.570 habían aceptado asistir pero aún no habían sido interrogadas. De aquellas evaluadas y elegibles, 14.203 (29%) aceptaron ingresar a la fase inicial de las cuales 8.980 habían ingresado el momento del cierre. Al final de la fase inicial, 5.692 participantes seguían siendo elegibles, firmaron el consentimiento, fueron aleatorizadas e iniciaron el tratamiento del estudio (26% de la meta de 22.300; 5.250 del Reino Unido, 319 de Australia y 123 de Nueva Zelanda).

### **Datos de base**

La edad promedio de las participantes fue de 62.8 años (DS 4.8), reflejando la estrategia de reclutar inicialmente las mujeres mayores. Las mujeres con antecedente de histerectomía fueron, en promedio, ligeramente más jóvenes y

era más probable que alguna vez hubieran usado terapia de reemplazo hormonal y lo hubieran hecho por más tiempo que aquellas mujeres con útero. En cuanto a las mujeres que no deseaban aceptar la aleatorización a placebo (estrato 2), era más probable que hubieran usado terapia de reemplazo hormonal y que la estuviesen usando al momento del tamizaje (82%). Otras características fueron similares para los tres estratos. Las características de los grupos de tratamiento para ambos grupos de comparación de terapia combinada versus placebo y terapia de solo estrógenos versus terapia combinada también fueron similares (Tabla 1).

En la principal comparación de tratamiento (terapia combinada vs. placebo) el 8% en cada grupo usaba terapia hormonal de reemplazo en el momento de la selección y 46-47% de aquellas tamizadas habían sido usuarias de terapia de reemplazo hormonal por una mediana de 3.8 – 4 años. Datos de las entrevistas de selección indican que, con respecto a los principales factores de riesgo para los desenlaces primarios, las participantes de WISDOM eran similares a mujeres evaluadas en los centros participantes (Tabla 2), aunque las mujeres tamizadas tenían más uso actual de terapia de reemplazo hormonal (31%) que las mujeres aleatorizadas (21%). El promedio de años desde la menopausia (última menstruación) en todas las mujeres con útero fue de 13.8 (DS 6.7). El promedio de años desde la última menstruación o histerectomía con o sin salpingooforectomía bilateral en todas las mujeres sin útero (estratos 2 y 3) fue de 18.5 (DS 7.5). En la principal comparación de la terapia combinada frente al placebo, que incluía mujeres con y sin útero de los estratos 1 y 3, el promedio de años desde la última menstruación fue de 14.8 y 14.7, respectivamente.

### **Seguimiento**

Con el cierre temprano del estudio el seguimiento mediano fue de 11.9 meses (rango intercuartiles 7.3-19.6), con un tiempo total de seguimiento de 6.498 mujeres por año. En las mujeres aleatorizadas a terapia combinada o placebo, la mediana de seguimiento fue 12.8 (7.5-20.4) meses, con un total de 5.214 personas año; para las mujeres aleatorizadas a terapia combinada o terapia con estrógenos las figuras

fueron 10.3 (6.4-16.8) meses y 1.688 años, respectivamente. Cinco participantes se perdieron del seguimiento.

Para julio 15 de 2002, cuando los resultados del estudio de iniciativa de salud de las mujeres se diseminaron, 725 mujeres (12.7%) habían abandonado el tratamiento aleatorizado; la mayoría eran del estrato 1 (369 tomando terapia combinada, 162 recibiendo placebo) o del estrato 3 (46 tomando terapia combinada, 50 recibiendo terapia con estrógenos y 38 tomando placebo). La Tabla 3 da las razones para el abandono. Además había 368 mujeres con interrupción temporal del tratamiento del estudio al momento del reporte de la iniciativa de salud de las mujeres; de ellas tan solo 23 reiniciaron el tratamiento aleatorizado antes del cierre del estudio.

Durante el seguimiento de las mujeres aleatorizadas a terapia combinada o placebo, el tratamiento del estudio fue entregado el 73% del tiempo en riesgo a mujeres asignadas al tratamiento activo (27% del tiempo en riesgo fue luego del abandono o durante interrupción temporal del tratamiento) y por 86% del tiempo en riesgo en mujeres asignadas a placebo. Proporciones correspondientes en mujeres aleatorizadas entre terapia combinada y terapia de solo estrógenos fueron 83% y 84% respectivamente.

El código del tratamiento fue desenmascarado tan solo en dos de las 1.971 mujeres con antecedente de histerectomía pero en aquellas mujeres con útero la proporción fue alta, especialmente como resultado de sangrado vaginal en aquellas aleatorizadas a terapia combinada, donde 712/1862 (38%) fueron desenmascaradas comparadas con 66/1859 (4%) de aquellas asignadas a placebo (razón de riesgo 13.4, intervalo de confianza 95% 10.4-17.3,  $p < 0.001$ ).

### **Desenlaces clínicos**

El número total de eventos para todos los desenlaces del estudio fue bajo dado que el ensayo fue terminado prematuramente. No hay datos sobre demencia ya que la primera evaluación de seguimiento estaba proyectada para dos años después de la aleatorización.

**Tabla 1.** Características de las participantes del WISDOM a la aleatorización por grupo de tratamiento. Los valores son números (porcentajes) a menos que se indique otra cosa.

|  | Terapia combinada vs. placebo* |                  | Terapia combinada vs. Estrógenos† |                            |
|--|--------------------------------|------------------|-----------------------------------|----------------------------|
|  | Terapia combinada (n=2196)     | Placebo (n=2189) | Terapia combinada (n=815)         | Terapia estrógenos (n=826) |
| <b>Características de las participantes</b>          |                                |                  |                                   |                            |
| Variables sociodemográficas                          |                                |                  |                                   |                            |
| Edad promedio (DS) a la aleatorización (años)        | 63.3 (4.7)                     | 63.3 (4.6)       | 61.7 (5.1)                        | 61.9 (5.1)                 |
| Edad a la aleatorización                             |                                |                  |                                   |                            |
| 50-54 años   | 145 (7)                        | 131 (6)          | 93 (11)                           | 96 (12)                    |
| 55-59 años   | 395 (18)                       | 419 (19)         | 219 (27)                          | 205 (25)                   |
| 60-64 años   | 716 (33)                       | 732 (33)         | 262 (32)                          | 268 (32)                   |
| ≥ 65 años  | 938 (43)                       | 906 (41)         | 241 (30)                          | 257 (31)                   |
| Promedio (DS) de años desde la menopausia            | 14.8 (7.2)                     | 14.7 (7.1)       | 18.2 (7.4)                        | 17.9 (7.5)                 |
| Raza no blanca                                       | 23/2174 (1)                    | 30/2163 (1)      | 16/802 (2)                        | 16/815 (2)                 |
| Abandono educación completa antes de 16 años         | 1607 (73)                      | 1564 (71)        | 611 (75)                          | 615 (75)                   |
| Utilización de TRH antes de la selección             | 167 (8)                        | 184 (8)          | 430 (53)                          | 429 (52)                   |
| Mediana (rango intercuartiles) duración uso (años)   | 8 (5.3-11)                     | 10 (4.6-10.2)    | 10 (6.6-12)                       | 10 (6.5-12.7)              |
| Alguna vez utilizaron TRH a la selección             | 1041 (47)                      | 1005 (46)        | 646 (79)                          | 648 (79)                   |
| Mediana (rango intercuartiles) duración uso (años)   | 3.8 (0.8-8)                    | 4 (0.9-8)        | 8 (4-11.4)                        | 8 (4.1-1.3)                |
| Factores de riesgo cardiovascular                    |                                |                  |                                   |                            |
| Promedio (DS) índice de masa corporal                | 27.9 (4.9)                     | 28.0 (5.2)       | 28.0 (4.7)                        | 27.9 (5.0)                 |
| Índice de masa corporal:                             |                                |                  |                                   |                            |
| < 25   | 629 (29)                       | 659 (30)         | 231 (28)                          | 250 (30)                   |
| 25-29  | 934 (43)                       | 848 (39)         | 356 (44)                          | 330 (40)                   |
| ≥ 30   | 623 (28)                       | 675 (31)         | 226 (28)                          | 243 (30)                   |
| Promedio (DS) presión arterial sistólica (mmHg)      | 136 (21)                       | 137 (22)         | 137 (21)                          | 135 (20)                   |
| Promedio (DS) presión arterial diastólica (mmHg)     | 73 (10)                        | 73 (10)          | 74 (10)                           | 73 (10)                    |
| Fumadora actual                                      | 256 (12)                       | 309 (14)         | 89 (11)                           | 118 (14)                   |
| Fumadora previa ‡                                    | 664 (30)                       | 633 (29)         | 256 (31)                          | 238 (29)                   |
| Mediana (rango intercuartiles) tiempo desde abandono | 18 (9-29)                      | 18 (9-28)        | 18 (8-26)                         | 20 (9-30)                  |
| Angina previa  | 127 (6)                        | 104 (5)          | 51 (6)                            | 41 (5)                     |
| Infarto del miocardio previo                         | 40 (2)                         | 26 (1)           | 17 (2)                            | 10 (1)                     |
| ACV previo   | 30 (1)                         | 38 (2)           | 16 (2)                            | 12 (1)                     |
| Historia de diabetes                                 | 70 (3)                         | 93 (4)           | 28 (3)                            | 30 (4)                     |
| Factores de riesgo para cáncer de seno               |                                |                  |                                   |                            |
| Familiar en primer grado con cáncer de seno          | 149/1954 (8)                   | 183/1956 (9)     | 67/723 (9)                        | 59/740 (8)                 |
| Actualmente no tomador                               | 354 (16)                       | 332 (15)         | 120 (15)                          | 132 (16)                   |
| Factores de riesgo para fractura osteoporótica       |                                |                  |                                   |                            |
| Factura previa en mayor de 50 años                   | 390 (18)                       | 397 (18)         | 110 (13)                          | 118 (14)                   |
| Osteoporosis materna                                 | 179/2161 (8)                   | 166/2138 (8)     | 77/793 (10)                       | 87/812 (11)                |
| Calidad de vida global                               |                                |                  |                                   |                            |
| Promedio (DS) escala visual análoga (de 0-100)       | 78.5 (14)                      | 77.7 (14)        | 77.6 (15)                         | 77.0 (15)                  |

Todas las variables son afectadas por valores faltantes. TRH = terapia de reemplazo hormonal.

\* Terapia combinada = estrógenos equinos conjugados 0.625 mg + acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg orales diarios.

† Terapia estrogénica = estrógenos equinos conjugados 0.625 mg orales diarios.

‡ Número de fumadores pasados que han registrado un tiempo desde que abandonaron el cigarrillo.

**Tabla 2.** Características de todas las mujeres seleccionadas para el WISDOM y aquellas que fueron aleatorizadas (valores son números [porcentajes] a menos que se indique lo contrario).

|  | <b>Aleatorizadas (n=5692)</b> | <b>Tamizadas (n=56468)</b> |
|--|-------------------------------|----------------------------|
| <b>Características</b>                             |                               |                            |
| Variabes sociodemográficas                         |                               |                            |
| Edad promedio (DS) a la aleatorización (años)      | 62.9 (4.8)                    | 61.4 (4.9)                 |
| Edad a la aleatorización                           |                               |                            |
| 50-54 años   | 437 (8)                       | 8390 (15)                  |
| 55-59 años   | 1177 (21)                     | 14768 (26)                 |
| 60-64 años   | 1876 (33)                     | 19087 (34)                 |
| ≥ 65 años  | 2199 (39)                     | 14233 (25)                 |
| Promedio (DS) de años desde la menopausia          |                               |                            |
| Raza no blanca                                     | 80/5623                       | 1174/540008 (2)            |
| Utilización de TRH a la selección                  | 1175 (21)                     | 17578 (31)                 |
| Mediana (rango intercuartiles) duración uso (años) | 9 (6-12)                      | 9 (5.2-12)                 |
| Alguna vez utilizaron TRH a la selección           | 3144 (55)                     | 32309 (57)                 |
| Mediana (rango intercuartiles) duración uso (años) | 5.3 (1.5-10)                  | 6.2 (2-10)                 |
| Factores de riesgo cardiovascular                  |                               |                            |
| Promedio (DS) índice de masa corporal              | 28.0 (5.0)                    | 27.4 (5.0)                 |
| Índice de masa corporal:                           |                               |                            |
| Promedio (DS) presión arterial sistólica (mmHg)    | 136.2 (21)                    | 142 (23)                   |
| Promedio (DS) presión arterial diastólica (mmHg)   | 73.1 (10)                     | 76 (11)                    |
| Fumadora actual                                    | 738 (13)                      | 6794 (12)                  |
| Fumadora previa                                    | 1782 (31)                     | 15095 (27)                 |
| Angina inestable previa                            | 297 (5)                       | 2919 (5)                   |
| Infarto del miocardio previo                       | 84 (1)                        | 887 (2)                    |
| ACV previo   | 90 (2)                        | 1261 (2)                   |
| Historia de diabetes                               | 210 (4)                       | 1932 (3)                   |
| Factores de riesgo para cáncer de seno             |                               |                            |
| Familiar en primer grado con cáncer de seno        | 434/5080 (9)                  | 4755/50372 (9)             |
| Actualmente no tomador                             | 882 (16)                      | 10321 (18)                 |
| Factores de riesgo para fractura osteoporótica     |                               |                            |
| Factura previa en mayor de 50 años                 | 959 (17)                      | 7405 (13)                  |
| Calidad de vida global                             |                               |                            |
| Promedio (DS) escala visual análoga (de 0-100)     | 77.9 (14)                     | 76.0 (16)                  |

Todas las variables son afectadas por valores faltantes.

\* Datos de 115 mujeres de Nueva Zelanda seleccionadas se perdieron durante la transmisión electrónica.

### **Terapia combinada estrógenos y progestágeno versus placebo**

Comparadas con aquellas que recibieron placebo, las mujeres que tomaron terapia combinada tuvieron tasas significativamente mayores de eventos cardiovasculares (26.9 vs. 0 por 10.000 mujeres año,  $p=0.016$ ) y tromboembolismo venoso (85.1 vs 11.5 por 10.000 mujeres año, razón de riesgo 7.36 (2.20-24.60),  $p<0.001$ ) y una reducción no significativa en la tasa de fracturas osteoporóticas (155.3 vs. 226.2

por 10.000 mujeres año, razón de riesgo 0.69 [0.46-1.03],  $p=0.07$ ) (Tabla 4). Las tasas para enfermedad cerebrovascular, cáncer de seno y otros tipos de cáncer no fueron significativamente diferentes en los dos grupos.

### **Eventos cardiovasculares**

Los once eventos cardiovasculares registrados se presentaron en mujeres aleatorizadas a terapia de reemplazo hormonal (nueve a terapia combinada y dos a terapia estrogénica). Todas,

**Tabla 3** Razones para abandono del WISDOM antes de 15 de julio de 2002  
(Los valores son números [porcentajes]).

|                                       | Terapia combinada vs. placebo* |                 | Terapia combinada vs. Estrógenos† |                           |
|---------------------------------------|--------------------------------|-----------------|-----------------------------------|---------------------------|
|                                       | Terapia combinada (n=430)      | Placebo (n=203) | Terapia combinada (n=88)          | Terapia estrógenos (n=78) |
| <b>Razones ‡</b>                      |                                |                 |                                   |                           |
| Sangrado vaginal                      | 122 (28)                       | 2 (1)           | 0                                 | 0                         |
| Otros síntomas relacionados con TRH   | 94 (22)                        | 18 (9)          | 23 (27)                           | 14 (18)                   |
| Temor a riesgos de TRH                | 33 (8)                         | 17 (8)          | 8 (9)                             | 10 (13)                   |
| Sociales (tal como traslado)          | 22 (5)                         | 24 (12)         | 6 (7)                             | 10 (13)                   |
| No desea continuar en el estudio      | 16 (4)                         | 33 (16)         | 5 (6)                             | 1 (1)                     |
| Desenlace excluido del protocolo      | 22 (5)                         | 5 (2)           | 6 (7)                             | 2 (3)                     |
| Otra exclusión del protocolo          | 3 (1)                          | 3 (1)           | 0                                 | 1 (1)                     |
| Desenlace cardiaco                    | 5 (1)                          | 1 (0.5)         | 1 (1)                             | 1 (1)                     |
| Desenlace cerebrovascular             | 2 (0,5)                        | 6 (3)           | 1 (1)                             | 1 (1)                     |
| Síntomas menopáusicos                 | 2 (0,5)                        | 10 (5)          | 1 (1)                             | 1 (1)                     |
| Prescripción de TRH fuera del estudio | 1 (0)                          | 3 (1)           | 3 (3)                             | 3 (4)                     |
| Otros diagnósticos o síntomas         | 103 (24)                       | 66 (33)         | 28 (33)                           | 30 (38)                   |
| Desconocido                           | 5 (1)                          | 15 (7)          | 4 (5)                             | 2 (3)                     |

TRH = terapia de reemplazo hormonal.

\* Terapia combinada = estrógenos equinos conjugados 0.625 mg + acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg orales diarios.

† Terapia estrogénica = estrógenos equinos conjugados 0.625 mg orales diarios.

‡ Más de una razón puede ser dada.

excepto dos de estas mujeres, eran mayores de 64 años al ingreso al estudio y tenían uno o más factores de riesgo cardiovascular (tres tenían historia de infarto del miocardio o angina, dos tenían diabetes, cuatro fumaban y ocho tenían índice de masa corporal =25).

### Eventos cerebrovasculares

No hubo diferencia significativa en los eventos cerebrovasculares con una tasa de 73.4 (intervalo de confianza 95% 46.8-115.0) por 10.000 mujeres al año en el grupo placebo y 53.8 (31.9-90.9) en el grupo de terapia combinada (razón de riesgo 0.73 [0.37-1.46], p=0.38). Cuando los ataques isquémicos transitorios fueron excluidos, las diferencias entre los grupos de tratamiento fueron incluso menores, con una razón de riesgo de 0.91 (0.39-2.14) para la terapia combinada frente a placebo y 1.01 (0.21-5.02) para terapia combinada frente a terapia estrogénica.

### Estrógenos y progestágeno versus estrógeno solo

Los números de participantes y de eventos en esta comparación son mucho menores que para la comparación entre la combinación de estrógenos y progestágenos frente a placebo (Tabla 4). Hay una tendencia en el grupo de terapia combinada al incremento en los eventos cardiovasculares (47.8 vs. 23.6 por 10.000 mujeres año, razón de riesgo 2.03 [0.37-11.09], p=0.40) y en tromboembolismo venoso (84.3 vs. 35.3 por 10.000 mujeres año, razón de riesgo 2.39 [0.62-9.24], p=0.19).

### Eventos adversos

Hubo 15 muertes durante el estudio, con un incremento no significativo en la tasa en el grupo de terapia combinada comparado con el placebo (30.7 vs. 19,2 por 10.000 mujeres año, razón de riesgo 1.60 [0.52 - 4.89]). Eventos adversos serios por categoría diagnóstica y gru-

**Tabla 4.** Desenlaces clínicos primarios y secundarios en el WISDOM por tiempo de seguimiento y tratamiento aleatorizado\*

|                                   | Terapia combinada vs. placebo* |                            |                     | Terapia combinada vs. Estrógenos† |                            |
|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------------|---------------------|-----------------------------------|----------------------------|
|                                   | Todas (n=5692)                 | Terapia combinada (n=2196) | Placebo (n=2189)    | Terapia combinada (n=815)         | Terapia estrógenos (n=826) |
| <b>Desenlaces</b>                 |                                |                            |                     |                                   |                            |
| <b>Enfermedad cardiovascular</b>  |                                |                            |                     |                                   |                            |
| Angina inestable                  | 6                              | 3                          | 0                   | 3                                 | 1                          |
| Infarto del miocardio no fatal    | 6                              | 4                          | 0                   | 1                                 | 2                          |
| Infarto del miocardio fatal       | 0                              | 0                          | 0                   | 0                                 | 0                          |
| Muerte coronaria súbita           | 1                              | 0                          | 0                   | 0                                 | 1                          |
| Cualquiera de las anteriores      | 11                             | 7                          | 0                   | 4                                 | 2                          |
| Tasa (IC 95%) †                   | 17.0 (9.4-30.6)                | 26.9 (12.8-56.4)           | 0                   | 47.8 (18.0-127.5)                 | 23.6 (5.9-94.4)            |
| Razón de riesgo (IC 95%); valor p |                                | NA: 0.016                  |                     | 2.03 (0.37-11.09); 0.40           |                            |
| <b>Enfermedad cerebrovascular</b> |                                |                            |                     |                                   |                            |
| No fatal                          | 36                             | 13                         | 19                  | 4                                 | 4                          |
| Fatal                             | 1                              | 1                          | 0                   | 0                                 | 0                          |
| Fatal o no fatal                  | 37                             | 14                         | 19                  | 4                                 | 4                          |
| Tasa (IC 95%) †                   | 57.2 (41.4-78.9)               | 53.8 (31.9-90.9)           | 73.4 (46.8-115.0)   | 47.9 (18.0-127.6)                 | 47.1 (17.7-125.6)          |
| Razón de riesgo (IC 95%); valor p |                                | 0.73 (0.37-1.46); 0.38     |                     | 1.01 (0.25-4.04); 0.99            |                            |
| <b>Tromboembolismo venoso</b>     |                                |                            |                     |                                   |                            |
| Trombosis venosa profunda         | 18                             | 13                         | 1                   | 5                                 | 3                          |
| Embolismo pulmonar                | 14                             | 10                         | 2                   | 2                                 | 1                          |
| Tromboembolismo fatal             | 3                              | 2                          | 0                   | 0                                 | 1                          |
| Cualquiera de las anteriores      | 30                             | 22                         | 3                   | 7                                 | 3                          |
| Tasa (IC 95%) †                   | 46.4 (32.4-66.3)               | 85.1 (56.0-129.2)          | 11.5 (3.7-35.7)     | 84.3 (40.2-176.9)                 | 35.3 (11.4-109.5)          |
| Razón de riesgo (IC 95%); valor p |                                | 7.36 (2.20-24.60); <0.001  |                     | 2.39 (0.62-9.24); 0.19            |                            |
| <b>Fracturas osteoporóticas</b>   |                                |                            |                     |                                   |                            |
| Cadera                            | 5                              | 256 (12)                   | 309 (14)            | 89 (11)                           | 118 (14)                   |
| Otras                             | 108                            | 664 (30)                   | 633 (29)            | 256 (31)                          | 238 (29)                   |
| Cualquiera                        | 113                            | 18 (9-29)                  | 18 (9-28)           | 18 (8-26)                         | 20 (9-30)                  |
| Tasa (IC 95%) †                   | 176.1 (146.5-211.8)            | 155.3 (114.0-211.8)        | 226.2 (174.9-292.6) | 144.4 (82.1-254.4)                | 94.4 (47.2-188.8)          |
| Razón de riesgo (IC 95%); valor p |                                | 0.69 (0.46-1.03); 0.07     |                     | 1.52 (0.62-3.72); 0.35            |                            |
| <b>Cáncer</b>                     |                                |                            |                     |                                   |                            |
| Seno                              | 16                             | 5                          | 7                   | 3                                 | 2                          |
| Colorrectal                       | 6                              | 2                          | 2                   | 1                                 | 2                          |
| Otro                              | 37                             | 15                         | 16                  | 4                                 | 3                          |
| Cualquiera                        | 59                             | 22                         | 25                  | 8                                 | 7                          |
| Tasa (IC 95%) †                   | 91.3 (70.7-117.8)              | 84.8 (55.8-128.7)          | 96.5 (65.2-142.8)   | 96.0 (48.0-192)                   | 82.8 (39.5-173.6)          |
| Razón de riesgo (IC 95%); valor p |                                | 0.88 (0.49-1.56); 0.65     |                     | 1,16 (0.42-3.20); 0.78            |                            |
| <b>Muerte</b>                     |                                |                            |                     |                                   |                            |
| Cáncer de seno                    | 0                              | 0                          | 0                   | 0                                 | 0                          |
| Cáncer colorrectal                | 1                              | 1                          | 0                   | 1                                 | 0                          |
| Otro cáncer                       | 5                              | 2                          | 3                   | 0                                 | 0                          |
| Cardiovascular                    | 1                              | 0                          | 0                   | 0                                 | 1                          |
| Cerebrovascular                   | 1                              | 1                          | 0                   | 0                                 | 0                          |
| Tromboembolismo venoso            | 3                              | 2                          | 0                   | 0                                 | 1                          |
| Otras causas                      | 4                              | 2                          | 2                   | 0                                 | 0                          |
| Todas las muertes                 | 15                             | 8                          | 5                   | 1                                 | 2                          |
| Tasa (IC 95%) †                   | 23.1 (13.9-38.2)               | 30.7 (15.3-61.3)           | 19.2 (8.0-46.1)     | 11.9 (1.7-84.7)                   | 23.5 (5.9-94.0)            |
| Razón de riesgo (IC 95%); valor p |                                | 1.60 (0.52-4.89); 0.40     |                     | 0.51 (0.05-5.58); 0.57            |                            |
| <b>Cualquier evento</b>           |                                |                            |                     |                                   |                            |
| Tasa (IC 95%) †                   | 242                            | 99                         | 104                 | 35                                | 23                         |
| Razón de riesgo (IC 95%); valor p | 382.7 (337.4-434.0)            | 390.9 (321.0-476.1)        | 410.9 (339.0-497.9) | 429.9 (308.6-598.7)               | 274.6 (182.5-413.2)        |
|                                   |                                | 0.95 (0.72-1.25); 0.72     |                     | 1.56 (0.92-2.64); 0.09            |                            |

\* Algunos eventos aparecen en ambas comparaciones

† Tasa es por 10.000 mujeres año

po de tratamiento están listados en la Tabla 5. No hubo exceso de tales eventos en ninguna de las comparaciones aleatorizadas.

## Discusión

Los datos del WISDOM sugieren que las mujeres que empiezan o reinician terapia combinada de estrógenos y progestágeno, en promedio 14 años luego de la menopausia, tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y tromboembolismo venoso, por lo menos durante los primeros años de tratamiento. Se encontró una tendencia hacia la reducción del riesgo de una fractura osteoporótica y ninguna diferencia en el riesgo de enfermedad cerebrovascular o cáncer. El pequeño número de eventos y el corto tiempo de seguimiento inevitablemente se traducen en que algunos resultados no pueden ser interpretados con confianza. Sin embargo se puede comentar sobre los resultados de aparición tem-

prana de enfermedad cardiovascular y enfermedad tromboembólica. En una comparación directa con la terapia combinada de estrógenos y progestágeno, la terapia de solo estrógenos puede tener efectos similares, pero menores, a corto plazo. Estos resultados son consistentes con los hallazgos del brazo de terapia combinada de estrógenos y progestágeno del estudio de iniciativa de salud de las mujeres y con los estudios de prevención secundaria y soportan la conclusión de que la terapia combinada de estrógenos y progestágeno no debe utilizarse para prevención de la enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas mayores<sup>4,7-9</sup>.

## Valor del estudio

A pesar del hecho que el WISDOM no corrió hasta completarse, este ensayo hace una contribución importante a la masa de conocimiento sobre terapia de reemplazo hormonal iniciada en mujeres posmenopáusicas mayores con edad promedio de 63 años. La población del WISDOM

**Tabla 5.** Números de eventos adversos serios entre las participantes del WISDOM por grupo de tratamiento.

|  | Terapia combinada vs. Placebo* |                  | Terapia combinada vs. Estrógenos** |                            |
|--|--------------------------------|------------------|------------------------------------|----------------------------|
|  | Terapia combinada (n=2196)     | Placebo (n=2189) | Terapia combinada (n=815)          | Terapia estrógenos (n=826) |
| Eventos adversos serios                |                                |                  |                                    |                            |
| Alteración visual                      | 19                             | 33               | 12                                 | 5                          |
| Enfermedad vesícula biliar             | 13                             | 13               | 10                                 | 10                         |
| Genitourinaria                         | 9                              | 7                | 3                                  | 1                          |
| Cardiaca y vascular                    | 9                              | 7                | 1                                  | 3                          |
| Musculoesquelética y reumática         | 7                              | 18               | 7                                  | 3                          |
| Gastrointestinal                       | 5                              | 10               | 4                                  | 3                          |
| Otras oftálmicas y neuropsiquiátricas  | 5                              | 3                | 1                                  | 0                          |
| Otros trastornos hepato biliares       | 2                              | 3                | 1                                  | 2                          |
| Respiratorios y oído, nariz y garganta | 2                              | 6                | 0                                  | 6                          |
| Hematológico y endocrino               | 2                              | 4                | 1                                  | 0                          |
| Dermatológico                          | 1                              | 3                | 0                                  | 1                          |
| Síntomas misceláneos y otros           | 0                              | 2                | 1                                  | 4                          |
| Todos los eventos adversos             | 74                             | 109              | 41                                 | 38                         |

\* Terapia combinada = estrógenos equinos conjugados 0.625 mg + acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg orales diarios.

† Terapia estrogénica = estrógenos equinos conjugados 0.625 mg orales diarios.

fue reclutada de mujeres de los registros de la práctica general en países donde el cuidado de la salud es gratis o con costos bajos. Las mujeres aleatorizadas tenían un perfil similar de salud con respecto a los factores de interés del estudio, así como aquellas en el mismo rango de edad que fueron seleccionadas inicialmente. Exceptuando la historia de cáncer de seno, una historia familiar de tromboembolismo venoso y otros factores de exclusión que las hubiera hecho menos aptas a recibir terapia de reemplazo hormonal, las participantes del WISDOM eran similares a la población registrada y a la población del Reino Unido del mismo rango de edad<sup>19</sup>. Una fortaleza del estudio es que las participantes posiblemente son representativas de la población general de esta edad y sus resultados aplicables a este grupo de mayor edad. Comparando la población en el estudio de iniciativa de salud de las mujeres, muchas de ellas en el WISDOM, de manera similar, estaban en sobrepeso o eran obesas y tenían factores de riesgo cardiovascular similares<sup>7,12</sup>. La edad promedio al ingreso también fue semejante. Sin embargo, el uso previo de terapia de reemplazo hormonal fue mayor en el WISDOM que en el estudio de iniciativa de salud de las mujeres (45% comparado con 26% en mujeres con útero).

### **Comparación de los resultados**

Para la terapia combinada de estrógenos y progestágeno, los resultados del WISDOM son similares a los hallazgos de los primeros años del estudio de iniciativa de salud de las mujeres.

*Tromboembolismo venoso.* La tasa de eventos en mujeres que recibían terapia combinada de estrógenos y progestágeno en el WISDOM fue superior a aquella reportada en los años iniciales del estudio de iniciativa de salud de las mujeres, a pesar de haber excluido en el WISDOM aquellas con eventos previos. La razón para esto no es clara, pero en vista del pequeño número de eventos, puede ser un hallazgo al azar. El aumento en la tasa de tromboembolismo venoso con la terapia combinada fue mayor durante el primer año en el estudio de iniciativa de salud de las mujeres<sup>7</sup>. Es posible que aquellas personas con una predisposición genética a la trombosis tengan una

vulnerabilidad temprana a la terapia de reemplazo hormonal<sup>20</sup>.

*Enfermedad cardiovascular.* Aunque el número de eventos cardiovasculares observados fue pequeño, todos ocurrieron en los grupos de terapia de reemplazo hormonal, con una tasa de 27 por 10.000 mujeres año en el brazo de terapia combinada del WISDOM. Esta tasa fue más pequeña que la de 51 por 10.000 mujeres al año, observada en el primer año en el brazo de terapia combinada del estudio de iniciativa de salud de las mujeres (WHI). El incremento temprano en el riesgo de eventos cardiovasculares en ambos estudios es compatible con la hipótesis de que la administración de terapia de reemplazo hormonal, particularmente la combinación de estrógenos y progestágeno, a mujeres varios años después de la menopausia, quienes probablemente tengan arteriosclerosis establecida, puede causar disrupción de la superficie de la placa con la consecuente adherencia de plaquetas, coagulación y posterior estrechamiento arterial<sup>21</sup>. La mayoría de eventos en el WISDOM ocurrieron en mujeres mayores de 64 años, muchas de las cuales tenían factores de riesgo cardiovascular.

*Fracturas.* La tendencia no significativa hacia el riesgo reducido de fracturas después del periodo de seguimiento promedio de tan solo un año es acorde con la reducción significativa de fracturas vista en el estudio de iniciativa de salud de las mujeres<sup>7,12</sup>. Ni el WISDOM ni el estudio de iniciativa de salud de las mujeres requirieron un aumento en el riesgo de fractura dentro de los criterios de inclusión, por lo cual los resultados sugieren un efecto preventivo potente en una población no seleccionada. Así como en el estudio de iniciativa de salud de las mujeres, no se encontró una diferencia aparente entre la terapia combinada y la de solo estrógenos en su efecto sobre prevención de fracturas.

*Cáncer.* No se encontró ningún efecto sobre las tasas de cáncer, incluyendo el de seno, pero esto debe ser interpretado con cautela ya que el máximo seguimiento fue por tres años (mediana un año). Un descenso en el riesgo anual de cáncer de seno de 7 por 10.000 casos comparado con placebo luego de casi siete años de terapia con estrógenos fue reportado en el estu-

dio de iniciativa de salud de las mujeres, que se aproximó a la significancia estadística, pero la terapia combinada se asoció con un incremento significativo en el riesgo anual de 8 por 10.000 casos luego de cinco años<sup>7,12,22</sup>. WISDOM fue incapaz de dar luces sobre la relación entre el progestágeno y el cáncer de seno, aunque los datos de todos los desenlaces sugirieron mayor seguridad de la terapia con solo estrógenos, similar a los resultados del estudio de iniciativa de salud de las mujeres.

**Muerte** El aparente, pero no significativo, aumento en la mortalidad en usuarias de la terapia combinada frente al placebo no es acorde con un meta-análisis reciente de todos los estudios aleatorios y controlados de terapia de reemplazo hormonal (incluyendo la iniciativa de salud de las mujeres), que no mostró una mortalidad aumentada sobre una reducción global y significativa de la mortalidad de usuarias de hormonas en aquellas menores de 60 años (razón de disparidad 0.67 [intervalo de confianza 95% 0.49-0.92])<sup>23</sup>. El corto tiempo de seguimiento y el pequeño número de muertes registrado en el WISDOM no permiten conclusiones robustas.

### **Limitaciones del estudio**

El período de seguimiento en el WISDOM fue corto debido al cierre prematuro y el poder del estudio se vio reducido de manera importante por el reclutamiento acortado, que también condujo a relativamente pocas mujeres en los grupos de menor edad. No se pueden sacar conclusiones sobre los desenlaces en relación con estos grupos de edad.

### **Implicación de los resultados**

En el WISDOM tan solo se estudiaron dos regímenes de terapia de reemplazo hormonal que contenían estrógenos equinos conjugados y cuando eran combinados, contenían acetato de medroxiprogesterona. La profesión médica y los medios deben interpretar y diseminar los resultados del WISDOM con cautela y responsabilidad. En el 2002 las respuestas desconsideradas, y en ocasiones exageradas, al primer reporte de uno de los brazos del estudio de iniciativa de salud de las mujeres produjeron alarma y ansiedad alrededor del mundo, con

muchas mujeres suspendiendo abruptamente la terapia de reemplazo hormonal sin consultar a su médico y en algunos casos con consecuencias adversas<sup>24,25</sup>.

Los resultados del WISDOM, así como los del estudio de iniciativa de salud de las mujeres, ayudan a probar la hipótesis de que iniciar terapia de reemplazo hormonal a largo plazo en mujeres mayores, frecuentemente asintomáticas y en sus sesentas, puede reducir morbilidades mayores, en particular la enfermedad cardiovascular. Con excepción de las fracturas, esto no parece ser probable. Sin embargo, usualmente dichas mujeres rara vez inician terapia de reemplazo hormonal a esa edad. La mayoría de mujeres que inician terapia de reemplazo hormonal lo hacen cerca a la menopausia, con el ánimo de reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida. Los estudios clínicos y animales sugieren que los efectos de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular, y probablemente el cerebro, pueden ser muy diferentes y probablemente benéficos cuando estos se usan cerca o en el momento de la menopausia<sup>26-28</sup>. En particular un meta-análisis reciente de 23 estudios aleatorios y controlados sobre terapia de reemplazo hormonal mostró que reducía de manera significativa la enfermedad coronaria en mujeres que iniciaban la terapia jóvenes, menores de 60 años o dentro de los primeros 10 años desde la menopausia<sup>29</sup>. La terminación temprana del WISDOM antes de poder reclutar un gran número de mujeres recientemente menopáusicas significa que la "hipótesis de una ventana crítica" no pudo ser examinada para ver si el estrógeno tiene efectos cardioprotectores y neuroprotectores<sup>20,30</sup>. La ecuación riesgo/beneficio para una mujer posmenopáusica más joven puede ser diferente de aquella vista en las mujeres predominantemente mayores del WISDOM y el estudio de iniciativa de salud de las mujeres.

La publicidad que rodeó el primer reporte del primer brazo del estudio de iniciativa de salud de las mujeres impuso gran presión sobre los patrocinadores del WISDOM para frenar el estudio<sup>15,31</sup>. Detalles sobre los resultados más favorables del brazo de solo estrógenos y los reanálisis del estudio de iniciativa de salud de las mujeres por edad y años de la menopausia,

que sugerían resultados diferentes cuando la terapia de reemplazo hormonal se inicia en la menopausia temprana, estuvieron disponibles solo varios años después del cierre del WISDOM<sup>32</sup>. Un estudio a largo plazo, aleatorio, controlado con placebo sobre la terapia de reemplazo hormonal desde la menopausia aún es necesario pero presenta grandes problemas en términos de patrocinio, cumplimiento y continuidad, especialmente en mujeres sintomáticas.

## Conclusiones

Las mujeres en el estudio de iniciativa de salud de las mujeres y el WISDOM no han respondido la pregunta respecto a los beneficios y riesgos de la terapia de reemplazo hormonal en la gran mayoría de quienes la empiezan alrededor de la menopausia para el control de síntomas. Sin embargo, han mostrado que no existe un beneficio de prevención global de enfermedades y sí un riesgo potencial, en mujeres con pocos o sin síntomas de deficiencia estrogénica que inician terapia de reemplazo hormonal varios años después de la menopausia. Si existe una ventana de beneficio terapéutico, su límite superior no ha sido establecido y es probable que varíe con la salud arterial y factores de riesgo asociados como obesidad y el síndrome metabólico<sup>33</sup>.

Tanto las mujeres del estudio de iniciativa de salud de las mujeres como las del WISDOM estaban buscando específicamente prevención de enfermedades crónicas en mujeres posmenopáusicas mayores que no tenían síntomas menopáusicos incapacitantes. Un aumento en la calidad de vida asociado con la reducción en los síntomas de la menopausia es la motivación usual para tomar terapia de reemplazo hormonal. Datos sobre calidad de vida del WISDOM se publicarán separadamente y esos resultados deben considerarse a la par de los principales desenlaces de morbilidad y mortalidad descritos en esta publicación. Aquellos que ayudan a las mujeres a tomar decisiones sobre el tratamiento deben considerar tanto los resultados como las limitaciones del estudio de iniciativa de salud de las mujeres y el WISDOM, particularmente aquello que puede verse influenciado por el tiempo de inicio de la terapia de reemplazo hormonal.

## Referencias

1. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD002978.
2. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD001500.
3. Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD001405.
4. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. 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.
5. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy. Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000; 84: 961-967.
6. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RL. A clinical trial of estrogen—replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-1249.
7. 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.
8. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG* 2002; 109: 1056-1062.
9. ESPRIT Team. Oestrogen therapy for prevention of re-infarction in postmenopausal women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 2001-2008.
10. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, Howard BV, Cobb FR, Rogers WJ, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant

- vitamin in postmenopausal supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2432-2440.
11. Holmberg L, Anderson H, for the HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363: 453-455.
  12. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The women's health initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
  13. Veerus P, Hovi S, Fischer K, Rahu M, Hakama M, Hemminki E. Results from the Estonian postmenopausal hormone therapy trial. *Maturitas* 2006; 55: 162-173.
  14. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-534.
  15. Vickers M. The MRC long-term randomised controlled trial of hormone replacement therapy: background, design and objectives. *J Br Menopause Soc* 1996; 1: 9-13.
  16. Vickers M, Meade T, Darbyshire J. WISDOM: history and early demise —was it inevitable? *Climacteric* 2002; 5: 317-325.
  17. Vickers MR, Martin J, Meade TW and the WISDOM Study Team. The women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial. *BMC Women's Health* 2007; 7: 2. [www.biomedcentral.com/1472-6874/7/2](http://www.biomedcentral.com/1472-6874/7/2).
  18. Collett D. *Modelling survival data in medical research*. London: Chapman and Hall, 1994.
  19. Bajekal M. Use of health services and prescribed medicines. In: Department of Health. *Health survey for England 1998*. [www.archive.official-documents.co.uk/document/doh/survey98/hse-07.htm](http://www.archive.official-documents.co.uk/document/doh/survey98/hse-07.htm).
  20. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Oestrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-1580.
  21. Phillips LS, Langer RD. Postmenopausal hormone therapy: critical reappraisal and a unified hypothesis. *Fertil Steril* 2005; 83: 558-566.
  22. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647-1657.
  23. Salpeter S. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791-804.
  24. Lawton B, Rose S, McLeod D, Dowell AC. Changes in use of hormone replacement therapy after the report from the women's health initiative: cross sectional survey of users. *BMJ* 2003; 327: 845-846.
  25. MacLennan AH, Taylor AW, Wilson DH. Hormone therapy use after the women's health initiative. *Climacteric* 2004; 7: 138-142.
  26. MacLennan AH, Henderson VW, Paine BJ, Mathias J, Ramsay EN, Ryan P, et al. Hormone therapy, timing of initiation, and cognition in women older than 60 years: the REMEMBER pilot study. *Menopause* 2006; 13: 28-36.
  27. Clarkson TB, Appt SE. Controversies about HRT—lessons from monkey models. *Maturitas* 2005; 51: 64-74.
  28. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006; 15: 35-44.
  29. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363-366.
  30. Salpeter S. Hormone therapy for younger postmenopausal women: how can we make sense out of the evidence? *Climacteric* 2005; 8: 307-310.
  31. MacLennan AH, Sturdee D. The end of WISDOM. *Climacteric* 2002; 5: 313-316.
  32. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591-602.
  33. Tankó LB, Christiansen C. Adipose tissue, insulin resistance, and low-grade inflammation: implications for atherogenesis and the cardiovascular harm of estrogen plus progestogen therapy. *Climacteric* 2006; 9: 169-180.

## Riesgo cardiovascular, menopausia y terapia de reemplazo hormonal. Consenso de expertos. ACM\*

Recibido para publicación abril 27 2008. Revisado y aceptado 15 de mayo de 2008

HOOVER CANAVAL ERAZO, LUIS MARTÍN URIBE, ENRIQUE MELGAREJO ROJAS, GUSTAVO GÓMEZ TABARES, WILLIAM ONATRA HERRERA, WILLIAM CÁRDENAS NIÑO, DAVID VÁSQUEZ AWAD, PABLO ROBLES VERGARA, ISABEL JÁUREGUI DURÁN, FABIO SÁNCHEZ ESCOBAR, MIGUEL URINA TRIANA

La primera causa de mortalidad en mujeres en posmenopausia es debida a enfermedades cardiovasculares, y más específicamente a enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular. Por esta razón la Asociación Colombiana de Menopausia reúne un grupo de especialistas conocedores del tema para emitir una opinión en consenso acerca de los riesgos cardiovasculares asociados al uso de terapia de reemplazo hormonal (TH) con el propósito de puntualizar y permitir concienciar a los profesionales de la salud en reducir el impacto de la enfermedad cardiovascular, contando con una herramienta valiosa para el cuidado primario de la mujer. Médicos ginecólogos, especialistas en medicina interna, médicos familiares y médicos generales entre otros, a través de medidas de intervención temprana podrán evitar en lo posi-

ble eventos cardiovasculares de la población en menopausia expuesta a condiciones propias de la edad, sumado al estado de privación hormonal, que es considerado como un factor de riesgo importante por sí mismo.

Es necesario que el médico al tratar mujeres en menopausia haga estratificación del riesgo cardiovascular (riesgo global), basado en la clasificación de la Asociación Americana del Corazón, con el fin de establecer un plan de prevención individualizado.

Cuando llega la menopausia los factores de riesgo se incrementan, debido entre otros a la caída abrupta del nivel estrogénico sanguíneo, asociado al aumento del peso corporal (como resultado del acúmulo de grasa), un rápido cambio en el perfil lipídico hacia una forma

### Clasificación del riesgo cardiovascular - Asociación Americana del Corazón (AHA), 2007

| ESTADO DEL RIESGO | CRITERIOS  |
|-------------------|--|
| <b>Alto</b>       | Enfermedad coronaria establecida, enfermedad cerebro-vascular, enfermedad arterial periférica, aneurisma aórtico abdominal, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, riesgo global según aplicación tablas de Framingham si el resultado es >20%.  |
| <b>En Riesgo</b>  | Fumadora, dieta (s) deficiente (s), inactividad física, obesidad central (abdominal), antecedentes de historia familiar en línea directa de enfermedad cardiovascular (ECV) prematura (<65 años en mujeres y <55 años en hombres), hipertensión, dislipidemia, evidencia de ECV subclínica (ej. calcificación coronaria, síndrome metabólico), estrés sico-social o laboral, riesgo según tablas de Framingham entre 10 y 20%. |
| <b>Óptimo</b>     | Riesgo según Tablas de Framingham <10%, estilo de vida saludable y sin factores de riesgo.   |

\* Revisión de expertos promovida por la Asociación Colombiana de Menopausia.

aterogénica (disminución del HDL, aumento de triglicéridos) y agravado por el incremento en el sedentarismo.

Estudios observacionales han mostrado que existe protección cardiovascular por parte de las terapias con solo estrógenos y la conservación de un perfil lipídico más benéfico en mujeres en premenopausia.

## Estilos de vida

Datos obtenidos por la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF) en el 2005, revelan cifras alarmantes para la población mayor:

- Sedentarismo del 79.5%
- Hipertensión arterial (HTA) en 9.1%
- Diabetes mellitus en 4.7%
- Sobrepeso en 33% y
- Obesidad en 16%

En la menopausia es frecuente encontrar incremento del peso corporal y en la resistencia a la insulina, así como mayor prevalencia del síndrome metabólico, al igual que el consumo de dietas ricas en grasas saturadas y trans, lo cual eleva el riesgo cardiovascular.

## Evaluación

**Antecedentes.** El proceso del envejecimiento *per se* es considerado factor de riesgo cardiovascular, además se hace fundamental identificar el antecedente familiar de eventos cardiovasculares precoces (infarto del miocardio, accidente cerebrovascular), hipertensión arterial, dislipidemias, enfermedad arterial periférica, diabetes mellitus, sedentarismo y tabaquismo.

**Examen físico.** Debe siempre efectuarse la medición de la tensión arterial en posición sentada, el peso, la talla y el perímetro abdominal, donde una medida superior a 80 cm en mujeres representa ya un factor de riesgo cardiovascular. En nuestro medio el sobrepeso, definido como un índice de masa corporal (IMC) entre 25 y 29.9 kg/m<sup>2</sup> y la obesidad como un IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, tienen una prevalencia mundial en

mujeres mayores del 24% y 30% respectivamente. La obesidad abdominal tiende a ser más frecuente en mujeres que en hombres, en el grupo de edad en que se presenta la menopausia.

**Tabla de Framingham.** Para la cuantificación del riesgo cardiovascular, el parámetro más empleado en Colombia es la aplicación de la *Tabla de Framingham*. Existen otras herramientas como el *SCORE* Europeo (s), y el de *Reynolds*, este último un tanto complejo, pues requiere la cuantificación de la PCR ultrasensible.

La tabla de Framingham no deberá aplicarse a mujeres diabéticas o con infarto o con enfermedad aterotrombótica evidente, pues directamente están en Alto Riesgo.

La tabla de Framingham predice riesgo de morbimortalidad cardiovascular a diez años, en tanto el *SCORE* predice mortalidad a cinco años.

## Medicina de género

Se observa una tendencia mundial alrededor de crear nuevas disciplinas, como la llamada "*Cardiología de la Mujer*", la cual hace énfasis en las diferencias existentes entre los factores de riesgo y sus consecuencias tanto en los aspectos clínicos como paraclínicos como sucede en los eventos coronarios y cardiovasculares en general con relación a la mujer.

El hecho de encontrar varias enfermedades que son más frecuentes en mujeres que en hombres ha llevado a objetivar y diferenciar algunas patologías y conductas en este género.

## Metas para el manejo del riesgo cardiovascular

Existen diferencias de género en relación con factores de riesgo CV debido a diferencias genéticas y hormonales. Es así como el tratamiento de las patologías concomitantes es diferente, se hace necesario desarrollar más estudios que involucren mujeres respecto a la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos e intervencionistas para la enfermedad cardiovascular, con el fin de evitar extrapolar en mujeres, los resultados obtenidos en los hombres.

Para cada mujer y dada su condición particular cada factor de riesgo y una vez estratificado su riesgo global mediante el empleo de las tablas de Framingham para mujeres, deberá aplicarse la meta para cada uno de ellos.

Para el manejo de la HTA se deben alcanzar las siguientes metas:

- Cifras de tensión arterial inferiores a 140/90 mmHg.
- En diabéticas o nefrópatas la meta deberá ser menor de 130/80 mmHg.
- La hipertensión sistólica es un predictor mayor para daño de órgano blanco.

Las metas a lograr con relación a los valores de glicemia deben ser en lo posible:

- Mantener un nivel sanguíneo en ayunas inferior a 100 mg/dL.
- En mujeres diabéticas, concentraciones menores a 130 mg/dL y tener una hemoglobina glicosilada inferior a 7%.

Las metas para los lípidos séricos deberán ser:

- LDLc inferior a 160 mg/dL en mujeres clasificadas con “Riesgo óptimo”.
- LDLc inferior a 130 mg/dL en mujeres clasificadas “En Riesgo”.
- LDLc menor a 100 mg/dL para aquellas clasificadas en “Riesgo Alto”.
- LDLc menor a 70 mg/dL para mujeres post-infarto que cursen con diabetes o síndrome metabólico o que sean fumadoras.
- Colesterol HDL idealmente deberá ser mayor a 50 mg/dL y
- Niveles de triglicéridos por debajo de 150 mg/dL.

Según el estudio WHI, el colesterol HDL en niveles bajos para las mujeres es un factor de riesgo más determinante que tener un LDL en niveles altos.

La hipertrigliceridemia es un componente del síndrome metabólico, que aunado a la HTA demarca un riesgo para diabetes en mujeres y por consiguiente para ECV.

## Terapia hormonal

La publicación del estudio *HERS* en 1998, el primer ensayo clínico aleatorizado de TH combinada en prevención secundaria de eventos cardiovasculares, demostró que el beneficio sugerido por los estudios observacionales en la población de mayor riesgo (aquellas mujeres con enfermedad coronaria establecida), no se confirmaba, ya que la cantidad de eventos ocurridos fue la misma para el grupo de TH y el grupo placebo. Pero la tendencia temporal podía llegar a mostrar un posible beneficio a largo plazo, ello motivó la continuación de la cohorte original por casi tres años más en el llamado *HERS II*, pero este estudio puntualiza la no indicación de TH combinada (TEP) a largo plazo para prevención secundaria de enfermedad coronaria, pues el seguimiento global a casi siete años no mostró diferencias en cuanto al número de eventos en uno y otro grupo.

El *Women's Health Initiative* (WHI), un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, publicado en *JAMA* 2002, involucró 16.608 mujeres, comparando TH contra placebo en una población general de mujeres posmenopáusicas. Se trataba de determinar el efecto de la TH sobre la morbi-mortalidad cardiovascular (desenlace primario) y el efecto sobre la frecuencia de cáncer de mama (evento adverso primario). El estudio tenía además otros desenlaces secundarios como cáncer de colon, fracturas óseas, cáncer de endometrio, etc.

El WHI se centró en analizar riesgo CV y cáncer de mama, pero tuvo que ser suspendido precozmente cuando en el décimo análisis interino el riesgo de cáncer de mama superó la cifra preestablecida en el diseño como valor umbral para suspender el estudio.

El estudio observacional más grande publicado sobre prevención primaria es el *Estudio de Salud de las Enfermeras* en los Estados Unidos; participaron 70.000 mujeres posmenopáusicas. El riesgo relativo de padecer un evento coronario mayor sobre un periodo de seguimiento a veinte años fue de 0.54 para las usuarias de solo estrógenos. Los resultados en relación con la TH y el riesgo de infarto generaron controversia puesto que a diferencia de la enfermedad arteriosclerótica, las mujeres usando TH

en altas dosis o la estándar tenían un riesgo significativamente elevado de infarto, mientras que aquellas que ingerían bajas dosis de estrógenos estaban protegidas de padecerlo. Una publicación reciente del *Estudio de Salud de las Enfermeras* pone la cardioprotección de la TH en una perspectiva diferente, se analizan los casos en la incidencia de enfermedad cardiovascular en E.U.A. desde 1980 hasta 1994, se sugiere que una disminución del 31% en la incidencia de la enfermedad durante este período es resultado de una mejoría en los hábitos nutricionales, fumar menos, y en tercer lugar un incremento en el uso de hormonas en la posmenopausia.

Estudios observacionales sugirieron que la TH tenía mecanismos de cardio-protección basados entre otros aspectos en los efectos benéficos sobre el perfil lipídico (aumentar el colesterol HDL) y el crucial factor de estimular producción de óxido nítrico endotelial a través de los receptores estrogénicos (acción no genómica y genómica).

Varios estudios clínicos aleatorizados controlados han mostrado incremento de eventos cardiovasculares en poblaciones mayores de 65 años con TH combinada cuando se usaban dosis altas (estrógenos 0,625 mg/día), aunque ello no ocurría con la TH de solo estrógenos.

Cuando se revisa el estudio WHI y se subdivide por edades, en el grupo de 50-59 años en vez de observarse incremento, hay una disminución del riesgo CV en las mujeres que recibieron TH, aunque no es estadísticamente significativa. Estudios con el uso de terapia estrogénica y TH combinada en mujeres sanas todavía no se han efectuado.

La TH con sólo estrógenos (indicada en histerectomizadas) en varios estudios no ha mostrado incremento en aparición de eventos cardiovasculares en grupos de mujeres en menopausia de edad avanzada. En el WHI en el brazo que evaluó mujeres recibiendo estrógenos solos, mostró disminución del riesgo y fue estadísticamente significativo.

Todas las investigaciones han revelado un incremento en el riesgo para trombosis venosa, asociado al empleo de TH por vía oral.

Hasta la fecha la terapia con estrógenos transdérmicos y aquellas que emplean progestágenos derivados de no pregnanos no han mostrado aumento de eventos tromboticos.

La evidencia muestra que los resultados de eventos cardiovasculares en mujeres que utilizan TH, varían sustancialmente de acuerdo al tiempo de iniciación de la misma, si la TH se ha iniciado antes, durante la transición de la menopausia que en aquellas que la inician unos años después. Por ello su empleo se aconseja en mujeres con sintomatología climatérica durante la perimenopausia si no tienen daño vascular y por un tiempo inferior a cinco años, donde su impacto sobre el riesgo cardiovascular es mucho menor.

Está claro que las mujeres hipertensas o dislipidémicas bien controladas médicamente pueden recibir TH para el alivio de su sintomatología climatérica.

Con respecto a los fitoestrógenos y la tibolona, no hay aún evidencia publicada suficiente para recomendarlos como medicamentos útiles en la prevención primaria o secundaria de las enfermedades cardiovasculares.

Con la utilización de tibolona se debe tener especial cuidado por sus propiedades trombogénicas (estudios LIFT y Liberate), por ello no debe emplearse en pacientes con factores de riesgo tromboembólico.

Se debe tener en cuenta que las diferentes sociedades científicas para el estudio de la menopausia no indican el uso de TH en mujeres posmenopáusicas para prevención cardiovascular primaria o secundaria, además cuando la enfermedad cardiovascular ya está establecida, se considera una clara contraindicación.

Se debe aconsejar un tratamiento adecuado con relación a la prevención y control de las diversas patologías asociadas.

Este comunicado hace claridad sobre la necesidad de que todo médico deba aprovechar los momentos óptimos para intervención primaria, a lo largo de la vida reproductiva de la mujer:

- La adolescencia.
- El período preconcepcional.

- La gestación.
- La peri-menopausia.

El profesional de salud debe participar activamente, impartiendo educación y dando recomendaciones alrededor de la necesidad de practicar actos de vida saludable y cambios terapéuticos en su estilo de vida.

Toda mujer en riesgo debe ser controlada periódicamente y cerciorarse que se mantenga dentro de las metas preestablecidas.

El papel del médico que participa en el cuidado primario de las pacientes no debe ser solo el de remitirlas a otros especialistas, sino hasta donde sea posible, manejarlas integralmente y orientarlas con respecto a cambiar hábitos de vida y tratar las patologías asociadas.

La TH reduce los síntomas vasomotores y ayuda a mantener una buena calidad de vida, se asocia a otros efectos benéficos en la mujer, fundamentalmente en salud ósea, disminuyendo el riesgo de osteoporosis y el riesgo de fractura, así como acciones benéficas positivas en piel, vagina y cerebro. Tenemos pendiente revisar hacia el futuro los resultados de administrar TH en bajas dosis, en mujeres sanas menores de 60 años.

Recordar que es necesario establecer medidas de prevención primaria en salud tales como:

- Dejar de fumar.
- Hacer ejercicio físico diariamente y
- Mejorar la dieta en contenido de fibra, verduras y frutas.

Estas medidas son fundamentales para el manejo adecuado e integral de miles de mujeres antes y durante la menopausia.

Desde la perimenopausia, se deben involucrar acciones terapéuticas positivas y recomendar:

- Practicar ejercicio físico de intensidad moderada, motivándolas por ejemplo a cami-

nar en desplazamiento continuo durante 30 minutos como mínimo, preferiblemente todos los días, evitando emplear un ritmo que desencadene disnea. Una buena medida es recomendar ejercicio hasta sentir calor a nivel de las mejillas.

- Aconsejar reducir al máximo el consumo de grasas saturadas, evitar el empleo de margarinas sólidas (grasas trans), al igual que ponqués y bizcochos, así como nunca reutilizar el aceite para freír y usar preferentemente aceites con grasas *monosaturadas*, como el aceite de canola y de oliva, al igual que el consumo de pescados idealmente proveniente de aguas profundas.

- Los aceites de cadena media (como el omega-3) se han utilizado en prevención CV y tienen efecto sobre reducción de los triglicéridos y algunas propiedades antiarrítmicas. Se aconseja que el omega-3 sea proveniente de peces libres de mercurio.

- Los antioxidantes como la vitamina E y otros multivitamínicos no tienen utilidad en la prevención primaria de los eventos cardiovasculares.

- Se recomienda que todas las mujeres mayores de 65 años de edad y sin contraindicaciones, deban recibir diariamente ácido acetilsalicílico a dosis bajas (75 a 325 mg/día), pues se ha demostrado que reduce el riesgo de eventos cardiovasculares a través de disminuir el ACV isquémico y el infarto de miocardio en mujeres.

Mujeres menores de 65 años, si tienen factores de riesgo para ACV –accidente cerebrovascular– tales como obesidad, diabetes, sedentarismo, etc., se beneficiarán de recibir aspirina en bajas dosis, puesto que en mujeres es más prevalente el ACV.

- El manejo de la mujer en menopausia debe ser, siempre que sea posible, interdisciplinario, basado en la detección temprana de los factores de riesgo y la posibilidad de interactuar con otros especialistas en pro del manejo integral sobre la base de una intervención completa, para lograr el mejor resultado.

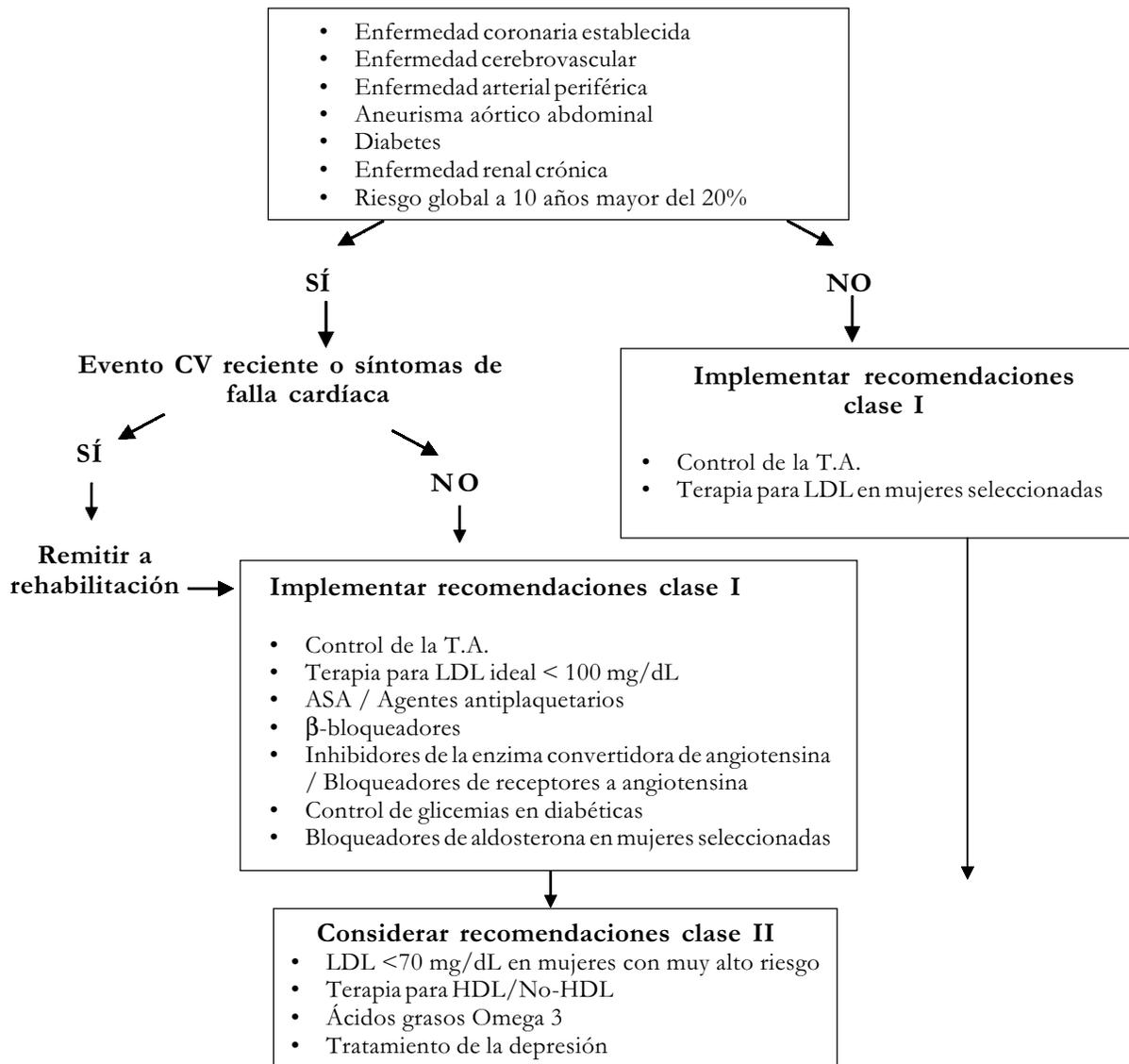
**Algoritmo para prevención de la enfermedad cardiovascular**  
**Evaluación del riesgo de la enfermedad cardiovascular**

- Historia médica personal o familiar
- Síntomas de enfermedad cardiovascular
- Examen físico: TA, estatura, peso, IMC, perímetro abdominal
- Laboratorios: Glicemia y perfil lipídico completo
- Evaluación de riesgo de Framingham si no hay ECV o diabetes

**Recomendaciones clase I de estilo de vida en mujeres con cualquier nivel de riesgo**

- Suspender el cigarrillo
- Patrón alimenticio benéfico para la salud cardíaca
- Estilo de vida saludable
- Actividad física regular
- Control del peso

**¿Está la mujer en riesgo alto para una enfermedad cardiovascular?**



Algoritmo modificado para prevención de enfermedad cardiovascular en mujeres, Guías ACC, 2007.

Declaración de intereses: revisión patrocinada por laboratorios Wyeth.

## Referencias

1. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447-452.
2. Stramba-Badiale M, Priori SG. Gender-specific prescription for cardiovascular diseases? *Eur Heart J* 2005; 26: 1571-1572.
3. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. *Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia*. ICBF, 2005.
4. Anderson GD. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *J Womens Health (Larchmt)* 2005; 14: 19-29.
5. Al-Azzawi F, Thompson J. and Stevenson J. Witch progestogen is more likely to increase the risk of fatal myocardial infarction: A combination of epidemiological and trial evidence. *Maturitas* 2006; 54: 154-163.
6. Mendelson M. and Lobo R. Cardiovascular health and the menopause – an approach for gynecologists: an overview. *Climacteric* 2006; 9(Suppl 1): 1-5.
7. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006; 15: 35-44.
8. Arias RD. Cardiovascular health and the menopause: the gynaecologist as the patient's interface. *Climacteric* 2006; 9(Suppl 1): 6-12.
9. Simon T. Why is cardiovascular health important in menopausal women? *Climacteric* 2006; 9(Suppl 1): 13-18.
10. 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 meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306-313.
11. Rosano GM, Vitale C. and Tulli A. Managing cardiovascular risk in menopausal women. *Climacteric* 2006; 9(Suppl 1): 19-27.
12. Shapiro S. Risk of cardiovascular disease in relation to the use of combined postmenopausal hormone therapy: detection bias and resolution of discrepant findings in two Women's Health Initiative studies. *Climacteric* 2006; 9: 416-420.
13. Kaya C, Dinçer Cengiz S, Cengiz B. and Akgün G. The long-term effects of low-dose 17 $\alpha$ -estradiol and dydrogesterone hormone replacement therapy on 24-h ambulatory blood pressure in hypertensive postmenopausal women: a 1-year randomized, prospective study. *Climacteric* 2006; 9: 437-445.
14. Hsia J, Langer R, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix S, Pettinger M, Heckbert S, Greep N, Crawford S, Eaton CH, Kostis JB, Caralis P, Prentice R, for the Women's Health Initiative Investigators. Conjugated Equine Estrogens and Coronary Heart Disease. The Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357-365.
15. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: lessons learned and unanswered questions. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1741-1753.
16. Gambacciani M, Naftolin F. et al. *Executive committee international Menopause Society. Update on Menopause Management*. The 7<sup>th</sup> IMS Workshop. IMS - Budapest, February 2007.
17. Rexrode Kathryn and Manson JoAnn. Are some types of hormone therapy safer than others? Lessons from the oestrogen and thromboembolism risk study. *Circulation* 2007; 115: 820-822.
18. Jaramillo-Gómez Nicolás y col. Factores de riesgo cardiovascular: mitos y realidades. Clínica Las Américas. 2<sup>a</sup> Edición: 2007 (Octubre); 17-569.
19. Lobo Rogeiro. Postmenopausal hormones and coronary artery disease: potential benefits and risks. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl 2): 21-26.
20. Pines Amos, Sturdee DW and Birkhäuser MH. Hormone therapy and cardiovascular disease in the early postmenopause: the WHI data revisited. *Climacteric* 2007; 10: 195-196.
21. Ettinger Bruce. Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2007; 57: 81-84.

22. Depypere HT, Tummers P, De Bacquer D, Do M. and Dhont M. Number of women needed in a prospective trial to prove potential cardiovascular benefit of hormone replacement therapy. *Climacteric* 2007; 10: 238-243.
23. Stevenson JC. HRT and the primary prevention of cardiovascular disease. *Maturitas* 2007; 57: 31-34.
24. Uribe LM. Estrógenos y enfermedad coronaria: Nuevas evidencias sobre cardioprotección. *Controv Ginecol y Obstet* 2007; 17(99): 3073-3075.
25. Lizcano F. y Onatra W. Factores endocrinos y paracrinos que regulan al adipocito y su relación con el riesgo cardiovascular, dislipidemia y obesidad. *Rev Col Menop* 2007; 13(3): 225-238.
26. Mosca L, Banka C, Benjamín E, et al. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *Circulation* 2007; 115: 1-21.
27. Blümel JE, Gómez-Tabares G, Vallejo S, Campodónico I. Impacto del climaterio y de la terapia hormonal en la salud de la mujer. *Rev Col Menop* 2007; 13(4): 343-354.
28. 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.
29. ESTHER Study. *Circulation* 2007; 115: 840-845.
30. Collins P, Rosano G, Gambacciani M, Stevenson J, Palacios S. et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. *Climacteric* 2007; 10: 508-526.
31. Expert Viewpoint. *The Beneficial Effect of Hormone Therapy on Mortality and Coronary Heart Disease in Younger versus Older Postmenopausal Women*. [www.medscape.com](http://www.medscape.com) - Medscape Ob/Gyn & Women's Health, Feb 2008.

## Tres años después del WHI. Datos del seguimiento del brazo de estrógenos más progestinas del Women's Health Initiative (WHI)

---

JOHN STEVENSSON\*

Los resultados de tres años de seguimiento observacional de las participantes en el brazo de estrógenos más progestinas del estudio Women's Health Initiative (WHI), acaban de ser publicados: la única diferencia significativa encontrada durante el seguimiento entre aquellas pacientes asignadas originalmente a TH y las asignadas a placebo fue una tasa estadísticamente mayor en "todos los cánceres" en grupo de TH, aunque esta tasa de incidencia no fue estadísticamente diferente de la tasa de incidencia vista durante el estudio.

No hubo diferencia significativa entre los grupos en términos de cáncer de mama, cáncer de endometrio e incidencia de cáncer colorrectal durante el seguimiento, a pesar del clamor de la noticia de prensa de un mayor riesgo de cáncer invasivo de mama en el grupo de TH.

Así pues, la única diferencia entre los grupos fue en la categoría de "otros cánceres".

### ¿Cuál es la razón para el aparente aumento de "otros cánceres"?

En el artículo se dice que, entre los otros cánceres, la mayoría fueron eventos de cánceres de pulmón, aunque una variedad de otros cánceres (no especificados) actualmente forman un grupo más grande.

Sin embargo no se establece si hubo un aumento significativo en estos eventos de cánceres de pulmón en el grupo de TH durante el

seguimiento, comparado con placebo durante el estudio. Ciertamente se notó durante el estudio que no hubo diferencias en cáncer de pulmón entre los grupos. La explicación posible por la diferencia significativa en todos los cánceres entre los grupos durante el seguimiento es que sea simplemente el azar. Es menos posible que la TH hubiera inducido el desarrollo de una gran variedad de cánceres. Es también poco posible que la TH haya prevenido el desarrollo de estos cánceres y que la suspensión del tratamiento hubiera permitido que ellos emergieran de nuevo. En términos de otros objetivos clínicos del estudio, los eventos cardiovasculares y las fracturas, no hubo diferencias significativas en la tasa de eventos entre los dos grupos durante el seguimiento. Se estableció que el "índice global", un puntaje de riesgo de salud no validado usado por los investigadores del WHI, permanece más alto en aquellas asignadas previamente a TH, y aun no hay diferencia significativa entre los grupos en este parámetro.

No se intentó analizar los hallazgos de acuerdo a la edad, a pesar de que según los hallazgos durante el estudio el efecto de la edad era de importancia. No hubo ningún intento de corregir los resultados mirando de nuevo los datos por las variables de confusión, las cuales podrían influir en los resultados. Y no se presentó información acerca de las intervenciones médicas de tratamiento que hayan sido introducidos en las mujeres en cualquiera de los grupos durante el seguimiento.

---

\* Enviado para su publicación en español, con comentarios del Presidente de la IMS, Amos Pines.

No hay duda que un análisis más detallado del seguimiento va a ser presentado en un tiempo, y probablemente un seguimiento más largo va a ser determinado.

Pero es desafortunado que de nuevo haya habido un intento de producir titulares negativos para la TH de los resultados preliminares del WHI agrandando los hallazgos, presentando estadísticas incompletas y hablando acerca de diferencias que no son estadísticamente significantes y por definición hacen que sean por el azar.

Esperamos que la interpretación de estos nuevos hallazgos no cause una alarma injustificada, que apareció de la publicación de los datos preliminares de estudio clínico del WHI en el 2002. La gran mayoría de las mujeres posmenopáusicas en el Reino Unido, quienes empiezan la TH, lo hacen dentro de los 10 años de su menopausia. A ellas se les puede asegurar que los beneficios de la TH son mayores que los riesgos, que los nuevos hallazgos del WHI no alteran.

## Referencias

1. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; 299: 1036-1045.
2. John C Stevenson, Margaret Rees 5 March 2008, Freundliche Grüße / Best Regards / Saludos.

## Comentario del Dr. Pimes

Este reanálisis del WHI tres años después de su suspensión muestra que:

- a. Se disipa el riesgo de ECV.
- b. El efecto benéfico en fracturas desaparece.
- c. Aumenta el riesgo de cáncer de mama.
- d. De nuevo se discute la metodología.

Health Risk alter cessation of postmenopausal hormone therapy. Heiss, *JAMA* 2008: difundido por la International Menopause Society (IMS).

Los investigadores del Women's Health Initiative, WHI, han producido otro artículo<sup>1</sup>, el

cual probablemente marca el inicio de otra serie de publicaciones en las cuales son reportadas las consecuencias de unos 2.4 años de seguimiento (después de la suspensión del estudio) en la cohorte de estrógenos más progestágenos (E+P).

Ellos concluyen que, al final del período de intervención, el índice global, una nueva herramienta formada y no validada en el WHI, fue aun más alta en mujeres que habían sido asignadas aleatoriamente a recibir E+P, comparadas con las de placebo.

Después de largos y dolorosos debates sobre los resultados del estudio WHI y de la percepción de que la edad es un determinante muy importante en la evaluación de los beneficios-riesgos, es realmente una lástima que una vez más la información actual sobre un período extendido de seguimiento, sea presentada de una manera insatisfactoria, dice el profesor Amos Pimes, el presidente de la International Menopause Society. Parece que se repiten los siguientes errores:

1. No hay mención de los resultados por grupos de edad y aun, para el grupo de 50-59 años, los datos registrados para la fase activa del brazo de E+P del WHI no mostraron un aumento significativo de eventos coronarios, ACVs o cáncer de mama en el período posmenopáusico temprano. Tampoco, aun una separación de los datos por años de seguimiento. Podría ser extremadamente importante saber si los resultados del primer año postsuspensión de la terapia son similares a los resultados de los años 2 o 3 de seguimiento.
2. Los resultados de cáncer de mama en los usuarios por primera vez de E+P no fueron presentados, mientras el riesgo de cáncer de mama durante la fase activa del WHI fue similar a la del grupo placebo en mujeres sin uso previo de E+P.
3. Hay poca relevancia en la presentación de los resultados combinados para la fase activa y la fase de seguimiento, puesto que no hay una real importancia científica. La combinación de dos períodos y el

agrupamiento de los objetivos (todos los cánceres, todos los eventos cardiovasculares) “ayudaron” a los autores a mostrar significancia en algunas de las variables. Sin embargo, las diferencias globales en las tasas anualizadas entre el brazo de E+P y el brazo de placebo estuvieron en el orden de 1.5 eventos cardiovasculares por 1.000 mujeres/año y 1.2 cánceres por 1.000 mujeres/año. De nuevo, no se mostraron datos para el grupo de edad más joven.

Parece que los investigadores del WHI olvidaron la agitación y la ansiedad causada en el 2002 cuando fueron publicados los resultados preliminares de la cohorte de E+P. Concluyó el Dr. Pimes: Al liberar los nuevos datos sin realizar todos los subanálisis importantes, las mujeres podrían tener otro episodio de ansiedad y molestia injustificada relacionada con la terapia hormonal.

## Referencias

1. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. *JAMA* 2008; 299: 1036.

- 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 ácido zoledrónico está asociado con menores tasas de nuevas fracturas y muertes por todas las causas

*For the HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. N Engl J Med 2007 Sep 26 [Epub ahead of print].*

LYLES KW, COLÓN EMERIC CS, MAGAZINER JS, ET AL.

#### Nivel de Evidencia: I

El tratamiento con ácido zoledrónico después de una fractura de cadera está asociado con la reducción de tasas de nuevas fracturas y muertes por todas las causas, de acuerdo al estudio internacional, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de pacientes con fracturas recientes: el estudio Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly (HORIZON) Recurrent Fracture. Los pacientes con recientes fracturas de cadera de bajo trauma (edad promedio de 74.5 años) se asignaron a recibir anualmente una infusión de ácido zoledrónico (5 mg) o placebo dentro de 90 días después de la cirugía de la fractura de cadera. Un total de 1.065 pacientes recibieron ácido zoledrónico y 1.062 recibieron placebo. Los pacientes fueron seguidos por un promedio de 1.9 años, y todos recibieron calcio y vitamina D. El objetivo primario fueron nuevas fracturas clínicas; los objetivos secundarios incluyeron cambios en la densidad mineral ósea (DMO) y muerte en el análisis de seguridad de la droga.

Hubo fracturas clínicas nuevas en el 8.6% del grupo de tratamiento comparado con el

13.9% del grupo placebo ( $p=0.001$ ). Las tasas de nuevas fracturas clínicas vertebrales fueron 1.7% en el grupo de ácido zoledrónico y 3.8% en el grupo placebo ( $p=0.02$ ); las tasas de nuevas fracturas clínicas no vertebrales fue de 7.6% y 10.7% respectivamente ( $p=0.03$ ). La DMO de la cadera total aumentó en el grupo de ácido zoledrónico en 2.6% a los 12 meses, 4.7% a los 24 meses y 5.5% a los 36 meses, y disminuyó en el grupo placebo en 1.7%, 2.1% y 0.7% respectivamente ( $p<0.001$  para todas las comparaciones).

Hubo un 28% de reducción en el riesgo de muerte por cualquier causa en el grupo de ácido zoledrónico, comparado con el grupo placebo; 9.6% del grupo de ácido zoledrónico murió y 13.3% del grupo placebo también murió. El ácido zoledrónico pareció seguro sin aumento de efectos renales adversos o fibrilación auricular. No hubo tampoco efectos adversos en la cicatrización de la fractura y no hubo osteonecrosis de la mandíbula.

**Comentarios.** Estos hallazgos apoyan la idea del uso anual de infusión endovenosa del ácido zoledrónico con una opción de tratamiento en

\* Traducido del inglés por Gustavo Gómez Tabares

adultos mayores con fracturas de cadera de bajo trauma. Los bisfosfonatos orales, los cuales deben ser considerados la terapia de primera línea para esta población, pueden ser pobremente absorbidos o mal tolerados en los adultos mayores, y la adherencia con regímenes de medicación diaria o semanal pueden comprometer el beneficio. El ácido zoledrónico (Reclast) está ahora aprobado en los EUA para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.

El estudio HORIZON fue apropiadamente ponderado para detectar una diferencia significativa en la recurrencia de fracturas y confirmó un alto riesgo de muerte en el primer año de los dos de seguimientos en esta población. La reducción de fracturas se vio en todos los sitios clínicamente importantes. Un T score de 1.5 o menos se notó aproximadamente en el 76% de los participantes al ingreso. No hubo análisis con relación a variables demográficas específicas o de base que podrían haber predicho beneficio con esta terapia. Hubiera sido interesante determinar si las pacientes en el más

bajo nivel de DMO podrían beneficiarse más del ácido zoledrónico que aquellas con DMO cerca del rango normal.

La prevención de frecuencia de fracturas y de muerte en los adultos mayores requiere de un esquema multifacético incluyendo educación, medidas metabólicas, y suplementación cuando esté indicado, prevención de caídas y antirresortivos u otros tratamientos farmacológicos. El tratamiento una vez al año es bien tolerado y esa reducción de fracturas y tasas de mortalidad podría estar incluida como parte de este enfoque multifacético en pacientes de alto riesgo.

Vanessa M. Barnabei, MD, PhD  
Professor of Obstetrics and Gynecology  
Medical College of Wisconsin  
Milwaukee, WI  
Member, NAMS Consumer Education  
Committee  
Credentialed NAMS Menopause Practitioner

## MENOPAUSIA AL DÍA

### El reporte de eventos adversos serios de las drogas está en aumento

*Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. Arch Intern Med 2007; 167: 1752-1759.*

MOORE TJ, COHEN MR, FURBERG CD.

### Nivel de Evidencia: III

Desde que la FDA inició el Adverse Event Reporting System en 1998, ha habido un marcado aumento en las muertes reportadas y los eventos adversos serios asociado con la terapia con drogas, de acuerdo a este análisis de eventos serios de la droga y errores de medicación reportados desde 1998 hasta el 2005. Durante ese tiempo, ha habido casi tres veces un aumento en los reportes de eventos adversos de drogas y errores de medicación remitidos a la agencia por médicos o a través de los fabricantes de drogas. Los reportes de eventos adversos se han

incrementado a una tasa que es el cuádruple del número de prescripciones de pacientes externos escritas durante este tiempo, establece el estudio. El estudio examinó los extractos de eventos adversos que la FDA publica cuaternalmente. Los objetivos del estudio fueron medir el cambio en los números de eventos adversos e identificar las drogas que están frecuentemente implicadas.

En el período de ocho años, los eventos adversos serios por drogas aumentaron de 34.966 en 1998 a 89.842 en 2005, un aumento de 2.6 veces.

Las muertes aumentaron 2.7 veces, de 5.519 en 1998 a 15.107 en el 2005. Las prescripciones a pacientes ambulatorios descritas durante este tiempo aumentaron de 2.1 billones a 3.8 billones. El aumento en el tiempo se explica por un crecimiento de la expedición de reportes por los manufactureros acerca de nuevos eventos adversos serios que no habían sido incluidos en la información de la droga. Los profesionales de la salud fueron la principal fuente de los reportes, incluyendo un 70% de todos los reportes serios. Entre los reportes de droga más frecuentes asociados con muerte estuvieron los medicamentos para el dolor y drogas que modificaban el sistema inmune.

**Comentarios.** Claramente todos nosotros los que pertenecemos al grupo del cuidado de la salud queremos ver la disminución de los efectos adversos de las drogas. Tales eventos vienen de una variedad de fuentes, incluyendo el abuso de drogas para el dolor, sobredosis, mal cálculo de las dosis, interacción entre las drogas, o simplemente efectos adversos sin explicación que pueden o no ser causados por las medicaciones del evento reportado. Solamente a través de cuidadosos escrutinios en marcha pueden emerger patrones que nos alerten de los efectos adversos que podrían no estar evidentes en los usuales registros de los estudios de nuevas drogas.

La FDA inició el sistema de reporte de efectos adversos en 1998. Hay requerimientos consistentes a los fabricantes. Los reportes voluntarios hechos por los profesionales de la salud (mejor conocidos como reportes Med-Wacht) son el 70% de todos los reportes de eventos serios. El estudio de Moore y colaboradores fue hecho por empleados del instituto de la Seguridad en las Prácticas Médicas, la cual es una sociedad sin ánimo de lucro, pero su sitio en

la Web no dice de forma clara cómo obtuvieron ellos sus fondos.

Los autores concluyen que desde 1998 hasta 2005, el número de reportes de eventos serios de drogas se ha aumentado en un 260% mientras que el número de muertes por eventos serios de las drogas se ha incrementado en 270%. Durante el mismo período, sin embargo, el número de prescripciones hechas se ha aumentado solo en el 41%.

La implicación es que el número de eventos ha aumentado dramáticamente más que el número de reportes de tales eventos. Los autores reconocen que existen datos insuficientes que confirmen o descarten tal posibilidad.

De interés especial para la NAMS en esta discusión es el papel que juegan los medios.

El reporte original de eventos adversos de la terapia hormonal fue solo acerca de tromboembolismo venoso, y el perfil permaneció estable entre 1998 y 2002. Entonces, los eventos adversos aumentaron de 28% en el 2003 a 321% en el 2004, presumiblemente porque el cáncer de mama fue incluido como un “evento adverso serio”.

El sistema de reporte de eventos adversos de la FDA es un paso grande en la dirección correcta. Sin embargo, aún tenemos un gran camino por recorrer para estandarizar la metodología de los reportes en orden de optimizar el proceso.

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

## La ooforectomía antes de la menopausia aumenta el riesgo de enfermedad cognitiva

*Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. Neurology 2007; 69: 1074-1083.*

ROCCA WA, BOWER JH, MARAGANORE DM, ET AL.

### Nivel de Evidencia: II-2

Las mujeres con ooforectomía unilateral o bilateral antes del inicio de la menopausia están expuestas a un riesgo aumentado para trastornos cognitivos o demencia, y ese riesgo aumenta cuando la cirugía ha sido en edad más joven, encontró este estudio poblacional de una cohorte de mujeres quienes fueron incluidas en el estudio Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging. La cohorte original incluyó mujeres que residían en Olmsted County, MN, quienes habían tenido una ooforectomía unilateral o bilateral durante un período de 38 años desde 1950 hasta 1987. Las mujeres se incluyeron en el actual estudio si ellas habían nacido antes de 1962 y tenían una ooforectomía antes del inicio de la menopausia. Cada mujer de la cohorte de ooforectomía fue apareada por edad a una mujer referente que no tenía ooforectomía. Al final se consideraron 676 mujeres con ooforectomía bilateral, 813 mujeres con ooforectomía unilateral y 1.472 mujeres referentes. Las mujeres fueron seguidas por entrevistas directas o *proxy* hasta la muerte o el final del estudio. El estudio examinó la asociación de la ooforectomía realizada antes del inicio de la menopausia con el riesgo de trastorno cognitivo subsecuente. Las mujeres fueron medidas a través de cuestionarios de demencia vía telefónica, y aquellas que murieron o estaban incapacitadas se midieron por entrevista de un informante *proxy*. Las entrevistas incluyeron preguntas sobre trastornos de la memoria, actividades de la vida diaria y diagnóstico de demencia o senilidad. Las cohortes se siguieron por un promedio de 25 a 29 años. Las mujeres que habían tenido ooforectomía unilateral o bilateral antes de la menopausia tenían un aumento de riesgo de trastorno cognitivo comparadas con las mujeres referentes (RR, 1.46, IC 05% 1.13-1.90). Cuando la ooforectomía bilateral fue considerada por separado, los hallazgos solo fueron

significantes si la cirugía fue realizada antes de los 49 años. Para la ooforectomía unilateral o bilateral la asociación fue dependiente de la edad y aumento en la edad más joven que se hizo la cirugía (test de tendencia,  $p < 0.0001$ ).

La asociación permanece a pesar de la indicación o histerectomía concomitante. El estudio sugiere un efecto de los estrógenos en el cerebro dependiente de la edad y que puede haber una ventana de edad crítica de neuroprotección. En apoyo de esto se tiene que el riesgo en las mujeres que fueron a ooforectomía bilateral antes de los 49 años pero que se les dio terapia estrogénica (TE) hasta el final de los 50 años no aumentó la asociación.

**Comentario.** Este bien diseñado estudio confirma las observaciones de Nappi y colaboradores<sup>1</sup> y agrega al grueso de la literatura que indica que la menopausia quirúrgica termina en una disminución acelerada de la función cognitiva y de la expresión más temprana de trastornos degenerativos como las enfermedades de Parkinson y Alzheimer. Sin respuesta está la pregunta de cuál es el mecanismo de esta asociación. Un efecto de la deficiencia de estrógenos sobre el cerebro está implicado por la observación de que esas mujeres que experimentan menopausia quirúrgica, quienes usan TH antes de los 49 años, no muestran un aumento de demencia. Observaciones similares se vieron por este mismo grupo con la enfermedad de Parkinson y otros desórdenes cognitivos. Debido a que esos efectos adversos en la función del cerebro no se han visto en mujeres más viejas —aquellas que experimentan menopausia quirúrgica después de los 49 años— los autores proponen una “ventana clínica” de la vulnerabilidad del cerebro a la deficiencia de estrógenos.

Pero es simplemente un efecto de la deficiencia de estrógenos o es un reflejo de la rapidez de la pérdida de estrógenos y una falla

múltiple del sistema neuronal estrógeno-dependiente dentro del cerebro a la adaptación de la brusca pérdida de estrógenos. Las mujeres después de los 49 años han experimentado tal vez una disminución significativa en los niveles de estrógenos, permitiendo al cerebro haber iniciado la adaptación al estado deficiente de estrógenos de la menopausia. Así, la pérdida abrupta de estrógenos después de los 49 años podría ser de menor magnitud. Las mujeres más jóvenes que van a menopausia quirúrgica están más propensas a experimentar síntomas menopáusicos más severos que aquellas que van a menopausia natural. La intensidad y la frecuencia de los fogajes pueden ser otro indicador de esta falta de adaptación a la menopausia. Si esto es cierto, esto puede tener importantes implicaciones clínicas. Podría sugerir que mujeres de cualquier edad quienes están experimen-

tando fogajes de moderados a severos, si estaban asociados a menopausia quirúrgica o natural, están en un mayor riesgo de enfermedad neurodegenerativa y esto podría ser una indicación para terapia hormonal.

Stanley J. Birge, MD  
Associate Professor of Medicine  
Division of Geriatrics and Nutritional Sciences  
Washington University School of Medicine  
St. Louis, MO

### Referencia

1. Nappi RE, Sinforiani E, Mauri M, Bono G, Polatti F, Nappi G. Memory functioning at menopause: impact of age in ovariectomized women. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47: 29-36.

## Microdosis de 17 $\beta$ estradiol transdérmico alivia efectivamente los fogajes

*Lowest effective transdermal 17 $\beta$ -estradiol dose for relief of hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2007; 110: 771-779.*

BACHMANN GA, SCHAEFERS M, UDDIN A, UTIAN WH.

### Nivel de Evidencia: I

Una microdosis de 17 $\beta$  estradiol alivia los fogajes en una proporción significativa en mujeres posmenopáusicas, encontró este estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo que comparó una dosis baja de 2.2 mg de 17 $\beta$  estradiol /0.69 mg de levonorgestrel, una combinación en parche transdérmico, con una microdosis de 1 mg de 17 $\beta$  estradiol en parche transdérmico, con un parche de placebo en mujeres sanas posmenopáusicas en 48 centros en los EE. UU. Un total de 425 mujeres postmenopáusicas de 40 o más años de edad (promedio 52.7 años) fueron incluidas, las cuales tenían al menos siete fogajes moderados o severos por día o al menos 50 por semana.

El estudio midió los cambios promedio de la línea de base en frecuencia y severidad de los calores con terapia hormonal (TH) comparada con el placebo a las 4 y 12 semanas de tratamiento, como también la proporción de respondedoras con al menos 75% y 90% de reducción en la frecuencia de fogajes moderados o severos.

Del total, 145 mujeres recibieron los parches de 17 $\beta$  estradiol/levonorgestrel, los cuales liberaban 0.023 mg/día y 0.0075 mg/día de la droga, respectivamente. Hubo 147 mujeres que recibieron el parche de estradiol solo, el cual liberaba 0.014 mg/día de la droga. El placebo se dio a 133 mujeres. El promedio de frecuencia de los fogajes semanalmente al inicio fue similar para los tres grupos como también los promedios de severidad diarios.

A la semana 12, el promedio de frecuencia de los calores fue significativamente reducido en el grupo de baja dosis (-51.80; p<0.001) y el grupo de microdosis (-38.46; p<0.001) comparado con el placebo.

La reducción en los puntajes de severidad para los fogajes fue igualmente significativa en los grupos de baja dosis y microdosis comparados con el placebo. Las reducciones en frecuencia de los fogajes fueron mayores con la combinación de dosis baja pero el 41% de las mujeres con la microdosis de 17 $\beta$  estradiol tenían un 75% de mayor reducción la frecuencia de los fogajes sobre la línea de base a las 12 semanas y 35% tenían un 90% de reducción en frecuencia.

En este grupo el promedio de reducción en fogajes moderados y severos fue de 70% después de cuatro semanas de tratamiento y 90% después de ocho semanas. El espacio de tiempo para el inicio fue similar en el grupo de baja dosis de 17 $\beta$  estradiol para tratar con la dosis efectiva más baja. Los hallazgos apoyan la noción de comenzar el tratamiento de los fogajes con microdosis y luego ajustarlas a la dosis hacia arriba si la mejoría de los síntomas no se logra después de ocho semanas.

**Comentarios.** En su artículo, Bachmann y colaboradores reportan una disminución significativa de los fogajes (al menos siete diarios o 50 semanales) con una microdosis de estradiol transdérmico (un parche liberando 0.014 mg/día) con eficacia máxima a las ocho semanas. Esta es la dosis más baja que muestra eficacia para los fogajes y sugiere que no hay un límite mínimo como anteriormente se creía. Esta dosis se sabe que también protege el hueso.

El tiempo requerido para alcanzar un efecto máximo son ocho semanas; sin embargo, para algunas mujeres esto puede ser inaceptablemente largo. Pero algunos pacientes responden más rápidamente, por lo tanto se puede ver una reducción más temprano.

Hallazgos más recientes acerca de la dosis estándar de TH han sido establecidos, pero el

uso de la dosis efectiva más baja de cualquier medicamento es una meta importante en la práctica clínica, presumiblemente porque las dosis más bajas están asociadas con más seguridad<sup>1</sup>. Las guías actuales en el mundo de manera unánime recomiendan el uso de la dosis efectiva más baja de TH.

Las dosis más bajas de TH, cuando son usadas con dosis adecuadas de progestágenos, tienen un excelente perfil de seguridad endometrial y algunos estudios menos dolor de mamas. Sorprendentemente, en este estudio la mastodinia no se diferencia entre los grupos. La microdosis se asoció con menos sangrado pero la más baja dosis se combinó con una progestina y solamente duró 12 semanas, haciendo difíciles las comparaciones. Algunos han sugerido que las dosis ultrabajas o microdosis de estrógenos pueden no requerir un progestágeno regular, que una dosis más baja de progestágeno puede ser segura porque se espera poco o nada de estimulación endometrial a tal dosis. La falta de consecuencias uterinas relacionadas con dosis ultrabajas de estrógenos sin oposición se demostró en un estudio de mujeres posmenopáusicas no histerectomizadas, entre 60 y 80 años de edad, que recibieron estrógenos transdérmicos sin oposición (814 µg/día). Comparadas con placebo, las mujeres que recibieron estrógenos tenían tasas similares de hiperplasia, proliferación endometrial, y sangrado vaginal en el curso de dos años de tratamiento<sup>2</sup>.

El efecto de dosis más bajas de estrógenos y de progestágenos sobre el riesgo de cáncer de mama en usuarias de TH no es claro y hay poca evidencia al momento que defina este importante punto clínico. La evidencia reciente sugiere que dosis ultrabajas de TH tienen un efecto neutro sobre la densidad mamográfica de la mama, la cual puede ser un predictor de cáncer

mamario y hace la lectura de la mamografía más difícil<sup>3</sup>.

Generalmente, la formulación de dosis bajas y ultrabajas se está incrementando; siendo la primera elección para iniciar el manejo de los síntomas relacionados con la menopausia, particularmente pasan de su etapa más sintomática, o como los autores puntualizan, quieren restablecer la terapia. Regímenes de ultradosis pueden ser especialmente atractivos para aliviar los síntomas menopáusicos como también la prevención de pérdida ósea. Estos factores y la mejor tolerancia comparada con dosis estándar dan una mejor relación riesgo-beneficio y sugieren un papel importante de la dosis más baja de regímenes de TH en el manejo de la menopausia.

Medical Director, Center for Menopause, Hormone Disorders, and Women's Health  
Wyeth-Ayerst Professor of Women's Health  
Columbia University  
New York, NY  
Member, NAMS Professional Education Committee  
Member, NAMS Board of Trustees

## Referencias

1. Ettinger B. Personal perspective on low-dosage estrogen therapy for postmenopausal women. *Menopause* 1999; 6: 273-276.
2. Johnson SR, Ettinger B, Macer JL, Ensrud KE, Quan J, Grady D. Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 779-787.
3. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, et al. Mamographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol* 2005; 6: 798-808.

## El uso de anticonceptivos orales no tiene impacto en la mortalidad por cáncer de mama

*Oral contraceptives and the risk of death from breast cancer. Obstet Gynecol 2007; 110: 793-800.*

WINGO PA, AUSTIN H, MARCHBANKS PA, ET AL.

### Nivel de Evidencia: II-2

El uso previo de anticonceptivos orales (AO) no tiene efectos benéficos ni dañinos en la supervivencia de mujeres con cáncer de mama. Datos tomados de entrevistas del estudio Cancer and Steroid Hormone Study (CASH) se relacionan con los datos del programa de registro de cáncer Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) para examinar la tasa de supervivencia de 15 años de mujeres quienes usaron AO y habían sido diagnosticadas con cáncer de mama entre diciembre de 1980 y diciembre 31 de 1982. El CASH fue un estudio grande, poblacional, de casos y controles diseñados para estudiar la relación entre AOs y el riesgo de cáncer de mama, ovario y endometrio. Un total de 4.292 mujeres entre 20 y 54 años de edad al diagnóstico se consideraron en este análisis, en las cuales se examinó la relación entre supervivencia y varias medidas de uso de AOs, incluyendo siempre usuaria, duración, tiempo desde el primer y el último uso, edad al inicio del uso y formulaciones específicas. El estudio pensó determinar si el uso previo de AO influencia la sobrevida de las mujeres que han sido diagnosticadas con cáncer de mama.

Los datos de las mujeres se aparearon con datos de SEER. El seguimiento fue disponible a través de diciembre 31 de 1997. Hubo 1.473 mujeres que murieron por cáncer de mama durante este período de seguimiento. El uso previo de AOs no se asoció con un efecto adverso en la mortalidad, ni la duración del uso, ni la edad al primer uso se relacionó con el riesgo de muerte por cáncer de mama. Comparado con mujeres quienes nunca habían usado AOs, el riesgo de muerte por cáncer de mama fue menos que 1 para todas las categorías de duración y edad al primer uso. Para el tiempo desde el primer uso y último uso, no hubo tendencia de disminución ni aumento del riesgo. No hubo riesgo de muerte por cáncer de

mama asociado con el uso constante de diferentes potencias de AOs.

**Comentario.** Además de la contracepción efectiva cuando se necesita, el uso de AOs ofrece importantes beneficios a la salud diferente a la anticoncepción en mujeres delgadas, que no fuman en edad reproductiva tardía o mujeres perimenopáusicas. Esto incluye prevención y tratamiento de sangrado uterino irregular, supresión de los síntomas vasomotores y prevención de los cánceres endometrial y ovárico y las fracturas osteoporóticas posmenopáusicas<sup>1</sup>.

Sin embargo, la evidencia de que el cáncer de mama es hormonalmente mediado, causa preocupación de que los AOs podrían aumentar el riesgo de esta muy común patología. La edad reproductiva mayor y las mujeres perimenopáusicas en particular son reacias al uso de AOs por esta razón. Afortunadamente, recientes reportes de alta calidad del Reino Unido, EE. UU. y Canadá indican que ni las actuales ni las pasadas usuarias de AOs están asociadas con un aumento del riesgo de ser diagnosticadas con cáncer in situ o invasivo de mama<sup>2-4</sup>. Aunque las mujeres con historia familiar de cáncer de mama están claramente expuestas a un aumento del riesgo de ser diagnosticadas con esta enfermedad, el uso de AOs no parece que aumente posteriormente este riesgo<sup>5</sup>.

Este importante y bien realizado reporte por Wingo y colaboradores nos da respaldo adicional de que el uso de AOs ni aumenta el riesgo de ser diagnosticado con cáncer de mama ni morir de éste.

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

## Referencias

1. Kaunitz AM. Noncontraceptive health benefits of oral contraceptives. *Rev Endocr Metab Disord* 2002; 3: 277-283.
2. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007; 335: 651.
3. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 2025-2032.
4. Gill JK, Press MF, Patel AV, Bernstein L. Oral contraceptive use and risk of breast carcinoma in situ (United States). *Cancer Causes Control* 2006; 17: 1155-1162.
5. Ilvera SA, Miller AB, Rohan TE. Oral contraceptive use and risk of breast cancer among women with a family history of breast cancer: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 1059-1063.

## MENOPAUSIA AL DÍA

### El uso de suplementos de vitamina E puede reducir el riesgo de tromboembolismo venoso

*Effects of random allocation to vitamin E supplementation on the occurrence of venous thromboembolism: report from the Women's Health Study. Circulation* 2007; 116: 1497-1503.

GLYNN RJ, RIDKER PM, GOLDHABER SZ, ZEE RYL, BURING JE.

### Nivel de Evidencia: I

La suplementación con vitamina E puede reducir el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en las mujeres, especialmente en aquellas con factores de riesgo aumentados para esta condición, de acuerdo a los hallazgos del Women's Health Study (WHS). El WHS-VET fue un objetivo secundario evaluado prospectivamente, el cual ya había encontrado un 7% de reducción de riesgo de un evento cardiovascular mayor, tal como infarto del miocardio o ACV asociado con vitamina E. Un total de 39.876 mujeres de 45 años o más se randomizaron a recibir 600 UI de una fuente natural de vitamina E o placebo en días alternos.

Se realizó genotipo para factor V de Leiden, la mutación G20210A, y el polimorfismo 677C>MTHFR en 26.779 mujeres. Los objetivos fueron la ocurrencia de TEV documentado (trombosis venosa profunda TVP o embolismo pulmonar) y un TEV no provocado (que ocurre en ausencia de malignidad conocida, trauma o cirugía dentro de tres meses antes del evento).

Durante diez años de seguimiento, la TEV ocurrió en 213 mujeres asignadas a vitamina E, comparadas con 269 mujeres que tomaron placebo un 21% de reducción de riesgo (RR 0.79; IC 95% 0.66-0.94; p=0.010). También, 3.097 mujeres tenían un riesgo particularmente alto para TEV debido a la historia de TEV o a la presencia del factor V de Leiden o mutaciones de protrombina.

La vitamina E se asoció con 49% de reducción de riesgo en estas mujeres (RR, 0.53; IC 95%, 0.33-0.77; p=0.002); el riesgo a diez años de TEV en estas mujeres fue 4.1% en el grupo placebo y 2.1 en el grupo de vitamina E. En TT homocigotos para polimorfismo MTHFR, la vitamina E se asoció con 48% de reducción en el riesgo de TEV (p=0.061).

La vitamina E puede ser usada para prevención de recurrencia de TEV, especialmente en mujeres con historia de esta condición, factor de Leiden o mutación de protrombina. Aparte del riesgo de enfermedad cardíaca o ACV, la vitamina E puede ser un único beneficio del riesgo de TEV.

**Comentario.** Este artículo contiene datos importantes del papel potencial de la suplementación con vitamina E para prevenir el TEV, en particular en mujeres a riesgo, y al mismo tiempo añade al confuso cuerpo de evidencias acerca de la historia del suplemento de antioxidantes.

Los RRs para prevención de TEV fueron 0.79 y 0.73 respectivamente, con valores significantes de p de 0.010 y 0.016. También hubo una reducción en el embolismo pulmonar con un RR de 0.72 y un valor de p de 0.26.

Cuando los investigadores rompen el grupo basado en factores de riesgo para TEV (en particular aquellos con predisposición genética con factor V de Leiden y mutaciones de protrombina, o polimorfismo MTHFR), el RR mejora; sin embargo, los valores de p fueron menos significantes. Igual e interesante, SINGLED OUT, fue la reducción de TEV en mujeres posmenopáusicas usando TH (RR, 0.76).

Los investigadores notaron que esto debe ser visto en “el contexto de otra evidencia randomizada de riesgos y beneficios de la vitamina”. Datos de varios años atrás en el estudio HDL-Arteriosclerosis Treatment Study mues-

tran claramente los efectos benéficos negativos cuando la vitamina E se añadió a las estatinas en pacientes con arteriosclerosis.

¿Pueden todas las mujeres tomar suplementos de vitamina E para prevenir la TEV? En este momento la respuesta debe ser “no”. ¿Podría considerarse suplementación a aquellas a alto riesgo? Tal vez sí, para aquellas con condición de predisposición genética.

Estudios posteriores se necesitan para evaluar aquellas pacientes con otras condiciones de predisposición (p. ej. las que toman hormonas o fibratos).

En últimas, se debe hacer el análisis de riesgos-beneficios, con el conocimiento de que aún no entendemos todos los temas relacionados con la suplementación de vitaminas antioxidantes.

James A. Underberg, MD, MS, FACPM,  
FACP  
Clinical Assistant Professor  
Department of Medicine  
New York University Medical School  
New York, NY  
Credentialed NAMS Menopause Practitioner

## Las radiografías panorámicas dentales pueden ser herramientas útiles para el diagnóstico temprano de osteoporosis

*Mandibular radiomorphometric measurements as indicators of possible osteoporosis in postmenopausal women. Maturitas 2007; 58: 226-235.*

VLASIADIS KZ, SKOUTERIS CA, VELEGRAKIS GA, ET AL.

### Nivel de Evidencia: III

Radiografías panorámicas realizadas en evaluaciones dentales pueden ser útiles para diagnóstico temprano de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Este estudio probó la utilidad en diferentes grupos de edad de mujeres de indicadores anatómicos mandibulares en radiografías panorámicas para determinar la presencia de osteoporosis. Estos incluyeron el número de dientes perdidos, el grosor de la cortical mandibular en la región del mentón (MCW), el índice panorámico mandibular, el grado de resorción de la cresta alveolar y la clasificación de la corteza mandibular inferior.

El estudio midió la eficacia diagnóstica de la radiografía dental comparando los indicadores anatómicos mandibulares con la densidad mineral ósea (DMO) de la columna en un grupo de mujeres posmenopáusicas con osteopenia u osteoporosis. También se determinó la frecuencia de pérdida de dientes en estas mujeres.

Un total de 133 mujeres posmenopáusicas, entre 38 y 80 años (promedio, 57 años), se estudiaron con medidas radiomorfométricas y número de pérdida de dientes comparada con DMO, una medida tradicional usada para determinar osteoporosis.

La DMO fue catalogada de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud en normal, osteopenia u osteoporosis. En promedio las mujeres tenían siete años de menopausia.

El estudio encontró que cuando el T score de la columna lumbar estaba disminuido, la edad de la menopausia estaba aumentada y la MCW estaba disminuida al punto de significancia estadística ( $p < 0.05$ ). Una disminución de 1 mm en MCW aumenta la posibilidad de osteopenia u osteoporosis en 43% teniendo en cuenta el

efecto de los años desde la menopausia. Más aún, la edad, años de menopausia, valor de MCW y el número de dientes perdidos tienen un efecto estadísticamente significativo en la incidencia de erosión cortical de moderada o severa. Una disminución de 1 mm de MCW aumenta la posibilidad de corteza erosionada moderada o severamente del 96%. Los exámenes radiográficos dentales pueden usarse como un efectivo instrumento para detectar temprano osteoporosis por los odontólogos, lo cual puede jugar un papel significativo en el tamizaje y alerta a los pacientes para que busquen realizarse medición de DMO.

**Comentario.** Una creciente población de mujeres anda buscando la sonrisa y salud de Hollywood, vibrantes estilos de vida después de los 40 han aumentado la posibilidad de mujeres interactuando con el odontólogo.

Adicionalmente, el sistema oral ha sido considerado como una calle de doble vía, donde la salud oral es el espejo de la salud sistémica y viceversa. Por lo tanto, el odontólogo está convenientemente posicionado en participar en el pretamizaje para problemas sistémicos de salud tal como la osteoporosis.

El estudio de Vlasiadis y colaboradores examina los indicadores anatómicos radiográficos para sugerir la presencia de osteoporosis. La idea de usar estos marcadores de radiografías dentales para tamizar para pérdida ósea sistémica, no es nuevo<sup>1,2</sup>. La pérdida ósea por osteoporosis ha sido relacionada con la pérdida ósea alveolar y es considerada por la Academia Americana de Periodontología como un factor de riesgo de enfermedad periodontal<sup>3</sup>; sin embargo, los indicadores radiográficos deben ser usados con cautela cuando se intente una comparación uno a uno entre la pérdida ósea oral y la sistémica. Por ejemplo, la pérdida de dientes

puede ser el resultado de otras causas que van desde las caries dentales al trauma como también la condición del hueso de soporte. Como resultado, algunos estudios (como este) han mostrado que la pérdida de dientes se relaciona con osteoporosis, mientras otros no han mostrado relación<sup>4,5</sup>.

Más aún, las bacterias orales han sido ampliamente reconocidas como agentes etiológicos primarios de la enfermedad periodontal, la cual puede afectar la cresta alveolar del hueso.

Las mujeres posmenopáusicas con infección están más predispuestas a tener pérdida ósea oral<sup>6-8</sup>, lo cual añade otra variable: el efecto de la infección periodontal en el hueso alveolar. Este nuevo estudio encuentra que el espesor radiográfico mandibulocortical está disminuido al punto de significancia estadística de osteoporosis cuando el T score está disminuido. El grosor mandibulocortical puede ser alterado si la placa cortical se traumatiza durante una extracción dental. Por lo tanto, la asunción de que la pérdida de grosor es debida enteramente a osteoporosis es inapropiada. Finalmente, las radiografías tienen errores (p. ej. 125% de magnificación) y requieren 30% a 50% de desmineralización para ser visibles. Por esto, ellas no han sido mostradas como confiables<sup>9</sup>.

Hay una oportunidad para los investigadores para examinar la conexión entre disminución de la DMO y el riesgo de pérdida ósea alveolar. Nuevas modalidades imagenológicas tal como el Rayo Cónico de TAC y la radiografía de sustracción podrían llegar a ser herramientas útiles en el pretamizaje y salvar algunas limitaciones inherentes a las radiografías dentales. El uso de registros dentales para indicar la potencial necesidad de una consulta médica e imágenes posteriores es un bum para el diagnóstico y el cuidado. Este estudio puntualiza que los odontólogos y los médicos pueden trabajar juntos para referir las mujeres que potencialmente necesitan el servicio de ambos, especialmente aquellas pacientes peri y posmenopáusicas.

Leena Palomo, DDS, MSD  
Director of Pre-Doctoral Periodontics  
Department of Periodontology  
Case School of Dental Medicine  
Cleveland, OH

## Referencias

1. Taguchi A, Sanada M, Krall E, et al. Relationship between dental panoramic radiographic findings and biochemical markers of bone turnover. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1689-1694.
2. Otogoto J, Ota N. Correlation between periodontal disease and osteoporosis using panoramic radiographic parameters for diagnosed osteoporosis in dental clinic. *Clin Calcium* 2003; 13: 582-586.
3. Reddy MS. Osteoporosis and periodontitis: discussion, conclusions, and recommendations. *Ann Periodontol* 2001; 6: 214-217.
4. Famili P, Cauley J, Suzuki JB, Weyant R. Longitudinal study of periodontal disease and edentulism with rates of bone loss in older women. *J Periodontol* 2005; 76: 11-15.
5. Jeffcoat MK, Lewis CE, Reddy MS, Wang CY, Redford M. Post-menopausal bone loss and its relationship to oral bone loss. *Periodontol 2000* 2000; 23: 94-102.
6. Tezal M, Scannapieco FA, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Genco RJ. Supragingival plaque may modify the effects of subgingival bacteria on attachment loss. *J Periodontol* 2006; 77: 808-813.
7. Brennan RM, Genco RJ, Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J. Clinical attachment loss, systemic bone density, and subgingival calculus in postmenopausal women. *J Periodontol* 2007; 78: 2104-2111.
8. Brennan RM, Genco RJ, Wilding GE, Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J. Bacterial species in subgingival plaque and oral bone loss in postmenopausal women. *J Periodontol* 2007; 78: 1051-1061.
9. Hildebolt CF, Vannier MW, Shrouf MK, et al. Periodontal disease morbidity quantification. II Validation of alveolar bone loss measurements and vertical defect diagnosis from digital bite-wing images. *J Periodontol* 1990; 61: 623-632.

## El tamizaje de la densidad ósea en mujeres más jóvenes aumentó la prevención de osteoporosis

*DXA, health beliefs, and osteoporosis prevention behaviors. J Aging Health 2007; 19: 742-756.*

SEDLAK CA, DOHENY MO, ESTOK PJ, ZELLER RA, WINCHELL J.

### Nivel de Evidencia: I

El conocimiento obtenido al recibir el tamizaje de densidad mineral ósea (DMO) aumenta la adopción de mecanismos de prevención en mujeres más jóvenes, incluyendo el ejercicio, la ingesta de suplementos de calcio y el uso preventivo de medicamentos como los bisfosfonatos o terapia hormonal, TH. Este estudio longitudinal incluyó 203 mujeres sanas entre 50 y 65 años de edad (promedio 56.6 años), y fue diseñado para examinar la relación entre el conocimiento personal ganado del tamizaje con la DMO y el comportamiento preventivo de la osteoporosis. Las mujeres fueron asignadas aleatoriamente a grupos de tratamiento o control: 101 mujeres tuvieron absorciometría de energía dual de rayos-x (DEXA), y 102 controles no. Las participantes completaron una batería de cuestionarios al entrar al estudio y a los 6 y 12 meses: las mujeres en el grupo de tratamiento recibieron un DEXA dentro de las dos semanas de completado el primer cuestionario. Una carta explicando los resultados, junto con el reporte radiológico fue enviada a estas mujeres; un panfleto educativo acerca de osteoporosis también se envió a las participantes.

Los dos grupos tenían un aumento similar en el conocimiento acerca de osteoporosis. La información ganada con la DEXA estuvo relacionada con un aumento en la susceptibilidad percibida por las mujeres acerca de esta condición, se percibió una disminución acerca de las barreras de tomar suplementos de calcio, y un aumento del uso de medicamentos para prevenir la pérdida ósea. Todas las participantes aumentaron grandemente la ingesta de calcio, pero el grupo de tratamiento consumió mucho más calcio que el grupo control. Las mujeres en ambos grupos reportaron similar, pero inadecuada, cantidad de

ejercicio, con un promedio de 74 minutos por semana.

De las mujeres en el grupo DEXA, 41 (41%) fueron osteopénicas y 17 (17%) fueron osteoporóticas. Las mujeres que fueron diagnosticadas con pérdida de hueso aumentaron su ingesta de calcio significativamente más que las que no tenían pérdida ósea. No hubo efecto del diagnóstico en el ejercicio. Actualmente, muchos proveedores recomiendan que las mujeres que reciben su primer DMO basal de tamizaje a los 65 años, ya han perdido hueso de manera significativa y esto ocurre en una gran proporción de mujeres.

**Comentario.** La medición de la DMO se puede combinar con los factores de riesgo clínicos para determinar el riesgo absoluto de fractura y asistir a los médicos en la selección de pacientes para terapia de osteoporosis. Sin embargo, en el ambiente actual de aumento de decisiones compartidas, la información clínica tiene también un importante papel para nuestros pacientes en el que pueden alterar las creencias de los pacientes acerca de sus susceptibilidades a una enfermedad, tal como la osteoporosis y sus consecuencias y mejora sus comportamientos de salud, tales como la ingesta de calcio o medicaciones para la osteoporosis para prevenir futuras pérdidas de hueso o aun fracturas. La información clínica puede ayudar a reducir barreras a los propios cuidadores de salud. Sin embargo, no todos los comportamientos pueden ser ajustados, como muestra en este artículo la falta de cambios en el ejercicio.

Revisiones respectivas actuales de base de datos han mostrado que solamente una minoría de mujeres de más de 65 años tiene al menos una determinación de DEXA, con porcentajes que van desde 15% al 22%.

Este estudio de Sedlak y colaboradores realiza el valor de la información de DMO en términos de no solo el diagnóstico de osteoporosis sino de la influencia en los comportamientos de los pacientes. Como nos movemos en la ERS de un nuevo paradigma de riesgo absoluto de fractura, de la Organización Mundial de la Salud que se basa solo los factores clínicos, no nos

olvidemos del papel crucial de la información de la DMO.

Stuart L. Silverman, MD FACP FACR  
Attending Physician Cedars-Sinai Medical Center  
Clinical Professor of Medicine and Rheumatology  
David Geffen School of Medicine, UCLA  
Medical Director, OMC Clinical Research Center  
Beverly Hills, CA

### Artículos escogidos por el editor en el número noviembre-diciembre del órgano oficial de NAMS: *Menopause*

- \* Mueck AO, Genazzani AR, Samsioe G, Vukovic- Wysocki I, Seeger H. Low-dose continuous combinations of hormone therapy and biochemical surrogate markers for vascular tone and inflammation: transdermal versus oral application. *Menopause* 2007; 14: 978-984.

Se trata del uso de bajas dosis de estradiol transdérmico y terapia oral usando estradiol y acetato de noretisterona con un efecto favorable sobre los marcadores bioquímicos cardiovasculares.

- \* Shifren JL, Desindes S, McIlwain M, Doros G, Mazer NA. A randomized, open-label, crossover study comparing the effects of oral versus transdermal estrogen therapy on serum androgens, thyroid hormones, and adrenal hormones in naturally menopausal women. *Menopause* 2007; 14: 985-994.

Este estudio compara los efectos de estrógenos conjugados orales (0.625 g/día) frente a estradiol transdérmico (0.05 mg/día) sobre las concentraciones de testosterona total y libre, tiroxina, y cortisol y sus globulinas sexuales transportadoras: globulina transportadora de tiroxina y globulina transportadora de cortisol en mujeres con menopausia natural.

- \* Bender CM, Sereika SM, Brufsky AM, Ryan CM, et al. Memory impairments with adjuvant anastrozole versus tamoxifen in women with early-stage breast cancer. *Menopause* 2007; 14: 995-998.

Se comparó la función cognitiva en 31 mujeres con un estado temprano de cáncer de mama quienes recibieron tamoxifén con las que recibieron anastrozole en un estudio seccionado cruzado. Los resultados mostraron que las mujeres que recibieron anastrozole tenían más lento aprendizaje verbal y visual y memoria que las mujeres que recibieron tamoxifeno.

- \* Spetz AC, Palmefors L, Skobe RS, et al. Testosterone correlated to symptoms of partial androgen deficiency in aging men (PADAM) in an elderly Swedish population. *Menopause* 2007; 14: 999-1005.

Una investigación seccionada y cruzada de 370 hombres suecos, de 55 a 75 años de edad, preocupados por los síntomas de deficiencia parcial de andrógenos correlacionados con las concentraciones sanguíneas de testosterona y testosterona libre.

- \* Palacios S, Pornel B, Bergeron C, Chantre P, et al. Endometrial safety assessment of a specific and standardized soy extract according to international guidelines. *Menopause* 2007; 14: 1006-1011.

Se demostró la seguridad endometrial de un extracto de isoflavona específica y estandarizada (Phytosoya) en 305 mujeres posmenopáusicas tratadas por 12 meses.

## El test del DNA del papilomavirus humano es más sensible que el PAP test en la detección del cáncer de cérvix

*For the Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. N Engl J Med 2007; 357: 1579-1588.*

MAYRAND M-H, DUARTE-FRANCO E, RODRIGUES I, ET AL.

### Nivel de Evidencia: I

La determinación del DNA del oncogene humano del papilomavirus (HPV) muestra más sensibilidad para detectar la neoplasia cervical intraepitelial que la del PAP test, de acuerdo a este estudio randomizado controlado de los dos métodos y realizado en 30 clínicas de Montreal y St. John's en Canadá, como parte del Canadian Cervical Cancer Screening Trial.

Un total de 10.154 mujeres, entre 30 y 69 años de edad, fueron asignadas aleatoriamente a ambos métodos de examen (debido a consideraciones estéticas). El método usado primero fue el index test, permitiendo a los investigadores analizar cada index test como si hubiera sido hecho solo. Las mujeres con un PAP test anormal (definido como células escamosas atípicas, células glandulares atípicas, o peor) o test de HPV positivo (definido como 1 pg de DNA/ml de HPV de alto riesgo) fueron a colposcopia y biopsia. Una muestra al azar de mujeres con un index test negativo fueron invitadas a realizarse una colposcopia. El estudio fue diseñado para comparar los HPV y PAP test como un test de base para tamizar los cánceres cervicales y sus precursores de alto riesgo.

Más del 90% de las participantes con un test positivo (723 de 795) y 7.1% con test negativos (665 de 9.359) fueron a colposcopia. Se realizaron curetaje endocervical y biopsias en todas las que tenían colposcopia. Cuando se usa una definición conservadora, la sensibilidad de HPV para detectar la neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o 3 fue más alta significativamente (94.6%; IC 95% 84.2-100) que para el PAP test (55.4%; IC 95%, 33.6-77.2;  $p=0.01$ ).

La especificidad para el test de HPV (94.1%, IC 95% 93.4-94.8) fue ligeramente menor que

la del PAP test (96.8%; IC 95%, 96.3-97.3;  $p<0.001$ ), usando una definición conservadora. Cuando se usó una definición liberal del caso, hubo cuatro casos de alto grado de neoplasia cervical intraepitelial en mujeres que fueron a colposcopia en quienes ambos test de tamizaje eran negativos.

**Comentario.** La infección con HPV ha sido identificada como la causa de cáncer cervical en más del 99% de los casos y es la razón por la cual se busca el HPV como tamizaje para cáncer cervical<sup>1</sup>.

Este estudio de Mayrand y colaboradores nos da una más fuerte evidencia a la que ya hay en la literatura que establece la superior sensibilidad de la medición de HPV sobre el tradicional PAP test<sup>2</sup>. Afortunadamente, esta sensibilidad aumentada sucede con solamente, cuando más, una mínima disminución de 2.7% en especificidad, lo que le da una ventaja en los propósitos de tamizaje.

Esta disminución en la especificidad es resaltada por Runowicz en el editorial que acompaña este artículo<sup>3</sup>.

Al momento, el test de HPV es más costoso que el Pap test, pero con el uso más extenso los costos van a bajar. Debido al aumento de sensibilidad, un HPV negativo puede requerir un seguimiento menos frecuente, lo cual podría ayudar a la diferencia de los costos. Un estudio posterior, sin embargo, se requerirá para determinar el tiempo de protección dado por un HPV negativo.

Este estudio canadiense es el primer estudio norteamericano para evaluar el test de HPV como un test único y los hallazgos parecen apoyar su gran valor.

La presente guía del American College of Obstetricians and Gynecologists y la American Cancer Society consideran el test de HPV una ayuda al PAP test. Las guías actualizadas deberían reversar estos papeles, haciendo del tamizaje de HPV el test primario. Cuando el PAP test se agregó al HPV test la sensibilidad aumentó del 94.6% al 100%, pero se necesitan estudios a largo plazo para comparar una estrategia de test de HPV solo, con PAP reservado para resultados positivos del test HPV (versus una combinación de ambos test).

No olvidemos que la meta final es reducir la tasa de muertes por cáncer cervical y estos estudios actuales no tienen seguimientos a largo plazo para determinar este punto. Sin embargo, lo que ahora parece claro, como sugieren los autores, es que “una desviación de los test celulares a los test virales” esta aquí para quedarse.

Risa Kagan, MD  
Clinical Professor  
Department of Obstetrics, Gynecology,  
and Reproductive Sciences  
University of California, San Francisco  
East Bay Physicians Medical Group  
Berkeley, CA  
Member, NAMS Board of Trustees  
Credentialed NAMS Menopause Practitioner

## Referencias

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19.
2. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 119: 1095-1101.
3. Runowicz, CD. Molecular screening for cervical cancer-time to give up pap tests? *N Engl J Med* 2007; 357: 1650-1653.

## MENOPAUSIA AL DÍA

### La terapia hormonal mejora significativamente la función sexual en mujeres posmenopáusicas

*Comparison of the effects of hormone therapy regimens, oral and vaginal estradiol, estradiol + drospirenone and tibolone, on sexual function in healthy postmenopausal women. J Sex Med 2007.*  
CAYAN F, DILEK U, PATA O, DILEK S.

#### Nivel de Evidencia: II-2

La terapia hormonal (TH) mejora significativamente la función sexual después de seis meses de tratamiento en mujeres posmenopáusicas sanas, de acuerdo a este estudio prospectivo randomizado de casos y controles desde Turquía.

Las participantes evaluaron su función sexual antes y después del tratamiento por medio de un cuestionario de nueve puntos de deseo sexual, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor.

Hubo 169 participantes (edad promedio, 52 años). Ninguna había recibido antes TH o con-

traceptivos, y todas eran sanas y sexualmente activas. Un total de 11 mujeres recibieron TH durante el estudio, y 58, quienes sirvieron de control, no recibieron tratamiento. Hubo 23 mujeres con menopausia inducida quirúrgicamente quienes recibieron 17β estradiol oral. De los casos con menopausia natural, 22 recibieron 17β estradiol oral más drospirenona, 42 recibieron tibolona oral, y 24 recibieron 17β estradiol vaginal.

El estudio buscó comparar los efectos de las diferentes terapias después de seis meses de tratamiento sobre la función sexual en mujeres posmenopáusicas sanas.

El puntaje total de la función sexual aumentó en el grupo de TH de  $19.81 \pm 7.15$  a  $22.9 \pm 6.44$  y disminuyó en el grupo control de  $21.6 \pm 8.69$  a  $17.6 \pm 5.7$  ( $p < 0.001$ ). Un aumento estadísticamente significativo se vio para deseo sexual, excitación, lubricación, orgasmo-satisfacción y la mejoría del dolor en el grupo de TH. Las mujeres que recibieron  $17\beta$  estradiol oral tenían la mejoría mayor en excitación ( $1.81 \pm 0.51$ ,  $p < 0.001$ ). La mayor mejoría en lubricación se vio con  $17\beta$  estradiol oral y vaginal ( $4.95 \pm 0.72$ ,  $3.75 \pm 1.72$ ), respectivamente;  $p < 0.001$ ). La mayor mejoría en el orgasmo se vio en el grupo de tibolona ( $4.19 \pm 1.57$ ;  $p < 0.001$ ) y la mayor mejoría en dolor se vio en los grupos de  $17\beta$  estradiol oral y vaginal ( $4.34 \pm 0.74$ ,  $3.25 \pm 0.65$ ), respectivamente;  $p < 0.001$ ). El estradiol más la drospirona no dio mejoría más significativa que el estradiol solo.

**Comentario.** Este artículo de Cayan y coautores estudia el tema de la función sexual y el efecto de varias estrategias hormonales para mejorar el deseo sexual, la excitación, la lubricación, el orgasmo, la satisfacción y el dolor en sus pacientes.

No es sorprendente para los que tratamos con este tema cada día, que se haya encontrado una diferencia estadísticamente significativa entre las usuarias de hormonas y las no usuarias. Un promedio del "score sexual total" aumentó en aproximadamente el 16% del grupo de hormonas. Ellos también encontraron diferencias estadísticamente significativas en los autorreportados dominios por régimen, sugiriendo que los andrógenos, estrógenos y progestágenos pueden afectar ciertos dominios de la función sexual de maneras diferentes. Los 19 puntos del cuestionario se administraron por un solo autor, lo que aparentemente reduce la posibilidad de variabilidad interclasificador.

Aunque se aplauden los esfuerzos para entender las diferencias en la función sexual entre las usuarias y las no usuarias de hormonas con respecto a las diferentes preparaciones, y conscientes de la importancia de este aspecto de la calidad de vida de nuestras pacientes posmeno-

páusicas, es innegable, nosotros debemos tener en mente algunas debilidades en esta investigación. Existen diferencias estadísticas, pero lo que es más significativo es la determinación de si esas diferencias son clínicamente importantes. En algunos dominios, los puntajes antes y después de la terapia no varían gran cosa.

Este artículo no informa cómo se hizo la randomización diferente a la de la persona que da los cuestionarios. Es difícil determinar si los sesgos de locación y/o comprobación estuvieron en juego porque no hay comentarios acerca de protección contra estas potenciales debilidades. Es muy importante cuando se mira un estudio que intenta cuantificar respuestas subjetivas. Aparentemente la randomización pesa más en un grupo que en los otros dos, pero no hubo comentarios en el análisis acerca de cómo esto afecta los resultados.

El defecto más grande (autoadmitido) de este estudio fue el uso de un instrumento no validado para medir la respuesta. La sexualidad, como todos sabemos, es compleja; la satisfacción es subjetiva. Otros grupos se están aferrando de cómo crear un instrumento que tenga contenido, construcción y criterios válidos para determinar varios aspectos de la función sexual. Esto fue el tema del ganador del premio en el congreso anual de NAMS 2007 en Dallas.

Mi palpito clínico es que diferentes preparaciones hacen la diferencia. El artículo de Cayan podría ser visto como una hipótesis y ojalá otros autores vengan a trabajar en esta área con mayor vigor.

Robert A. Wild, MD, PhD, MPH  
Professor of Reproductive Endocrinology  
Adjunct Professor of Biostatistics and  
Epidemiology  
Adjunct Professor of Medicine (Cardiology)  
Oklahoma University Health Sciences Center  
Oklahoma City, OK  
Chair, NAMS Professional Education  
Committee  
Credentialed NAMS Menopause Practitioner

## Terapia hormonal combinada por tres o más años aumenta significativamente el riesgo de cáncer lobular y cáncer ductal de mama

*Relationship between menopausal hormone therapy and risk of ductal, lobular, and ductal-lobular breast carcinomas. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17: 43-50.*

LI CI, MALONE KE, PORTER PL, ET AL.

### Nivel de Evidencia: II-2

Terapia combinada de estrógenos y progesterona (TEP) usada durante la transición menopáusica por tan poco, en tres años aumenta sustancialmente el riesgo de carcinoma lobular mamario invasivo (ILC) y carcinoma ductal-lobular mamario invasivo (IDLC), encontró este estudio poblacional de casos y controles, de mujeres entre 55 y 74 años de Seattle. El estudio también encontró que la TEP no está asociada con un aumento significativo en carcinoma ductal invasivo (DIC).

Las mujeres diagnosticadas con ILC (n 324), IDL (n 196) o IDC (n 524) entre enero 1 del 2000 y marzo 31 del 2004, se enlistaron en el estudio como casos y se localizaron por medio del Cancer Surveillance System. Las mujeres de igual edad y sin cáncer de mama se reclutaron como controles (n 469). El estudio se diseñó específicamente para evaluar la relación entre TEP e ILC, incluyendo un número relativamente grande de casos ILC y IDLC y una revisión centralizada de patología de todos los especímenes de tejido mamario de casos disponibles (83%). De esta manera, los investigadores fueron capaces de estudiar cómo el tiempo y la duración del uso de TEP están relacionados con el riesgo de ILC e IDLC, como también examinar el riesgo de IDLC en relación con el uso de TH de acuerdo a la proporción del tumor que era lobular.

Se usó regresión logística para comparar ILC, IDLC y casos de IDC controles. Las usuarias actuales de TEP tenían 2.7 más veces (IC 95%, 1.7-4.2) aumento de riesgo de IC y 3.3 más veces (IC 95% 2.0-5.7) riesgo de IDCL.

La elevación en el riesgo sucede entre usuarias actuales de TEP durante tres años o más y

no se incrementa con el aumento de duración de su uso.

Comparadas con las no usuarias, las usuarias de TEP tienen 4.8 veces (IC 95%, 2.1-11.1) de aumento del riesgo de tumores IDCL que fueron  $\geq 50\%$  lobulares, pero solamente un aumento no significativo del riesgo de 1.9 (IC 95% 0.9-4.1) de tumores IDLC que fueron  $< 50\%$  lobulares. El riesgo estimado de IDC entre las usuarias corrientes de TEP por 10 años o más no alcanza significancia estadística (RR, 1.6; IC 95% 1.0-2.5). Ni la edad a la menopausia ni el índice de masa corporal IMC modificaron la relación entre TH y riesgo de cáncer de mama.

**Comentario.** Li y colaboradores agregan a los reportes previos de este grupo de epidemiólogos de Seattle enfocándose en la elección entre la TH posmenopáusica y subtipo histológico de cáncer de mama. Las conclusiones principales son un aumento de riesgo de tumores del tipo lobular o con componente lobular, y un aumento en el RR que apareció con tres o más años de uso.

Los autores usan repetidamente la palabra “etiología” para relacionar la TEP con sus hallazgos de un aumento de riesgo de tumores con características lobulares. Sin embargo, al mismo tiempo, ellos formulan la hipótesis de que han visto crecimiento, por estimulación hormonal, de pequeños tumores. Hay una gran diferencia entre TH “como causante” de cáncer de mama y TH asociada con diagnóstico más temprano.

En la introducción, los autores dicen que los resultados del Women’s Health Initiative (WHI) claramente muestran que el uso corriente de TEP aumenta el riesgo de cáncer de mama”. Sin embargo, ellos no anotan el último reporte del

brazo cancelado de TEP en el cual los investigadores del WHI tuvieron que ajustar múltiples factores reconocidos de influir en el riesgo de cáncer de mama y encontraron que el RR de 1.20 no fue estadísticamente significativo (IC 95% , 0.94-1.52)<sup>1</sup>. Hay dos hallazgos importantes y misteriosos en el último reporte del WHI: (1) el grupo placebo falló en demostrar un aumento relacionado con la edad de cáncer de mama durante la duración del estudio, y (2) el grupo de tratamiento y el de placebo difieren acerca de los factores de riesgo de cáncer de mama, forzando a los investigadores a realizar múltiples ajustes porque la randomización de grandes números no evitó este problema de confusión.

Una mayor fortaleza del estudio de Liu y colaboradores es el extremo esfuerzo realizado para verificar los subtipos histológicos. Sin embargo, no hubo un 100% de acuerdo entre los hepatólogos que examinaron 869 casos (no se pudo obtener tejido en 175 casos).

Este estudio comparte problemas comunes a todos los estudios casos y controles, incluyendo la inhabilidad de recolectar información de todos los casos y controles elegibles y una preocupación de volver a tener sesgos que influyan en los resultados (puesto que casos dan información más confiable que los controles).

Tan impresionante como parecen los números, hay indicaciones de que el poder del estudio fue limitado. De los factores de riesgo conocidos para cáncer de mama, solamente la historia familiar de primer grado de cáncer de mama tuvo un impacto en el riesgo; otros factores conocidos, tales como la edad de la menopausia y el IMC, no tienen efecto en el análisis: una porción considerable del análisis y la discusión es destinada a los análisis de subgrupos. Sin embargo, los amplios ICs de los análisis indican la falta de precisión. Esto está particularmente agravado cuando los autores enfatizan un aumento de riesgo, un aumento de la proporción de tejido lobular en el tejido de los tumores y convenientemente evitan repetir los amplios ICs. Aquí hay: tumores con 50% o menos de tejido lobular; RR 1.9 (IC 95%, 0.9-4.1); tumores con 50% o más de

tejido lobular: RR 4.8 (IC 95% 2.1-11.1); y tumores con características IDLC: RR 7.4 (IC 95%, 1.7-34.8). Es una conclusión lógica que los resultados reflejan proporciones aumentadas de tejido sensible a las hormonas, pero los ICs no permiten la confianza expresada por los autores cuando ellos llaman a esto una “diferencia impresionante”.

Los autores puntualizan que sus datos indicaron un impacto sobre ILC independiente del tamaño y el estado del tumor, interpretando esto como que el uso de TEP “está relacionado en la etiología de los tumores lobulares” (allí está la palabra de nuevo). Este es otro subgrupo de análisis, y otra vez, los ICs son estrechos; desafortunadamente, los autores no dan los números de casos y controles en los subgrupos.

Los autores comparan los hallazgos de riesgos reducidos de IDC con la terapia de solo estrógenos (TE) a los hallazgos similares en el WHI. Yo creo fuertemente que debemos resistir a comparar los dos brazos de tratamiento del WHI y sacar conclusiones clínicas porque los participantes en los dos brazos difieren considerablemente, especialmente en términos de riesgo de cáncer de mama y uso previo de hormonas. Una posible explicación de las diferencias en el actual reporte comparando IDC e ILC es que el ILC es característicamente receptor estrogénico positivo (RE+) y más sensible a la hormona. Si la TH menopáusica está afectando tumores preexistentes, uno esperaría que los ILC hormonalmente sensibles se detecten más temprano.

Aquí está la pregunta fundamental no contestada: esos datos epidemiológicos indican (como otros reportes en la literatura) un aumento etiológico en el riesgo de cáncer de mama o ellos reflejan un impacto en la TH menopáusica sobre los tumores preexistentes, un impacto que es mayor con la TEP? Al momento la pregunta permanece sin respuesta, pero hay observaciones a favor de la detección más temprana de tumores preexistentes:

1. Un aumento de riesgo en tumores ILC más sensibles hormonalmente.

2. Un aumento del riesgo en usuarias actuales: solamente las que usan TEP por más de tres años. Porque solamente controles, 15 casos ductales y 28 casos con tejido lobular usaron TEP, los resultados favorecen la interpretación de que el aumento se encontró muy rápido. Recordemos que detectar el crecimiento de cáncer de mama por mamografía toma, en promedio siete años y diez años por examen clínico. Los estudios epidemiológicos encuentran un aumento del riesgo en pocos años de exposición.
3. Las mejores tasas de supervivencia en mujeres cuyos tumores son detectados durante el uso corriente de TH implican menos avance y agresividad de la enfermedad.
4. Un aumento en los tumores RE+ se ve más pronto con TEP, y se observa un riesgo mayor con uso diario continuo de TEP.

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

## Referencia

1. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55: 103-115.

**Comentario.** La evidencia de estudios controlados randomizados y estudios observacionales ha mostrado que mujeres que toman TEP (la variedad más común estudiada son los estrógenos conjugados más acetato de medroxi-progesterona en dosis más altas que las que se usan ahora) para los síntomas relacionados con la menopausia son más propensas a ser diagnosticadas con cáncer de mama. La relación es mayor para TEP que para TE sola. El porqué puede haber diferencias por preparación, dosis, frecuencia de uso, o posiblemente ruta de admi-

nistración, continúa siendo intrigante. La inferencia del WHI es limitada porque solamente una preparación de TEP fue usada.

Liu y colaboradores revisaron la base de datos de Surveillance, Epidemiology and End Results para reportar los factores de riesgo para mujeres más jóvenes (55-74 años) quienes habían desarrollado cánceres de mama. Sus primeros reportes<sup>1</sup> se encontraron en mujeres más viejas (65-79 años). Un más amplio espacio de edades y más información en como la TEP fue administrada mejoró el segundo reporte. Llamadas digitales aleatorias ayudaron a determinar el uso de TH en casos y controles. Aquellas sin teléfonos fijos no se incluyeron. En el reporte previo se usaron cuestionarios enviados por correo. Se hizo adjudicación central del tipo histológico, lo cual es importante porque en el WHI, por ejemplo, la adjudicación central al final clarificó que la TEP no aumenta el riesgo cardiovascular.

Cada diseño de un estudio tiene fallas y fortalezas. La metodología de casos y controles es especialmente apropiada para estudiar enfermedades o eventos raros, para examinar condiciones que se desarrollan en largo periodo de tiempo y para desarrollar hipótesis primarias. De todos los diseños, el de casos y controles tiene el mayor número de sesgos o posibles errores, ellos dependen completamente de la alta calidad de los registros existentes.

Esta investigación no tiene el lujo de verificar la prescripción exacta de los registros farmacéuticos. En contraste, el Million Women Study (MWS) fue una cohorte grande con más de 1.000 casos de ILC. En el MWS, la asociación de TH con cánceres ductales, lobulares y tubulares más invasivos fue generalmente mayor para TEP que para TE, y se atenuó con el aumento del IMC. El diseño de la cohorte, de casos y controles, al contrario, es superior para estudiar la causa, el curso de la enfermedad y el seguimiento a un grupo de sujetos en el tiempo. La causa generalmente no se puede probar porque el estudio es observacional; el investigador no interviene en un diseño randomizado. El WHI no pudo responder la pregunta de si el riesgo de TEP era diferente por tipo histológico. Tenía muy pocos cánceres lobulares.

De interés en el trabajo de Liu y colaboradores fue la asociación de ambos TEP, cíclico (<25 día/mes) y continuo, con más frecuencia ILC y DLC en los tres años de uso.

El problema del sesgo de supervisión tal vez curativo en reportes anteriores en la relación de estrógenos e IDC se vio menos en esta investigación. El uso actual de TE se asoció con menos frecuencia de IDC (el carcinoma más común) pero no con ILC o IDLC (mucho menos común). Sabemos poco acerca de la diferencia de razas porque el 90% de las mujeres eran caucásicas. No hubo casos suficientes para determinar los efectos del IMC. Hubo un pequeño número de controles en ambos regímenes de TEP, y el tamaño de la muestra fue muy pequeño para medir el tiempo desde el último uso en las usuarias anteriores. Los casos de ILC son más a menudo multifocales; pueden ser difusos, bilaterales, difíciles de diagnosticar y menos sensibles a la mamografía.

A través de los estudios, cualquier formulación es examinada; aparentemente el riesgo de cáncer de mama desaparece con la suspensión de la terapia. Los efectos de la TH en el pronóstico de cáncer de mama permanecen poco claros.

Mientras los estudios observacionales sugieren que el pronóstico es mejor en usuarias de TH, el WHI no. El WHI tuvo pocos cánceres

para evaluar la mortalidad específica para cáncer de mama. Se necesita investigación continua dirigida a identificar la relación entre los tipos de TH, cáncer, densidad mamaria y riesgo de cáncer de mama por tipo histológico. La idea es identificar las mujeres que pueden estar a mayor riesgo de exposición a TH. Muchos factores de confusión hacen de esta una tarea difícil (p. ej. obesidad, uso de alcohol, densidad mamaria, tipo histológico y sesgo de las muestras). Claramente el concepto de una clase de droga es inadecuado.

Robert A. Wild, MD, PhD, MPH  
Professor of Reproductive Endocrinology  
Adjunct Professor of Biostatistics and Epidemiology  
Adjunct Professor of Medicine (Cardiology)  
Oklahoma University Health Sciences Center  
Oklahoma City, OK  
Chair, NAMS Professional Education Committee  
Credentialed NAMS Menopause Practitioner

## Referencia

1. Li CL, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003; 289: 3254-3263.

## Un modelo simple estima el riesgo de cáncer de mama tan bien como el modelo de Gail

*For the Women's Health Initiative Investigators. Predicting risk of breast cancer in postmenopausal women by hormone receptor status. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 1695-1705.*

CHLEBOWSKI RT, ANDERSON GL, LANE DS, ET AL.

### Nivel de Evidencia: I

Un modelo más simple que el comúnmente usado modelo de Gail (Breast Cancer Risk Assessment Tool) es igualmente efectivo en estimar el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas, fue lo encontrado por los investigadores del Women's Health Initiative (WHI). El estudio midió la eficacia del modelo Gail y otros cuatro modelos que usan factores de riesgo adicionales o menos factores para identificar las mujeres en riesgo de cáncer de mama por estado del receptor. El riesgo estimado fue medido usando los modelos para mujeres que participaron en el estudio observacional del WHI y ensayos clínicos (n 147 916; edad promedio, 63 años; rango, 50-79 años). La incidencia en cinco años de cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos, RE+, y negativos, RE-, fue determinada usando la estadística de característica del operador receptor (ROC) y el área bajo la curva (AUC). El fin fue encontrar un método de identificar mujeres que podrían beneficiarse de estrategias de reducción de riesgo para cáncer de mama RE+ tales como la terapia bloqueadora de estrógenos.

El modelo Gail se probó en la cohorte de mujeres de ensayo clínico y tres modelos de regresión logística se ensayaron en la cohorte observacional y probados en las cohortes de ensayos clínicos. Un total de 3.263 cánceres de mama invasivos se encontraron en los cinco años de reclutamiento en la cohorte total de 147.916 mujeres. Las curvas de ROC para predecir cáncer invasivo de mama con el modelo de GAIL para 64.568 mujeres produjeron un AUC de 0.58 (IC 95%, 0.56-0.60). Este subestimado riesgo fue del 20%, principalmente entre mujeres a bajo riesgo. El modelo de Gail fue mejor en la predicción del riesgo para cánceres RE+ (AU,0.60; IC

95% 0.58-0.62) que para RE- (AUC, 0.50; IC 95% 0.45-0.54), el cual fue equivalente al azar. Enfocándose solo en los tumores RE+, un modelo que usó solo tres de las variables del modelo de Gail, edad, cáncer de mama en familiares de primer grado, y biopsia previa de cáncer de mama, fue casi tan efectivo para la predicción de cánceres de mama invasivos RE+ (AUC, 0.58; IC 95%, 0.56-0.60).

**Comentario.** ¿Qué información podemos tener de este estudio? Primero, los datos indican que a la más comúnmente usada herramienta para medir factores de riesgo, el modelo de Gail, le faltó la habilidad de predecir quiénes van a desarrollar cánceres de mama RE-. Segundo, el método simplificado de análisis de tres factores de riesgo en este estudio predijo los cánceres como también el modelo más complicado de Gail.

Con bases prácticas, esto es posible pero dudoso. La razón para usar el modelo de riesgo es la capacidad de recomendar un agente para prevenir el cáncer de mama, como el tamoxifeno o el raloxifeno. Aun con el modelo de Gail se necesita tratar un promedio de 50 pacientes (es decir, número necesario de tratar NNT) para prevenir un cáncer de mama.

La mayoría de las mujeres no escogen el antiestrógeno con esas cifras. Solamente cuando el NNT se reduce suficientemente las mujeres escogerían aceptar la terapia preventiva.

En mi opinión, lo que se necesita urgentemente es un método de predicción de riesgo más potente, no uno que sea más fácil de usar. Con tal modelo, los médicos serían capaces de identificar mujeres en alto riesgo de cáncer de mama y tratarlas con esos antiestrógenos.

Varios grupos han tratado de desarrollar modelos más potentes de predicción de riesgo y

han sugerido que variables tales como la densidad mamaria, los niveles de hormonas plasmáticas, la naturaleza histológica de las lesiones benignas y el índice de masa corporal podrían ser incluidas.

¿Qué podemos llevar a casa los clínicos con los datos presentados en este estudio? Va a ser atractivo el uso de unos medios más simples de predecir el riesgo. Pero el uso de tamoxifeno y raloxifeno para la prevención de cáncer de mama

va a estar asociado a la prohibitiva alta NNT para la mayoría de los pacientes, y la relación riesgo-beneficio no va a mejorar por el uso de un modelo más simple.

Richard J. Santen, MD  
Professor of Medicine  
University of Virginia Health Science Center  
Charlottesville, VA

## Se desarrolló algoritmo para predecir riesgo de fractura de cadera usando factores de riesgo clínicos

*Factors associated with 5-year risk of hip fracture in postmenopausal women. JAMA 2007; 298: 2389-2398.*

ROBBINS J, ARAGAKI AK, KOOPERBERG C, ET AL.

### Nivel de Evidencia: I

Un algoritmo basado en 11 factores de riesgo clínicos puede usarse para predecir el riesgo de fractura de cadera a cinco años en mujeres posmenopáusicas. El algoritmo predictivo fue desarrollado usando datos clínicos comúnmente disponibles de una cohorte de 93.676 mujeres (entre 50-79 años) quienes participaron en la porción observacional del Women's Health Initiative (WHI). Las mujeres que entonces participaron en los estudios de la terapia hormonal y la modificación dietaria de calcio más vitamina del WHI (68.132 mujeres) se usaron para validar la exactitud de los modelos predictivos. Las mujeres en el estudio observacional fueron seguidas por 7.6 años, y las mujeres en los estudios clínicos se siguieron por ocho años. A un subgrupo de de 10.750 mujeres se le practicó absorciometría dual de rayos X (DEXA) para medir la densidad mineral ósea (DMO) y se siguieron por cinco años ó hasta una fractura de cadera. El objetivo principal fue la predicción del riesgo de fractura de cadera, medida en el área bajo la curva de las características del operador receptor o ROC.

La fractura fue determinada por medio de los cuestionarios de actualización médica y conformada por la revisión de los registros médicos.

Hubo 12 variables predictivas de riesgo a cinco años de fractura de cadera: edad, salud autorreportada, estatura, cambios en estatura desde los 18 años, cambios en el peso desde los 35 años, historia de fracturas después de los 55 años, raza o etnicidad, actividad física, fumar, historia de fracturas en familia después de los 40 años, diabetes tratada con medicación y uso de corticosteroides. Las curvas de ROC mostraron que el algoritmo tenía un área debajo de la curva de 80% para mujeres examinadas en los estudios clínicos. Una curva de ROC compa-

rando DEXA con el algoritmo de la capacidad predictiva encontró un área bajo la curva del 79% de DEXA y 71% para el algoritmo para mujeres en los estudios clínicos.

**Comentario.** Este reporte es parecido a otras expediciones epidemiológicas que examinan los factores de riesgo para fractura de cadera. Ya hemos tenido una gama de estudios similares que miden varias variables predicativas de base y luego buscan su asociación con fracturas.

Sabemos que hay cinco a diez predictores mayores que se turnan regularmente. La tarea ha sido incorporar la información en nuestra práctica para trasladar los datos epidemiológicos a la recomendación y toma de decisión con nuestros pacientes.

Afortunadamente el autor de este reporte ha ido más allá de los análisis estadísticos usuales; ellos han tomado sus hallazgos y desarrollado una herramienta basada en la Web de riesgo de fractura a cinco años. Si Ud. solo tiene unos pocos minutos para digerir el duro trabajo de esos científicos, vaya a [hipcalculator.fhrc.org](http://hipcalculator.fhrc.org) y juegue con el calculador del riesgo de fractura.

Aquí esta lo que Ud. hallará:

1. La edad es un factor muy importante: la fractura de cadera triplica el riesgo ¡cada 10 años!
2. Fumar aumenta el riesgo de fractura de cadera más del doble.
3. La fractura anterior es un fuerte indicador de fractura futura.
4. La genética es importante. En materia de etnicidad, la mujer negra e hispana tiene la mitad del riesgo de fractura de cadera que las blancas. Tener una madre o un padre con fractura de cadera aumenta el riesgo en un 50%.

5. Ser delgado es un factor mayor de riesgo y, recíprocamente, el riesgo disminuye 30% por cada 25 libras más de peso en una mujer.
6. La exposición a corticoides y uso de droga para diabetes son importantes factores de riesgo.
7. Mujeres que hacen ejercicio regularmente y quienes se consideran ellas mismas en bueno o excelente estado de salud son mucho menos propensas a fracturas.

Lo que es especialmente bueno acerca del modelo basado en la Web es que es fácil de usar y muestra rápidamente las probabilidades de riesgo a cinco años en porcentajes. No requiere (y aun permite) incluir la DMO.

Sin embargo, hay limitaciones en este modelo. Él da solo el estimado del riesgo de fractura de cadera y trabaja solo para mujeres entre 50 y 79 años. Para casi todas las mujeres cercanas a los 60 años, el riesgo de fractura de cadera es minúsculo; aun los riesgos combinados de fracturarse muñeca, columna, húmero o cadera son mucho mayores. Incorporar los datos al sistema requiere de cierto grado de destreza con el ratón. Resolver la variable de ejercicio es complicado y demorado.

El producto es un simple número sin comparaciones con la tasa de edad esperada y sin

puntos de corte o sugerencias acerca de la necesidad de tratamiento.

Hay varios calculadores más de riesgos de fractura disponibles en línea; haga una búsqueda en Google para “calculador de fractura” y verá las más populares. Aquí están tres que me gusta usar: [app.sbgh.mb.ca/fracture](http://app.sbgh.mb.ca/fracture), [risk-calculator, for.org](http://risk-calculator.for.org) y [courses.washington](http://courses.washington).

Todos esperamos el reporte de la Organización Mundial de la Salud que ultimadamente va a proveer un cálculo del riesgo de fractura con cada reporte de DMO (se espera en uno o dos años). Estos reportes futuros nos podrían dar una guía a la necesidad (o falta de necesidad) para intervenciones agresivas (p. ej. tratamiento con drogas).

Esperamos que esos reportes puedan suplir información clave en un formato fácil y entendible, para que los proveedores y los pacientes puedan ser mejor informados acerca del riesgo y tomen una decisión inteligente y compartida.

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

## MENOPAUSIA AL DÍA

### La dieta baja en grasa reduce el riesgo de cáncer de ovario

*Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial. J Natl Canc Inst 2007; 99: 1534-1543.*

PRENTICE RL, THOMSON CA, CAAN B, ET AL.

#### Nivel de Evidencia: I

La dieta baja en grasas puede reducir la incidencia de cáncer de ovario entre mujeres posmenopáusicas de acuerdo al estudio randomizado y controlado Women's Health

Initiative (WHI), modificación dietaria (DM). El DM mide si un patrón de dieta baja en grasa puede reducir el riesgo de cáncer de mama entre mujeres posmenopáusicas con objetivo primario de cáncer de mama y cáncer de colon. Los cánceres de ovario y endometrio fueron objeti-

vos secundarios y fueron los objetos de este artículo. La intervención en el DM tenía el fin de reducir la ingesta de grasas dando no más del 20% de la energía y aumentando la de frutas y vegetales al menos hasta cinco porciones al día. Un total de 48.835 mujeres entre 50 y 79 años se reclutaron en el estudio DM, con un grupo de 19.541 asignado aleatoriamente a un patrón de dieta baja en grasa (intervención) y un grupo de 29.294 asignado al grupo de comparación quienes continuaron su dieta usual.

Las mujeres fueron seguidas por un promedio de 8.1 años, y se determinó el riesgo de cáncer invasivo de ovario y cánceres endometriales como también el total de cánceres invasivos en el curso del estudio. En general, el riesgo de cáncer de ovario fue más bajo en el grupo de intervención que en el grupo de comparación ( $p=0.03$ ). En los primeros cuatro años, el riesgo de cáncer de ovario en los dos grupos fue similar, pero en los siguientes cuatro años se redujo en el grupo de intervención. El riesgo de peligro (HR) para el grupo de intervención en los primeros cuatro años fue de 1.16 (IC 95%, 0.73-1.84) y para los segundos cuatro años se redujo a 0.60 (IC 95% 0.38-0.96). Las tasas de incidencia en los primeros cuatro años fueron de 0.52 casos de cáncer de ovario por 1000 personas año en el grupo de intervención y 0.45 casos por 1000 personas año en un grupo de comparación. La tasa de incidencia en los subsecuentes cuatro años fue de 0.38 para el grupo de intervención y 0.64 para el grupo de comparación.

No hubo diferencia en el riesgo entre los grupos para cáncer endometrial, y el riesgo de cánceres invasivos fue ligeramente menor en el grupo de intervención (RR, 0.95).

**Comentario.** El reporte de Prentice y colaboradores contribuye a la literatura creciente que muestra que las dietas bajas en grasa reducen el riesgo de cáncer. Esta es una información valiosa para las mujeres y sus médicos. Desafortunadamente este estudio, como la mayoría de otros, mide la grasa total. Desde que el WHI fue diseñado, los avances en ciencia nutricional han

dejado claro que no todas las grasas son creadas igual. El aumento de los riesgos está generalmente asociado con grasas saturadas y ácidos grasos poliinsaturados omega-6. Los beneficios en la salud están a menudo asociados con grasas monoinsaturadas, como el aceite de oliva y poliinsaturadas como la variedad de omega 3.

Actualmente, nosotros solo podremos hacer hipótesis sobre los mecanismos de cómo las dietas bajas en grasa reducen el riesgo de cáncer. Es de anotar, que en otro reporte del WHI DM<sup>1</sup> se muestra que las mujeres en el grupo de intervención pierden peso en el primer año (promedio 2.2 kg,  $p<0.001$ ) y mantienen su más bajo peso durante un promedio de 7.5 años de seguimiento comparadas con el grupo control (diferencia: 1.9 kg,  $p<0.001$  a un año y 0.4 kg,  $p=0.01$  a 7.5 años). Mantener el peso normal en la posmenopausia puede ser la clave para la prevención del cáncer. Sabemos que la obesidad aumenta los niveles de estrógenos y la inflamación, ambos involucrados con los cánceres hormonales.

Despacio, nos estamos moviendo en la era de la medicina individualizada. Según lo hagamos, seremos capaces de dar a nuestros pacientes consejos específicos dietarios para la prevención primaria o secundaria de cánceres específicos.

Victoria Maizes, MD

Executive Director, Program in Integrative Medicine

Associate Professor of Clinical Medicine, Family

Medicine, and Public Health

University of Arizona

Tucson, AZ

## Referencia

1. Howard BV, Manson JE, Stefanick ML, et al. Low-fat dietary pattern and weight change over 7 years: the Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295: 39-49.

## Artículos escogidos por el editor de la revista *Menopause* de los números de enero-febrero 2008

- \* Thurston RC, Bromberger J, Chang Y, et al. Abuso o negligencia en la niñez está asociado con aumento de los síntomas vasomotores reportados en mujeres de edad mediana. *Menopause* 2007; 15: 16-22.

Los hallazgos del Study of Women's Health Across the Nation Mental Health Study indican que la experiencia de negligencia y abuso en la niñez están asociados con el aumento de los síntomas vasomotores en la edad mediana

- \* Van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ, et al. Disminución de la concentración de andrógenos y disminución del estado de salud sexual y general en mujeres con falla ovárica prematura. *Menopause* 2007; 15: 23-31.

Este estudio describe el estado de salud general y sexual con falla ovárica prematura e investiga la relación entre sus niveles hormonales (estrógenos y andrógenos) y el funcionamiento sexual.

- \* Bair YA, Gold EB, Zhang G, Rasor N, et al. El uso de medicina complementaria y alternativa durante la transición menopáusica : resultados longitudinales del estudio Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2007; 15: 32-43.

Datos de seis años de seguimiento longitudinal del estudio Women's Health Across the Nation (SWAN) fueron usados para determinar la relación de la raza (etnicidad), el estatus menopáusico y tiempo calendario para el uso de cinco clases de medicina alternativa y complementaria. Aunque el uso fue estable en el tiempo, significativamente más mujeres blancas y japonesas que otros grupos étnicos reportaron uso, el cual no estuvo fuertemente asociado con cambios en el estado menopáusico, aunque este último difiere por raza/etnicidad y por tipo de medicina complementaria y alternativa.

- \* Mirza FS, Ong P, Collins P, et al. Efectos del bloqueador de receptores de angiotensina II,

e irbesartan y el estradiol en la función vascular de las mujeres posmenopáusicas. *Menopause* 2007; 15: 44-50.

Mujeres posmenopáusicas hipertensas se trataron con irbesartan, un bloqueador de los receptores de angiotensina con y sin adición de estradiol. Un número significativamente mayor número de mujeres en el grupo de irbesartan y estradiol tenían una reducción de en las presiones sistólicas y diastólicas comparadas con el grupo de irbesartan solo, sugiriendo que el estradiol puede aumentar el efecto antihipertensivo del irbesartan.

- \* Reed SD, Newton KM, LaCroix AZ, et al. Hallazgos vaginales endometriales y hormonas reproductivas: estudio randomizado controlado con placebo de black cohosh, hierbas multibotánicas y soya en la dieta para síntomas vasomotores: the Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study. *Menopause* 2007; 15: 51-58.

El black cohosh usado solo, o como parte de un producto multibotánico con o sin dieta de soya, no tiene efecto en el epitelio o la sequedad vaginal, la ciclicidad menstrual, patrones anormales de sangrado, patología endometrial u hormonas reproductivas.

- \* Pal L, Hailpem SM, Santoro NF y colaboradores. La asociación de prolapso de órganos pélvicos y las fracturas en mujeres posmenopáusicas: análisis de datos basales del estudio Women's Health Initiative Estrogens Plus Progestin. *Menopause* 2007; 15: 59-66.

Datos basales del estudio Women's Health Initiative Estrogens Plus Progestin fueron analizados para determinar si había una prevalencia mayor de tiempo de fracturas posmenopáusicas en asociación con rectocèle de moderado a severo como una patología común de base.

## Los niveles de grasas y antioxidantes aumentan después de la menopausia

*Examinan cómo se altera la distribución de grasa en las mujeres después de la menopausia, y cómo se relaciona con el estado oxidativo.*

*Fuente: Menopause 2007; Advance online publication*

MedWire News: el estado antioxidante y el contenido graso en la región superior del cuerpo aumentan después de la menopausia, informan investigadores italianos.

Los estrógenos desempeñan un rol crucial en la regulación del metabolismo de lípidos, dicen Francesco Pansini (de la Universidad de Ferrara) y colaboradores.

Los investigadores agregan que las alteraciones en el metabolismo de lípidos, particularmente la oxidación de ácidos grasos insaturados, representan un paso crucial en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular posmenopáusica.

El equipo investigador midió la distribución de grasas en 90 mujeres, de 21 a 71 años de edad, utilizando absorciometría de rayos X de energía dual, y también evaluó su estado oxidativo a partir de los niveles séricos de hidróperóxido y la actividad antioxidante residual.

El estado de antioxidantes fue un 17 por ciento más elevado, y la masa grasa corporal total un 22 por ciento más alta en las mujeres posmenopáusicas en comparación con las premenopáusicas, con aumentos específicos en la disposición de grasa abdominal y visceral.

Sin embargo, luego de controlar la edad, sólo los hallazgos de los antioxidantes continuaron siendo significativos. Tanto el estado antioxidante como los niveles de hidróperóxido aumentaron con la masa de grasa del tronco.

“Los principales resultados de nuestro estudio están representados por los aumentos significativos en la masa grasa corporal total, la masa grasa del tronco, y la masa grasa de brazos y por las alteraciones en el equilibrio oxidativo (estado de antioxidantes) durante la transición menopáusica”, resumen los investigadores.

“Aparentemente, estos dos eventos dependen de diferentes disparadores, el envejecimiento y las modificaciones endocrinas”.

## No se priva a obesas de terapias contra cáncer de mama

*Investigan si el índice de masa corporal de una mujer afecta la posibilidad de que reciba terapias contra el cáncer de mama.*

*Fuente: Journal of Clinical Oncology 2007; 25: 3428-3436*

MedWire News: la obesidad no parece excluir a las mujeres mayores de la terapia primaria apropiada contra el cáncer de mama y de terapia adyuvante, indica una investigación estadounidense.

Con anterioridad se descubrió que un índice de masa corporal (IMC) más elevado aumenta

ba el riesgo de recurrencia de cáncer de mama y de mortalidad, dicen los investigadores.

Teniendo en cuenta la prevalencia creciente de obesidad, los investigadores examinaron si había alguna asociación entre el IMC y la terapia en 897 mujeres de 65 años como mínimo en una de cinco organizaciones de atención médica.

Todas las mujeres tenían cáncer de mama estadio I o II, y un IMC medio de 26.7 kg/m<sup>2</sup>.

El uso de terapia primaria fue el más bajo entre las mujeres que tenían menos del peso normal o normal, con un IMC menor a 25 kg/m<sup>2</sup>, y el más alto entre las mujeres obesas, con un IMC de 30 pero menos de 35 kg/m<sup>2</sup>, en un 69 frente a un 78 por ciento, respectivamente.

Lo mismo sucedió con la terapia adyuvante, en respectivos 56 versus 64 por ciento.

Sin embargo, no hubo diferencias con el IMC para cualquiera de los tipos de tratamiento en los modelos univariado o multivariado.

Diana Buist (Group Health Center for Health Studies, Seattle, Washington) y colaboradores concluyen: “Nuestros hallazgos demuestran que las mujeres mayores en las organizaciones de salud integradas no están recibiendo tratamiento diferencial contra el cáncer de mama por el IMC”.

## PERLAS

### ETV por sangrado posmenopáusico “necesita reconsideración”

*Evalúan el uso de la ecografía transvaginal como prueba de primera elección para el sangrado posmenopáusico.*

*Fuente: BJOG: An international Journal of Obstetrics and Gynecology 2007; Advance online publication*

MedWire News: investigadores holandeses dicen que la medición del grosor endometrial con ecografía transvaginal (ETV) como prueba de primera línea en la evaluación del sangrado posmenopáusico debería ser reconsiderada.

El sangrado posmenopáusico se considera generalmente el primer síntoma de cáncer endometrial, dicen A Timmermans (del Hospital St Antonius, en Nieuwegein) y colaboradores.

Los investigadores consultaron a 39 mujeres que tuvieron una histeroscopia ambulatoria por la condición acerca de sus actitudes hacia su tratamiento diagnóstico.

La mayoría de las mujeres quería estar completamente segura de que el cáncer podía ser descartado, y sólo el cinco por ciento estaba dispuesto a aceptar un riesgo de más del cinco por ciento de falsa certidumbre.

Si el riesgo de sangrado recurrente debido a enfermedad benigna excedía el 25 por ciento, la mayoría de las mujeres prefirió el diagnóstico y tratamiento inmediatos de las lesiones benignas.

“Al presente, las pautas para los análisis de diagnóstico de las mujeres con sangrado posmenopáusico recomiendan comenzar con ETV y aconsejan tratamiento expectante en caso de un grosor endometrial menor a los 5 mm”, comentan los investigadores.

“Nuestro estudio muestra que esto no está en línea con las preferencias de las pacientes dado que un endometrio delgado no descarta el cáncer, y la probabilidad de falsa certidumbre es del uno por ciento”.

El equipo de investigadores concluye: “En nuestra opinión, la elección de ETV como primer paso en los análisis del sangrado posmenopáusico debería ser reconsiderada”.

## La genisteína mejora los factores de riesgo cardiovasculares posmenopáusicos

*Prueban si las isoflavonas de soja podrían prevenir la enfermedad coronaria en mujeres posmenopáusicas con osteopenia.*

*Fuente: Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007; 92: 3068-3075*

MedWire News: la genisteína podría ayudar a prevenir la enfermedad de arteria coronaria (CAD) en las mujeres posmenopáusicas con osteopenia, afirman investigadores.

Investigaciones previas han sugerido que la isoflavona de soja podría beneficiar al sistema cardiovascular actuando como un modulador del receptor selectivo de estrógeno natural y mejorando la vaso-dilatación endotelio-dependiente.

Para comprobar esto, investigadores italianos sometieron a 389 mujeres posmenopáusicas con osteopenia a una dieta isocalórica reducida en grasas durante cuatro semanas, antes de designarlas al azar para recibir 54 mg/día de genisteína o placebo durante dos años. Todos los comprimidos también contenían calcio y vitamina D.

Antes de los 12 y los 24 meses de tratamiento, la genisteína se asoció con mayores reducciones de la glucosa en ayuno, insulina y resistencia a la insulina y mayores aumentos en osteoprotegerina que el placebo.

La genisteína también se asoció con mayores reducciones de fibrinógeno; F2-isoprostanos, moléculas de adhesión intercelular tipo 1 solubles, y molécula-1 de adhesión celular vascular soluble.

El tratamiento no afectó los niveles de lípidos o el grosor endometrial.

Tanto la genisteína como el placebo fueron generalmente bien tolerados, dicen los investigadores, con el 19 y el 15 por ciento de las mujeres que recibieron estos tratamientos, respectivamente, que abandonaron debido a efectos gastrointestinales.

Marco Atteritano (de la Universidad de Messina) y colaboradores concluyen: “Conjuntamente, la información presentada aquí sugiere que la genisteína podría ser de valor terapéutico para la prevención de CAD en las mujeres posmenopáusicas con osteopenia”.

## Técnicas 3D identifican cáncer endometrial

*Evalúan técnicas 3D para identificar carcinoma endometrial e hiperplasia.*

*Fuente: Gynecologic Oncology 2007; 106: 348-353*

MedWire News: las mediciones del volumen endometrial y el análisis Doppler tridimensional (3D-PDA) pueden predecir carcinoma endometrial e hiperplasia en las mujeres con sangrado peri o posmenopáusico, según ha revelado un estudio.

Investigadores israelíes examinaron si la ecografía 3D y el 3D-PDA podían diagnosticar

lesiones malignas y premalignas en 56 mujeres con sangrado posmenopáusico y 89 con sangrado perimenopáusico.

Todas las mujeres tenían más de 40 años de edad, y se sometieron a ecografía poco antes de histeroscopia, dilatación y curetaje, muestreo endometrial o histerectomía.

En total, el 62 por ciento de las mujeres presentaba histología normal, el 17.9 por ciento tenía un pólipo endometrial, el 12.5 por ciento tenía hiperplasia, y el 7.6 tenía carcinoma endometrial.

El grosor endometrial promedio fue menor en el grupo normal que en el patológico, en 11 frente a 15.5 mm, respectivamente, tal como el volumen endometrial, en 6.87 frente a 15.5 cc. Se observó un patrón similar del índice de vascularidad, el índice de flujo, y el índice de flujo vascular.

Un volumen endometrial de 3.56 cc o más fue el mejor factor de predicción de carcinoma, con una sensibilidad del 93.1 por ciento y una especificidad del 36.2 por ciento.

M. Odeh y colaboradores, de la Facultad de Medicina Rappaport en Haifa, concluyen: “El notable hallazgo en este estudio es que la medición del volumen endometrial y el 3D-PDA son buenas herramientas de diagnóstico para predecir carcinoma endometrial e hiperplasia en pacientes con sangrado post y perimenopáusico”.

## PERLAS

### La densidad mamográfica no depende de los niveles de hormonas sexuales

*Examinan si la densidad mamográfica y los niveles de hormonas sexuales actúan independientemente para predecir riesgo de cáncer de mama.*

*Fuente: Journal of the National Cancer Institute 2007; 99: 1178-1187*

MedWire News: los niveles de hormonas sexuales circulantes y la densidad mamográfica podrían asociarse independientemente con el riesgo de cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas, indica una investigación de Estados Unidos.

Los hallazgos refutan las sugerencias de que el riesgo de cáncer de mama asociado con la densidad mamográfica se relaciona principalmente con los niveles de hormonas sexuales endógenas.

Rulla Tamimi (de la Harvard Medical School, Boston, Massachusetts) y colaboradores estudiaron a 253 sobrevivientes al cáncer de mama y a 520 mujeres sanas, todas las cuales eran posmenopáusicas.

Las mujeres en el cuartilo superior de densidad mamográfica fueron más propensas a desarrollar cáncer de mama que las del cuartilo inferior, con un riesgo relativo (RR) de 3.8. Este riesgo cambió poco después de controlar el

estradiol y la testosterona circulantes, en 3.9 y 4.1, respectivamente.

Las mujeres en el cuartilo superior frente al inferior de niveles de estradiol y testosterona tuvieron RRs de cáncer de mama de 2.4 y 2, ambos antes y después de controlar la densidad mamográfica.

Los análisis conjuntos de la densidad mamográfica con los niveles de testosterona en plasma mostraron que el riesgo de cáncer de mama era el más elevado en las mujeres en el tercilo superior en comparación con las del tercilo inferior de ambos factores, con un RR de 6.

Se observó el mismo hallazgo en un análisis conjunto de estradiol y densidad mamográfica, con un RR de 4.1.

Los investigadores sugieren: “Determinantes genéticos de la densidad mamográfica podrían mediar la asociación entre la densidad mamográfica y el riesgo de cáncer de mama”.

## Nuevos conocimientos sobre la depresión y la menopausia

*Issue 17: 4 sep 2007*

*Fuente: Journal of Psychosomatic Research 2007; in press*

Un estudio ha destacado los factores asociados con la presencia de síntomas depresivos en las mujeres de edad menopáusica.

Investigadores de centros de Baltimore y Urbana, en EE.UU., analizaron los datos recolectados por cuestionario de una muestra de la población de 634 mujeres de 45-54 años de edad. También midieron los niveles de estrógeno y andrógeno en muestras de sangre tomadas de las mujeres. Los síntomas depresivos se evaluaron utilizando la escala de 20 ítems de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D).

Al informar sus hallazgos en un trabajo a ser publicado en *Journal of Psychiatric Research*, los investigadores escriben que poco menos de la cuarta parte de las mujeres (157 mujeres, 24.8 por ciento) tuvieron un puntaje de 16 o más en la escala CES-D, lo que indicó la presencia de síntomas depresivos.

Una serie de factores resultó asociarse significativa e independientemente con la presencia de síntomas depresivos:

- Ser fumadora actual (informado por el 16.6 por ciento de las mujeres con un puntaje CES-D de 16.6 o más, frente al 6.7 por ciento de las mujeres con un puntaje debajo de 16).
- Realizar poca o ninguna actividad física (70.1 por ciento frente a 56.4 por ciento).
- Hallarse en un estado de mala salud informado por la mujer (12.1 por ciento frente a 5 por ciento).
- Informar más de cuatro síntomas menopáusicos, de una lista que incluía sofocos, náuseas, dolores de cabeza, debilidad, insomnio, problemas de visión, secreción vaginal,

sequedad vaginal, irritabilidad, rigidez muscular e incontinencia (45.9 por ciento frente a 21.8 por ciento). Las mujeres con un puntaje de 16 o más en la escala CES-D fueron mucho más propensas a informar secreción vaginal e insomnio, en comparación con las que obtuvieron un puntaje debajo de 16.

Los investigadores informaron que ni el estado menopáusico (pre-menopáusico o perimenopáusico), ni los niveles de cualquiera de las hormonas evaluadas, tuvieron asociación alguna con los síntomas depresivos.

Los investigadores concluyen: “En general, los hallazgos de este gran estudio transversal basado en una población sugieren que el estado menopáusico y los niveles hormonales no se asocian independientemente con los síntomas depresivos entre las mujeres maduras. En cambio, otros factores tales como un mal estado de salud y síntomas menopáusicos informados por las pacientes parecen ser correlatos más importantes de depresión y deberían ser el objetivo de estudios futuros”.

Por lo tanto, tratar los síntomas menopáusicos y abordar los malos hábitos de salud podría ser efectivo para reducir la incidencia de depresión y para mejorar la calidad de vida, agregan los investigadores.

Recientemente, los autores de un extenso trabajo de revisión documentaron el conocimiento actual sobre la depresión y la transición menopáusica. Los investigadores concluyeron que una serie de factores psicológicos, genéticos y fisiológicos están comprometidos en el desarrollo de la depresión perimenopáusica (ver el artículo de ORGYN Revista en Línea *Una revisión aborda la perimenopausia y la depresión* de la edición de fecha 15 de mayo de 2007).

## Menor bienestar con falla ovárica prematura

*Determinan el efecto de la falla ovárica prematura en el bienestar de las mujeres.*

*Fuente: Menopause 2007; Advance online publication*

MedWire News: una investigación de Holanda sugiere que el bienestar de los sujetos con falla ovárica prematura (FOP) es inferior que el de otras mujeres, y que están desconformes con sus vidas sexuales.

Jolande van de Stege (del Centro Médico Meander, en Amersfoort) y colaboradores estudiaron las respuestas de un cuestionario de 81 mujeres con FOP antes de la edad de 40 años y 68 mujeres controles con ciclos menstruales normales.

Se solicitó a las participantes, todas entre los 20 y los 42 años de edad, que proporcionaran muestras de sangre para mediciones hormonales, con lo que 66 participantes con FOP y todas las mujeres controles estuvieron de acuerdo.

Las mujeres con FOP tenían muchas más molestias en cuanto a ansiedad, depresión, somatización, sensibilidad, hostilidad y angus-

tia psicológica que las que tenían ciclos menstruales normales.

Las mujeres con FOP tuvieron menos fantasías sexuales, y se masturbaron menos a menudo que las mujeres controles, aunque el deseo sexual y el contacto con sus compañeros fueron similares.

Los niveles en suero de testosterona total y androstenediona fueron también inferiores en las mujeres con FOP, independientemente de si estaban usando o no terapia hormonal. Sin embargo, hubo sólo evidencias débiles de compromiso de andrógeno en varios aspectos del funcionamiento sexual.

Los investigadores concluyen: “Los médicos deben estar preparados para abordar estos temas de la disminución del bienestar general y sexual cuando asesoran a las mujeres con FOP”.

## Una variante en el receptor de AMH afecta el inicio de la menopausia

*Identifican el rol de la vía de señalización de la hormona anti-mulleriana (AMH) en el inicio de la menopausia.*

*Fuente: Human Reproduction 2007; 22: 2382-2388*

MedWire News: variantes en el gen del receptor de la hormona anti-mulleriana tipo II (AMHR2) podrían afectar la duración de la menopausia, informan investigadores holandeses, indicando un rol de la hormona en el envejecimiento ovárico.

El equipo examinó si los polimorfismos en los genes de AMH y AMHR2 se asociaban con la edad a la menopausia en 2381 mujeres

posmenopáusicas del Estudio de Róterdam y 248 del Estudio Longitudinal de Envejecimiento de Ámsterdam (LASA).

El polimorfismo AMH Ile49Ser no se asoció con la edad menopáusica en ninguno de los estudios.

Sin embargo, la variante AMHR2-482 A> G se asoció con la edad menopáusica en interacción con el número de hijos del estudio de Róterdam.

Entre las mujeres nulíparas del estudio de Róterdam, las que tenían el genotipo G/G entraron en la menopausia 2.6 años antes que las que tenían el genotipo A/A. Se observó una tendencia similar entre las mujeres del estudio LASA en general.

El hallazgo da lugar a que Marlies Kevenaar (del Centro Médico Erasmus, en Róterdam) y colaboradores sugieran que el polimorfismo influye en la relación entre la edad a la menopausia y la paridad.

“Nuestros resultados podrían proporcionar más conocimiento del mecanismo que impulsa la relación entre la edad a la menopausia y la paridad”, piensan los investigadores.

“Será interesante determinar si el polimorfismo AMHR2 también influye en el riesgo de enfermedades relacionadas con la menopausia, como la osteoporosis y el cáncer de mama”.

## PERLAS

### DMO de cadera mejor para predecir fractura osteoporósica

*Comparan sitios en cadera y columna para predecir fracturas en mujeres posmenopáusicas.*

*Fuente: Archives of Internal Medicine 2007; 167: 1641-1647*

MedWire News: la cadera es el mejor sitio para medir la densidad mineral ósea (DMO) para predecir riesgo de fractura en las mujeres posmenopáusicas, según ha mostrado un estudio de cohortes históricas.

William Leslie y equipo de la Universidad de Manitoba en Winnipeg, Canadá, analizaron información de 16.505 mujeres de 50 años y más cuya DMO se midió en columna lumbar, cuello femoral, trocánter y cadera total. Las mujeres fueron controladas por fracturas durante una media de 3.2 años.

Luego de controlar la edad, el riesgo de fractura osteoporósica por disminución de una desviación estándar en la DMO fue de 1.61 en la columna lumbar, 1.76 en el cuello femoral, 1.77 en el trocánter y 1.85 en cadera total.

La DMO mínima (es decir, el puntaje T más bajo de DMO en cualquier sitio) también se

asoció con fracturas incidentales, con un coeficiente de riesgo de 1.64.

Con modelos estadísticos, el equipo de Leslie ponderó el valor de predicción de varias combinaciones de mediciones de cadera y columna. Luego de incluir la DMO de cadera total en el modelo de predicción de fracturas, ninguna de las otras mediciones agregó información sustancial.

La columna fue el sitio más útil para predecir fracturas de columna solas, subrayan los investigadores. Además, todos los hallazgos fueron confirmados en subgrupos de mujeres clínicamente relevantes.

El equipo de investigadores concluye: “En esta cohorte, la medición de la DMO en cadera total sola maximizó la predicción general de fractura osteoporósica”.

## Mayor riesgo de síndrome metabólico en mujeres posmenopáusicas

*Evalúan la prevalencia de síndrome metabólico en mujeres que transitan la menopausia.*

*Fuente: Maturitas 2007: Advance online publication*

MedWire News: las mujeres posmenopáusicas se encuentran en mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico, informan investigadores iraníes.

E. Ainy (de la Universidad de Ciencias Médicas Shaheed Beheshti, en Teherán, Irán) y colaboradores evaluaron la prevalencia de factores de riesgo del síndrome metabólico, incluyendo obesidad abdominal, niveles de glucosa elevados, alta presión arterial, y niveles reducidos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), en las mujeres que atravesaban la menopausia.

Entre las 2182 mujeres que participaron en el Estudio de Lípidos y Glucosa de Teherán (TLGS, su acrónimo inglés), 537 eran premenopáusicas (de 45 a 66 años de edad), 311 eran menopáusicas con 12 meses de amenorrea (de 50 a 53 años de edad), y 1334 eran posmenopáusicas con tres años de amenorrea (edad: 53 años en adelante).

Las mujeres premenopáusicas tenían una media de los niveles de glucosa plasmática en

ayuno más baja (110-125 frente a 114-163 mg/dl) y niveles más bajos de glucosa 2 horas postprandial (140-199 frente a 145-215 mg/dl). Las mujeres posmenopáusicas tenían niveles promedio significativamente más elevados de triglicéridos, diámetro de cintura y presión sanguínea que las mujeres premenopáusicas, en 211-353 frente a 182-297 mg/dl, 95-106 frente a 92-103 cm, y 136 sobre 83 frente a 121 sobre 18 mmHg, respectivamente.

La prevalencia de síndrome metabólico fue 53, 54 y 69 por ciento en las mujeres premenopáusicas, menopáusicas y posmenopáusicas, respectivamente.

Los investigadores comentan: “La prevención primaria a través de cambios del estilo de vida y la prevención secundaria mediante la detección temprana y el tratamiento de la hipertensión y la hiperlipidemia son necesarias para la prevención de enfermedades no comunicables en las mujeres que atraviesan la menopausia”.

## Las MHC podrían ayudar a aliviar los síntomas menopáusicos

*Evalúan los efectos de las medicinas herbáceas chinas en los síntomas menopáusicos.*

*Fuente: Maturitas 2007; 58: 83-90*

MedWire News: las medicinas herbáceas chinas (MHC) podrían ayudar a disminuir los problemas menopáusicos, de acuerdo con los resultados de un estudio en fase I.

Un total de 31 mujeres peri y posmenopáusicas (12 meses de amenorrea) que sufrían

de sofocos y sudoraciones nocturnas fueron designadas al azar para recibir MHC (n = 10), TH (n = 11), o placebo (n = 10).

El estudio, dirigido por Swanh Kwee (Ámsterdam y La Haya, Holanda) y colaboradores, evaluó la frecuencia de síntomas

vasomotores (sofocos y sudoraciones nocturnas) y las mejorías en las respuestas a un cuestionario sobre calidad de vida.

El placebo fue un 30 por ciento efectivo para reducir los sofocos, sobre la base de una reducción porcentual fugaz comparada con el número máximo encontrado. En comparación con el placebo, las MHC fueron un 29 por ciento más efectivas, mientras que la TH fue un 50 por ciento más efectiva.

Las respuestas al cuestionario SF-36 demostraron una diferencia cuantitativa de importancia en la reducción de los sofocos entre los tres

grupos, pero cualitativamente no hubo diferencia significativa.

S. Kwee y colaboradores informan: “Muchas mujeres de occidente experimentan sofocos durante tres a cinco años antes de disminuir y a muchas de ellas no les gusta usar TH durante un periodo tan largo. Por lo tanto, las MHC podrían complementar a la TH durante el resto de los años problemáticos, pero para asegurar nuestros resultados positivos necesitamos realizar un ensayo mayor y con un cuestionario más específico de la menopausia, como la Escala de Calificación de la Menopausia”.

## PERLAS

### Ataques de pánico posmenopáusicos aumentan riesgo de eventos CV

*Exploran los efectos de los ataques de pánico en la enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas.*

*Fuente: Archives of General Psychiatry 2007; 64: 1153-1160*

MedWire News: las mujeres posmenopáusicas que experimentan ataques de pánico tienen un elevado riesgo de eventos cardiovasculares (CV) y de muerte, muestran los hallazgos de un estudio.

Jordan Smoller, del Massachusetts General Hospital en Boston, EE.UU., y colaboradores recomiendan, por ende, monitorear exhaustivamente a estas mujeres para reducir el riesgo.

Smoller y colaboradores examinaron el riesgo de eventos CV y muerte en 3369 mujeres posmenopáusicas generalmente sanas, de 51 a 83 años de edad. Las mujeres fueron registradas en el Estudio de Isquemia Miocárdica y Migraña y habían completado un cuestionario acerca de la ocurrencia de ataques de pánico en los seis meses anteriores.

En los 5.3 años de seguimiento, 41 mujeres desarrollaron cardiopatía coronaria (CHD), definida como tener un ataque cardíaco fatal o no fatal, 40 tuvieron accidentes cerebrovasculares y 147 fallecieron.

Las mujeres que sufrieron como mínimo un ataque de pánico en los seis meses previos fueron más de cuatro veces más propensas a tener CHD y tres veces más proclives a tener CHD o un accidente cerebrovascular que las mujeres que no tuvieron ataques de pánico. También tuvieron una posibilidad 1.75 mayor de morir.

Smoller y colaboradores concluyen: “Nuestro estudio agrega los ataques de pánico a la lista de estados emocionales y síntomas psiquiátricos que han sido asociados con el riesgo excesivo de enfermedad CV y muerte en muestras no clínicas”.

## La terapia hormonal mejora la capacidad posmenopáusica de ejercitar

*Exploran la capacidad de realizar ejercicios en mujeres posmenopáusicas y los efectos de la terapia hormonal.*

*Fuente: Obstetrics & Gynecology 2007; 110: 780-787*

MedWire News: las mujeres posmenopáusicas tienen una capacidad reducida de realizar ejercicios principalmente debido al empeoramiento de su habilidad aeróbica, informan investigadores que hallaron que la terapia hormonal (TH) podría ayudar a restaurar la tolerancia al ejercicio.

Giuseppe Mercurio (del Hospital Universitario de Cagliari, en Cerdeña, Italia) y colaboradores examinaron la respuesta a ejercicios isotónicos vigorosos en 30 mujeres de 50,6 años de edad en promedio. Todas las mujeres habían atravesado la menopausia en el curso de los dos a tres años anteriores.

Las mujeres posmenopáusicas presentaban deterioro de la vasodilatación mediada por flujo en la arteria radial y un empeoramiento del rendimiento físico en comparación con 30 mujeres premenopáusicas.

El reducido rendimiento físico en las mujeres posmenopáusicas se debía principalmente a menor carga máxima y consumo pico de oxígeno, lo que implicaba que la circulación periférica

fuera el sistema limitante en la intolerancia al ejercicio.

Sin embargo, los investigadores informan que después de tres meses de terapia hormonal, los parámetros ergometabólicos y la reserva de vasodilatación mejoraron a niveles comparables a los de las mujeres premenopáusicas.

La vasodilatación mediada por flujo medida luego de tres meses de terapia hormonal se correlacionó significativamente con el deterioro de la capacidad aeróbica máxima y la reacción del oxígeno en respuesta al ritmo de trabajo, comentan los investigadores.

“La vaso-reactividad periférica anormal observada en las mujeres posmenopáusicas parece impedir que el flujo de oxígeno concuerde con el requerimiento de oxígeno durante el esfuerzo isotónico vigoroso”, explican los investigadores.

“En este estudio, el uso de terapia hormonal durante el principio de la menopausia resultó efectivo para mejorar la función vascular periférica y para restaurar la tolerancia al ejercicio”.

## La radioterapia beneficia a las pacientes con cáncer de mama con metástasis a nódulos linfáticos

*Evalúan los efectos de la radioterapia y el tamoxifeno en la recurrencia y sobrevida al cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas.*

*Fuente: European Journal of Cancer 2007; 43: 2100-2108*

MedWire News: la radioterapia reduce las recurrencias loco-regionales en las mujeres con múltiples metástasis a nódulos linfáticos, dicen investigadores.

Un total de 668 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama fueron designadas al azar

para recibir radioterapia post-mastectomía (RT) (n = 221), 30 mg/día de tamoxifeno (n = 233), o RT más tamoxifeno (n = 214). A continuación, las participantes fueron clasificadas de acuerdo con su tamaño tumoral y el número de nódulos axilares positivos (N0, N1-3, y N=4).

La radioterapia redujo la incidencia de recurrencias loco-regionales en un 71 por ciento, del 18.5 por ciento en las pacientes que recibieron tamoxifeno al 5.3 por ciento en las que recibieron terapia combinada, informan Fredrika Killander (del Hospital Universitario de Lund, en Suecia) y colaboradores.

El efecto fue más pronunciado entre las pertenecientes al grupo N1-3, mientras que no hubo beneficio para las mujeres en el grupo N0.

La incidencia acumulativa de enfermedad sistémica a 20 años fue menor en el grupo con RT más tamoxifeno que en el de RT, en un 40 y un 50 por ciento, respectivamente.

La mortalidad general fue similar en las mujeres que recibieron RT, RT más tamoxifeno y tamoxifeno solo.

Los investigadores concluyen: “En nuestra opinión, el resultado del presente ensayo refuerza la defensa de la radioterapia post-mastectomía para las pacientes con cáncer de mama con metástasis a 1-3 nódulos linfáticos”.

Pero agregan: “Se necesitan mejores factores pronósticos de recurrencias loco-regionales tanto en pacientes con N0 como con N+, así como también factores de predicción de resistencia a la radioterapia, para la futura individualización del tratamiento”.

## PERLAS

### Administrador de casos de osteoporosis beneficia a mujeres ancianas

*Comparan una intervención de administración de casos de osteoporosis con la atención habitual en mujeres ancianas con fracturas de cadera previas.*

*Fuente: Archives of Internal Medicine 2007; 167: 2110-2115*

MedWire News: asignar a mujeres ancianas con alto riesgo de fracturas a un administrador de casos de osteoporosis aumenta la calidad de su atención, dicen investigadores.

Sumit Majumdar (de la Universidad de Alberta, Edmonton, Canadá) y equipo explican que menos del 10 al 20 por ciento de las mujeres son analizadas y tratadas por osteoporosis en el curso de un año de haber sufrido una fractura de cadera.

En respuesta a la brecha en el tratamiento de la osteoporosis, los investigadores diseñaron una intervención de administración de casos, que involucró la provisión de asesoramiento personalizado acerca de la importancia de los análisis de la densidad mineral ósea (DMO) y los beneficios del tratamiento.

Los investigadores evaluaron a 330 mujeres de 50 años y más que habían sufrido una fractura de cadera previa, y designaron al azar a 220 para recibir la intervención de administración

de casos y a 110 para recibir la atención estándar para la osteoporosis.

Seis meses después de sufrir la fractura, la mitad de las mujeres en el grupo con el administrador de casos estaba recibiendo farmacoterapia para la osteoporosis, en comparación con el 22 por ciento de las controles. Asimismo, las mujeres que tenían administradores de casos fueron casi tres veces más propensas a ser sometidas a análisis de la DMO que los controles.

Los investigadores estiman que cada dos mujeres en el grupo con administrador de casos con una fractura de cadera, una paciente más recibió atención para la osteoporosis apropiada.

“Una intervención de administración de casos pragmática y económica puede mejorar sustancialmente la calidad de la atención de la osteoporosis de las pacientes ancianas residentes de una comunidad que sobreviven a una fractura de cadera”, comentan Majumdar y colaboradores.

## Asistencia para decisiones sobre mamografías mantiene informadas a las mujeres

*Evalúan el impacto de la asistencia para las decisiones en el conocimiento, conflictos de decisión, y ansiedad de las mujeres respecto de la detección mamográfica.*

*Fuente: Archives of Internal Medicine 2007; 167: 2039-2046*

MedWire News: recibir asistencia mamográfica para decidir (AD) aumenta el conocimiento y permite a las mujeres ancianas escoger sobre la base de la información respecto de la detección del cáncer de mama, subrayan investigadores.

Alexandra Barratt (de la Universidad de Sydney, Australia) y colaboradores comentan que la detección mamográfica en las mujeres mayores de 70 años confiere un beneficio de sobrevida.

Para ayudar a las mujeres mayores a tomar decisiones informadas acerca de si continuar o detener la detección mamográfica, los investigadores diseñaron un folleto de AD cuantitativa sobre resultados de detección mamográfica.

Los investigadores evaluaron los efectos de esta AD en el conocimiento de la detección

mamográfica y las actitudes hacia la detección en 734 mujeres, de las cuales 367 fueron designadas al azar para recibir AD y 367 para la atención estándar.

Las mujeres que recibieron AD adquirieron más conocimiento sobre los beneficios de la detección que las mujeres que recibieron atención estándar, y fueron un 25 por ciento más propensas a tomar una decisión informada.

El uso de la AD no aumentó la ansiedad respecto de la detección mamográfica, y posibilitó que el 95 por ciento de las mujeres continuara con una actitud positiva hacia la detección.

“Este estudio ha demostrado que una AD sobre detección mamográfica aumentó el conocimiento y posibilitó a más mujeres tomar una decisión informada acerca de la detección”, concluyen los investigadores

## Mujeres susceptibles a muerte y sangrado luego de tratamiento por IM

*Investigan si el sexo femenino es un factor independiente de riesgo de muerte o sangrado luego de tratamiento fibrinolítico por infarto de miocardio.*

*Fuente: Archives of Internal Medicine 2007; 167: 2054-2060*

MedWire News: investigadores estadounidenses han descubierto que las mujeres mayores que reciben tratamiento fibrinolítico por infarto de miocardio (IM) tienen más probabilidad de experimentar complicaciones de sangrado y de morir que sus pares varones.

Harmony Reynolds (de la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York) y colaboradores informan que las mujeres de 67 años

de edad en promedio tuvieron el doble de probabilidad de morir que los hombres con una edad promedio de 59 años, y tuvieron casi 1.5 más probabilidades de experimentar sangrado.

Después de una clase Killip mayor a 1 –un método estándar para estratificar el riesgo de muerte entre pacientes con IM– la principal variable de predicción de muerte fue el sexo femenino, a un coeficiente de probabilidad de

2, y se relacionó independientemente con el sangrado. Los investigadores comentan que la angiografía y la intervención coronaria percutánea fueron menos frecuentes en las mujeres que en los hombres y que esto podría explicar la disparidad entre sexos en las complicaciones de sangrado y muerte.

Y dicen que otra posibilidad es que la elevada disfunción renal y ruptura del miocardio en las mujeres en comparación con los hombres, o

las diferencias en los niveles de ciertas proteínas anticoagulantes podrían desempeñar un rol.

El equipo investigador concluye: “La clave para mejorar los resultados en las mujeres con cardiopatía de arterias coronarias puede recaer no solamente en garantizar que el tratamiento sea igual que el de los hombres sino también en desarrollar un diagnóstico y un enfoque terapéutico específico para su sexo”.

## PERLAS

### La obesidad posmenopáusica aumenta los riesgos para la salud

*Evalúan las consecuencias adversas de la obesidad para la salud en mujeres posmenopáusicas.*

*Fuente: Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing 2007; 36: 511-519.*

MedWire News: las mujeres posmenopáusicas tienen más probabilidad que otras mujeres de desarrollar enfermedades crónicas y exacerbaciones de los problemas de salud debido a la obesidad, según una revisión de literatura.

La investigadora Karen Dennis (de la Facultad de Enfermería de la Universidad de Florida Central, en Orlando, EE.UU.) explica que la obesidad lleva a más patologías crónicas y a una menor calidad de vida relacionada con la salud que haber fumado o bebido en exceso en el pasado. Dice que esto es una preocupación especial para las mujeres posmenopáusicas o mayores, quienes tienen más probabilidad de sufrir obesidad que los hombres de la misma edad.

La obesidad es un importante factor de riesgo de diabetes, apnea del sueño y osteoartritis. La disminución de estrógenos y el aumento de

peso asociados con el comienzo de la menopausia aumentan la probabilidad de desarrollar una cardiopatía. Las mujeres posmenopáusicas con sobrepeso también tienen predisposición a ciertos tipos de cáncer.

Dennis subraya que la comprensión de las consecuencias en la salud y la patofisiología de la obesidad en las mujeres posmenopáusicas es deficiente. Por lo tanto, los profesionales de la salud deben intervenir para aumentar la conciencia y tratar el problema en cuestión.

“Las mujeres posmenopáusicas están en una encrucijada, donde enfrentan la posibilidad de vivir el resto de sus vidas con salud esencialmente buena o el probable comienzo de enfermedades crónicas que se podrían haber prevenido”, concluye la investigadora.

## **CONGRESOS CARDIOVASCULARES Y GERIATRÍA**

### **GERIATRICS 2008**

**April 05, 2008 - April 08, 2008  
Antalya, Turkey**

### **BRITISH GERIATRICS SPRING MEETING 2008**

**April 23, 2008 - April 25, 2008  
Glasgow, Scotland, United Kingdom**

### **4TH ANNUAL MATURE WOMEN'S HEALTH CARE: HOW TO GROW OLD BETTER**

**April 25, 2008  
Toronto, ON, Canada**

### **2008 ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY (AGS)**

**April 30, 2008 - May 04, 2008  
Washington, DC, United States**

### **3RD INTERNATIONAL ROMANIAN CONGRESS OF ANTI-AGING MEDICINE**

**May 02, 2008 - May 04, 2008  
Bucharest, Romania**

### **ALZHEIMER'S DISEASE: UPDATE ON RESEARCH, TREATMENT, AND CARE 2008**

**May 22, 2008 - May 23, 2008  
San Diego, CA, United States**

### **FAMILY MEDICINE & AGING**

**May 31, 2008 - June 06, 2008  
Athens, Greece**

### **11TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON ALZHEIMER'S DISEASE**

**July 26, 2008 - July 31, 2008  
Chicago, IL, United States**

### **ASIA PACIFIC GERIATRIC CONFERENCE (APGC)**

**August 06, 2008 - August 10, 2008  
Denpasar, Indonesia**

### **5TH EUROPEAN CONGRESS ON NUTRITION AND HEALTH OF THE ELDERLY PEOPLE**

**September 15, 2008 - September 17, 2008  
Warsaw, Poland**

### **EMERGING THERAPIES FOR METABOLIC DISEASE: DYSLIPIDEMIA, DIABETES, THYROID DISEASE, AND OSTEOPOROSIS**

**October 04, 2008 - October 05, 2008  
Incline Village, NV, United States**

### **2009 ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY (AGS)**

**April 29, 2009 - May 03, 2009  
Chicago, IL, United States**

### **2010 ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY (AGS)**

**May 12, 2010 - May 16, 2010  
Orlando, FL, United States**

### **2010 ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY (AGS)**

**May 11, 2011 - May 15, 2011  
Landover, MD, United States**

## **CONGRESOS ENDOCRINOLOGÍA, REPRODUCCIÓN Y MENOPAUSIA**

**10TH EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY**

**May 03, 2008 - May 07, 2008**

**Dresden, Germany**

**X JORNADAS DE ENDOCRINOLOGIA DO HOSPITAL DE EGAS MONIZ**

**May 08, 2008 - May 10, 2008**

**Lisbon, Portugal**

**DVD - AGING POPULATION: CHALLENGES IN THE PRIMARY CARE SETTING**

**July 01, 2008 - July 31, 2008**

**Sarasota, FL, United States**

**SOCIETY FOR NEUROENDOCRINOLOGY (SBN) 2008 ANNUAL MEETING**

**July 09, 2008 - July 12, 2008**

**Groningen, Netherlands**

**WOMEN'S HEALTH: PRIMARY CARE ISSUES 10**

**August 01, 2008 - August 31, 2008**

**Sarasota, FL, United States**

**II CONGRESO ARGENTINO EN CONTROVERSIAS EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

**August 23, 2008**

**Buenos Aires, Argentina**

**9th International Congress on Reproductive Biomedicine**

**August 27, 2008 - August 29, 2008**

**Tehran, Iran**

**VIII CONGRESO COLOMBIANO DE MENOPAUSIA**

**Marzo 21 al 24 de 2009**

**Cali, Colombia**