



ISSN 0122-3429

VOLUMEN 14 No. 3

JULIO - SEPTIEMBRE 2008

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Primer embrión genéticamente modificado



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

**AÑO**

2008 **VOLUMEN** Volumen 14 NO. 3

**ARCHIVO**

Portada  
1-Inicio  
2-Tabla de contenido  
  
3-Editorial  
4-In memoriam  
5-ENDOCRINO  
  
6-CONSENSO  
7-PROGESTINAS  
8-Menopausia al dia  
9-Perlas  
10-Congresos

**TITULO**

Portada  
Inicio  
Tabla de contenido  
Editorial -Cuál será la tendencia de la  
terapia hormonal  
In memoriam  
Metabolismo óseo y osteoporosis  
Consenso colombiano de síndrome  
metabólico  
Progestinas y cáncer de seno  
Menopausia al dia  
Perlas  
Congresos

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

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

Volumen 14 - No. 3- Año 2008  
Decimoquinto número - Tercer milenio

## Editor - Jefe

Gustavo Gómez T.

## Editores Adjuntos

Germán Barón C. Miguel Bueno M.

## Director Financiero

David Vásquez Awad

## 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

Javier E. Bonilla Amaya 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 Peñalosa 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  
Irma 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  
Alvaro 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  
Ricardo Zarama, MD - Fiscal

**Zona Occidente**

**Capítulo de Antioquia y Chocó**

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

**Capítulo Bogotá**

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

### **Cuál será la tendencia de la terapia hormonal**

Gustavo Gómez Tabares

184

---

## IN MEMORIAM

### **Doctor José Gabriel Acuña Díaz**

186

---

## ENDOCRINOLOGÍA

### **Metabolismo óseo y osteoporosis**

Marcela González, Clara Torres, Julián Coronel, Hoover Canaval, Miguel Bueno,  
Álvaro Cuadros, Sandra Alfaro, Arlex Echeverri, Gustavo Gómez

187

---

## ACTUALIDAD INMEDIATA

### **Consenso colombiano de síndrome metabólico**

Asociación Colombiana de Endocrinología

199

### **Progestinas y cáncer de seno**

Jorge R. Pasqualini

211

---

## MENOPAUSIA AL DÍA

### **Estudio del Millón de Mujeres: la mayor IMC aumenta la incidencia de mortalidad por cáncer**

Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D.

226

### **El test de PAP líquido no es más sensible que el test de PAP convencional en el tamizaje y prevención del cáncer cervical**

Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J.

228

### **Las mujeres premenopáusicas con depresión mayor tienen alta prevalencia de baja densidad mineral ósea**

Eskandari F, Martínez PD, Torvik S, et al.

230

### **Las mujeres con histerectomía están en un riesgo significativo de bajo funcionamiento físico**

Sowers M, Tomey K, Jannausch M, Eyvazzadeh A, Nan B, Randolph J JR.

232

### **El tiempo de menopausia determina el efecto de los estrógenos sobre la función del endotelio vascular**

Vitale C, Mercurio G, Cerquetani E, et al.

233

### **Recurrencia del sangrado posmenopáusico en mujeres con endometrio delgado**

Van Doorn HC, Timmermans A, Opmeer BC, et al.

235

### **Algunos riesgos asociados con estrógenos más progestinas se extienden más allá de su uso**

Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al.

237

<b>Tabletas vaginales de bajas dosis de estradiol alivian los síntomas de atrofia vaginal</b> Bachmann G, Lobo RA, Gut R, Nachtigall L, Notelovitz M.	239
<b>Agregar vitamina D al calcio reduce el riesgo de caídas en las mujeres mayores</b> Prince RL, Austin N, Devine A, Dick IM, Bruce D, Zhu K.	240
<b>Moderadas dosis de vitamina D2 son tan efectivas como la D3 en mantener los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D</b> Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al.	242
<b>Desvenlafaxina, un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina, alivia los fogajes</b> Speroff L, Gass M, Constantine G, Olivier S.	244
<b>Artículos escogidos por el editor de la revista Menopause de los números de marzo-abril</b>	246
<b>La transición menopáusica no está asociada con el empeoramiento de la incontinencia urinaria</b> Waetjen LE, Feng WY, Ye J, et al.	247
<b>El estudio Nurses' Health encuentra aumento del riesgo de ACV con la terapia hormonal</b> Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K.	248
<b>Más propensión a morir por causas diferentes al cáncer entre ciertas sobrevivientes</b> Chapman JA, Meng D, Shepherd L, et al.	250
<b>Niveles elevados de DHEAS están asociados con mayor función cognitiva</b> Davis SR, Shah SM, McKenzie DP, Kulkarni J, Davison SL, Bell RJ.	251
<b>Lácteos bajos en grasa, calcio en la dieta y vitamina D pueden bajar el riesgo de hipertensión</b> Wang L, Manson JE, Buring JE, Lee IM, Sesso HD.	253

---

## PERLAS

<b>El condicionamiento cultural afecta los síntomas menopáusicos</b>	255
<b>La edad a la menopausia y el tipo de menopausia influyen en el inicio de los síntomas</b>	255
<b>La obesidad posmenopáusica influye en la salud sexual y mental</b>	256
<b>El uso temprano de TH protege contra insuficiencia cardíaca posmenopáusica</b>	257
<b>Medidas de estilo de vida podrían ayudar a preservar la salud posmenopáusica</b>	257
<b>Una dieta rica en soja ayuda a prevenir la aterosclerosis posmenopáusica</b>	258
<b>El estradiol influye en la expresión génica vaginal posmenopáusica</b>	259
<b>Detectan “oportunidad” para beneficios cognitivos del estrógeno</b>	260

TH de dosis ultrabaja aumenta densidad ósea	260
La menopausia afecta la composición del tejido conectivo genito-urinario	261
TH alivia dolor pectoral posmenopáusico vía péptidos natriuréticos cardíacos	262
La acción cardioprotectora del estrógeno podría involucrar péptidos natriuréticos	262
HAC afecta tejido óseo y riesgo de subsiguiente fractura	263
Suplementación con semillas de linaza no tiene efecto en marcadores de CVD	264
Un nuevo modelo predice fractura de cadera posmenopáusica	264
Investigan el sangrado posmenopáusico	265
La testosterona regula la expresión endometrial posmenopáusica	266
La hormona paratiroidea influye en la pérdida ósea menopáusica	267
El alcohol y el tabaco influyen en los niveles de estrona posmenopáusicos	267
Lo mejor de ORGYN Revista en Línea 2007	268
La mala salud ósea y las lesiones predicen el riesgo de fractura a largo plazo	270
Ácido úrico: “posible sustituto de resistencia a la insulina en mujeres mayores”	271
<hr/>	
<b>CONGRESOS</b>	272
<hr/>	
<b>INDICACIÓN A LOS AUTORES</b>	278
<hr/>	
<b>HOJA DE SUSCRIPCIÓN</b>	279
<hr/>	

Foto de portada:

Primer embrión genéticamente modificado. ¿Avance o abominación?

Listo para transferir en una paciente menopáusica subrogada.

## Cuál será la tendencia de la terapia hormonal

---

¡Los grandes de la industria tiraron la toalla! Uno de ellos no quiere saber nada de TH. Sus objetivos médicos, científicos y de investigación tomaron otros rumbos. Otro siente que el trabajo realizado no ha dado los frutos esperados, que la inversión ha sido en vano y que la competencia de terapia no hormonal les ha ganado la batalla comercial.

Lo cierto es que el vendedor de un producto debe estar convencido de las bondades de su producto para poder venderlo; cuando esto falla no hay caso.

Hay que dejar que el mercado fluya, y mientras, se tienen tres opciones: quedarse al lado del camino viendo qué pasa, insistir en un producto que creemos tiene bondades importantes o buscar alternativas si ese producto tiene menos bondades que beneficios.

La terapia con hormonas ha sido tabú desde siempre. La gente común relaciona hormonas con deformaciones, enfermedades exóticas y claro, con cáncer.

En el pueblo raso (sin hablar de ‘estratos’ que no significan necesariamente ‘educación’), la gente ha estigmatizado la ingesta de pollo porque ésta se relaciona con ingesta de hormonas a través del pollo criado a base de ellas.

El estado de paranoia (del médico y de la población) ha llegado al extremo que para mitigarlo la industria se ha ideado el concepto de “hormonas naturales” (que siguen siendo hormonas) y las “otras hormonas”. Y la gente cree que si son naturales ya no son dañinas para el organismo o, como dicen algunos vendedores, “son menos dañinas”.

El punto es que en el campo del mercado y en el sector de menopausia las cosas se han invertido. Los grandes no son tan grandes y los pequeños no son pequeños. Es cuestión de oportunidades. Los médicos en el medio han optado por desentenderse del asunto y dejar (sin acompañamiento) que el paciente decida.

Hay que dejar en claro que la investigación científica clínica ha sido exhaustiva en el campo de los esteroides en menopausia. Después del WHI, el HERS, el WISDOM, el LIFT, el RUTH y aun mencionando el ONE MILLION y el E3N – EPIC (estudios poblacionales no randomizados ni controlados), la información para el médico es amplia y suficiente.

Es evidente que las pacientes que van al cirujano plástico, por ejemplo, aunque les haya sido dicho por las amigas, los familiares, los mismos médicos no involucrados, que tienen riesgo hasta de muerte, asumen los riesgos, pues, “primero está la apariencia y su autoestima que la vida”. Y esto puede ser cierto: lo que siempre hablamos, calidad de vida. Además ellos están convencidos de lo que venden, conocen el producto y mejor aún, ¡conocen el comprador!

La evidencia indica que la TH oral combinada, cíclica o continua aumenta el riesgo de tromboembolismo pulmonar de manera significativa y los eventos cerebro y cardiovasculares de una forma relacionada con la edad avanzada y el mayor tiempo de inicio después de la menopausia. Además



incrementa los triglicéridos. No hay duda de esto. También acrecienta el riesgo de cáncer de mama, aunque de una manera estadística no significativa.

Es diferente con la TH de estrógenos orales solos. La evidencia indica que estos no aumentan ni protegen contra la ECV ni contra el cáncer de mama.

La más reciente evidencia muestra que la tibolona no tiene acción sobre la ECV y disminuye el riesgo de cáncer de mama, pero aumenta el riesgo de tromboembolismo cerebral.

Pero la evidencia también muestra que la vía de administración tiene enorme incidencia en los efectos secundarios. Los estrógenos por vía transdérmica no incrementan los triglicéridos, ni el riesgo de cáncer de mama ni el de ECV, ya sean solos o con progesterona natural micronizada.

Hay estudios esporádicos que muestran que los derivados fitoflavónicos de la soya podrían, si se encuentra la dosis adecuada, ser efectivos en la sintomatología vasomotora de los pacientes. Desafortunadamente siguen primando los estudios en que se demuestra que no son superiores que el placebo en esos menesteres. Debemos, con urgencia, establecer bien sus efectos para poder informárselo al médico y a las pacientes.

Hay que definir si son o no son hormonas, si tiene acción estrogénica y antiestrogénica y dónde, cuándo son SERM y cuándo hormonas naturales. En fin, el trabajo es largo y dispendioso.

Lo cierto es que parece que éstos han llegado a las usuarias a través del mercado y el médico no interviene en eso porque, gracias a Dios, la paciente decidió y entonces él ya no tiene ninguna responsabilidad decisoria.

Los grandes de la industria lo vieron, lo entendieron, lo digirieron, lo aceptaron y ¡tiraron la toalla!

¿Cuál, pues, sería la tendencia del manejo de los síntomas menopáusicos a la luz de la evidencia y a la luz del mercado y la decisión soberana del pueblo? La primera, la terapia transdérmica, la terapia de estrógenos solos y la terapia con progesterona natural y tibolona en el paciente en alto riesgo de cáncer de mama y ningún riesgo de ACV y la segunda, la soya y sus derivados, por la aceptación de la paciente, que según la NAMS 2008, está incluido como indicación absoluta o no de TH. ¿Dónde debería estar el médico?

El médico debe tener el conocimiento suficiente, basado en los múltiples trabajos realizados que han dado bastante información científica y comprometerse con la obligación inherente a su profesión de asistir y orientar a su paciente y no dejarlo en manos de las creencias populares —a veces sabias, a veces tabúes— ni mucho menos en las de las tácticas de mercadeo que esencialmente buscan beneficios económicos.

**Gustavo Gómez Tabares**  
Editor Jefe

## Doctor José Gabriel Acuña Díaz



Palabras pronunciadas en la ceremonia de inauguración del Noveno Encuentro Anual de la Asociación Colombiana de Menopausia Capítulo Bogotá, por el Profesor Francisco Pardo Vargas, Expresidente del Capítulo.

Definitivamente los designios de Dios son inescrutables. Quién iba a suponer hace unos pocos meses que al iniciar nuestro Encuentro Anual, lo hiciéramos rindiendo un conmovido homenaje a la memoria de quien fuera uno de los miembros más activos, constantes y entusiastas del Capítulo Bogotá. Porque la presencia infaltable de Gabriel Acuña en todas nuestras reuniones garantizaba su calidad, y les imprimía un sello de respeto y de tolerancia tanto a las controversias científicas como a los problemas administrativos. No de otra manera podría ser si se tiene en cuenta su trayectoria profesional, desde el día en que la Universidad Javeriana le otorgara el título de Médico y cirujano, e ingresa a este templo de la Obstetricia colombiana, el Instituto Materno Infantil, y allí, bajo la tutoría de los grandes maestros de la época, adquiriera conocimientos y destrezas que aquilatados por una personalidad profundamente humana

y comprensiva, explica el éxito con que ejerció su especialidad y los inestimables beneficios que obtuvo de ellos el amplísimo grupo de sus pacientes. La rectitud de su carácter y la disciplina en su trabajo lo llevaron a vincularse a la Armada Nacional en la cual, sin mengua de sus labores médicas, realizó una brillante carrera militar hasta alcanzar el grado de Capitán de Fragata.

En su espíritu alentó siempre una profunda vocación de servicio y ello explica su generosa entrega a todo aquello que representara bienestar para la comunidad y progreso para las asociaciones científicas. La Asociación Colombiana de Menopausia y muy especialmente nuestro Capítulo Bogotá, ocuparon siempre un sitio preferencial en sus actividades cotidianas. Fue fundador de ASOMENOPAUSIA y organizador de su primera reunión nacional. Y desde entonces, ocupó siempre posiciones directivas, distinguiéndose por su responsabilidad en las labores que se le encomendaban y nunca defraudó la confianza que le otorgaron sus colegas. Para mí fue una experiencia inolvidable la ayuda que me prestó en la organización del V Congreso Colombiano de Menopausia, evento realizado en medio de las más adversas condiciones de seguridad, pero que marcó un hito en la historia de la Asociación por la prestancia de los conferencistas invitados, por la masiva asistencia de colegas interesados en la menopausia y por los pingües resultados económicos que permitieron fortalecer las arcas de los Capítulos Seccionales y de la Tesorería Nacional de ASOMENOPAUSIA. Al venirse a pique estos últimos fondos, Gabriel fue llamado para conjurar la crisis; con el apoyo de unas Directivas responsables, y con una laboriosidad ejemplar y una rectitud intachable, logró superarla y le abrió promisorias perspectivas a nuestra institución madre. Traigo a cuento este episodio como ejemplo de los muchos que Gabriel Acuña puso al servicio de sus colegas haciendo gala de sus dotes de organizador y ante todo del gran sentido de responsabilidad con que asumía sus compromisos. Todo ello hace aún más dolorosa su ausencia y nos compromete a seguir el ejemplo desinteresado y altruista que fue norma de su existencia. Y al final de su vida, cuando comprendió que le quedaba poco tiempo, hizo llamar a su hijo Juan Manuel, y con la serenidad que solo tienen los hombres de bien, nos dejó un bello mensaje al decirle como despedida: “estoy tranquilo, me voy en paz”.

Nosotros todos, los aquí reunidos, queremos decirte, querido Gabriel, que también estamos en paz con tu memoria.

Bogotá, Octubre 17, 2008

## Metabolismo óseo y osteoporosis\*

Recibido para publicación enero 16 2008. Revisado y aceptado 25 de abril de 2008

MARCELA GONZÁLEZ, CLARA TORRES, JULIÁN CORONEL, HOOVER CANAVAL, MIGUEL BUENO, ÁLVARO CUADROS, SANDRA ALFARO, ARLEX ECHEVERRY Y GUSTAVO GÓMEZ

El hueso es un tejido conjuntivo con múltiples funciones, tales como albergar el sistema hematopoyético, sostener el peso corporal, soporte muscular, locomoción, protección de órganos vitales, reaccionar a los traumatismos, restaurador principal de la homeostasis del calcio, el fósforo, el magnesio y otros minerales y oligoelementos.

El esqueleto humano está en un continuo proceso de regeneración el cual se lleva a cabo manteniendo un equilibrio entre la formación y resorción ósea. Este proceso está controlado por factores bioquímicos, mecánicos, celulares y hormonales con la intervención de varios factores de crecimiento y citoquinas, creando mecanismos de retroalimentación positivos y negativos. En el proceso de remodelado óseo existe un complejo sistema de regulación paracrina y de mensajes celulares a células que controlan el intercambio de nutrientes y por lo tanto la remodelación<sup>1</sup>.

Para una buena comprensión del metabolismo óseo debemos conocer los componentes de la estructura ósea la cual tiene múltiples funciones.

### Composición ósea

El hueso se clasifica como hueso trabecular o esponjoso y cortical o compacto. El primero es metabólicamente más activo que el hueso cortical. Está constituido por láminas de hueso horizontales y verticales conformando una trama que confiere resistencia mecánica a la estructura ósea. En la pérdida de masa ósea se adelgazan, se microfracturan y se pierde la conectividad entre las mismas, lo cual lleva a la pérdida de la resistencia mecánica e incremento del riesgo de fractura. El hueso trabecular se

nutre desde su superficie y no tiene irrigación propia. Se encuentra en las vértebras, la pelvis y otros huesos planos.

El hueso cortical constituye el 70 a 80% del esqueleto. A nivel microscópico el hueso cortical se encuentra formado por sistemas Haversianos que comprenden túbulos de 2 nm de largo y 200 nm de diámetro entre los cuales se encuentran dispuestos los osteocitos (Figuras 1 y 2). En el centro de esta estructura se localiza un canal que contiene los vasos sanguíneos. El hueso cortical se encuentra fundamentalmente en los huesos largos y en la capa externa de los huesos trabeculares.

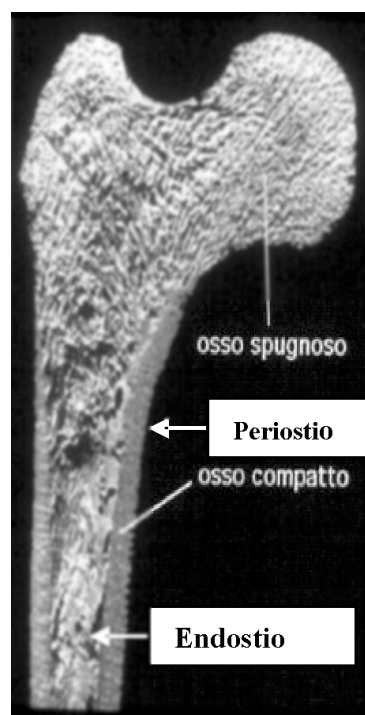
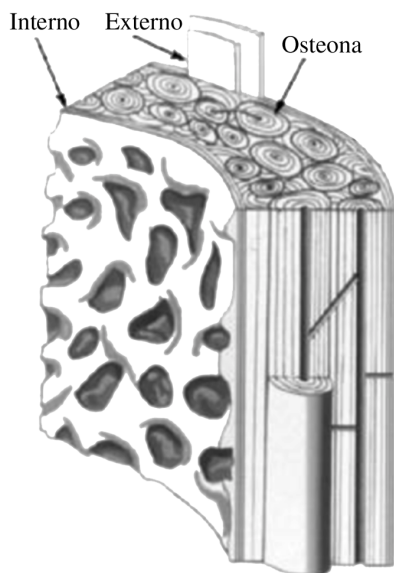


Figura 1. Hueso esponjoso y compacto.

\* Del grupo de expertos en Menopausia del Centro Médico Imbanaco. Cali Colombia.



**Figura 2.** Reconstrucción tridimensional del hueso cortical o compacto. Se observa osteona con el canal central de Havers, los cuales se intercomunican con canales oblicuos y perpendiculares, los canales de Volkmann.

El hueso cortical consta de endostio en contacto con la cavidad medular; periostio en la superficie externa del hueso y el tejido cortical que se encuentra comprendido entre el endostio y el periostio (Figura 1). La remodelación ósea varía según la edad del individuo; durante la primera infancia se produce un aumento del hueso nuevo perióstico sobrepasando la destrucción que ocurre a nivel del endostio; durante la pubertad existe un aumento global del hueso cortical y de la masa ósea total; durante la vida adulta y el envejecimiento ocurre una pérdida paulatina de la masa ósea por un aumento de la pérdida del endostio el cual no es sustituido por el hueso perióstico, con el consecuente adelgazamiento progresivo de la cortical y el ensanchamiento de la cavidad medular.

La resistencia ósea está dada en un 70% por la densidad ósea y en un 30% por la calidad del hueso.

La densidad ósea está determinada por el pico de masa ósea y la pérdida de masa ósea. La calidad del hueso está determinada por la microarquitectura, la tasa de recambio, la geometría del hueso, y el grado de mineralización.

El 80% del pico de la masa ósea está genéticamente determinado y realmente puede

actuar sobre un 20% modificando el estilo de vida y logrando efectos profilácticos y terapéuticos<sup>2</sup>. Se ha planteado la osteoporosis como una enfermedad genética, se han identificado múltiples genes potenciales, como los del colágeno Tipo I, los del receptor de la vitamina D3 y su polimorfismo y también a nivel del receptor estrogénico donde se han reportado mutaciones<sup>3</sup>. Todas estas alteraciones influirían en la génesis del proceso osteoporótico.

### **Tejido óseo**

Está constituido en un 65% por hidroxapatita y en un 35% por la matriz ósea, las células y el agua. Las células del tejido óseo son los osteocitos, los osteoblastos, los osteoclastos y las células de revestimiento. El componente mineral da rigidez y el colágeno da resistencia.

La hidroxapatita es una sal cristalina que constituye el contenido inorgánico del hueso, que se deposita en la matriz orgánica. Está compuesta por fosfato cálcico, carbonato cálcico, con pequeñas cantidades de magnesio, flúor y sodio<sup>4</sup>.

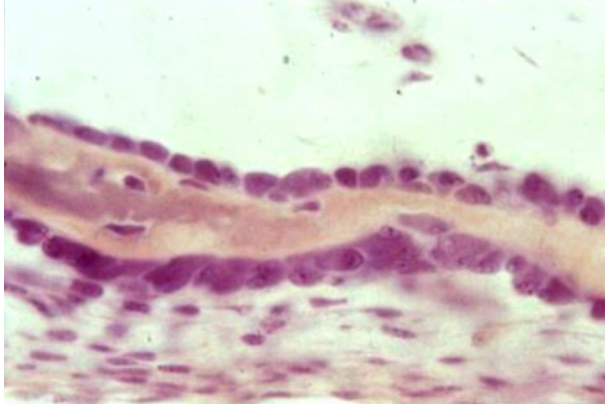
### **Matriz ósea**

Un componente importante lo constituye el osteoide como matriz orgánica no mineralizada, segregada por los osteoblastos. La matriz ósea está constituida en un 90% por colágeno y el resto por lípidos y proteoglicanos especialmente condroitín sulfato y ácido hialurónico que ayudan a controlar el depósito de sales de calcio.

### **Células del tejido óseo**

#### *Osteoblastos*

Se derivan de células progenitoras mesenquimatosas multipotenciales de la médula ósea y de los pericitos. Las primeras también dan origen a los condrocitos, las células musculares y los adipocitos. Las segundas son células mesenquimatosas adheridas al endotelio vascular. La función de los osteoblastos es sintetizar matriz ósea, tienen una vida media de 12.5 días (300 horas), regulan la concentración local de calcio y fosfato, lo cual es fundamental para que la hidroxapatita se deposite durante la mineralización (Figura 3).



**Figura 3.** Osteoblastos de forma poliédrica. Con citoplasma basófilo y cromatina laxa. Reunidos en fila durante un proceso de formación ósea.

En sus membranas hay receptores hormonales para estrógenos, para el factor de crecimiento transformante TGF- $\beta$ , factor de crecimiento insulínico IGF y prostaglandinas. Tiene la capacidad de expresar el RANK-L (Ligando del receptor activador del Factor nuclear Kappa- $\beta$ ).

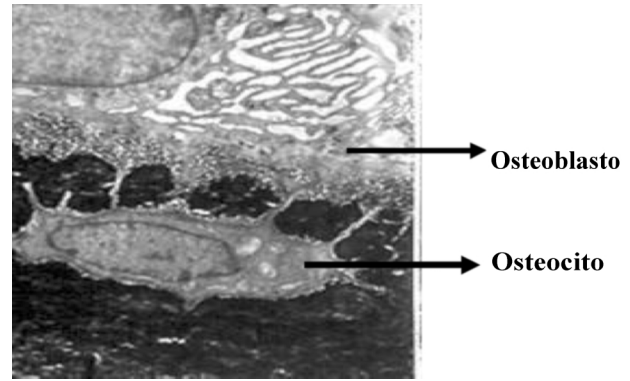
La principal proteína que sintetizan es el colágeno tipo 1 segregado de un precursor, el pro colágeno, con la extensión N-propéptido y C-propéptido. Produce además otras proteínas como los glicosaminoglicanos, la osteocalcina-osteopontina, la sialoproteína ósea, la fibronectina, la vitronectina y la trombospondina.

Los osteoblastos expresan una fosfatasa alcalina específica del hueso, la cual actúa en el proceso de mineralización cuyo mecanismo exacto no se conoce.

Una vez que los osteoblastos han completado la osteogénesis se incluyen en la matriz ósea y se transforman en osteocitos, o permanecen en la superficie como células de revestimiento, mientras que otros se ubican en la superficie del periostio y endostio y un remanente entra en apoptosis<sup>5-7</sup>.

#### Osteocitos

Son células derivadas de los osteoblastos, las más abundantes del hueso, encontrándose en proporción de 10:1 con los osteoblastos (Figura 4). Los osteocitos se comunican entre sí y con los osteoblastos por proyecciones citoplasmáticas y al igual que los osteoblastos, se comunican

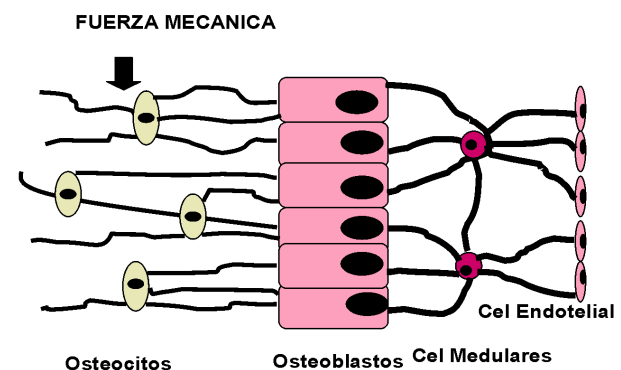


**Figura 4.** Macrofotografía electrónica. Se observa arriba un osteoblasto, con abundante retículo endoplásmico característico y prolongaciones citoplasmáticas en contacto con un osteocito.

con el endotelio, estableciendo un sincitio entre los osteocitos hasta la pared de los vasos sanguíneos (Figura 5).

Los osteocitos provienen de los osteoblastos que quedan atrapados en las lagunas de la matriz ósea. Tienen diferentes funciones: controlan la concentración de Ca y fosfato extracelular, regulan el remodelado óseo en respuesta a los cambios del microambiente local; detectan las necesidades de formación ósea para lograr la adaptación esquelética y reparar las microlesiones, gracias a que son células mecano-sensibles emitiendo señales a los osteoblastos y osteoclastos.

La pérdida de osteocitos altera la red celular y las señales bioquímicas causando una acumulación de microlesiones en la matriz celular.



**Figura 5.** Sincitio formado por osteocitos, osteoblastos, células de la médula ósea y endotelio. Modificado de Marotti, 1996.

Estas células son sensibles a los cambios de hormonas como los estrógenos y glucocorticoides. El déficit de estrógenos parece que aumenta la muerte por apoptosis. El impacto de la menopausia en los osteocitos a largo plazo no se conoce con exactitud; sin embargo, el patrón de distribución de los osteocitos dentro y entre las trabéculas no se altera por la edad y la menopausia<sup>8,9</sup>.

### *Osteoclastos*

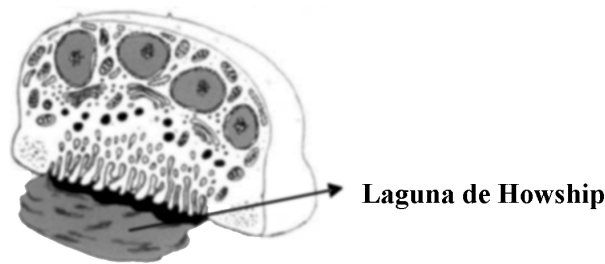
Son células grandes multinucleadas, tienen abundantes mitocondrias, lisosomas y ribosomas (Figura 6). Se derivan de monocitos macrófagos de la médula ósea, constituyendo los preosteoclastos. Poseen un sistema de proyecciones digitiformes. Esta estructura está rodeada de una zona especializada denominada la zona clara, de aspecto homogéneo y con filamentos que forman un borde en cepillo, que delimita el área de fijación a la superficie ósea por donde irá la resorción. Las proyecciones digitiformes liberan hidrogeniones al medio que con las enzimas líticas lisosomales disuelven la matriz orgánica e inorgánica del hueso y el cartílago calcificado, produciendo las lagunas de Howship; acción realizada a través de proteinasas.

El osteoclasto incorpora la matriz degradada por endocitosis y es trasladada al extremo celular contrario donde se libera a través de la membrana<sup>10</sup>.

### *Células de Revestimiento Superficial – CRS*

Cuando los osteoblastos han completado la formación ósea uno de los caminos a seguir es convertirse en células de revestimiento.

La superficie del hueso que no está en fase de remodelación (en reposo) está cubierta por una



**Figura 6.** Osteoclastos: son multinucleados, con abundantes lisosomas. Su borde en cepillo que se adhiere a la matriz ósea para la resorción constituyendo la laguna de Howship.

capa de matriz colágena no mineralizada, encima de la cual se encuentran las CRS, son planas y elongadas, segregan colagenasa que elimina la matriz o capa de colágeno no mineralizada que recubre la superficie del hueso normal eliminando la matriz antes de que puedan actuar los osteoclastos. Las CRS limpian las lagunas de Howship ya que digieren las fibrillas de colágeno dejadas por los osteoclastos e inician la formación del hueso, depositando una fina capa de matriz colágena<sup>11</sup>.

## **Fisiología del hueso**

La fisiología del hueso está determinada por el metabolismo fosfocálcico que está regulado por la actividad hormonal sistémica y por mediadores locales como prostaglandinas, leucotrienos, IGF, TGFβ (factor de crecimiento transformante beta); TNF (factor de necrosis tumoral). El calcio ionizado está regulado por tres órganos: riñón, hueso e intestino.

La calcemia está determinada por los flujos de calcio existentes entre el líquido extracelular, la sangre y órganos como riñón, hueso e intestino.

Las hormonas reguladoras del metabolismo óseo son la PTH, calcitonina, vitamina D, estrógenos, hormonas tiroideas, esteroides, factores de crecimiento, osteoprotegerina y leptina, las cuales serán tratadas con más profundidad en un próximo artículo.

### **Parathormona PTH**

Es la hormona más importante del metabolismo fosfocálcico. Ante la disminución de la calcemia se produce aumento de la resorción ósea promoviendo la movilización de calcio. Además reduce los niveles circulantes de fosfato e incrementa su excreción en la orina.

La PTH aumenta la producción renal de 1,25 (OH)<sub>2</sub> colecalciferol, lo cual produce un aumento en la absorción intestinal de calcio. Además controla la reabsorción de calcio en la porción distal de la nefrona.

### **1,25 Dihidroxitamina D**

Aumenta la absorción intestinal de calcio. Su producción es estimulada ante la hipocalcemia. A

diferencia de la PTH que su regulación se realiza en minutos, la vitamina D requiere de horas a días. Su activación se inicia en la piel por acción del sol, produciendo colecalciferol el cual en el hígado es transformado a 25(OH)D3 (calcidiol). El calcidiol en riñón por acción de la 1a hidroxilasa se convierte a 1,25 (OH)2 D3 o calcitriol.

La vitamina D tiene acciones inmunomoduladoras estimulando la unidad formadora de colonias de fibroblastos lo cual lleva a la producción de células mesenquimatosas que se transformarán en osteoblastos. De igual manera, acciones pro-mineralización mediadas por prostaglandinas. Además se detectan receptores para vitamina D en la fibra muscular estriada, interviniendo en la mejoría del tono muscular lo cual a su vez contribuye a disminuir el riesgo de caída<sup>2,12</sup>.

### Calcitonina

Se libera cuando la calcemia ha aumentado en un 10% con una respuesta rápida. Disminuye los niveles de calcio y fosfato en sangre. Inhibe la osteolisis y aumenta la excreción renal de calcio. Este mecanismo fisiológico es poco relevante en humanos.

### Osteoprotegerina

Es una proteína inhibidora del reclutamiento y activación de los osteoclastos. Actúa uniéndose al receptor transmembránico RANK (Receptor para la activación del factor nuclear Kappa  $\beta$ ) localizado en la pared de los osteoclastos, impidiendo la unión a su ligando RANKL, ligando o activador del receptor para la activación del factor nuclear Kappa  $\beta$ , expresado en la superficie osteoblástica.

### Estrógenos

Las acciones sobre los procesos de resorción y formación ósea se basan en: inhibición del reclutamiento de los osteoclastos, mediado por la osteoprotegerina; aumento del número de osteoblastos. Producción de colágeno por parte de los osteoblastos. Aumento del RNA mensajero del TGF- $\beta$  y acciones genómicas y no genómicas.

### Leptina

Es una de las últimas hormonas que ha sido incluida entre los reguladores de la fisiología ósea. Su acción se encuentra en estrecha rela-

ción con la PTH. El principal mecanismo de acción es una estimulación directa sobre la actividad osteoblástica promoviendo la síntesis de colágeno y una estimulación antios-teoclastogénica de la osteoprotegerina, promoviendo la mineralización ósea.

### Unidad de remodelado óseo (URO)

En condiciones normales el esqueleto se remodela continuamente. Un ciclo de remodelación ósea dura de tres a nueve meses y se completa cada diez años. El remodelado óseo es más activo a nivel del hueso trabecular, presentando un recambio anual del 40%, mientras que este fenómeno solo ocurre en un 10% del hueso cortical.

El equilibrio o acoplamiento entre los procesos de formación y resorción ósea asegura la preservación de la masa ósea por un proceso complejo controlado por los osteoclastos, osteoblastos y osteocitos (Figura 7).

La unidad de remodelado óseo es una estructura temporal multicelular de 1-2mm x 0.2-0.4 mm ligada al proceso de formación y resorción. Un adulto normal tiene en funcionamiento 3 a 4 millones de URO cada año y en cualquier momento hay un millón de dichas unidades en funcionamiento. El ciclo vital de la URO es superior al ciclo vital de las células participantes, lo cual indica que hay una actividad continua de incorporación celular para mantener el proceso hasta su terminación.

### Proceso de remodelado óseo

Un ciclo de remodelación se inicia con la activación de un grupo de pre-osteoclastos llevada a cabo por el factor de crecimiento de colonias macrófagos (M-CSF) y citoquinas.

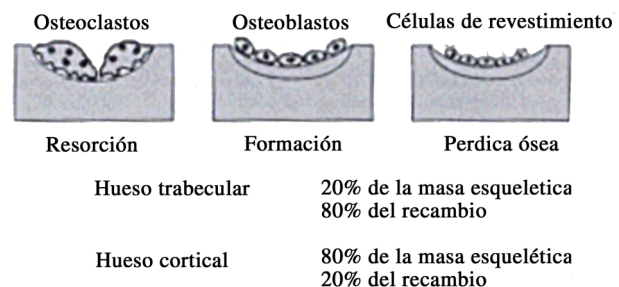
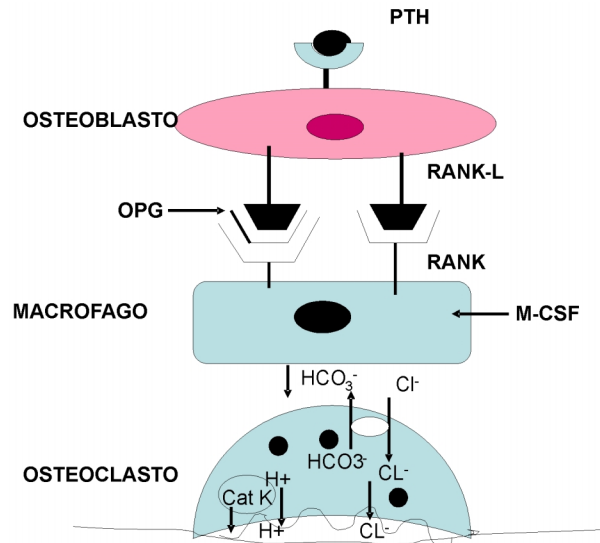


Figura 7. Remodelamiento óseo.

Las citoquinas estimulan la expresión en el osteoblasto y en células del estroma de la molécula RANK-L miembro de la familia de las citoquinas del Factor de Necrosis Tumoral (TNF), la cual se une al RANK ubicado en la superficie del osteoclasto y lo activa (Figura 8).

El osteoclasto una vez activado produce la solubilización de la matriz ósea, liberando cistein-aminoproteinasas y metaloproteinasas además de la catepsina K la cual rompe la triple hélice del colágeno en múltiples puntos<sup>13-15</sup>. Al activarse el osteoclasto libera iones hidrógeno y lactato produciendo un ambiente ácido. La resorción ósea la completan los osteoclastos entre 4 y 12 días. En esta fase puede interferir la osteoprotegerina producida por los osteoblastos y unirse al RANK en vez del RANK-L e impedir la activación del osteoclasto o inducir su apoptosis<sup>16</sup>. A continuación un grupo de células mononucleadas emparejan la superficie horadada. Los siguientes siete a diez días la cavidad se rellena de un material pobre en colágeno y rico en proteoglicanos, glicoproteínas y fosfatasa ácida (Figura 8).



**Figura 8.** Interacciones entre osteoblasto y osteoclasto. Ante estímulos como la PTH las células del estroma y los osteoblastos expresan M-CSF y al RANK-L el cual se une al RANK estimulando la osteoclastogénesis. La osteoprotegerina (OPG) bloquea los efectos del RANKL sobre el RANK de los macrófagos. El osteoclasto maduro produce diferentes proteinasas implicadas en la resorción ósea, entre las que se destaca la catepsina K (Cat K). Modificado de Teitelbaum SL. *Science* 2000; 289: 1504-1508.

Posteriormente los osteoblastos se desplazan al sitio de remodelación influenciados por factores hormonales y factores de crecimiento y van recubriendo la superficie de la cavidad del hueso resorbido, depositando matriz osteoide y otras proteínas (fase de acoplamiento y formación). La matriz recién sintetizada, formada en un 90% por colágeno tipo 1, es posteriormente mineralizada con cristales de hidroxapatita bajo la influencia de la vitamina D<sup>17-18</sup>. El grado de mineralización es una propiedad importante para el hueso; cuanto mayor es el contenido mineral, mayor será la rigidez y el estrés máximo que tolerará el hueso. Sin embargo, la resistencia del hueso disminuye cuando el contenido mineral excede al 65%.

En el proceso de formación ósea en la URO el osteoblasto se podría considerar un fibroblasto más evolucionado; todos los genes de los fibroblastos son comunes con los osteoblastos, tan solo se ha identificado un factor de transcripción específico, Cbfa-1, (core binding factor a1) el cual codifica la expresión de osteocalcina<sup>6-8</sup>.

En el control de la diferenciación de los osteoblastos se ha implicado a las principales familias de factores de crecimiento, varias proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) capaces de inducir la expresión de Cbfa-1, la cual a su vez activa los genes específicos de la osteopontina, sialoproteína ósea, colágeno tipo 1 y osteocalcina.

Estas actividades de síntesis son precedidas por la expresión de la fosfatasa alcalina como un marcador precoz de los preosteoblastos. Otros factores que estimulan la diferenciación de los osteoblastos incluyen el factor de crecimiento transformante (TGFβ), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factores de crecimiento insulínico (IGFs) y la familia de factores de crecimiento de fibroblastos (FGF).

### Balance mineral y homeostasis: calcio, fósforo y magnesio

La homeostasis comprende todo el conjunto de mecanismos reguladores que permite a los sistemas biológicos mantener la estabilidad necesaria para la supervivencia.

Una parte importante de la homeostasis es el control de las concentraciones séricas de calcio,



magnesio y fósforo, las cuales varían dentro de un margen muy pequeño en el ser vivo. Esto obedece a que dichos cationes participan en un gran número de fenómenos metabólicos del organismo.

*El calcio* es muy importante en la conducción nerviosa, en la excitabilidad de la placa neuromuscular, es indispensable para establecer el potencial de membrana en las células excitables, forma parte del mecanismo secretor de diversas hormonas y de muchas enzimas citoplasmáticas, formando habitualmente complejos con la calmodulina. Además participa en la neurotransmisión, la mitosis y división celular, la fecundación y la coagulación sanguínea, y es el principal catión en la estructura cristalina de huesos y dientes.

*El fósforo* es el constituyente más importante de los fosfolípidos de las membranas celulares; es el componente metálico de los nucleótidos de alta energía en las células; fosforila la proteinquinasa y algunas enzimas del borde en cepillo como respuesta a estímulos hormonales.

*El magnesio* es un potente regulador de la acción de la hormona paratiroidea (PTH), pues afecta la respuesta de la adenilatociclasa y es un determinante del mecanismo sensor del calcio en la secreción de PTH. Es un potente inhibidor de la agregación y el crecimiento de oxalato de calcio y de otros cristales en la orina.

Todas estas funciones aclaran la importancia biológica de estos elementos y explican por qué la naturaleza dispone de un sistema homeostático tan eficaz para su control.

La homeostasis mineral se mantiene por la interacción de dos grandes sistemas: un sistema hormonal que puede considerarse como el componente modulador en el cual la hormona paratiroidea y la vitamina D tienden a conservar minerales y a elevar su concentración en el plasma. Por su parte la calcitonina tiende a disminuir la concentración de los minerales en el plasma. El otro componente, que es el efector, está constituido por un grupo de órganos blanco, cuyas principales funciones son la adquisición de minerales a partir de la dieta, su remoción o almacenamiento en las reservas corporales y su eliminación o conservación en los líquidos corporales.

El primer órgano blanco de estas hormonas es el esqueleto. Los huesos pueden actuar como grandes reservorios, liberando calcio cuando disminuye la concentración del mismo en el líquido extracelular y almacenándolo en situaciones de exceso.

La concentración plasmática de calcio de aproximadamente 10 mg/dL circula así: 40% unido a proteínas, 10% unido a iones ultra filtrables capaces de difundir a través de las membranas y 50% en forma de calcio ionizado, este último tiene una concentración de 1.2 mmol/L y es la forma en que el calcio ejerce la mayor parte de sus funciones en el organismo.

Aproximadamente el 85% del fosfato corporal permanece almacenado en los huesos, el 14 a 15% es intracelular y menos del 1% se localiza en el líquido extracelular.

En el adulto la dinámica esquelética se controla por el proceso de remodelado óseo. Las hormonas calcio-trópicas determinan la actividad remodeladora en respuesta a la demanda biomecánica impuesta por la actividad física y por un numeroso grupo de factores locales de origen humoral.

El intestino es el sistema encargado de absorber calcio, fósforo y magnesio presentes en el bolo alimentario y en las secreciones entéricas.

El riñón es el órgano que controla la excreción de calcio, fósforo y magnesio hacia la orina y define su balance corporal. La PTH ejerce influencia sobre la excreción de los tres minerales, disminuyendo la calciuria y la magnesiuuria e incrementando la fosfaturia.

### **Homeostasis del calcio**

El adulto normal tiene 1100 g de calcio en su cuerpo, del cual el 99% está en el esqueleto. En forma de hidroxapatita.

Aproximadamente el 0.1% del calcio corporal se localiza en el líquido extracelular y cerca del 1% se localiza en el interior de las células.

El nivel de calcio total plasmático oscila entre 8.4 y 10.5 mg/dl en parte unido a proteínas y en parte difusible. El calcio iónico es el activo funcionalmente (calcio iónico normal: 4.6 - 5.1 mmol dL).

El hueso es un tejido con gran actividad metabólica que depende de un sincitio celular, que a su vez condiciona la remodelación esquelética. Cerca de 500 mg de calcio pueden ser recirculados por día, a partir de las URO, de modo que el hueso, como tejido dinámico que sufre un recambio diario, necesita para mantener el depósito, la extracción aproximada de 500 mg de calcio del pool extracelular a medida que se produce la osteogénesis, y regresando una cantidad similar a dicho pool en el proceso de osteólisis para equilibrar el balance<sup>18</sup>.

### *Calcio intracelular*

Existen cuatro sistemas que promueven la entrada de calcio:

- Entrada lenta pasiva de calcio.- Funciona continuamente en reposo y transporta sólo mínimas cantidades de calcio.
- Canales voltaje dependientes o canales lentos calcio-sodio.- Permite la entrada de mayores cantidades de calcio al activarse eléctricamente. Algunos de estos funcionan para el sistema cardiovascular.
- Canales activados por receptor o por hormonas.- Las hormonas vasopresoras como los agonistas alfa-adrenérgicos, vasopresina, angiotensina II y endotelina se unen a esos receptores y activan sus canales de calcio.
- Canales activados por estiramiento.

### *El ciclo biológico del calcio: absorción, excreción y reabsorción*

La concentración extracelular del ión calcio está determinada por la relación entre su absorción intestinal, su excreción renal y su captación y liberación ósea, todas ellas reguladas por las hormonas. La ingesta diaria recomendada de calcio varía con la edad y se considera apropiada en la posmenopáusica entre 1200 y 1500 mg. En condiciones normales oscila entre 200 y 2000 mg<sup>19</sup>. Los cationes divalentes como los iones de calcio se absorben mal en el intestino. Generalmente solo un 30 a 35% es absorbido de forma activa y pasiva, principalmente en el intestino delgado.

La absorción activa ocurre cuando el consumo de calcio es deficiente, depende de los niveles de vitamina D, los cuales a su vez disminuyen con la edad. La absorción es facilitada por la vitamina D la cual activa la síntesis de la proteína transportadora o proteína de Wassermann. Esta proteína fija el calcio de las células del epitelio intestinal y además funciona en el borde en cepillo para transportar calcio hacia el citoplasma celular.

La intensidad en la absorción de calcio parece ser directamente proporcional a la cantidad existente de esta proteína fijadora, la cual además persiste en las células varias semanas después de que el 1.25 dihidroxicolecalciferol ha sido eliminado del organismo, provocando así una absorción prolongada de calcio<sup>20</sup>.

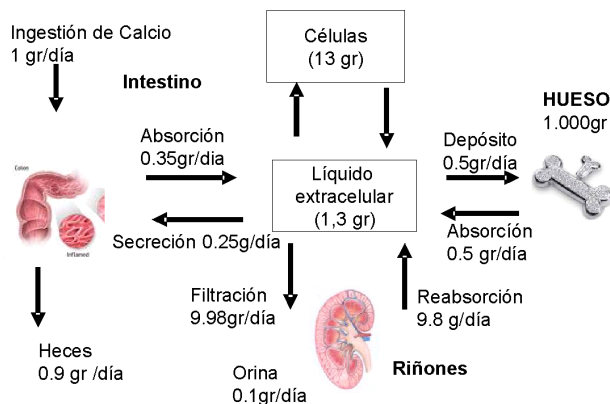
La excreción de calcio se hace a través del tracto gastrointestinal y la vía urinaria. En los casos de lactancia materna, la excreción láctea a través de la glándula mamaria también representa una no despreciable composición de calcio en forma iónica.

Al intestino llegan 250 mg/día adicionales de calcio proveniente de las secreciones de los jugos gástricos e intestinales y las células mucosas desprendidas y se excretan con las heces alrededor de 150 a 170 mg junto con la fracción dietética no absorbida. Como se observa, la mayor parte del calcio ingerido es eliminado en las heces.

La excreción urinaria de calcio aproximadamente es el 10% del calcio ingerido (100-200 mg/día). El 90% del calcio filtrado es reabsorbido en el túbulo distal, siendo esto controlado por la PTH. Cuando la calcemia es baja, este mecanismo se intensifica al máximo (Figura 9).

El metabolismo del calcio y su aprovechamiento está basado en la cantidad de calcio que se ingiere, en la absorción intestinal, en la excreción urinaria y la pérdida por las heces fecales. Se considera que el ingreso y la absorción del calcio influyen en un 25% del balance, mientras que la pérdida urinaria varía aproximadamente en un 50%.

Las cifras aproximadas de recambio diario de calcio en el adulto son:



**Figura 9.** Intercambio de calcio entre los diferentes compartimentos tisulares, en una persona por cada 1gr de calcio ingerido al día. La mayor parte es eliminado por las heces. Adaptada de *Tratado de Fisiología Guyton*.

- Ingestión: 800 mg
- Absorción intestinal 350 mg
- Secreción en los jugos  
gastrointestinales 190 mg
- Pérdida en heces 630 mg
- Excreción en orina 170 mg
- Remodelación Ósea 500 mg

#### *Intercambio de calcio entre el hueso y el líquido extracelular*

La mayor parte del calcio intercambiable está en el hueso entre el 0.4 y el 1% de todo el calcio óseo. Este calcio está depositado en los huesos en una forma de sal, fácilmente movilizable como  $\text{CaHPO}_4$  y otras sales amorfas de calcio.

La importancia del calcio intercambiable es que brinda un mecanismo rápido de amortiguamiento para evitar que la concentración de calcio iónico de los líquidos extracelulares se eleve o descienda en exceso en situaciones transitorias de exceso o falta de disponibilidad de calcio.

#### *PTH, calcio y fosfato*

La hormona paratiroidea aumenta la absorción de calcio y fosfato en el hueso.

La PTH parece tener dos efectos sobre el hueso que provocan absorción de calcio y de fosfato. Una fase rápida que se inicia en minutos y una fase lenta que requiere días a semanas<sup>21</sup>.

Las membranas celulares de los osteoblastos y osteocitos tienen proteínas receptoras que ligan la PTH, para ejercer su acción.

#### *Fase rápida de la absorción de calcio y fosfato*

Estudios histológicos y fisiológicos han mostrado que la PTH provoca la eliminación de sales del hueso de dos zonas: de la matriz ósea vecina a los osteocitos en el interior del propio hueso y de la vecindad de los osteoclastos a lo largo de la superficie del hueso.

Los osteoblastos y los osteocitos forman un sistema de células interconectadas (sincitio) que se extiende por el hueso y sobre todas las superficies óseas excepto las pequeñas zonas de superficie adyacentes a los osteoclastos. Prolongaciones largas y laminares se extienden de un osteocito a otro por toda la estructura ósea y estas prolongaciones también conectan con los osteocitos superficiales y los osteoblastos. Este extenso sistema se denomina sistema de membrana osteocítica y se cree que representa una membrana que separa el propio hueso del líquido extracelular.

Entre la membrana osteocítica y el hueso existe una pequeña cantidad de líquido que se denomina líquido óseo. La membrana osteocítica bombea iones calcio desde el líquido óseo al líquido extracelular, creando una concentración de calcio en el líquido óseo que es de solo 1/3 respecto a la del líquido extracelular. Cuando la bomba osteocítica se activa en exceso, la concentración de calcio en el líquido óseo desciende todavía más y entonces se reabsorben sales de fosfato cálcico del hueso. Este efecto se denomina osteólisis.

Cuando la bomba se inactiva, la concentración de calcio del líquido óseo se eleva a un nivel más alto y se vuelven a depositar en la matriz sales de fosfato cálcico.

#### *Fase lenta de la absorción ósea*

Los osteoclastos no tienen receptores de PTH. Los osteoblastos y los osteocitos envían una señal a los osteoclastos haciendo que emprendan su tarea habitual.

Varios días de exceso de PTH hacen que el sistema de osteoclastos se desarrolle bien. Tras unos cuantos meses de exceso de PTH la

reabsorción osteoclástica del hueso puede hacer que los huesos se debiliten y se produzca una estimulación secundaria de los osteoblastos que intentan corregir la debilidad.

En un exceso persistente de PTH en fases más tardías existe más reabsorción que depósito de hueso.

### **Homeostasis del fósforo**

#### *Metabolismo normal del fósforo*

El contenido total del fósforo en una persona adulta sana de 70 kg de peso es aproximadamente de 7 g. El 80% está contenido en el hueso, 9% en el sistema músculo-esquelético y el resto en las vísceras y líquido extracelular. En el plasma, el fosfato inorgánico se encuentra en dos formas:  $\text{HPO}_4\text{-2}$  y  $\text{H}_2\text{PO}_4\text{-2}$ .

Dada la dificultad que implica determinar la proporción de ambos iones en sangre, se suele determinar la cantidad total de fosfato en términos de miligramos de fósforo por dL de sangre. La cantidad total media de fósforo inorgánico oscila alrededor de 3.4 a 4 mg/dl en el adulto.

El ión fosfato es el principal anión intracelular y es el constituyente más importante de los fosfolípidos de las membranas celulares. El fósforo es el componente metálico de los nucleótidos de alta energía en las células, fosforila la proteinquinasa y algunas enzimas del borde en cepillo y también forma parte de la estructura cristalina del hueso.

#### *Ciclo biológico del fósforo: absorción y excreción*

La absorción en la luz del tubo digestivo es muy fácil, excepto los casos en que la alimentación contiene mucho calcio, caso en el cual se forman fosfatos de calcio casi insolubles que son excretados por las heces. El porcentaje de fosfato absorbido por la dieta permanece relativamente constante.

La excreción se hace a través del tracto gastrointestinal y urinario; también a través de la glándula mamaria en las mujeres que están lactando.

El flujo de fosfato a través del epitelio gastrointestinal se ve incrementado por la acción de la vitamina D. Una dieta bien equilibrada

provee de 1000 mg de fósforo cada día y tiende a ser más alta en aquellas personas que consumen grandes cantidades de carne o productos lácteos. Cuando la alimentación contiene mucho calcio se forma fosfato de calcio casi insoluble que continúa su tránsito intestinal y es excretado por las heces, la excreción es del orden de 70%.

La fosfatúria es directamente proporcional a la fosfatemia, este efecto se encuentra regulado por la acción de la PTH a través de un mecanismo de rebosamiento el cual está dado por un nivel crítico de 1 mmol/L, si la concentración es menor de este nivel se reabsorbe todo el fosfato del filtrado glomerular. La PTH tiene una gran capacidad para aumentar la excreción de fosfato por parte del riñón.

Las personas que ingieren una dieta mixta normal excretan en su orina entre el 60 y el 90% del fósforo ingerido.

El balance de fosfato diario promedio de un adulto es:

– Ingesta	900 mg
– Absorción	600 mg
– Excreción fecal	300 mg
– Excreción Urinaria	600 mg
– Remodelación ósea	250 mg

### **Homeostasis del magnesio**

#### *Metabolismo normal del magnesio*

El magnesio es el segundo electrolito intracelular más abundante y el cuarto catión en el organismo precedido por calcio, sodio y potasio. Su importancia fisiológica radica en la preservación del potencial eléctrico de la membrana en células excitables y es importante como cofactor de diversas enzimas.

El catión divalente magnesio se encuentra en el líquido extracelular e intracelular siendo más abundante en este último.

#### *Regulación del magnesio sérico*

El magnesio es un mineral casi sin depósito y cuyo nivel plasmático depende fundamentalmente de la ingesta diaria.

El magnesio plasmático también depende de la concentración de otros cationes como el Ca y

K, puesto que compite en el nivel renal con los mismos mecanismos de reabsorción tubular.

#### *Distribución del magnesio en el organismo*

El contenido corporal total de magnesio es de unos 25 mg. De todas las reservas corporales de magnesio, del 53 al 60% se encuentran en el hueso y del 20 al 27% en el músculo estriado. Únicamente el 30% del magnesio óseo y del 20-30% del magnesio muscular se encuentra libre o en una reserva fácilmente intercambiable.

En el hueso el magnesio existe en dos formas, cerca del 70% del magnesio óseo es removido relativamente fácil con ácidos diluidos, mientras que el 30% restante está íntimamente asociado con el hueso.

El magnesio removible se encuentra en la superficie de los cristales, en el grupo fosfato de los cristales de hidroxapatita, mientras que el magnesio firmemente unido está integrando parte de la trama cristalina ósea.

Existen muy pocas reservas corporales, sólo el 1% del magnesio esquelético es intercambiable en una hora, en una semana solo se intercambia el 5%

La concentración de magnesio en el plasma es de 1.7 a 2.4 mg.

En tejidos blandos el 80% del magnesio se encuentra en el sistema músculo-esquelético.

#### *Magnesio en el líquido extracelular*

La concentración plasmática está comprendida entre el 1.4 y el 1.7 ó 2 m Eq/L.

El magnesio del plasma está ligado a proteínas. La concentración de magnesio difusible es menos precisa que la del calcio, representa del 65 al 67% del total. El calcio y el magnesio compiten por los mismos puntos de unión de las proteínas. La competencia por los mismos receptores proteicos también significa que si la concentración de calcio aumenta, la de proteinato de magnesio disminuirá y la de iones magnesio aumentará.

Otras formas de magnesio en el nivel plasmático son:

- Magnesio iónico libre 55-60%
- Ligado a HPO<sub>4</sub> 3%

- Ligado a citrato 4%
- Otras formas (bicarbonato) 6%
- Magnesio proteico 32%

#### *Ciclo biológico del magnesio: absorción, excreción y reabsorción*

Las necesidades diarias son de 300 a 350 mg/día en el adulto.

La disponibilidad de magnesio dietario es baja; la absorción se realiza preferiblemente en el intestino delgado y está condicionada a muchos factores como relación calcio/magnesio, relación magnesio / PO<sub>4</sub>, relación K/magnesio.

Dado que el magnesio se mueve pasivamente a través de la pared del intestino delgado, la concentración de magnesio disponible en la dieta, y el tiempo de contacto entre el alimento digerido y la superficie de absorción, son los factores responsables más importantes en la absorción de este ión. La absorción del magnesio es pasiva y se efectúa a nivel del íleo.

El magnesio es excretado por vía gastrointestinal, comprende el contenido en la dieta y no absorbido, y el endógeno. El no absorbido varía con el tipo de dieta, las relaciones calcio/magnesio, potasio/magnesio, fósforo/magnesio y la cantidad de NH<sub>3</sub> tanto luminal como intestinal.

La excreción urinaria del magnesio se realiza por un mecanismo de filtración-reabsorción, en el cual el proceso de reabsorción funciona cerca de su máximo y la excreción de magnesio es en parte dependiente de otros iones. En condiciones normales todo el magnesio absorbido aparece íntegramente en la orina. Entre el 70% y el 80% del magnesio plasmático es filtrado en el glomérulo. Los principales factores que regulan el transporte tubular de magnesio son:

1. Concentración plasmática: la hipomagnesemia aumenta el transporte, disminuyendo su excreción.
2. El calcio: la hipercalcemia se asocia a hipercalciuria e hipermagnesiuria.
3. Factores que producen cambios en el voltaje y permeabilidad en el asa ascendente de Henle interfiriendo con la reabsorción de NaCl.

4. PH: la alcalosis metabólica estimula y la acidosis inhibe la reabsorción.
5. El potasio: la hipopotasemia y la depleción de fósforo inhiben la reabsorción tubular.

La excreción láctea también presenta una no despreciable composición de magnesio, en forma iónica, asociado a coloides o en otras formas.

## Referencias

1. National Institutes of Health. Osteoporosis. Consensus Development Conference Statement. March 27-29. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(12): 5681-5686.
2. Wagner EF, Karsenty G. Genetic control of skeletal development. *Curr Opin Gen Develop* 2001; 11: 527-532.
3. Guzmán R. Osteoporosis: Inmunología de la Enfermedad, aspectos celulares, moleculares y genéticos. *Revista Colombiana de Menopausia.* 2003; 9: 317-325.
4. Guyton-Hall. Edición 10a 2001. *Tratado de fisiología médica*, pp. 1079-1098.
5. Ducy P, Schinke T, Karsenty G. The osteoblast: a Sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science* 2000; 289: 1501-1504.
6. Karsenty G. Transcriptional control of osteoblast differentiation. *Endocrinology* 2001; 142: 2731-2733.
7. Skillington J, Choy L, Derynck R. Bone morphogenetic protein and retinoic acid signaling cooperate to induce osteoblast differentiation of preadipocytes. *J Cell Biology* 2002; 159: 135-146.
8. Tomkinson A, Gevers EF, Wit JM, Reeve J, Noble BS. The role of estrogen in the control of rat osteocyte apoptosis. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1243-1250.
9. Qiu S, Rao DS, Palnitkar S, Parfitt AM. Age a distance from the surface but not menopause reduce osteocyte density in human cancellous bone. *Bone* 2002; 31: 313-318.
10. Teitelbaum SL. Bone Resorption by Osteoclasts. *Science* 2000; 289: 1504-1508.
11. Everts V, Delaisse JM; Korper W, Jansen DC, Tigchelaar-Gutter W; Saftig P y cols. The bone lining cell: Its role in cleaning Howship's lacunae and initiating bone formation. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 77-90.
12. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 187-194.
13. Bossard MJ, Tomaszek TA, Thompson SK, Amegadzie BY, Hanning CR, Jones C, and cols. Proteolytic activity of human osteoclast cathepsin K-expression, purification, activation, and substrate identification. *J Biol Chem* 1996; 271: 12517-12524.
14. Delaissé JM, Engsig MT, Everts V, Ovejero MC, Ferreras M, Lund L y cols. Proteinases in bone resorption: Obvious and less obvious roles. *Clin Chim Acta* 2000; 291: 223-234.
15. Atley LM, Mort JS, Lalumiere M, Eyre DR. Proteolysis of Human bone collagen by cathepsin K: characterization of the cleavage site generating the cross-linked N-telopeptide. *Bone* 2000; 26: 241-247.
16. Wittrant Y, Couillaud S, Theoleyre S, Dunstan C, Heymann D, Rédini F. Osteoprotegerin differentially regulates protease expression in osteoclast cultures. *Med Chem* 2004; 47: 598-599.
17. Burr DB. The contribution of the organic matrix to bone's material properties. *Bone* 2002; 31: 8-11.
18. Wang X, Shen X, Li X, Agrawal CM. Age-related changes in the collagen network and the toughness of bone. *Bone* 2002; 31: 1-7.
19. The North American Menopause Society. The role of calcium in Peri and Postmenopausal women 2006 position statement. *Menopause* 2006; 13: 862-877.
20. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamina D. *Am J Physiol* 1999; 277: F157.
21. Brown EM. Extracellular Ca<sup>2+</sup> sensing regulation of parathyroid cell function and role of Ca<sup>2+</sup> and other ions as extracellular (first) messenger *Physiol Rev.* 1991; 71: 371.

## Consenso colombiano de síndrome metabólico

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE ENDOCRINOLOGÍA

### Introducción

El síndrome metabólico (SM) recibe una gran atención debido al número creciente de personas que lo presentan y a que está asociado a un mayor riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) y enfermedades cardiovasculares (ECV) tales como infarto agudo del miocardio (IAM), enfermedad arterial periférica (EAP) y ataque cerebrovascular (ACV). Las alteraciones que hacen parte del SM incluyen insulinoresistencia, trastorno en el metabolismo de la glucosa, obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica e hipertensión arterial (HTA).

### Fisiopatología

Aunque aún no están definidos todos los mecanismos que participan en la génesis del SM, se consideran básicos los cambios en el estilo de vida, tales como la dieta inapropiada y el sedentarismo; frecuentemente relacionados con el nivel de desarrollo socioeconómico y el grado de urbanización. Estos factores favorecen la aparición de obesidad abdominal. La acumulación de adipocitos viscerales se traduce en mayor producción de angiotensina II, interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), proteína C reactiva y reducción en la producción de adiponectina.

Al actuar sobre receptores angiotensina I (AT-1), la angiotensina II disminuye la expresión de proteínas transportadoras de glucosa (como GLUT-4) en las células adiposas y musculares, de manera que aparece un estado de resistencia a la insulina, mientras que por otra parte, la angiotensina II promueve la activación de la enzima NADPH oxidasa en los adipocitos, los macrófagos y las células endoteliales. Estos dos fenómenos inducen estrés oxidativo y disfunción endotelial porque reducen la actividad de la enzima óxido nítrico sintasa y estimu-

lan la producción de endotelina (un potente vasoconstrictor).

La resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos reduce la captación de glucosa y ocasiona mayor liberación de ácidos grasos libres a partir de los adipocitos. Este exceso de ácidos grasos estimula la síntesis de triglicéridos y VLDL en el hígado, lo que ocasiona dislipidemia. La resistencia a la insulina lleva a hiperproducción de la hormona, con sobrecarga funcional de las células beta del páncreas y eventual agotamiento de las mismas. Estos mecanismos, entre otros, conducen a la instauración del SM y de la DM 2, factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (Figura 1).

### Diagnóstico

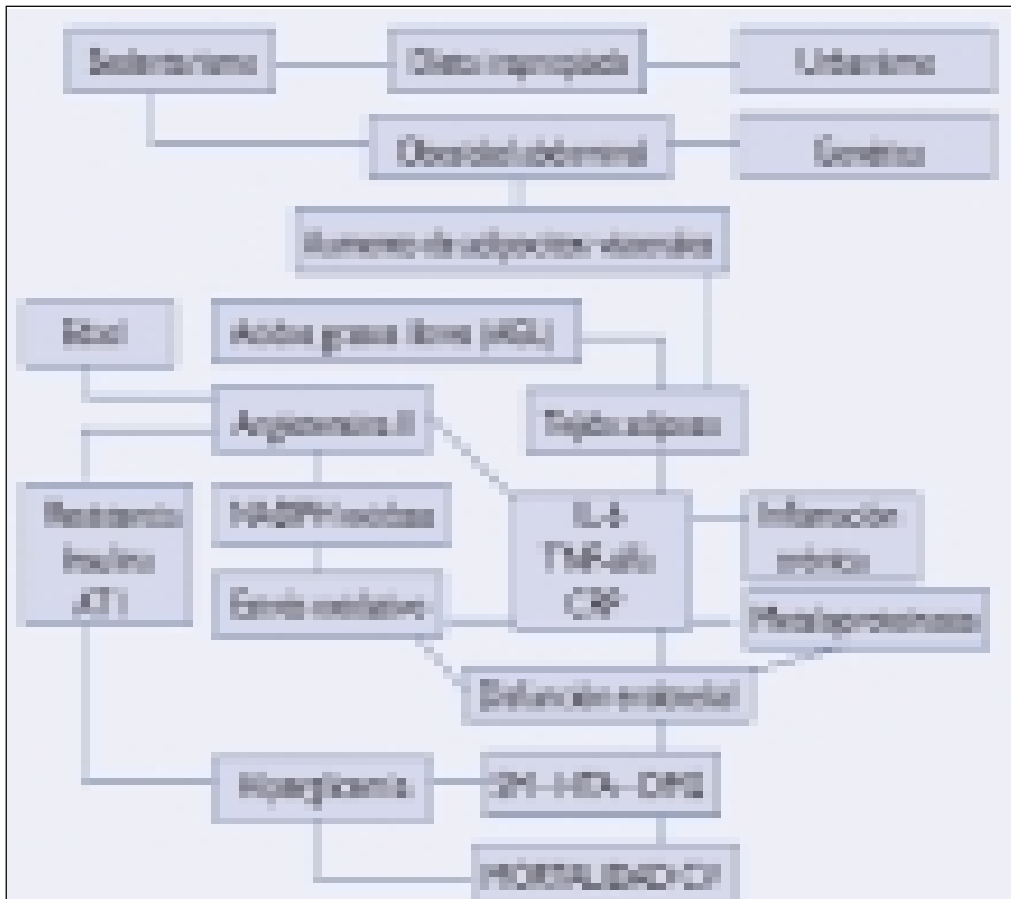
Existen diferentes definiciones de síndrome metabólico; la primera de ellas fue publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), posteriormente, otras asociaciones como el National Cholesterol Education Program (NCEP), el American College of Clinical Endocrinologist (ACCE) y el European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) han publicado sus propias definiciones (Tabla 1).

La definición de la IDF, que se adopta en este documento, considera las definiciones de la OMS, la EGIR y el ATP III y se identifica más con esta última ya que incluye las mismas variables: obesidad central, triglicéridos, HDL, hipertensión e hiperglucemia de ayuno. A su vez difiere del ATP III ya que considera a la obesidad central como un componente esencial que debe ser valorado mediante el perímetro de la cintura, utilizando puntos de corte más bajos, especificados por etnias (Tabla 2). Para la glucemia en ayunas se aceptan las nuevas cifras de la ADA: mayor o igual a 100 mg/dL (Tablas 1-5).

**Tabla 1.** Evolución temporal de los criterios para diagnóstico de síndrome metabólico.

<b>1. OMS 1999</b>									
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulino resistencia o DM2, GAA, ITG*</li> <li>• Más dos de los siguientes criterios:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– IMC &gt; 30</li> <li>– C/C &gt; 0.9 (hombres), &gt; 0.85 (mujeres)</li> <li>– TA elevada (&gt; 140/90 mm Hg o tratamiento antihipertensivo)</li> <li>– TG &gt; 150 mg/dl</li> <li>– HDL &lt; 35 mg/dl (hombres); &lt; 40 mg/dl (mujeres)</li> <li>– Microalbuminuria &gt; 20 mg/min; Alb/Cr &gt; 30 mg/g</li> </ul> </li> </ul> <p>*OMS 1999 recomienda clamp hiperinsulinémico euglicémico OMS y EGIR 1998 recomiendan HOMA-IR.</p>									
<b>2. EGIR 1999. Insulinorresistencia: hiperinsulinemia en ayunas y dos de los siguientes criterios:</b>									
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Circunferencia de cintura &gt; 94 cm hombres/80 cm en mujeres</li> <li>• Hipertensión arterial ≥ 140/90 mm Hg (o tratamiento antihipertensivo)</li> <li>• Triglicéridos ≥ 170 mg/dl</li> <li>• HDL ≤ 40 mg/dl o dislipidemia tratada</li> <li>• Glicemia basal mayor 110 mg/dl (sin diagnóstico previo de diabetes)</li> </ul>									
<b>3. NCEP - ATP III 2001. *Cuando están presentes tres o más de los siguientes factores de riesgo:</b>									
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidad abdominal (circunferencia de cintura)</li> <li>• Tensión arterial</li> <li>• Triglicéridos</li> <li>• Colesterol HDL</li> <li>• Glicemia basal</li> </ul>	<table style="border: none; width: 100%;"> <tr> <td style="padding-right: 20px;">Hombres</td> <td style="padding-right: 20px;">&gt; 102 cm</td> </tr> <tr> <td>Mujeres</td> <td>&gt; 88 cm</td> </tr> <tr> <td>Hombres</td> <td>&lt; 40 mg/dl</td> </tr> <tr> <td>Mujeres</td> <td>&lt; 50 mg/dl</td> </tr> </table>	Hombres	> 102 cm	Mujeres	> 88 cm	Hombres	< 40 mg/dl	Mujeres	< 50 mg/dl
Hombres	> 102 cm								
Mujeres	> 88 cm								
Hombres	< 40 mg/dl								
Mujeres	< 50 mg/dl								
<b>4. AACE 2002. Un criterio mayor de los siguientes:</b>									
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidad abdominal: IMC &gt; 25; Cintura &gt; 102/88 cm</li> <li>• Diagnóstico de enfermedad cardiovascular, SOP, hígado graso, <i>acantosis nigricans</i></li> <li>• Historia familiar de DM 2 o HTA</li> <li>• Historia de diabetes gestacional</li> <li>• Sedentarismo</li> <li>• Edad &gt; 40 años. Con dos o más de los siguientes:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presión arterial &gt; 130/85 mm Hg</li> <li>• Hipertrigliceridemia &gt; 150 mg/dl</li> <li>• Colesterol HDL &lt; 40/50 mg/dl</li> </ul> </li> <li>• Glicemia: basal 110-125 mg/dl; postcarga 140-200 mg/dl</li> <li>• (Se excluye DM 2)</li> </ul>									
<b>5. IDF 2005</b>									
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidad central</li> <li>• Tensión arterial</li> <li>• Triglicéridos</li> <li>• Colesterol HDL</li> <li>• Aumento de glucemia en ayunas o diabetes preexistente: glucosa sanguínea mayor de 100 mg/dl.</li> </ul> <p style="margin-left: 20px;">Con dos o más de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 140 mm Hg sistólica o tratamiento antihipertensivo</li> <li>&gt; 85 mm Hg diastólica</li> <li>&gt; 150 mg/dl</li> <li>&lt; 40 mg/dl (H) &lt; 50 mg/dl (M)</li> </ul>									





**Figura 1.** Secuencia fisiopatológica del SM.

### Síndrome metabólico y riesgo de enfermedad cardiovascular

El SM se asocia con un incremento del riesgo tanto de DM2 como de ECV, IAM, angina, revascularización, ACV y muerte por estas causas. Esta asociación depende de los criterios utilizados para la definición del SM, del tipo de

estudio (prospectivo, corte transversal, subestudio, post hoc) y de las variables analizadas.

Se ha demostrado mayor porcentaje de obstrucción en las arterias coronarias en pacientes con SM y este compromiso es directamente proporcional al número de componentes del SM.

Seis estudios que analizaron la morbilidad del SM, demostraron un riesgo relativo (RR) mayor para desenlaces coronarios graves (IAM, angina, muerte súbita, ACV, revascularización, isquemia) (Tabla 3).

En un análisis post hoc de los estudios 4S y AFCAPS/ TexCAPS, en los pacientes con SM (definición del NCEP), con un seguimiento de cinco años, el RR fue de 1.5 para lesiones coronarias mayores (IAM mortal y no mortal o ACV) con intervalos de confianza

**Tabla 2.** Criterio de obesidad central IDF. Circunferencia de cintura.

Grupo étnico	Hombres	Mujeres
Europeos	94 cm	80 cm
Surasiáticos*	90 cm	80 cm
Chinos	90 cm	80 cm
Japoneses	85 cm	90 cm

\* Sur y centroamericanos utilizar valores de surasiáticos.

**Tabla 3.** Síndrome metabólico y riesgo de morbilidad cardiovascular.  
Se muestran los RR hallados en los diferentes estudios.

Estudio	Desenlace	RR					
45 (E. Cor)							
Grupo PI. 5.4 a.	Episodio Cor. Mayor	1.5					
AFCAPS/TexCAPS (Sin E. Cor). PI. 5a.	Episodio Cor. Mayor	1.4					
Botnia	E. coronaria				3		
Fin/Sue. 6.9 a	IM			2.6			
	ACV			2.3			
Verona							
Italia 4.5 a.	E C/V en SM + DM					4.9	
Nahnes III							
USA. Corte Transv.	IM		2				
	ACV			2.2			
	IM/ACV		2				
Británico			1.5				
Muj. corte tran. E. coronaria			1.5				
ARIC	E. coronario	H y M	1.5	2			
USA H y M II a.	ACV	H y M	1.4	2			
		0.5 1	2	3	4	5	

significativos. Se encontraron resultados similares en el estudio de Botnia (clasificación OMS y siete años de seguimiento), en población finlandesa y suiza; los RR para ECV, IAM y ACV fueron significativamente mayores (3, 2.6 y 2.3, respectivamente). El RR para mortalidad cardiovascular fue de 1.8, también significativo.

En el estudio NAHNES III el RR para IAM o ACV aislados o para la asociación IAM/ACV, en pacientes con SM, según la definición del NCEP, fue aproximadamente el doble, con IC 95% significativo. El alto riesgo de ECV en el diabético que además presenta SM, lo mostró el estudio Verona Diabetes Complications, que encontró un RR significativo de 4.9.

En mujeres, el Estudio Británico del Corazón y la Salud demostró un RR de 1.5 (IC 95% 1.3-1.9) para enfermedad coronaria (IAM y angina). Este riesgo fue similar al utilizar las clasificaciones del NCEP o de la OMS.

Recientemente, el estudio ARIC, con un seguimiento a 11 años, mostró un RR significativo para enfermedad coronaria, de 2 en mujeres y de 1.5 en hombres. El RR de ACV isquémico fue de 2 en mujeres y de 1.4 en hombres.

La Tabla 4 muestra los resultados de los RR de seis estudios que analizaron la asociación entre SM y mortalidad de origen coronario, cardiovascular o global.

El estudio DECODE, un metaanálisis de 11 estudios prospectivos de cohortes que utilizaron la clasificación modificada de la OMS (EGIR), con un seguimiento promedio de 8.8 años, incluyó 6156 hombres y 5356 mujeres. El grupo con SM mostró un RR para mortalidad total de 1.4 (IC 95% 1.2-1.8) en hombres y de 2.3 (IC 95% 1.6-3.2) en mujeres. Se observó un comportamiento similar cardiovascular. Este estudio demostró que el SM genera un riesgo mayor de mortalidad en mujeres que en hombres.

**Tabla 4.** Síndrome metabólico RR de mortalidad cardiovascular.

		RR					
DECODE: II estudios M. total		1.4H	2.3M				
Europeos. 8.8 años M.C/V		1.4 H		2.8M			
San Antonio: M. total SM: OMS		1.3 (NS)					
Mex. 12.7 a. M. total SM: NCEP		1.5					
M. C/V SM: OMS		1.1H (NS)		2.8M			
M. C/V SM: NCEP		1.8 H				4.6 M	
Kuopio: M. coronaria				2.8			
Finlandia M. C/V						3.6	
Hom. 11.4 a M. total			2.4				
Botnia							
Fin/Sue. 6.9 a M. C/V		1.8					
NHANES II: M. Cor: SM sin/con DM		1.7		2.9			
USA 13a.M. C/V: SM sin/con DM		1.6	2.4				
M.Cor: E:C/V previa + SM + DM						3.9	6.5
M.C/V: E:C/V previa + SM + DM			2.8				5.3
	0.5	1	2	3	4	5	6

El estudio del Corazón de San Antonio (Texas), que incluyó un alto porcentaje de mexicanos, mostró datos similares acerca del comportamiento del SM en mujeres. En este análisis el RR para mortalidad cardiovascular fue de 4.6 (IC 95% 2.4-9.2) en mujeres con SM y de 1.8 (IC 95% 1.1-2.9) en hombres, aplicando la definición del NCEP; los RR fueron menores cuando se aplicó la definición de la OMS. De este análisis se dedujo que la definición del NCEP tenía mayor poder predictivo.

Un estudio prospectivo realizado con 1209 hombres finlandeses demostró en el grupo con SM un RR, del 3.8 (IC 95% 1.7-8.2) para mortalidad por enfermedad coronaria, un RR de 3.6 (IC 95% 1.2-6.4) para mortalidad por ECV y un RR de 2.43 (IC 95% 1.6-3.6) para mortalidad por todas las causas.

El estudio NHANES II analizó la mortalidad y encontró un RR para mortalidad coronaria, cardiovascular y total de 1.7 (IC 95% 1.1-2.5), 1.6 (IC 95% 1.2-2.1) y 1.2 (NS) respectivamente,

en el grupo con SM, sin DM 2; pero la asociación de SM y DM 2 condujo a un RR superior para todas las causas de mortalidad; y si se asocian SM, DM-2 y ECV previa, el RR aumenta significativamente, llegando a 6 para mortalidad por enfermedad coronaria y a 5.3 para mortalidad cardiovascular. Este hallazgo indica que el SM asociado a DM 2 o ECV previa es de peor pronóstico y que por lo tanto los objetivos terapéuticos deberían ser más estrictos, por ejemplo el C-LDL menor de 70 mg/dL.

Por otra parte, en personas con SM, el engrosamiento de la íntima media de las arterias carótidas es un factor que predice enfermedad coronaria como lo demostró el estudio ARIC. Así mismo, se ha establecido una relación inversa entre la obesidad abdominal y el diámetro de la luz coronaria.

Algunos estudios como el San Antonio Heart Study y el Strong Heart Study que incluyeron indígenas norteamericanos no encontraron relación entre SM y ECV.

Las Tablas 5 a 7 resumen los diferentes estudios que han analizado el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en el SM (Tablas 5-7).

**Tabla 5.** Asociación de enfermedad coronaria y SM.

<b>Síndrome metabólico y asociación de enfermedad coronaria. Conclusiones I.</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difícil precisar el RR de EC/V en el SM por lo heterogéneo de los estudios en cuanto a definiciones, variables, población, tipo de estudio.</li> <li>• Hay mayor prevalencia de enfermedad coronaria en personas con SM (14%), la cual es superior si se asocia DM (19%), vs. 8.7% en ausencia de SM<sup>1</sup>.</li> <li>• En pacientes hospitalizados por Im la prevalencia del Sm varía entre el 30-46%<sup>2,3</sup>.</li> <li>• Hay mayor compromiso de vasos coronarios por angiografía, de acuerdo a la presencia de SM y sus componentes<sup>4,5</sup>.</li> <li>• Se observa mayor engrosamiento de la intima-media carotídea en el grupo con SM sin E.C/V<sup>6</sup>.</li> </ul>

1. Alexander Ch. M, et al. Diabetes 2003; 52: 1210-1214.
2. Ramírez CJ, et al. Acta med Colomb 2003; 28: 15-22.
3. Zelier M, et al. Arch Intern Med 2005; 165: 1192-1198.
4. Solymos BC, et al. Coronary artery disease 2003; 14: 207-212.
5. Solymos BC, et al. Am J Cardiol 2004; 93: 159-164.
6. McNeill AM, et al. Am J Cardiol 2004; 94: 1249-1254.

**Tabla 6.** Conclusiones sobre riesgo de morbilidad cardiovascular asociada al SM, basada en diferentes estudios.

<b>Síndrome metabólico (SM) y riesgo de enfermedad cardiovascular (E.C/V). Conclusiones II. Morbilidad</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• El RR para eventos coronarios varía entre 1.5 a 3 en forma significativa<sup>1-6</sup>.</li> <li>• El RR para ACV es significativo, en 2<sup>2,6</sup>.</li> <li>• El RR para E.C/V aumenta significativamente hasta 4.9 cuando al SM se le asocia DM<sup>3</sup>.</li> <li>• En general suele ser mayor el RR para mujeres tanto para eventos coronarios como para ACV<sup>6</sup>.</li> </ul>

1. Girmen CJ, et al. Am J Cardiol 2004; 93: 136-141.
2. Isomaa B, et al. Diabetes Care 2001; 24: 683-689.
3. Bonora E, et al. Diabet Med 2004; 21: 52-58.
4. Ninomiya JK, et al. Circulation 2004; 109: 42-46.
5. Lawlor DA, et al. Diabetic Medicine 2004; 21: 906-913.
6. McNeill AM, et al. Diabetes Care 2005; 28: 385-390.

**Tabla 7.** Conclusiones sobre riesgo de mortalidad cardiovascular asociada al SM, basada en diferentes estudios.

<b>Síndrome metabólico (SM) y riesgo de enfermedad cardiovascular (E.C/V). Conclusiones III. Mortalidad</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En el meta-análisis Europeo (Decode)<sup>1</sup>, el RR es significativo para mortalidad total y por E.C/V, en 1.4 para hombres y de 2.3 a 2.8 para mujeres, respectivamente.</li> <li>• En el estudio de Kuopio, en hombres<sup>2</sup>, el RR para mortalidad total, coronario y cardiovascular a 11.4 años, varía significativamente en 2.4, 2.8 y 3.6 respectivamente.</li> <li>• El San Antonio Heart Study (Texas)<sup>3</sup>, demuestra solo en mujeres un RR significativo de mortalidad cardiovascular, de 2.8 al usar la definición de la OMS y de 4.6 con la NCEP.</li> <li>• El RR para mortalidad cardiovascular y coronaria es significativo en 2.4 y 2.9 respectivamente, cuando al SM se le asocia DM; pero puede ser hasta de 6.5 al asociar SM-DM y E.C/V previa<sup>4</sup>.</li> </ul>

1. Hu G, et al. Arch Intern Med 2004; 164: 1066-1070.
2. Lakka HM, et al. JAMA 2002; 288: 2709-2716.
3. Hunt KJ, et al. Circulation 2004; 110: 1251-1257.
4. Malik S, et al. Circulation 2004; 110: 1245-1250.

En conclusión, este consenso entiende que el SM aumenta el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular (EC, IAM, ACV) y la mortalidad de esta entre 1.5 y cuatro veces en relación con la población general.

## Prevención y tratamiento

El tipo de intervención, integral en todo caso, podrá hacerse a través de la prevención primaria o secundaria.

### Prevención primaria

La modernización ha generado un cambio en el estilo de vida que tiende al sedentarismo y a la adquisición de hábitos alimentarios no saludables (exceso en la ingesta de grasas saturadas, azúcares y sal). La modificación de estos factores de riesgo, a través de la educación y la

intervención oportuna en grupos de riesgo, especialmente desde la infancia, puede actuar efectivamente en la prevención primaria del SM y en general de la arteriosclerosis.

Con relación al componente nutricional, las guías alimentarias para la población colombiana mayor de dos años establecen una serie de pautas útiles para efectuar prevención, algunas de las cuales se mencionan a continuación:

- Aumentar el consumo diario de verduras y frutas.
- Controlar el consumo de grasa animal, sal y azúcar.
- Vigilar el peso con frecuencia.
- Realizar actividad física.
- Compartir la alimentación en familia para fortalecer hábitos alimentarios.
- Reducir los niveles de estrés.

Se recomienda que el paciente con SM reciba atención y consejería nutricional individualizada, por parte de un profesional nutricionista dietista.

### **Prevención secundaria**

#### *Tratamiento no farmacológico*

El pilar fundamental del tratamiento es el manejo de los factores de riesgo que promueven el desarrollo del SM: el sobrepeso y la obesidad, el sedentarismo y la dieta aterogénica. El objetivo terapéutico clave es la reducción de la grasa visceral, mediante la realización de cambios en los hábitos dietéticos y de ejercicio físico.

Aunque no existe un tratamiento nutricional como tal para el SM se recomienda enfatizar el manejo dietético de los componentes clínicos que están involucrados en el mismo.

#### *Reducción de peso*

Todos los componentes del SM mejoran con la reducción de peso. Una reducción moderada de peso mejora la hipertensión, las alteraciones de los lípidos y facilita el control glucémico; se propone una reducción entre el 7 y el 10% del peso inicial en un periodo de seis meses. El plan debe ser individualizado, de acuerdo a las necesidades del paciente, enfatizando en la reducción de la ingesta calórica, en el incremento de

la actividad física y en evitar la posterior recuperación de peso.

Un estudio en mujeres entre 40 y 60 años, no fumadoras, que redujeron peso intencionalmente demostró una disminución en la mortalidad global de 20% y de 30% en la mortalidad asociada a diabetes. Un experimento clínico controlado en 3000 pacientes no diabéticos con sobrepeso demostró que la dieta, las modificaciones en el estilo de vida y el ejercicio (150 minutos por semana), producían una pérdida leve de peso (7%) y disminuían la incidencia de diabetes mellitus en 58%, en un período de seguimiento de 2.8 años.

### **Recomendaciones alimentarias y nutricionales**

*Calorías totales:* el cálculo del requerimiento calórico diario debe considerar el diagnóstico nutricional, con la meta de lograr y mantener un peso saludable. En pacientes con obesidad o sobrepeso se debe realizar restricción calórica individualizada, adecuando la distribución de nutrientes de acuerdo con los factores de riesgo presentes.

*Proteínas:* las calorías provenientes de proteínas deben estar entre 10 y 20% del total de calorías.

*Grasa y colesterol:* el aporte de grasa puede fluctuar entre el 20 y 30% de las calorías totales, distribuidas así:

- Menos del 7% de las calorías deben provenir de grasas saturadas. Evitar o disminuir el consumo de grasas de origen animal por su alto contenido de ácidos grasos saturados y evitar la ingesta de aceite de palma.
- Hasta el 15% de las calorías totales pueden provenir de grasas monoinsaturadas presentes principalmente en aceite de oliva.
- Hasta el 10% de las calorías totales pueden provenir de grasas poliinsaturadas, que se consideran esenciales en la dieta y se clasifican en ácidos grasos omega-3 y omega-6. Diferentes estudios han mostrado los beneficios del consumo de ácidos grasos omega-3 en relación con la reducción de mortalidad por enfermedad

coronaria. Las fuentes principales de omega-3 (EPA y DHA) son pescados como salmón, trucha, sardina y atún así como los aceites vegetales ricos en ácido linolénico, aceite de canola, por ejemplo. En consecuencia una recomendación práctica consiste en incrementar en lo posible el consumo de pescado y de aceites vegetales ricos en ácido linolénico.

Se recomienda evitar el consumo de ácidos grasos procedentes especialmente de alimentos procesados como las margarinas y de grasas comerciales para freír y en especial su reutilización.

Se recomienda un consumo diario de colesterol inferior a 200 mg/día.

*Carbohidratos:* su aporte debe estar entre 50 y 60% de las calorías totales. Es importante restringir el consumo de azúcar (sacarosa) y alimentos que la contengan; por tanto, el aporte debe provenir, en su mayoría, de carbohidratos presentes en los tubérculos, plátanos y los cereales integrales.

*Fibra:* se recomiendan entre 20 y 30 g/día. La fibra soluble (leguminosas, algunas frutas y verduras) tiene efectos importantes en la regulación de las cifras de glucemia y de los lípidos sanguíneos. La recomendación práctica es incluir de cuatro a seis porciones de frutas y mínimo dos porciones de verduras al día, además preferir los cereales integrales más que los refinados.

*Sodio:* en hipertensos, se recomienda una ingesta en el rango de 70-100 mmol/día (1.5-2.5 g de sodio o 4-6 g de sal/día). El grado de restricción en la ingesta debe estar acorde con las cifras tensionales, evitando las reducciones severas. Una recomendación práctica es utilizar muy poca sal en la preparación de los alimentos y evitar el uso del salero en la mesa.

### **Aumento de la actividad física**

Las guías actuales de actividad física recomiendan la práctica de regímenes regulares y moderados de ejercicio. La recomendación estándar de ejercicio contempla un mínimo diario de 30 minutos (existen mayores beneficios cuando se realizan sesiones de 60 mi-

nutos o más), por lo menos cinco días a la semana.

El ejercicio debe ser placentero, divertido y no competitivo. Actividades como: caminar, bailar, labores domésticas, subir y bajar escaleras, ejercicio aeróbico (natación, ciclismo, trote) son benéficas siempre y cuando se realicen regularmente.

Su intensidad varía con la edad, el género y el estado físico de la persona, por tanto se debe controlar la frecuencia cardíaca (FC), la cual no debe pasar el límite de seguridad. La FC máxima se calcula de forma práctica mediante la fórmula: 220 menos edad en años; se recomienda mantener intensidades entre 60 y 80% de la FC máxima calculada, que equivale a 180 menos la edad.

### **Alcohol y tabaquismo**

Debe evitarse el consumo habitual de alcohol no sólo por su alto contenido calórico sino por sus efectos tóxicos. Se recomienda la suspensión del tabaquismo.

### **Tratamiento farmacológico**

Indicaciones para el tratamiento farmacológico del sobrepeso y la obesidad en adultos:

- IMC superior a 27 con comorbilidad o mayor de 30 Kg/m<sup>2</sup> sin presencia de comorbilidad.
- Respuesta insuficiente al tratamiento previo con medidas no farmacológicas (recomendaciones nutricionales y actividad física).

**Metas:** la reducción de un 5 a 10% del peso y la reducción del perímetro de la cintura, como indicador de grasa visceral, permiten disminuir los riesgos cardiovasculares.

El uso de medicamentos para contribuir a la reducción de peso debe hacerse siempre como terapia adicional a los cambios saludables en el estilo de vida (alimentación adecuada y aumento de la actividad física). No deben usarse como estrategia aislada. Debe tenerse en cuenta el balance riesgo/beneficio individual cuando se decida iniciar uno de estos agentes (Tabla 8).

**Tabla 8.** Medicamentos actualmente disponibles en Colombia para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad.

• Bupropion*	• Mazindol	• Fluoxetina
• Sibutramina	• Orlistat	

\*Manejo especializado.

## Tratamiento de la HTA en el SM

Las opciones farmacológicas incluyen los diuréticos, los beta bloqueadores, los bloqueadores de los canales del calcio (BCC), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II). Los diuréticos son en la actualidad los medicamentos de elección en el tratamiento de la HTA; sin embargo, si se utilizan en dosis altas pueden tener efectos adversos sobre el perfil lipídico y glucídico, ya que aumentan la resistencia a la insulina. Estas consideraciones se pueden aplicar también a los beta bloqueadores; los cardioselectivos pueden utilizarse en pacientes con enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca. Los BCC tienen a su favor que poseen un efecto neutro desde el punto de vista metabólico. Los medicamentos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), reducen la morbilidad y la mortalidad así como la aparición de nuevos casos de diabetes. También han demostrado prevenir el deterioro de la función renal de los pacientes diabéticos. Esto ubicaría a los IECA y a los ARA-II como opción terapéutica de primera línea en los pacientes con HTA y SM, no sólo por su eficacia antihipertensiva sino también por sus beneficios sobre la función renal, sobre la resistencia a la insulina y la posibilidad de prevenir la progresión a diabetes mellitus.

## Grupos especiales

*Diabéticos:* se ha demostrado la utilidad de los IECAs en diabéticos tipo 2. Diversos estudios sugieren que el uso de medicamentos que bloquean el SRAA, como parte de un régimen antihipertensivo efectivo en pacientes con DM 2, conducen a una mayor reducción del riesgo cardiovascular que otros antihipertensivos.

*Microalbuminuria:* diversos estudios indican que el control más estricto de la presión arterial (con una meta menor de 130/80 mmHg), particularmente con el uso de los bloqueadores del SRAA, reduce el riesgo cardiovascular y previene la progresión de la nefropatía.

*Asociación de antihipertensivos:* busca aumentar la eficacia de forma sinérgica sin incrementar el riesgo de eventos adversos. Las siguientes asociaciones de antihipertensivos se reconocen por su eficacia:

- Betabloqueadores y diuréticos;
  - IECAs y diuréticos;
  - ARA II y diuréticos;
  - BCC y betabloqueadores;
  - BCC e IECAs.
- Para los casos de hipertensión resistente se pueden asociar tres o más medicamentos. En esa situación, el uso de diuréticos es fundamental.
  - Ya que tres cuartas partes de los pacientes necesitan la asociación de antihipertensivos, se sugiere que este esquema sea adoptado desde el inicio del tratamiento.
  - Bloqueo dual del SRAA: diversos estudios han demostrado que la eficacia de los IECAs o ARA-II es similar, pero cuando se asocian parecen reducir más la progresión de la nefropatía.

## Tratamiento del SM en pacientes con GAA, ITG o diabetes mellitus tipo 2

En la prevención del desarrollo de DM tipo 2, varios estudios que utilizaron cambios saludables en el estilo de vida, como dieta y ejercicio, e intervención farmacológica con metformina, en pacientes con ITG y GAA, demostraron una disminución de 58% en el riesgo de desarrollar DM tipo 2 con los cambios en el estilo de vida y cifras cercanas a 31% con la terapia farmacológica.

Otros estudios de intervención farmacológica, con metformina, acarbosa, troglitazona y orlistat, demostraron disminución en el riesgo de presentar DM tipo 2. Esta disminución fue

de 31%, 25%, 56% y 37%, respectivamente. Otros estudios realizados con IECAs mostraron efectos igualmente favorables.

### **Tratamiento de la dislipidemia con SM**

La dislipidemia más común en el SM es el patrón compuesto por c-HDL bajo, triglicéridos (TG) elevados y c-LDL denso pequeño; combinación conocida como la dislipidemia aterogénica.

En un estudio, el uso de sibutramina mejoró 13.3% la relación colesterol total/c-HDL y el c-HDL. En otro estudio, la disminución de TG fue significativa en el grupo de intervención (reducción del 18%, IC 95% 12-24 ).

Las estatinas son los medicamentos de elección para disminuir el c-LDL; sus efectos son variables sobre los TG y el c-HDL. En un estudio, la pravastatina redujo el c-LDL en 28%, los TG en 14% y elevó el c-HDL en 5%. Con simvastatina se logró una reducción de TG de 14% y una elevación del c-HDL en 6%, mientras que la adición de ezetimibe logró una reducción de TG en 31% y aumentó el c-HDL en 8%. También se han encontrado efectos favorables con otras estatinas y se ha demostrado que pueden reducir el riesgo cardiovascular incluso en pacientes con c-LDL “normal”.

Los fibratos son los medicamentos de elección para reducir los TG, especialmente si sus niveles son mayores de 800 mg/dL. Además aumentan el c-HDL, reducen el riesgo cardiovascular y el de pancreatitis.

La niacina eleva el c-HDL, baja los TG y el c-LDL; es el medicamento de elección para aumentar el c-HDL, pero puede aumentar la glucemia.

Las metas en todas las fracciones se pueden alcanzar más fácilmente con las combinaciones, pero no hay estudios a largo plazo que demuestren su eficacia y seguridad. La combinación simvastatina y fenofibrato reduce los TG en 50%, el c-LDL en 46% e incrementa el c-HDL en 22%.

La combinación de fibratos con estatinas puede producir un mayor número de miopatías, como sucedió con la combinación de cerivastatina y gemfibrozil; es más seguro hacer combinaciones con fenofibrato.

Finalmente, la combinación de niacina con simvastatina incrementa el c-HDL, reduce la lipoproteína (a) y aumenta el tamaño de las partículas de c-HDL causando menor progresión de las lesiones coronarias.

### **Recomendaciones**

Instaurar estrategias de educación alimentaria y nutricional, dirigidas a la población colombiana y fortalecer los mecanismos que permitan la conformación de grupos interdisciplinarios de salud, que trabajen conjuntamente para prevenir su aparición o tratar este síndrome.



## Anexo 1

### Técnica de medición perímetro de la cintura

1. Solicite a la persona que permanezca en posición de pies, con los brazos a los lados del tronco y el abdomen relajado.
2. Sitúese en frente y determine la cintura natural, que es la parte más estrecha del tronco en la región lumbar, vista desde la parte anterior.
3. Coloque la cinta métrica (metálica o en fibra de vidrio) alrededor de la cintura, en un plano horizontal al suelo y perpendicular al eje vertical del cuerpo. Solicite a otra persona que le ayude a colocar el metro en el plano horizontal. Esta medida no se debe tomar por el ombligo, ya que daría un valor mayor.

En algunas personas obesas es difícil identificar la cintura; en tales casos mida la circunferencia menor en el área comprendida entre el borde inferior de la última costilla y el borde superior de la cresta ilíaca.

4. Ajuste la cinta métrica alrededor de la cintura sin comprimir los tejidos. Tome la medida al final de una espiración normal.
5. Lea y registre el valor exacto de la medida con aproximación de 0.1 cm.
6. Repita el procedimiento para validar la medida. Si las medidas varían en más de 1 cm, proceda a repetirla.

1. Escoger un punto óseo de reparo.

1.1. El paciente debe permanecer de pie y el observador a su derecha. Así localizado, se ubica el punto más alto del hueso ilíaco.

1.2. Se ubica la intersección del borde lateral de la cresta ilíaca con la línea axilar media.

2. Realizar la medición en el plano horizontal en este sitio, colocando allí el punto de la medición.

2.1 La cinta métrica debe estar ajustada pero no apretada.

2.2 La medición debe realizarse durante la espiración.

Modificado de: U.S. Department of Health and Human Services, PHS. NHAMES III Anthropometric Procedures Video. U.S. Government Printing Office Stock Number 017-022-01335-5. Washington, D.C.: U.S. GPO, Public Health Service; 1996.

### Siglas

4s. Scandinavian simvastatin survival study groups

ACV, Ataque cerebrovascular

ADA, Asociación americana de diabetes

AFCAPS/TEX CAPS, Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of ALCAPS/TEXCAPS air force/Texas coronary atherosclerosis prevention study

ARIC, Artherosclerosis risk in communities study

C/C, Relación cintura/cadera

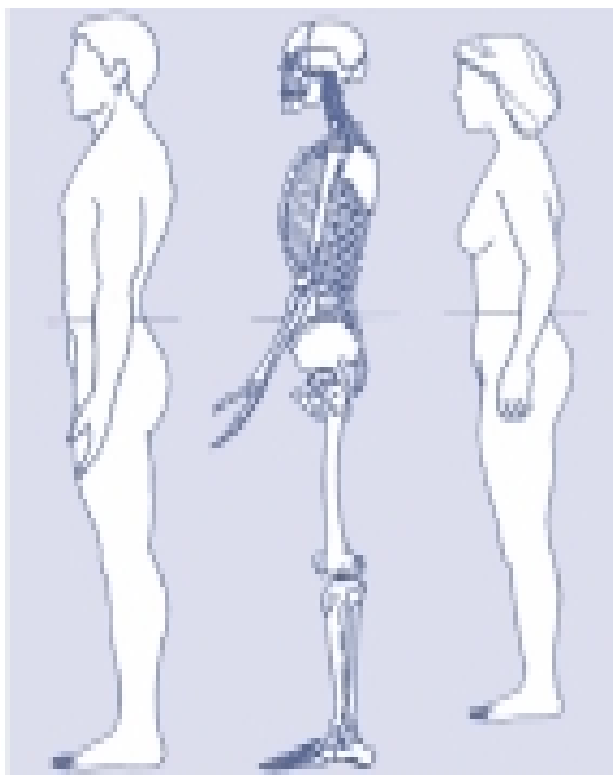
c-HDL, Colesterol de alta densidad  
c-LDL, Colesterol de baja densidad  
DECODE, Diabetes epidemiology collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe  
DHA, Ácido docosahexaenoico  
ECV, Enfermedad cerebrovascular  
EPA, Ácido eicosapentaenoico  
GAA, Glucosa alterada en ayunas  
HOMA IR, Homeostatic model assessment of insulin resistance  
IAM, Infarto agudo del miocardio  
IDF, Federación internacional de diabetes  
IMC, Índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>)  
ITG, Intolerancia a la glucosa  
NAHNES, National Health and nutrition examination surveys  
NCEP-ATP III, Third report of the national cholesterol education program  
OMS, Organización Mundial de la Salud  
SOP, Síndrome de ovario poliquístico  
TG, Triglicéridos

Conflictos de interés

El jurado del consenso declara que no tiene conflictos de interés con las empresas fabricantes de los medicamentos mencionados en el texto.

## Anexo 2

### Protocolo Nhanes III para medir la circunferencia de la cintura



## Progestinas y cáncer de seno\*

Recibido para publicación enero 16 2008. Revisado y aceptado 25 de abril de 2008

JORGE R. PASQUALINI\*\*

### RESUMEN

Las progestinas ejercen su actividad progestacional al unirse al receptor de progesterona (la forma A la más activa y la forma B la menos activa), pero también pueden interactuar con otros receptores esteroideos (andrógenos, glucocorticoides, mineralocorticoides, estrógenos). Pueden tener efectos importantes en otros tejidos aparte del endometrio, incluyendo el seno, el hígado, el hueso y el cerebro. Las respuestas biológicas de las progestinas cubren una gran variedad de dominios: lípidos, carbohidratos, proteínas, regulación de agua y electrolitos, hemostasia, fibrinólisis y sistemas cardiovascular e inmunológico. Hasta el momento se han sintetizado más de 200 progestinas, pero su respuesta biológica puede ser diferente de una a otra dependiendo de su estructura, metabolismo, afinidad por los receptores, condiciones experimentales, tejido blanco o línea celular, así como del tipo de respuesta biológica considerada.

Hay evidencia sustancial que el tejido de cáncer mamario contiene todas las enzimas responsables para la biosíntesis local de estradiol ( $E_2$ ) de precursores circulantes. Dos vías principales están implicadas en los pasos finales de la formación de  $E_2$  en el tejido de cáncer mamario: la 'vía de la aromatasas' que transforma andrógenos en estrógenos y la 'vía de la sulfatasas' que convierte sulfato de estrona ( $E_1S$ ) en estrona ( $E_1$ ) a través de la sulfatasas de estrona. El paso final es la conversión de la débil  $E_1$  al potente y biológicamente activo  $E_2$  a través de la vía reductiva de la actividad de la  $17\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenada tipo 1. También está bien establecido que las sulfotransferasas de esteroides, que convierten estrógenos en sus sulfatos, están presentes en tejidos de cáncer de seno.

Se ha demostrado que varias progestinas (p. ej. acetato de nomegestrol, medrogestona, promegestona), así como la tibolona y sus metabolitos pueden bloquear las enzimas implicadas en la bioformación de  $E_2$  (sulfatasas,  $17\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenada) en células de cáncer de seno. Estas sustancias también estimulan la actividad de la sulfotransferasa que convierte los estrógenos en sulfatos biológicamente inactivos. La acción de las progestinas en el cáncer de seno es muy controversial; algunos estudios indican un incremento en la incidencia de cáncer de seno, otros no muestran diferencia e incluso otros muestran una pequeña disminución. La acción de las progestinas también puede ser función de la combinación con otras moléculas (p. ej. estrógenos). Para poder aclarar y entender mejor la respuesta de las progestinas en el cáncer de seno (incidencia, mortalidad), así como en la terapia de reemplazo hormonal o la disfunción endocrina, se requieren nuevos ensayos clínicos que evalúen otras progestinas en función de dosis y tiempo de tratamiento.

**Palabras clave:** progestinas, cáncer de seno, estrógenos, enzimas, terapia de reemplazo hormonal.

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

\*\* Unidad de Hormonas e Investigación de Cáncer, Instituto de Puericultura y Perinatología, París, Francia. *Gynecological Endocrinology*, October 2007; 23(S1): 32-41.

## ABSTRACT

Progestins exert their progestational activity by binding to the progesterone receptor (form A, the most active and form B, the less active) and may also interact with other steroid receptors (androgen, glucocorticoid, mineralocorticoid, estrogen). They can have important effects in other tissues besides the endometrium, including the breast, liver, bone and brain. The biological responses of progestins cover a very large domain: lipids, carbohydrates, proteins, water and electrolyte regulation, hemostasis, fibrinolysis, and cardiovascular and immunological systems. At present, more than 200 progestin compounds have been synthesized, but the biological response could be different from one to another depending on their structure, metabolism, receptor affinity, experimental conditions, target tissue or cell line, as well as the biological response considered.

There is substantial evidence that mammary cancer tissue contains all the enzymes responsible for the local biosynthesis of estradiol (E2) from circulating precursors. Two principal pathways are implicated in the final steps of E2 formation in breast cancer tissue: the 'aromatase pathway', which transforms androgens into estrogens, and the 'sulfatase pathway', which converts estrone sulfate (E1S) into estrone (E1) via estrone sulfatase. The final step is the conversion of weak E1 to the potent biologically active E2 via reductive 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. It is also well established that steroid sulfotransferases, which convert estrogens into their sulfates, are present in breast cancer tissues.

It has been demonstrated that various progestins (e.g. nomegestrol acetate, medrogestone, promegestone) as well as tibolone and their metabolites can block the enzymes involved in E2 bioformation (sulfatase, 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase) in breast cancer cells. These substances can also stimulate the sulfotransferase activity which converts estrogens into the biologically inactive sulfates. The action of progestins in breast cancer is very controversial; some studies indicate an increase in breast cancer incidence, others show no difference and still others a significant decrease. Progestin action can also be a function of combination with other molecules (e.g. estrogens). In order to clarify and better understand the response of progestins in breast cancer (incidence, mortality), as well as in hormone replacement therapy or endocrine dysfunction, new clinical trials are needed studying other progestins as a function of the dose and period of treatment.

**Key words:** progestins, breast cancer, estrogens, enzymes, hormone replacement therapy.

## Introducción

La progesterona puede tener múltiples e importantes efectos biológicos en una variedad de tejidos, tales como el endometrio, el seno, el hígado, el hueso y el cerebro. Estas acciones cubren un gran dominio que incluye lípidos, carbohidratos, proteínas, regulación de agua y electrolitos, hemostasia y fibrinólisis, así como los sistemas cardiovascular e inmunológico. Hasta el presente se han sintetizado más de 200 progestinas, pero difieren una de otra en términos de su estructura, metabolismo, afinidad por el receptor, tejidos blanco, efectos biológicos, dosis requeridas y uso de clones de células. En esta revisión se resumen las acciones de las

diversas progestinas en el tejido mamario, incluyendo sus efectos en las enzimas comprometidas en la formación y la transformación de estrógenos y en la proliferación celular, así como los desarrollos recientes y las implicaciones clínicas de las progestinas en el cáncer de seno.

## Clasificación de las progestinas

La progestina más cercana a la progesterona natural es la retroprogesterona, seguida por los derivados pregnanos (17-hidroxiprogesterona, C21) y los derivados 19-norprogesterona (19-norpregnano, C20). Un grupo clínicamente importante y la base para una contracepción

hormonal efectiva es el de los derivados de la 19-nortestosterona, que pueden subdividirse en estranos (C18) y gonanos (C17). Un derivado de la espironolactona también ha sido desarrollado recientemente para uso clínico. Algunos de estos compuestos son pro-drogas, que son metabolizadas a compuestos activos en el hígado (p.ej. promegestona es convertida a trimegestona, desogestrel a 3-keto-desogestrel y norgestimato a norgestrel)<sup>1-4</sup>. La Tabla 1 resume los diferentes grupos estructurales de las progestinas y sus miembros.

La unión a receptores es importante para la respuesta biológica de las progestinas. La afinidad por el receptor varía ampliamente entre las diversas progestinas; la Tabla 2 muestra la afinidad relativa de estas moléculas, considerando la de la progesterona como 100%<sup>5-7</sup>.

### Evolución del cáncer de seno

Inicialmente la mayoría de cánceres (aproximadamente 95%) son hormono-dependientes, donde el estrógeno estradiol (E<sub>2</sub>) juega un papel importante en el desarrollo y la progresión del tumor<sup>8-10</sup>. El complejo hormona-receptor de estrógenos (RE) puede mediar la activación de proto-oncogenes y oncogenes (p.ej. *c-fos*, *c-myc*) y proteínas nucleares, así como otros genes blanco. Luego de un período que puede durar varios

años, el tumor se vuelve hormono-independiente por un mecanismo, que aunque no totalmente elucidado, actualmente está bajo estudio. Una explicación para la progresión hacia la independencia de hormonas puede ser la presencia de mutantes del RE<sup>11,12</sup>. En células hormono-dependientes la interacción de la hormona con la molécula receptora es el paso básico para desencadenar una respuesta hormonal. A medida que el cáncer evoluciona, mutaciones, deleciones y truncamientos aparecen en el gene receptor<sup>13,14</sup>; el RE se vuelve 'no funcional' y, a pesar de la unión del estrógeno, la célula falla en responder a la hormona. La Figura 1 describe la progresión de las células mamarias normales hacia un carcinoma hormono-independiente. Un RE 'no funcional' puede explicar por qué 35 a 40% de las pacientes con tumores RE - positivos fallan en responder a la terapia anti-estrogénica<sup>15,16</sup>.

La progesterona es otro partícipe mayor, aunque controversial, en la biología de la glándula mamaria. Esta hormona esteroidea ovárica también actúa, en conjunto con el estrógeno, a través de su receptor específico (RP) en el epitelio normal para regular el desarrollo del seno. Los efectos de estas hormonas en la actividad proliferativa de la mama, que son indispensables para su normal crecimiento y desarrollo, han sido y siguen siendo, motivo de

**Tabla 1.** Clasificación de las progestinas<sup>1-4</sup>.

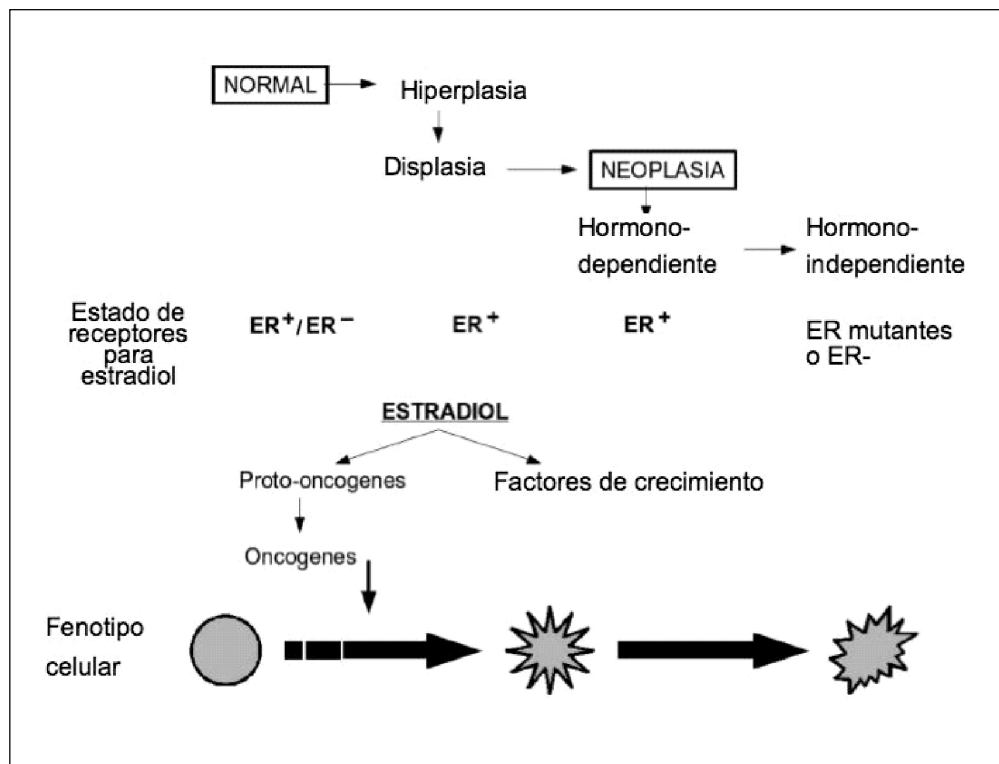
Grupo estructural	Progestina
Progesterona	Progesterona natural
Retroprogesterona	Didrogesterona
Derivados de la progesterona	Medrogestone
Derivados 17β-hidroxiprogestona (pregnanos)	Medroxiprogestona acetato, meggestrol acetato, clormadinona acetato, ciproterona acetato
Derivados 17β-hidroxiprogestona (norpregnanos)	Gestonorona caproato, momegestrol acetato
Derivados 19-norprogesterona (norpregnanos)	Demegestona, promegestona, nesterona, trimegestona
Derivados 19-nortestosterona (estranos)	Noretisterone (1-4noretindrona), noretisterona acetato; linestrenol, noretindronel, etinodiol acetato
Derivados 19-nortestosterona (gonanos)	Norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, etenogestrel, gestodeno, norgestimato, dienogest
Derivado espironolactona	Drospirenona

Derivado espironolactona Drospirenona.

**Tabla 2.** Afinidad relativa de unión de la progesterona y progestinas sintéticas a los receptores de esteroides y proteínas transportadoras séricas<sup>5-7</sup>.

	PgR	AR	ER	GR	MR	SHBG	CBG
Progesterona	50	0	0	10	100	0	36
Didrogestrona	75	0	-	-	-	-	-
Acetato de clormadinona	67	5	0	8	0	0	0
Acetato de ciproterona	90	6	0	6	8	0	0
Acetato de medroxiprogesterona	115	5	0	29	160	0	0
Acetato de megestrol	65	5	0	30	0	0	0
Nomegestrol	125	6	0	6	0	0	0
Promegestona (R-5020)	100	0	0	5	53	0	0
Drospirenona	35	65	0	6	0	0	0
Noretisterona	75	15	0	0	0	16	0
Levonorgestrel	150	45	0	1	75	50	0
Norgestimato	15	0	0	1	0	0	0
3-Keto-desogestrel	150	20	0	14	0	15	0
Gestodeno	90	85	0	27	290	40	0
Dienogest	5	10	0	1	0	0	0

PgR, receptor de progesterona (promegestona = 100%); AR, receptor de andrógenos (metribolona = 100%); ER, receptor de estrógenos (17 $\beta$ -estradiol = 100%); GR, receptor de glucocorticoides (dexametasona = 100%); MR, receptor de mineralocorticoides (aldosterona = 100%); SHBG, globulina transportadora de esteroides sexuales (dihidrotestosterona = 100%); CBG, globulina transportadora de corticosteroides (cortisol = 100%).



**Figura 1.** Evolución de la transformación de las células mamarias desde la normalidad hasta el cáncer (RE<sup>+</sup>, receptor de estrógenos positivo, i.e. detectable y funcional; RE mutantes, receptor de estrógenos detectable pero no funcional; RE<sup>-</sup>, receptor de estrógenos negativo, i.e. no detectable).

gran controversia<sup>17</sup>. El 5% restante de los cánceres de seno, denominados BRCA-1, son considerados hereditarios<sup>18</sup>.

El mecanismo subyacente a los diferentes pasos que hay entre una mama normal y un carcinoma invasivo ductal o lobular aún no es claro. Sin embargo en los últimos años, nuevas metodologías que incluyen amplificación del ADN<sup>19</sup>, microdissección de tejido<sup>20</sup> y análisis de genoma y transcriptosoma<sup>21</sup> han aportado información muy interesante sobre la evolución molecular del cáncer de seno. En el momento se puede aceptar que el cáncer de seno es una enfermedad heterogénea que abarca una gran variedad de actividades patológicas. Se espera que los datos estadísticos sobre estos nuevos aspectos moleculares aporten aplicaciones clínicas útiles.

### Concentraciones de estrógenos en el seno normal y canceroso

Los sulfatos de estrógenos son cuantitativamente una de las formas más importantes de estrógenos circulantes. Concentraciones elevadas de estos conjugados se encuentran en los compartimientos fetales y maternos de los humanos y de varias especies animales<sup>22</sup>. Durante el ciclo menstrual y en la mujer posmenopáusicas, los niveles de sulfato de estrona (SE<sub>1</sub>) son cinco a diez veces aquellos de los estrógenos no conjugados (estrona, estradiol y estriol)<sup>23,24</sup>.

La mayoría de autores concuerda en que los niveles plasmáticos de estrona (E<sub>1</sub>) y E<sub>2</sub> no conjugados son similares en mujeres normales y en pacientes de cáncer de seno, tanto antes como después de la menopausia. Sin embargo el nivel de SE<sub>1</sub> es significativamente mayor en la fase folicular de las pacientes premenopáusicas con cáncer de seno respecto a mujeres normales<sup>25</sup>.

Los tejidos de cáncer mamario tienen una gran capacidad de acumular varios estrógenos, particularmente en mujeres posmenopáusicas. Además, estudios comparativos indican que los niveles de estrógeno en los tejidos de cáncer son significativamente más altos que en el área del seno considerado como normal<sup>26</sup>. La Tabla 3 muestra las concentraciones tisulares de varios estrógenos en pacientes pre y postmenopáusicas con cáncer de seno<sup>27, 32</sup>.

### Enzimas comprometidas en la formación y la transformación de los estrógenos en el tejido mamario y su control por progestinas

Diferentes estudios en varios laboratorios han establecido claramente que los tejidos mamaros tienen la capacidad de bioformación local de estrógenos a partir de precursores circulantes. Dos vías principales están implicadas en los pasos finales de la formación de E<sub>2</sub> en los tejidos de

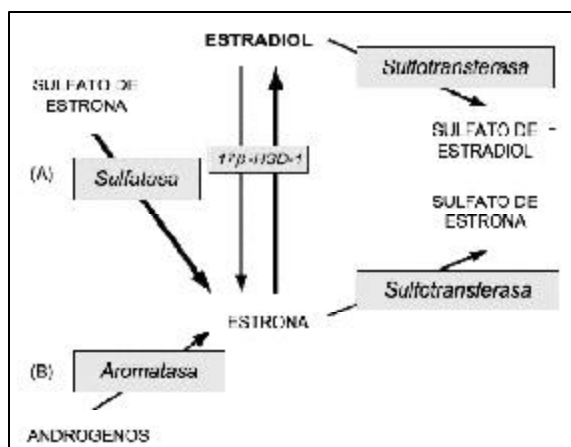
**Tabla 3.** Concentraciones de estrógenos no conjugados y sus sulfatos en tejidos mamaros malignos (pmol/g tejido).

	Estrona	Estradiol	Sulfato de estrona	Sulfato de estradiol	Referencia
Premenopausia	1.04	0.70	-	-	[27]
	1.40 ± 0.08	1.20 ± 0.60	1.27 ± 0.36	0.92 ± 0.27	[28]
Posmenopausia	1.14 ± 0.22	1.80 ± 0.29	-	-	[29]
	0.60	0.78	-	-	[27]
	25.18 ±	32.72 ±	14.61 ±	-	[30]
	51.10*	37.95*	19.77*	-	
	(0.37-248.0)*	(1.47-180.5)*	(0.28-97.7)*	-	
	0.25	0.60	-	-	[31]
	1.00 ± 0.15	1.40 ± 0.70	3.35 ± 1.85	1.47 ± 0.11	[25]
	1.06 ± 0.43	1.27 ± 0.59	2.89 ± 1.93	0.97 ± 0.56	[28]
	-	0.169	-	-	[32]
	-	(0.033-0.775)	-	-	

\* pmol/g proteína

cáncer mamario: la 'vía de la aromatasa' que transforma andrógenos en estrógenos<sup>33-35</sup> y, la 'vía de la sulfatasa', que convierte SE<sub>1</sub> en E<sub>1</sub> a través de la sulfatasa de estrona (EC: 3.1.6.2)<sup>36, 40</sup>. El paso final de la esteroidogénesis es la conversión de la débil E<sub>1</sub> en el potente y activo biológicamente E<sub>2</sub> por la acción reductora de la 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (EC: 1.1.1.62)<sup>41, 42</sup>. La evaluación cuantitativa indica que en tumores mamarios humanos el SE<sub>1</sub> por 'vía de la sulfatasa' es mucho más probable como precursor para el E<sub>2</sub> que los andrógenos 'vía aromatasa'<sup>25,43</sup>.

También está bien establecido que las sulfotransferasas de esteroides, que convierten a los estrógenos en sus sulfatos, se encuentran presentes en los tejidos de cáncer mamario<sup>44,45</sup>. La Figura 2 da una visión general de la formación y la transformación de los estrógenos en el cáncer de seno humano.



**Figura 2.** Mecanismo enzimático comprometido en la formación y la transformación de los estrógenos en el cáncer mamario humano; la vía de la sulfatasa (A) es cuantitativamente 100-500 veces mayor que la vía de la aromatasa (B) (17β-HSD-1, 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1).

### **Efecto de las progestinas en la actividad de la sulfatasa de estrona**

La actividad de la sulfatasa de estrona en los tumores mamarios es significativamente mayor en mujeres posmenopáusicas que en premenopáusicas y su actividad se incrementa en el sitio del tumor comparada con el área que lo rodea o en

áreas consideradas como 'normales'<sup>25,26</sup>. No se ha encontrado ninguna correlación entre los niveles de actividad de la sulfatasa y el estado de RE<sup>46,47</sup>. Sin embargo, en cultivos de células intactas de cáncer de seno, existe una marcada diferencia en la actividad de la sulfatasa entre células hormono-dependientes (MCF-7, T-47D) y hormono-independientes (MDA-MB-231, MDA-MB-468). Mientras las primeras poseen gran actividad, las últimas tienen poco efecto sobre la hidrólisis del SE<sub>1</sub><sup>28,48</sup>. Pero cuando estas células hormono-independientes son expuestas a hormonas, la actividad de la sulfatasa es restaurada<sup>49,50</sup>. Los datos respecto al mecanismo comprometido en la hidrólisis del sulfato sugieren que 'factores estimuladores' necesarios para actividad de la enzima están presentes en las células hormono-dependientes y posiblemente están ausentes en las células hormono-independientes.

El efecto de las progestinas en la actividad de la sulfatasa en el cáncer de seno ha sido explorado hasta la fecha tan solo en estudios *in vitro*. En tumores mamarios, progestinas tales como demegestona o acetato de clormadinona en concentraciones de 10<sup>-5</sup> M inhiben la actividad de la sulfatasa en 25 a 50%<sup>51,52</sup>. Otras progestinas como el acetato de medroxiprogesterona (MPA) y el norgestrel, en la misma concentración, estimulan moderadamente la actividad<sup>52</sup>. En células de cáncer de seno (MCF-7, T-47D), la promegestona, el acetato de nomegestrol, la medrogestona y la noretisterona, así como el danazol, en un rango de concentraciones que oscilan en 5 x 10<sup>-7</sup> y 5 x 10<sup>-6</sup> M, disminuyen la actividad de la sulfatasa entre 40 y 70%<sup>53-58</sup>. La tibolona y sus metabolitos (Org 4094, Org 30126, Org OM38) en dosis bajas (5 x 10<sup>-8</sup> M) son agentes anti-sulfatasa muy potentes ya que inhiben la actividad de esta enzima en 80 a 90% en las mismas líneas celulares<sup>59</sup>. R-5020 es un inhibidor competitivo de la enzima sulfatasa en homogenizados de células de cáncer de seno (MCF-7, T-47D)<sup>60</sup>. Esta progestina también puede reducir la expresión de ARNm de la sulfatasa en ambas células, un efecto que se correlaciona con reducción en la actividad enzimática<sup>61</sup>. También se ha demostrado que la didrogesterona (Duphaston®) y sus derivados 20-dihidro son inhibidores potentes de la sulfatasa de estrona en células de cáncer de seno MCF-7 y T-47D<sup>62</sup>. La actividad inhibitoria relativa de las progestinas y la tibolona y sus metabolitos se muestra en la Tabla 4<sup>55,59,63-65</sup>.



**Tabla 4.** Efecto comparativo de varias progestinas, tibolona y sus metabolitos y estradiol sobre la inhibición de la sulfatasa de estrona en células de cáncer de seno T-47D<sup>55,59,63-65</sup>.

Compuesto	Inhibición (%)
Progesterona	22
Promegestona	30
20 $\beta$ -Dihidrogesterona	32
Acetato nomegestrol	45
Acetato medroxiprogesterona	47
Medrogestona	54
Noretisterona	63
4-en isómero de tibolona	69
Norelgestromin	74
3 $\beta$ -hidroxitibolona	77
3 $\beta$ -hidroxitibolona	79
Tibolona	82
Estradiol	86

Las células T-47D fueron incubadas con concentraciones fisiológicas de [<sup>3</sup>H] sulfato de estrona ( $5 \times 10^{-9}$  M) con o sin adición de varios compuestos ( $5 \times 10^{-7}$  M). El valor del control para la conversión de sulfato de estrona a estradiol se consideró ser de 100%.

Las progestinas también pueden bloquear la actividad de la sulfatasa en tejidos mamarios totales. Se ha demostrado que el acetato de nomegestrol a  $5 \times 10^{-7}$  M puede inhibir la actividad de la sulfatasa (conversión de SE<sub>1</sub> a E<sub>2</sub>) en 23% en el tejido mamario normal y 32% en el tejido de cáncer<sup>66</sup>. En un estudio interesante, Miyoshi y sus colegas<sup>67</sup> sugirieron que los niveles de ARNm de la sulfatasa pueden servir como un factor pronóstico independiente en cáncer de seno RE - positivo y que niveles más altos de esta enzima se asocian con peor pronóstico.

#### **Efectos de las progestinas en la actividad de la 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa**

La 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (17 $\beta$ -HSD) es la enzima que interconvierte los 17-oxo y los 17 $\beta$ -hidroxi esteroides. Hasta el momento se han caracterizado 14 tipos de esta enzima. En células mamarias, las más importantes con respecto a los estrógenos son la 17 $\beta$ -HSD tipo 1, que convierte E<sub>1</sub> en E<sub>2</sub> y la 17 $\beta$ -HSD tipo 2 que transforma E<sub>2</sub> en E<sub>1</sub>.

En células epiteliales del seno normal, la progestina promegestona ha mostrado que incrementa la actividad de la 17 $\beta$ -HSD en la dirección oxidativa (E<sub>2</sub> a E<sub>1</sub>) (tipo 2). Este efecto estimulador de las progestinas depende de la sensibilización primaria por los estrógenos<sup>68,69</sup>.

Las progestinas pueden inducir la actividad de la 17 $\beta$ -HSD tipo 1, con un aumento tanto en las

especies de ARNm de 1.3-kb como de proteína de la enzima, en las células hormono-dependientes T-47D de cáncer de seno<sup>70,77</sup>. Coldham y James<sup>72</sup> encontraron que la MPA estimulaba la actividad reductiva (E<sub>1</sub> a E<sub>2</sub>) de las células MCF-7 cuando el rojo fenol era excluido del medio de cultivo tisular. Ellos sugirieron que esta podía ser la vía por la cual las progestinas incrementan la proliferación celular *in vivo*. Por otro lado, Couture y sus asociados<sup>73</sup> observaron que cuando las células de cáncer de seno hormono-dependientes ZR-75-1 eran incubadas con MPA, la vía oxidativa (E<sub>2</sub> a E<sub>1</sub>) era la predominante; este efecto parece implicar el receptor de andrógenos. Otras progestinas, como progesterona, levonorgestrel y noretisterona, aumentaron tanto la actividad oxidativa como reductiva de la 17 $\beta$ -HSD en células MCF-7<sup>74</sup> mientras que la promegestona no tuvo efecto significativo sobre la actividad reductiva de la 17 $\beta$ -HSD<sup>75</sup> pero aumentó la oxidativa (E<sub>2</sub> a E<sub>1</sub>) en células T-47D<sup>76</sup>.

#### **Efecto de las progestinas en la actividad de la sulfotransferasa**

Estudios comparativos sobre la formación de sulfatos de estrógeno luego de la incubación de E<sub>1</sub> con células de cáncer de seno hormono-dependientes (MCF-7, T-47D) y hormono-independientes (MDA-MB231) muestran sulfotransferasas más altas en las primeras<sup>77,78</sup>.

La medrogestona es un derivado pregnano sintético usado en el tratamiento de la deficien-

cia patológica de la progesterona natural. Tiene actividad secretora en el endometrio previamente estimulado por estrógenos, es termogénica y actúa como antiestrógeno y anti-gonadotropinas. Su efecto sobre la actividad de la sulfotransferasa en células de cáncer de seno MCF-7 y T-47D es bifásico: en bajas concentraciones ( $5 \times 10^{-8}$  M) estimula la formación de sulfatos de estrógeno en ambas líneas celulares, mientras que en una concentración mayor ( $5 \times 10^{-5}$  M) la actividad de la sulfotransferasa no sufre modificación en las células MCF-7 y se inhibe en las T-47D<sup>79</sup>. Un efecto dual similar sobre la sulfotransferasa fue observado con las progestinas acetato de nomegestrol y promegestona<sup>78,80</sup> (Tabla 5).

Los efectos en la actividad de sulfotransferasa de la tibolona y sus metabolitos 3 $\beta$ -hidroxitibolona (Org 4094), 3 $\beta$ -hidroxitibolona (Org 30126) y el isómero 4-ene (Org OM 38) se han evaluado en las células de cáncer de seno MCF-7 y T-47D. Estos compuestos también conducen a un efecto dual sobre la actividad de la sulfotransferasa: estimulador en dosis bajas ( $5 \times 10^{-8}$  M) pero inhibidor en dosis mayores ( $5 \times 10^{-5}$  M). El derivado 3 $\beta$ -hidroxi es el compuesto más potente respecto a los efectos estimuladores sobre las sulfotransferasas<sup>77</sup>. La tabla 5 muestra los efectos comparativos de varias progestinas, así como aquel de la tibolona y sus metabolitos sobre la actividad de la sulfotransferasa en las células de cáncer de seno T-47D<sup>77-81</sup>.

Ya que algunas progestinas, así como la tibolona, pueden estimular la actividad de sulfotransferasa, y que estos compuestos pueden inhibir el crecimiento de células de cáncer de seno o el tamaño de tumores transplantados, surgió la hipótesis de que existe una correlación

entre la proliferación celular y la actividad de sulfotransferasa<sup>82,83</sup>. Usando la amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa - transcriptasa reversa, se detectó la expresión de ARNm de sulfotransferasa de estrógenos en células humanas de cáncer de seno hormono-dependientes MCF-7 y T-47D, así como hormono-independientes MDA-MB-231 y MDA-MD-468. Una correlación interesante con la expresión relativa del ARNm de la sulfotransferasa tipo 1 se encontró en varias de las células de cáncer de seno estudiadas<sup>78</sup>.

Un estudio sobre los efectos de la promegestona en la actividad de la sulfotransferasa humana de estrógenos tipo 1 y su ARNm en las células MCF-7 y T-47D mostró que en dosis bajas, había un incremento significativo en los niveles de ARNm, lo que se correlacionaba con actividad de la enzima. Sin embargo, en dosis mayores se observó un efecto inhibitorio sobre el ARNm y la actividad de la enzima<sup>78</sup>. Falany y sus colaboradores<sup>84</sup> sugirieron que la pérdida de la expresión de la sulfotransferasa de estrógenos en la transformación de un tejido mamario normal hacia un cáncer de seno puede ser un factor importante para aumentar la respuesta de crecimiento de células preneoplásicas al estímulo estrogénico.

#### ***Efecto de las progestinas en la actividad de la aromatasas***

Aunque los niveles de actividad de la aromatasas son relativamente bajos en el tejido mamario normal o canceroso<sup>36,43</sup>, esta producción local de estrógenos 'en el sitio' puede contribuir a la patogénesis de tumores de seno estrógeno-dependientes. El papel de las

**Tabla 5.** Efecto comparativo de varias progestinas, tibolona y sus metabolitos y estradiol sobre la actividad de la sulfotransferasa en células de cáncer de seno T-47D<sup>77,81</sup>.

<b>Compuesto</b>	<b>Estimulación (%)</b>
Promegestona (R-5020)	31
Tibolona	41
Acetato nomegestrol	42
Medrogestona	85
3 $\beta$ -hidroxitibolona	102

Las células T-47D fueron incubadas con concentraciones fisiológicas de [<sup>3</sup>H] sulfato de estrona ( $5 \times 10^{-9}$  M) con o sin adición de varios compuestos ( $5 \times 10^{-7}$  M). El valor del control para la conversión de sulfato de estrona a estrona se consideró ser de 100%.

progestinas sobre la actividad de la aromatasa en el seno es muy limitado. Perel y colaboradores<sup>85</sup> observaron que las progestinas pueden inhibir la actividad de la aromatasa en cultivos de células de carcinoma de seno. En otra serie de estudios se demostró que el acetato de nomegestrol puede inhibir la actividad de la aromatasa en células de cáncer de seno<sup>86</sup>.

La inhibición de esta enzima con agentes anti-aromatasa es ampliamente utilizada, con resultados muy positivos, en el tratamiento de pacientes con cáncer de seno<sup>87-90</sup>. Estos inhibidores incluyen compuestos esteroideos y no esteroideos, siendo los más útiles 4-hidroxiandrostenediona, anastrozole (Arimidex<sup>®</sup>), examestane (Aromasin<sup>®</sup>) y letrozole (Femara<sup>®</sup>). Una serie de revisiones ha sido publicada recientemente sobre los efectos biológicos y las aplicaciones clínicas de estas anti-aromatasa<sup>91-93</sup>.

### ***Efecto de las progestinas en el cáncer de seno: consecuencias clínicas***

El uso de progestinas solas o en combinación con estrógenos en terapia de reemplazo hormonal (TRH) es controversial. En una serie de estudios en los que se evaluó el efecto del MPA o el acetato de noretisterona en un gran número de mujeres, un aumento significativo en la incidencia de cáncer de seno fue observado<sup>94-96</sup>. Sin embargo, en otro estudio reciente<sup>97</sup> en 10.000 pacientes japonesas se mostró que la TRH puede disminuir el riesgo relativo de cáncer de seno.

El Estudio del Millón de Mujeres tuvo múltiples errores, suficientes para hacer surgir dudas respecto al cuidado con el que se llevó a cabo y la forma como fue revisado. Shapiro<sup>98</sup> concluyó que no es posible distinguir entre sesgos y causas como explicaciones alternas para las asociaciones observadas y la conclusión de este estudio, que la TRH aumenta el riesgo de cáncer de seno, no es justificada.

Algunos aspectos sobre la relación entre la TRH y el tipo de tumor permanecen sin ser clarificados. Se ha observado que la incidencia de cáncer de seno en pacientes RE-positivos era mayor que en pacientes RE-negativos<sup>99</sup>. Además se ha sugerido que la TRH aumenta la incidencia de carcinoma lobular más que la de carcinoma ductal<sup>100</sup>.

Otro aspecto importante es el efecto de las progestinas sobre la proliferación mamaria y, como se ha indicado previamente, estos datos también son controversiales ya que las diversas progestinas pueden bloquear, estimular o no tener ningún efecto sobre el crecimiento de las células.

### **Conclusiones**

Algunos estudios muestran que la TRH puede aumentar el riesgo relativo de cáncer de seno; sin embargo, es notable que muy pocas progestinas han sido evaluadas. Como se mencionó previamente, es importante entender que no todas las progestinas son similares en estructura y función biológica. El Estudio del Millón de Mujeres, que ha tenido un impacto drástico en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas usando progestinas, ha provocado una serie de comentarios que suscitaron críticas serias e importantes. Heikkinen<sup>101</sup> consideró que un incremento leve aparente en el riesgo de cáncer de seno con la terapia hormonal combinada debe balancearse contra la reducción en la morbilidad y mortalidad significativas asociadas con fracturas, así como la mejoría en el bienestar, la calidad de vida y la protección potencial contra el cáncer colorrectal y la enfermedad cardiovascular.

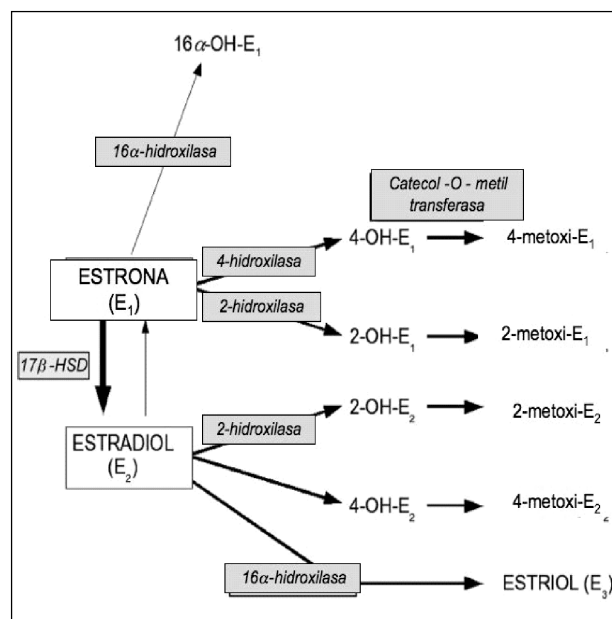
Una propiedad interesante de las progestinas es su acción sobre las enzimas involucradas en la formación y la transformación de estrógenos, como se describió anteriormente en la sección sobre progestinas y proliferación de cáncer de seno. Una serie de estudios ha mostrado que varias progestinas pueden tener un efecto benéfico al bloquear la sulfatasa y la 17 $\beta$ -HSD tipo 1 (las principales enzimas comprometidas en la biosíntesis de estradiol en células de cáncer de seno o tejido total). Estas progestinas pueden también estimular la sulfotransferasa que transforma estrógenos en sulfatos inactivos.

Otro aspecto para considerar es la transformación metabólica de la progesterona y las progestinas. A este respecto es interesante anotar que la conversión de progesterona a 5 $\beta$ -pregnanos se aumenta, mientras que la conversión a 4-pregnanos disminuye en tejido de carcinoma de seno. El 5 $\beta$ -pregnano 5 $\beta$ -pregnano-3,20-diona estimula la proliferación

celular, mientras que el 4-pregnano 3 $\beta$ -hidroxi-4-pregnen-20-ona lo inhibe<sup>102</sup>.

En el seno y otros tejidos, E<sub>2</sub> y E<sub>1</sub> son transformados en derivados hidroxilados: el metabolito 2-hidroxi es considerado como un agente anti-proliferativo mientras que el 4-hidroxi es una sustancia carcinogénica<sup>103-106</sup>. La Figura 3 resume estas transformaciones metabólicas en el cáncer de seno.

En conclusión, ya que los hallazgos con referencia a la TRH y la incidencia de cáncer de seno son contradictorios, se requiere mayor información sobre nuevas rutas de administración y nuevos regímenes (dosis y período de administración) de manera tal que se pueda evaluar el impacto de la TRH sobre el riesgo y la mortalidad por cáncer de seno.



**Figura 3.** Vías hidroxilo de los estrógenos en el cáncer de seno humano (2-OH-E<sub>α</sub>, 2-hidroxiestrona; 2-OH-E<sub>α</sub>, 2-hidroxiestradiol; 4-OH-E<sub>α</sub>, 4-hidroxiestrona; 4-OH-E<sub>α</sub>, 4-hidroxiestradiol; 16 $\alpha$ -OH-E<sub>1</sub>, 16 $\alpha$ -hidroxiestrona; 17 $\beta$ -HSD, 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa).

## Referencias

1. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe H-W, Thijssen JHH. Progestins: present and future. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 59: 357-363.

2. Pasqualini JR, Paris J, Sitruk-Ware R, Chetrite G, Botella J. Progestins and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998; 65: 225-235.
3. Rozenbaum H. *Les progestatifs*. Paris: ESKA; 2002.
4. Sitruk-Ware R, Michelle R, editors. *Progestins and antiprogestins in clinical practice*. New York: Marcel Decker; 2000.
5. De Lignie' res B, Dennerstein L, Backstrom T. Influence of route of administration on progesterone metabolism. *Maturitas* 1995; 21: 251-257.
6. Neumann F, Duesterberg D. Entwicklung auf dem Gebiet der Gestagen. *Reproduktionsmedizin* 1998; 14: 257-264.
7. Kuhl H. Pharmacology of progestins. Basic aspects - progesterone derivatives. *Menopause Rev* 2001; VI: 9-16.
8. Kirschner MA. The role of hormones in the development of human breast cancer. In: McGuire WL, editor. *Current topics: Breast cancer*. Vol. 3, Advances in research and treatment. New York: Plenum; 1979. pp 199-226.
9. Lippman ME, Dickson RB, Bates S, Knabbe K, Huff S, Swain Y, McManaway M, Bronzert D, Kasid A, Gelmann EP. Auto and paracrine growth regulation of human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 7: 59-70.
10. Henderson BE, Ross R, Bernstein L. Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res* 1988; 48: 246-253.
11. Raam S, Robert N, Pappas CA, Tamura H. Defective estrogen receptors in human mammary cancers: their significance in defining hormone dependence. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 756-761.
12. Fuqua SAW, Fitzgerald SD, Chamness GC, Tandon AK, McDonnell DP, Nawaz Z, O'Malley BW, McGuire WL. Variant human breast tumor estrogen receptor with constitutive transcriptional activity. *Cancer Res* 1991; 51: 105-109.
13. McGuire WL, Chamness GC, Fuqua SAW. Abnormal estrogen receptor in clinical breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 43: 243-247.
14. Castles CG, Fuqua SAW, Klotz DM, Hill SM. Expression of a constitutively active estrogen

- receptor variant in the estrogen receptor-negative BT-20 human breast cancer cell line. *Cancer Res* 1993; 53: 5934-5939.
15. Edwards DP, Chamness GC, McGuire WL. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Biochem Biophys Acta* 1979; 560: 457-486.
  16. Litherland JS, Jackson IM. Antiestrogens in the management of hormone-dependent cancer. *Cancer Treat Rev* 1988; 15: 183-194.
  17. Russo J, Russo IH. Mechanism involved in carcinogenesis of breast. In: Pasqualini JR, editor. *Breast cancer prognosis, treatment and prevention*. New York, Basel: Marcel Dekker Inc.; 2002. pp 1-18.
  18. Bove BA, Dunbrack RL Jr, Godwin AK. BRCA1, BRCA2, and hereditary breast cancer. In: Pasqualini JR, editor. *Breast cancer prognosis, treatment and prevention*. New York, Basel: Marcel Dekker Inc.; 2002. pp 555-624.
  19. Lage JM, Leamon JH, Pejovic T, Hamann S, Lacey M, Dillon D, Segraves R. Whole genome analysis of genetic alterations in small DNA samples using hyperbranched stand displacement amplification and array-CGH. *Genome Res* 2003; 13: 294-307.
  20. Emmert-Buck MR, Bonner RF, Smith PD, Chauqui RS, Zuang Z, Golstein SR, Weiss RA, Liotta LA. Laser capture microdissection. *Science* 2001; 274: 998-1001.
  21. Ma XJ, Salunga R, Tuggle JT, Gaudet J, Enright E, McQuary P, Payette T, Pistone M, Stecker K, Zhang BM, et al. Gene expression profiles of human breast cancer progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 5974-5979.
  22. Pasqualini JR, Kincl F. *Hormones and the fetus*. Vol. I. Oxford: Pergamon; 1985. pp 173-334.
  23. Hawkins RA, Oakey RE. Estimation of oestrone sulphate, oestradiol-17 $\beta$  and oestrone in peripheral plasma: concentrations during the menstrual cycle and in man. *J Endocrinol* 1974; 60: 1-17.
  24. Roberts KD, Rochefort JG, Bleau G, Chapdelaine A. Plasma estrone sulfate levels in postmenopausal women. *Steroids* 1980; 35: 179-187.
  25. Pasqualini JR, Chetrite G, Blacker C, Feinstein M-C, Delalonde L, Talbi M, Maloche C. Concentrations of estrone, estradiol, and estrone sulfate and evaluation of sulfatase and aromatase activities in pre- and postmenopausal breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1460-1464.
  26. Chetrite G, Cortes-Prieto J, Philippe JC, Wright F, Pasqualini JR. Comparison of estrogen concentrations, estrone sulfatase and aromatase activities in normal, and in cancerous, human breast tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000; 72: 23-27.
  27. van Landeghem AAJ, Poortman J, Nabuurs M, Thijssen JHH. Endogenous concentration and subcellular distribution of estrogens in normal and malignant human breast tissue. *Cancer Res* 1985; 45: 2900-2906.
  28. Pasqualini JR, Chetrite G, Nguyen B-L, Blacker C, Feinstein M-C, Maloche C, Talbi M, Delalonde L. Control of estrone sulfatase activity and its expression in human breast cancer. In: Motta M, Serio M, editors. *International Congress Series. Vol. 1064, Sex hormones and antihormones in endocrine dependent pathology: Basic and clinical aspects*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1994. pp 257-265.
  29. Reed MJ, Cheng RW, Noel CT, Dudley HAF, James VHT. Plasma levels of estrone, estrone sulfate, and estradiol and the percentage of unbound estradiol in postmenopausal women with and without breast disease. *Cancer Res* 1983; 43: 3940-3943.
  30. Vermeulen A, Deslypere JP, Paridaens R, Leclercq G, Roy F, Heuson JC. Aromatase, 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase and intratissular sex hormone concentrations in cancerous and normal glandular breast tissue in postmenopausal women. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 515-525.
  31. Thijssen JHH, Blankenstein MA. Endogenous oestrogens and androgens in normal and malignant endometrial and mammary tissues. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 1953-1959.
  32. Recchione C, Venturelli E, Manzari A, Cavalleeri A, Martinetti A, Secreto G. Testosterone, dihydrotestosterone and oestradiol levels in postmenopausal breast cancer tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 52: 541-546.
  33. Abul-Hajj J, Iverson R, Kiang DT. Aromatization of androgens by human breast cancer. *Steroids* 1979; 33: 205-222.

34. Lipton A, Santner SJ, Santen RJ, Harvey HA, Feil PD, White-Hershey D, Bartholomew MJ, Antle CE. Aromatase activity in primary and metastatic human breast cancer. *Cancer* 1987; 59: 779-782.
35. Bhatnagar AS, Batzl C, Häusler A, Schielweck K, Lang M, Trunet PF. Pharmacology of nonsteroidal aromatase inhibitors. In: Katznellenbogen JR, Katznellenbogen BS, editors. *Hormone-dependent cancer*. New York: Marcel Dekker; 1996. pp. 115-168.
36. Dao TL, Hayes C, Libby PR. Steroid sulfatase activities in human breast tumors. *Proc Soc Exp Biol Med* 1974; 146: 381-384.
37. Vignon JF, Terqui M, Westley B, Derocq D, Rochefort H. Effects of plasma estrogen sulfates in mammary cancer cells. *Endocrinology* 1980; 106: 1079-1086.
38. Pasqualini JR, Gelly C, Lecerf F. Estrogen sulfates: biological and ultrastructural responses and metabolism in MCF-7 human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 8: 233-240.
39. MacIndoe JR, with the technical assistance of Woods G, Jeffries L, Hinkhouse M. The hydrolysis of estrone sulfate and dehydroepiandrosterone sulfate by MCF-7 human breast cancer cells. *Endocrinology* 1988; 123: 1281-1288.
40. Pasqualini JR, Gelly C, Nguyen B-L, Vella C. Importance of estrogen sulfates in breast cancer. *J Steroid Biochem* 1989; 34: 155-163.
41. Bonney RC, Reed MJ, Davidson K, Beranek PA, James VHT. The relationship between 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity and oestrogen concentrations in human breast tumours and in normal breast tissue. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 19: 727-739.
42. Nguyen BL, Chetrite GS, Pasqualini JR. Transformation of estrone and estradiol in hormone-dependent and hormone-independent human breast cancer cells. Effects of the antiestrogen ICI 164,384, danazol, and promegestone (R-5020). *Breast Cancer Res Treat* 1995; 34: 139-146.
43. Santner SJ, Feil PD, Santen RJ. In situ estrogen production via the estrone sulfatase pathway in breast tumors: relative importance versus the aromatase pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 9-33.
44. Pasqualini JR. Steroid sulphotransferase activity in human hormone-independent MDA-MB-468 mammary cancer cells. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 758-762.
45. Falany JL, Falany CN. Expression of cytosolic sulfotransferases in normal mammary epithelial cells and breast cancer cell lines. *Cancer Res* 1996; 56: 1551-1555.
46. Wilking N, Carlström K, Gustafsson SA, Skodelfors H, Tollborn O. Oestrogen receptors and metabolism of oestrone sulfate in human mammary carcinoma. *Eur J Cancer* 1980; 16: 1339-1344.
47. Evans TRJ, Rowlands MG, Law M, Coombes R. Intratumoral oestrone sulphatase activity as a prognostic marker in human breast carcinoma. *Br J Cancer* 1994; 69: 555-561.
48. Pasqualini JR, Chetrite G, Le Nestour E. Control and expression of oestrone sulphatase activities in human breast cancer. *J Endocrinol* 1996; 150: S99-S105.
49. Pasqualini JR, Schatz B, Varin C, Nguyen B-L. Recent data on estrogen sulfatase and sulfotransferase activities in human breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 41: 323-329.
50. Pasqualini JR, Nguyen B-L. Estrone sulfatase activity and effect of antiestrogens on the transformation of estrone sulfate in hormone-dependent vs -independent human breast cancer cells lines. *Breast Cancer Res Treat* 1991; 18: 93-98.
51. Prost-Avallet O, Oursin J, Adessi GL. In vitro effect of synthetic progestogens on estrone sulfatase activity in human breast carcinoma. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 39: 967-973.
52. Santner SJ, Santen RJ. Inhibition of estrone sulfatase and 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase by antiestrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45: 383-390.
53. Pasqualini JR, Ebert C, Chetrite G. Control of estradiol in human breast cancer. Effect of medrogestone on sulfatase, 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase and sulfotransferase activities in human breast cancer cells. In: *Proceedings of the IV European Congress on Menopause*. Paris, France: Editions ESKA; 1998. pp 625-633.
54. Pasqualini JR, Varin C, Nguyen B-L. Effect of the progestagen R-5020 (promegestone) and

- of progesterone on the uptake and on the transformation of estrone sulfate in the MCF-7 and T-47D human mammary cancer cells: correlation with progesterone receptor levels. *Cancer Lett* 1992; 66: 55-60.
55. Chetrite G, Paris J, Botella J, Pasqualini JR. Effect of nomegestrol acetate on estrone-sulfatase and 17 $\beta$ hydroxysteroid dehydrogenase activities in human breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 58: 525-531.
  56. Nguyen B-L, Ferme I, Chetrite G, Pasqualini JR. Action of danazol on the conversion of estrone sulfate to estradiol and on the sulfatase activity in the MCF-7, T-47D and MDAMB-231 human mammary cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 46: 17-23.
  57. Carlström K, Doberl A, Pousette A, Rannevik G, Wilking N. Inhibition of steroid sulfatase activity by danazol. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 123: 107-111.
  58. Evans TRJ, Rowlands MG, Jarman M, Coombes RC. Inhibition of estrone sulfatase enzyme in human placenta and human breast carcinoma. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 39: 493-499.
  59. Chetrite G, Kloosterboer HJ, Pasqualini JR. Effect of tibolone (Org ODI4) and its metabolites on estrone sulphatase activity in MCF-7 and T-47D mammary cancer cells. *Anticancer Res* 1997; 17: 135-140.
  60. Chetrite G, Varin C, Delalonde L, Pasqualini JR. Effect of promegestone, tamoxifen, 4-hydroxytamoxifen and ICI 164,384 on the oestrone sulphatase activity of human breast cancer cells. *Anticancer Res* 1993; 13: 931-934.
  61. Pasqualini JR, Maloche C, Maroni M, Chetrite G. Effect of the progestagen promegestone (R-5020) on mRNA of the oestrone sulphatase in the MCF-7 human mammary cancer cells. *Anticancer Res* 1994; 14: 1589-1594.
  62. Chetrite GS, Thole HH, Philippe J-C, Pasqualini JR. Dydrogesterone (Duphaston1) and its 20-dihydro-derivative as selective estrogen enzyme modulators in human breast cancer cell lines. Effect on sulfatase and on 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (17 $\beta$ -HSD) activity. *Anticancer Res* 2004; 24: 1433-1438.
  63. Chetrite G, Ebert C, Wright F, Philippe J-C, Pasqualini JR. Control of sulfatase and sulfotransferase activities by medrogestone in the hormone-dependent MCF-7 and T-47D human breast cancer cell. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 70: 39-45.
  64. Pasqualini JR, Caubel P, Friedman AJ, Philippe J-C, Chetrite GS. Norelgestromin as selective estrogen enzyme modulator in human breast cancer cell lines. Effect on sulfatase activity in comparison to medroxyprogesterone acetate. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 84: 193-198.
  65. Pasqualini JR, Chetrite GS. Paradoxical effect of estradiol: it can block its own bioformation in human breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 78: 21-24.
  66. Chetrite G, Thomas JL, Shields-Botella J, Cortes-Prieto J, Philippe J-C, Pasqualini JR. Control of sulfatase activity by nomegestrol acetate in the normal and cancerous human breast tissues. *Anticancer Res* 2005; 25: 2827-2830.
  67. Miyoshi Y, Ando A, Hasegawa S, Ishitobi M, Taguchi T, Tamaki Y, Noguchi S. High expression of steroid sulfatase mRNA predicts poor prognosis in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2288-2293.
  68. Prudhomme JF, Malet C, Gompel A, Lalardie JP, Ochoa C, Boue A, Mauvais-Jarvis P, Kuttann F. 17 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase activity in human breast epithelial cells and fibroblast cultures. *Endocrinology* 1984; 114: 1483-1489.
  69. Gompel A, Malet C, Spritzer P, Lalardrie JP, Kuttann F, Mauvais-Jarvis P. Progestin effect on cell proliferation and 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity in normal human breast cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1174-1180.
  70. Poutanen M, Moncharmont B, Vihko R. 17 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase gene expression in human breast cancer cells: regulation of expression by a progestin. *Cancer Res* 1992; 52: 290-294.
  71. Peltoketo H, Isomaa VV, Poutanen MH, Vihko R. Expresión and regulation of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *J Endocrinol* 1996; 150: S21-S30.
  72. Coldham NJ, James VHT. A possible mechanism for increased breast cell proliferation by progestins through increased reductive 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Int J Cancer* 1990; 45: 174-178.

73. Couture P, Theriault C, Simard J, Labrie F. Androgen receptor-mediated stimulation of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity by dihydrotestosterone and medroxyprogesterone acetate in ZR-75-1 human breast cancer cells. *Endocrinology* 1993; 132: 179-185.
74. Adams EF, Coldham NO, James VHT. Steroidal regulation of oestradiol-17 $\beta$ -dehydrogenase activity of the human breast cancer cell line MCF-7. *J Endocrinol* 1988; 118: 149-154.
75. McNeill JM, Reed MJ, Beranek PA, Newton CJ, Ghilchik MW, James VHT. The effect of epidermal growth factor, transforming growth factor and breast tumor homogenates on the activity of oestradiol 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in cultured adipose tissue. *Cancer Lett* 1986; 31: 213-219.
76. Malet C, Vacca A, Kuttann F, Mauvais-Jarvis P. 17 $\beta$ -Estradiol dehydrogenase (E2DH) activity in T47D cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 39: 769-775.
77. Chetrite GS, Kloosterboer HJ, Philippe J-C, Pasqualini JR. Effect of Org OD14 (Livial) and its metabolites on human estrogen sulphotransferase activity in the hormone-dependent MCF-7 and T47D, and the hormone-independent MDA-MB-23I, breast cancer cells lines. *Anticancer Res* 1999; 19: 269-276.
78. Chetrite G, Le Nestour E, Pasqualini JR. Human estrogen sulfotransferase (hEST1) activities and its mRNA in various breast cancer cell lines. Effect of the progestin, promegestone (R-5020). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998; 66: 295-302.
79. Chetrite GS, Ebert F, Wright F, Philippe J-C, Pasqualini JR. Control of sulfatase and sulfotransferase activities by medroxyprogesterone in the hormone-dependent MCF-7 and T-47D human breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 70: 39-45.
80. Chetrite GS, Paris J, Shields-Botella J, Philippe J-C, Pasqualini JR. Effect of nomegestrol acetate on human estrogen sulfotransferase activity in the hormone-dependent MCF-7 and T-47D breast cancer cell lines. *Anticancer Res* 2003; 23: 4651-4656.
81. Chetrite GS, Pasqualini JR. The selective estrogen enzyme modulator (SEEM) in breast cancer. *Oncol Res* 1997; 9: 589-596.
82. Pasqualini JR. Selective estrogen enzyme modulators in breast cancer: a review. *Biochem Biophys Acta* 2004; 1654: 123-143.
83. Pasqualini JR, Chetrite GS. Correlation of the estrogen sulfotransferase activity and proliferation in normal and carcinomas human breast. An hypothesis. *Anticancer Res* 2007; in press.
84. Falany JL, Macrina N, Falany CN. Regulation of MCF-7 breast cancer cell growth by 17 $\beta$ -estradiol sulfation. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 74: 167-176.
85. Perel E, Daniilescu D, Kharlip L, Blankenstein M, Killenger DW. Steroid modulation of aromatase activity in human cultured breast carcinoma cells. *J Steroid Biochem* 1988; 29: 393-399.
86. Chetrite GS, Shields-Botella J, Pasqualini JR. Effect of nomegestrol acetate on aromatase activity in MCF-7 aro breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94(Suppl 1): 205 (abstr 4113).
87. Harris AL, Mitchell MD, Smith IE, Powles TJ. Aminoglutethimide in the treatment of advanced postmenopausal breast cancer. *Cancer Res* 1982; 42: 3405-3408.
88. Combes RC, Coos PE, Dowsett M, Hutchinson G, Cunningham D, Jarman M, Brodie AMH. 4-Hydroxyandrostenedione treatment for postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Steroids* 1987; 50: 245-252.
89. de Jong PC, van de Ven J, Nortier HWR, Maitimu-Smeele I, Donker TH, Thijssen JHH, Slee PHTJ, Blankenstein RA. Inhibition of breast cancer tissue aromatase activity and estrogen concentrations by the third-generation aromatase inhibitor vorozole. *Cancer Res* 1997; 57: 2109-2111.
90. Miller WR. Aromatase inhibitors. *Endocr Relat Cancer* 1996; 3: 65-79.
91. Brodie AMH. Aromatase inhibitors and their application to the treatment of breast cancer. In: Pasqualini JR, editor. *Breast cancer, prognosis, treatment and prevention*. New York: Marcel Dekker; 2002. pp 251-269.
92. Aromatase 2002. In: Brodie A, Dowsett M, Harada N, Lonning P, Miller B, Pasqualini JR, Santen R, Sasano H, Simpson E, editors.



- Proceedings of the VI International Aromatase Conference. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86: 219-507.
93. Aromatase 2004. In: Miller WR, Paqualini JR, editors. Proceedings of the VI International Aromatase Conference, Edinburgh, Scotland, UK 6-8 September 2004. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 95: 1-187.
  94. Million Women Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
  95. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
  96. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BH, Johnson KC, et al. 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. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 321-333.
  97. Saeki T, Takashima S, Takeuchi M, Sano M, Honjo H, Sonoo H, Ochiai K, Komoike K, Kobayashi T, Sawai K, et al. Hormone replacement therapy (HRT) may not increase the incidence of breast cancer in Japan. *Breast Cancer Treat* 2005; 94(Suppl 1): 159 (abstr 3099).
  98. Shapiro S. Comments: The Million Women Study: potential biases do not allow uncritical acceptance of the data. *Climacteric* 2004; 7: 415-416.
  99. Delgado RC, Lubian Lopez DM. Prognosis of breast cancers detected in women receiving hormone replacement therapy. *Maturitas* 2001; 38: 147-156.
  100. Li CI, Weiss NS, Stanford JL, Dating JR. Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle-aged women. *Cancer* 2000; 88: 2570-2577.
  101. Heikkinen J. Hormone therapy: maximizing the benefits. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 160-162.
  102. Wiebe JP, Lewis MJ, Cialacu V, Pawlak KJ, Zhang G. The role of progesterone metabolites in breast cancer: potential for new diagnostics and therapeutics. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 93: 201-208.
  103. Zhu BT, Conney AH. Is 2-methoxyestradiol an endogenous estrogen metabolite that inhibits mammary carcinogenesis? *Cancer Res* 1998; 58: 2269-2277.
  104. Mueck AO, Seeger H, Lippert TH. Estradiol metabolism and malignant disease. *Maturitas* 2002; 43: 1-10.
  105. Lippert C, Seeger H, Mueck AO. The effect of endogenous estradiol metabolites on the proliferation of human breast cancer cells. *Life Sci* 2003; 72: 877-883.
  106. Schütze N, Vollmer G, Tiemann I, Geiger M, Knuppen R. Catecholestrogens are MCF-7 cell estrogen receptor agonists. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 46: 781-789.

- 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.

### **Estudio del Millón de Mujeres: la mayor IMC aumenta la incidencia de mortalidad por cáncer**

*Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. BMJ 2007; 335: 1107-1108.*

REEVES GK, PIRIE K, BERAL V, GREEN J, SPENCER E, BULL D, FOR THE MILLION WOMEN STUDY COLLABORATION

#### **Nivel de Evidencia: II-2**

El mayor índice de masa corporal IMC está asociado significativamente con un aumento del riesgo de cánceres e incidentes y diez cánceres fatales de diecisiete tipos específicos considerados, para todos los cánceres combinados, reportó el estudio One million Women del Reino Unido. El estudio prospectivo de cohorte consideró 1.2 millones de mujeres entre 50 y 64 años de edad y las siguió por 5.4 años para cánceres incidentes y 7 años para mortalidad por cáncer. Se examinaron la incidencia y mortalidad por cáncer en relación con el IMC para todos los cánceres combinados y para 17 de los tipos de cánceres más comunes.

Debido a que el efecto del IMC sobre el riesgo de cáncer podría variar de acuerdo al estudio menopáusico, se consideró el estatus pre o posmenopáusico en este análisis.

En el período de seguimiento, se presentaron 45.037 cánceres, resultando en 17.203 muertes. El riesgo relativo RR de la incidencia de cáncer asociado con un aumento del IMC de 10 unidades fue de 2.89 para cáncer endometrial, 2.38 para adenocarcinoma de esófago, 1.61 para cáncer rectal premenopáusico, 1.53 para cáncer renal, 1.50 para leucemia, 1.40 para cáncer de

mama posmenopáusico, 1.31 para mieloma múltiple, 1.24 para cáncer pancreático, 1.17 para linfoma no Hodgkin, 1.14 para cáncer de ovario, y 1.12 para todos los cánceres combinados. Hubo una asociación inversa entre el aumento del IMC y la incidencia de carcinoma de células escamosas de esófago (RR, 0.26) y cáncer de pulmón (RR, 0.74). Hubo una disminución en el riesgo de cáncer de mama premenopáusico con un aumento del IMC (RR, 0.86) pero este no fue altamente significativo ( $p = 0.05$ ).

En general, los patrones para mortalidad por cáncer de acuerdo al IMC fueron similares a aquellos por incidencia. Además, el estatus menopáusico parece afectar la relación entre el IMC y el riesgo de cáncer de mama, endometrial y colorrectal.

**Comentario.** La obesidad es un problema en aumento en los países desarrollados y en los no desarrollados. Muchos estudios han evaluado la relación entre IMC e incidencia de cáncer y mortalidad por cáncer. La International Agency for Research on Cancer estimó que aproximadamente del 25% al 30% de los cánceres mayores en el mundo (más notable mama, colon, endometrial, esofageal y riñón) pueden ser atribuidos a la obesidad<sup>1</sup>.

En este estudio, la estatura y el peso se basaron en datos autorreportados en la línea de base de 1996 al 2001 y fueron actualizados tres años más tarde. El seguimiento fue a través del 2004 para incidencia de cáncer y 2005 para mortalidad por cáncer para la mayoría de la cohorte.

Aunque la principal hipótesis y los hallazgos sacados de este estudio no fueron únicos, el mayor número de los participantes del MWS da un poder estadístico a la investigación de las asociaciones entre la obesidad y algunos cánceres menos comunes y modificaciones del efecto por el estatus menopáusico. Existe alguna controversia acerca de la asociación entre cánceres hematológicos y obesidad, pero de nuevo, estos resultados han sido reportados previamente.

Una debilidad de este estudio es su relativo corto tiempo de seguimiento, especialmente para mortalidad por cáncer. Además, una preocupación metodológica general acerca de los estudios que relacionan el IMC y las mortalidades es el tema de revertir la causa. Eso es, una persona puede perder peso por un período de tiempo antes del diagnóstico actual de cáncer (o muerte por cáncer de un análisis de mortalidad) y, por lo tanto, el más bajo peso puede estar asociado con peor incidencia de cáncer y mortalidad cuando es actualmente el cáncer el que está causando los cambios en IMC y no viceversa<sup>2</sup>. Por ejemplo, el cáncer de esófago y pulmón en particular, pueden estar asociados con pérdida significativa de peso al momento del diagnóstico y la muerte. Los autores tratan parcialmente este asunto en un análisis de subgrupo excluyendo los dos primeros años de seguimiento, pero la preocupación metodológica aún permanece.

En resumen, Reeves y col. dan una evidencia confirmatoria demostrando la asociación entre obesidad e incidencia y mortalidad por cáncer. Los investigadores no encuentran codificación significativa del efecto por el estatus menopáusico, excepto para cáncer de mama y colon, los cuales han sido reportados anteriormente. Sus cálculos para atribución de riesgo a la población (hecha para la población de Reino Unido, pero posiblemente generalizable para la población de EUA) indican un significativo impacto en la salud pública de la obesidad sobre la incidencia y mortalidad por cánceres en mujeres en edad reproductiva.

En cuanto al endometrio, mama y ovario, estos resultados no cambian la práctica clínica de ninguna manera puesto que no se presentaron hallazgos nuevos, pero añaden ímpetus adicionales a los prestadores de salud para aconsejar a los pacientes acerca de mantener un peso saludable.

Wendy Y. Chen, MD, MPH  
Breast Oncology Center, Dana Farber Cancer Institute  
Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital  
Assistant Professor, Department of Medicine  
Harvard Medical School  
Boston, MA

## Referencias

1. Vainio H, Bianchini F. *IARC Handbook of Cancer Prevention: Weight Control and Physical Activity*. Lyon, France: IARC Press; 2002.
2. Hu FB, Willett WC, Stampfer MJ, Spiegelman D, Colditz GA. Calculating deaths attributable to obesity. *Am J Public Health* 2005; 95: 932-933.

## El test de PAP líquido no es más sensible que el test de PAP convencional en el tamizaje y prevención del cáncer cervical

*Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and metaanalysis. Obstet Gynecol 2008; 111: 167-177.*

ARBYN M, BERGERON C, KLINKHAMER P, MARTIN-HIRSCH P, SIEBERS AG, BULTEN J.

### Nivel de Evidencia: III

La citología líquida, donde el material celular es transferido a un líquido en un frasco que contiene un fijador y luego enviado a un laboratorio equipado especialmente, no es más sensible que el Papanicolau convencional (PAP), para la detección de neoplasia intraepitelial de alto grado (CIN). De acuerdo a este meta-análisis de estudios en los cuales todos los sujetos examinados fueron sometidos a la prueba estándar de verificación con colposcopia y biopsia si estaba indicada. Los estudios elegibles fueron buscados en PubMed-Medline y EMBASE en las tablas y contenidos de cinco revistas de ginecología y cuatro de citopatología. Estos permitieron ocho estudios con verificación completa y posibilitaron evaluar la exactitud de la citología líquida para CIN histológicamente confirmados, grado dos o más para el pool de datos.

No hubo diferencia en la sensibilidad o especificidad entre los dos métodos, excepto por una baja especificidad de la citología líquida cuando se consideran células escamosas atípicas de significancia indeterminada (ASC-US) con punto de corte (RR, 0.91; IC 95%, 0.84-0.98). Los hallazgos del estudio fueron consistentes en términos de diseño del estudio, estandarización clínica y sistemas de citología líquida.

La citología líquida es a menudo preferida por los cito tecnólogos y hepatólogos, establece el artículo, porque la interpretación se facilita por la disminución uniforme de las células epiteliales en una pared delgada.

El método puede resultar en menos muestras no satisfactorias, y la duración promedio de la interpretación microscópica se reduce en un 30%.

Se deben hacer más investigaciones adicionales sobre el remanente del fluido, tales como

la medida de tipos de papiloma virus de alto riesgo (HPV) como manejo inicial en las mujeres con resultados equívocos. Sin embargo, el método es más costoso en términos de inversión de capital, costos operativos y desechables, y donde la proporción de extendidos no satisfactorios fue baja, no va a reducir las repeticiones por muestras no satisfactorias.

**Comentario.** Este meta-análisis es consistente con otras publicaciones recientes que no encuentran la citología líquida mejor que el PAP convencional en la detección de la enfermedad<sup>1,2</sup>. A pesar de la popularidad del PAP líquido, hay una falta de estudios de alta calidad sobre su exactitud. El PAP líquido se mostró que aumenta el número de resultados anormales y equívocos pero no lleva a un aumento de detección de CIN de alto grado. Esto significa que el uso de la citología líquida va a llevar a más colposcopias, a un aumento de los costos físicos, emocionales y económicos del tamizaje del cáncer cervical sin hallar más verdaderas lesiones precancerosas. El PAP líquido ha sido exitosamente vendido como un test seguro, con pocos resultados insatisfactorios y la habilidad de realizar múltiples test con una muestra única. Una encuesta reciente reporta que el método líquido es usado por el 80% de los practicantes de OB-GIN<sup>3</sup>.

Siendo posible realizar otros test de la solución residual en el frasco, como HPV DNA, después de que el PAP ha sido leído como ASC-US, ha contribuido a su popularidad. El test HPV es un panel de 13 tipos de oncogenes de HPV DNA y es reportado como positivo o negativo. Son mujeres con un PAP equívoco cuyo test positivo es enviado para HPV de alto riesgo y luego a una colposcopia; y a aquellas con un test negativo se les dice que se lo repitan en 212 meses.

Este meta-análisis dice cuán imperativo es para los clínicos usar los datos emergentes y entender esa historia natural del HPV cuando se tamiza el cáncer de cérvix. El cáncer cervical es prevenible debido al largo estado preinvasivo; esto no ocurre en la ausencia de tipos de oncogenes de HPV<sup>4</sup>. El propósito del tamizaje del cáncer cervical es hallar lesiones cancerosas y precancerosas que puedan ser tratadas. Una meta del tamizaje es evitar la sobre-reacción de un sobre-tratamiento de anomalías citológicas leves y lesiones que representen una infección transitoria de HPV que seguramente regresan espontáneamente.

En una revisión por Ronco y col.<sup>3</sup>, el uso de citología líquida en mujeres jóvenes tiene un impacto negativo porque dobla en número de reportes de ASC-US; y el uso de HPV como una acción inicial causó un gran número de colposcopias en las mujeres sin la detección significativa de enfermedad. En adolescentes, la presencia de HPV oncogénico es común y el riesgo de cáncer cervical es muy raro (prácticamente cero)<sup>5</sup>.

Nuevas guías de la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology<sup>6</sup> abordaron este problema recomendando que las adolescentes (menores de 21 años) con un PAP equívoco no tenga un manejo inicial por un HPV sino un seguimiento de PAP por 12 meses.

Aunque la evidencia acumulada muestra que la sensibilidad del PAP líquido no es tan alta como la que se reportó previamente, su popularidad no puede decrecer debido a su habilidad de permitir medir para HPV, gonorrea y clamidia en el mismo frasco, junto con la opción de un tamizaje automatizado. Es importante que los clínicos entiendan que hay otras estrategias por mejorar más la prevención del cáncer cervical en los Estados Unidos. La mayoría de los cánceres cervicales en este país ocurren en mujeres que nunca han sido tamizadas o no lo han sido por más de cinco años<sup>7</sup>. Si se aumenta el tamizaje en estas mujeres, las tasas de cáncer cervical deben disminuir.

La efectividad del tamizaje de cáncer cervical puede mejorarse con la adición del test de HPV junto con el PAP en mujeres de 30 años o más. El tamizaje dual fue aprobado por la US Food and Drug Administration en el 2003 y lo

contienen las guías de numerosas organizaciones, incluyendo la American Cancer Society y el American College of Obstetricians and Gynecologists<sup>8,9</sup>.

La combinación de ambos test aumenta la efectividad a más del 99% y permite la estratificación del riesgo identificando las mujeres con HPV de alto riesgo que requieren un seguimiento aun en la presencia de un PAP negativo. Las mujeres con un test negativo en el PAP y en el HPV no necesitan repetirse esos test por tres años. Las mujeres con un test positivo para HPV y PAP negativo deben repetirse ambos test en 12 meses, y las que persistan con un test de HPV deben ir a colposcopia aun con un PAP negativo.

Este es un tiempo de oportunidad para mejorar la prevención del cáncer de cérvix con las herramientas de vacuna de HPV y test de HPV DNA. En esta época de las vacunas, los clínicos deben continuar tamizando y siguiendo la evidencia para el uso apropiado de estos test. Necesitamos identificar los métodos más efectivos y costo-efectivos para detectar y prevenir el cáncer de cérvix y mejorar el acceso a los tamizajes para mujeres para quienes no están actualmente reservados.

Nancy R. Berman MSN, APRN, BC  
Northwest Internal Medicine Associates  
Division of the Millennium Medical Group, PC  
Southfield, MI  
Credentialed NAMS Menopause Practitioner

## Referencias

1. Davey E, Barratt A, Irwig L, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet* 2006; 367: 122-132.
2. Ronco G, Cuzick J, Perotti P, et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 353: 28.
3. Sawaya GF. Evidence-based medicine versus liquidbased cytology. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 2-3.

4. 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.
5. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1973-1999. Available at: [http://seer.cancer.gov/csr/1973\\_1999/](http://seer.cancer.gov/csr/1973_1999/). Accessed February 15, 2008.
6. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al., for the 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 340-345.
7. Centers for Disease Control and Prevention. *Human Papillomavirus: HPV Information for Clinicians*. November 2006. Available at: <http://www.cdc.gov/std/hpv-clinicians-brochure.htm>. Accessed February 15, 2008.
8. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 342-362.
9. Wright T, Schiffman M, Solomon D, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 304-309.

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Las mujeres premenopáusicas con depresión mayor tienen alta prevalencia de baja densidad mineral ósea

*Low bone mass in premenopausal women with depression. Arch Intern Med* 2007; 167: 2329-2336.

ESKANDARI F, MARTINEZ PD, TORVIK S, ET AL, FOR THE PREMENOPAUSAL, OSTEOPOROSIS WOMEN, ALENDRONATE, DEPRESSION (POWER) STUDY GROUP.

#### Nivel de Evidencia: II-1

Baja densidad mineral ósea (DMO) es mucho más prevalente en mujeres con desórdenes de depresión mayor (MDD) que entre las mujeres premenopáusicas sanas, de acuerdo a este estudio prospectivo de metabolismo óseo realizado por el National Institute of Health Clinical Center en Washington D.C.

El estudio comparó la DMO en 89 comunidades de mujeres premenopáusicas entre 21 y 45 años de edad con MDD con 44 controles sanos.

Las pacientes fueron incluidas si ellas llenaban los criterios de DSM-IV para MDD y habían tenido un episodio depresivo en los últimos tres años; los controles fueron apareados por edad e índice de masa corporal (IMC), la DMO se midió en la columna, antebrazo y cadera por absorciometría dual de rayos X (DEXA). Los valores promedio de citoquina pro y antiinflamatorias, cortisol libre en orina y excreción de

catecolaminas se midieron en un subgrupo de mujeres.

Entre las mujeres con MDD, 17% estaban deprimidas y el resto tenían sus síntomas en remisión; 82% estaban tomando antidepresivos. La DMO fue significativamente menor (por 2%; definida como un T escores de -1) en la columna antero posterior y el cuello femoral en pacientes con MDD frente a controles y tendieron a ser menores en el radio. La prevalencia de baja DMO fue mayor en mujeres con MDD frente a controles (28% vs. 11%;  $p = 0.046$ ), fue mayor en el cuello femoral (17% vs. 2%;  $p=0.02$ ) y cadera total (15% vs. 2%;  $p = 0.003$ ) y la tendencia a ser mayor en la columna lumbar (20% vs. 9%;  $p = 0.14$ ). No se encontró una relación significativa entre el T escore y la duración y severidad de la depresión. De las mujeres con MDD, 25 tenían un T escore de -1 desviación estándar (SD) en la columna y cadera, y dos tenían osteoporosis. Las mujeres con depresión tenían también niveles aumentados de citoquinas

proinflamatorias y disminución de los niveles de citoquinas antiinflamatorias. El estudio estima que cuatro millones de mujeres con depresión entre los 21 y 45 años tenían osteopenia u osteoporosis no diagnosticada. La MDD podría ser reconocida formalmente como un factor de riesgo de baja DMO en mujeres premenopáusicas, concluyen los autores.

**Comentario.** La importancia está en el detalle. Mientras el estudio de Eskandari y col. fue bien hecho y los datos son bien presentados, varios puntos acerca de los resultados y conclusiones merecen mención.

El estudio comparó un subgrupo de solo 44 del total de 89 pacientes deprimidos apareados con los controles. Es importante notar que no se observaron diferencias significantes en la DMO de la columna y los controles se comparan con sus pacientes “apareados”. Solamente cuando los 44 controles se compararon con todos los 89 pacientes deprimidos se vieron diferencias (los valores de DMO en los 44 sujetos apareados con los controles no se incluyeron en este artículo). Una conclusión apropiada es que este es un estudio negativo. El estudio hubiera sido mucho más fuerte si los controles apareados se hubieran encontrado para todos los 89 pacientes.

No se sabe si los cambios en DMO observados en mujeres jóvenes predicen significativamente consecuencias esqueléticas más tarde en la vida. La pérdida ósea ocurre en mujeres jóvenes quienes amamantan pero no es un factor de riesgo para baja DMO o para fracturas en mujeres posmenopáusicas mayores. Aun si la pérdida ósea está asociada con depresión o medicamentos usados para su tratamiento, la preocupación que los cambios se trasladen como un problema clínico importante cuando esas mujeres sean más viejas es incierta.

Las conclusiones acerca de diferencias en tres grupos en estudios de casos y controles depende de lo apropiado del grupo control. Hay algo inusual acerca del grupo control en el estudio. Debido a que los valores de la DMO son normalmente distribuidos en una población sana (una curva en campana), cerca del 16% de mujeres jóvenes sanas tiene un T escore de -1 o menor (SD debajo del valor promedio). Sin embargo, en los pacientes controles, solo el 9% tenía valores de la columna y solo el 2% tenía valores de la cadera total y el cuello femoral debajo de -1. En pacientes con depresión los valores de DMO en la cadera total, cuello femoral y columna lumbar dieron -1 en el 15%, 17% y 20% respectivamente.

Los valores de T escore son calculados comparando los valores del paciente con el promedio de los valores en la gran base de datos proporcionada por los fabricantes de aparatos de DEXA. Si creemos que los datos de referencia provistos por los fabricantes de Hologic DEXA es apropiada (como supongo), la conclusión podría ser que la prevalencia de “baja densidad ósea” no es mayor que lo que uno podría esperar en una población sana. El hallazgo inusual es que una proporción mucho más pequeña del grupo control tenía valores más bajos que los esperados por el azar solamente. Solamente en Lake Wobegon, donde todos los niños están debajo del promedio, se ven esos resultados.

Con base en estos pensamientos, este estudio no me convence que pacientes con MDD tienen baja DMO, y estoy dispuesto a aceptar la sugerencia de los autores de que la MDD debe ser reconocida como un factor de riesgo para baja DMO en mujeres premenopáusicas.

Michael McClung, MD, FACP  
Director  
Oregon Osteoporosis Center  
Portland, OR

## Las mujeres con histerectomía están en un riesgo significativo de bajo funcionamiento físico

*Physical functioning and menopause states. Obstet Gynecol 2007; 110: 1290-1296.*

SOWERS M, TOMEY K, JANNAUSCH M, EYVAZZADEH A, NAN B, RANDOLPH J JR.

### Nivel de Evidencia: II-2

Mujeres de edad mediana con histerectomía tienen disminución significativa de los niveles de funcionamiento físico en cinco años, en hacer cosas y en su auto-percepción, encontró esta medición longitudinal de funcionamiento físico en una base poblacional de mujeres de edad mediana. Esto parece cierto aun con la conservación de los ovarios y con terapia hormonal (TH), encontró el estudio, con el seguimiento de 544 mujeres incluidas en el estudio Michigan Bone Health and Metabolism. Las mujeres con menopausia natural también tenían valores menores de funcionamiento físico—aunque menos— y, con TH exógena, sus niveles de funcionamiento son similares a las mujeres premenopáusicas. El estudio usó ocho medidas de desempeño físico como también percepción de la función basada en una entrevista para determinar si la pérdida de funcionamiento físico en las mujeres de edad mediana está relacionada con la menopausia natural, histerectomía o edad cronológica en la vida media, después de ajustes para medida corporal y fumar.

Una muestra de 544 mujeres (promedio 44.8  $\pm$  4.8 años en el 2000) fue explorada desde enero de 2000 hasta junio de 2005 con un modelo mixto longitudinal para relacionar el estatus menopáusico y la función física, incluyendo fuerza muscular corporal superior e inferior, flexibilidad y rango de movimiento, balance y coordinación. La percepción de funcionamiento fue medida con el cuestionario Medical Outcomes Study SF-36. Después de ajuste por tiempo desde el inicio, medida corporal y fumar, comparado con mujeres pre y perimenopáusicas, las mujeres con histerectomía (ambas con o sin disponibilidad de estrógenos) tenían niveles reducidos de funcionamiento a tasas mayores de cambio en levantar 2 libras ( $p < 0.005$ ), sentarse y pararse ( $p < 0.01$ ), tiempo de

estar de pie ( $p < 0.001$ ), tiempo caminando ( $p < 0.01$ ), velocidad ( $p < 0.05$ ) y percepción del funcionamiento físico ( $pp < 0.01$ ). Las mujeres con menopausia natural tenían disminución del funcionamiento en agarrar ( $p < 0.005$ ), levantamiento de 2 libras ( $p < 0.05$ ), sentarse y pararse ( $p < 0.05$ ), velocidad ( $p < 0.05$ ) y percepción del funcionamiento físico ( $p < 0.05$ ). Los niveles de funcionamiento entre mujeres posmenopáusicas tomando TH fueron similares a los de las premenopáusicas en ocho de nueve medidas.

**Comentario.** En este estudio longitudinal, con medidas objetivas y subjetivas, se encontró que la histerectomía es un factor de riesgo para un gran declinamiento en el funcionamiento físico. Es de anotar que este rápido descenso fue evidente tanto si estas mujeres tenían o no sus ovarios conservados o estaban usando o no TH exógena. Aunque en este estudio naturalmente fue observado que las mujeres menopáusicas usando TH tenían una acción basal y una percepción de los niveles de funcionamiento como las mujeres pre o perimenopáusicas, es un acto de fe que la TH es necesariamente la razón por la cual se mejora el funcionamiento físico en mujeres menopáusicas tratadas con TH, puesto que el estado basal de salud de las mujeres con menopausia natural no se determinó y puede influir si ellas fueron o no tratadas con TH.

La fuerza de este estudio estuvo en el gran número de mujeres y su diseño longitudinal. La edad, el índice de masa corporal y fumar fueron los análisis ajustados; sin embargo, otras variables potenciales de confusión que afectan la actividad física, tales como el estatus de salud de base, los niveles de actividad física, la frecuencia de ejercicio y acondicionamiento de sostenimiento de peso y el desarrollo de nuevas enfermedades (p. ej. enfermedad cardíaca) no se midieron. Otra limitación consistió en que el objeto poblacional del estudio fue de solo mujeres blancas en una sola área geográfica.



Sin embargo, los datos indican que la histerectomía podría ser un evento que cambia el estilo de vida y un factor de riesgo para inhabilidades futuras. Puede ser que el período de recuperación postoperatoria de limitada actividad física asociada con la histerectomía tenga un impacto sustancial en el funcionamiento físico futuro. Si es así, ¿otras cirugías más grandes tendrían un descenso más rápido en el funcionamiento físico? ¿Tendría la histerectomía laparoscópica un impacto menor de la función física? ¿Hay intervenciones que puedan reducir o prevenir esta disminución? Hay esperanzas en las recientes observaciones que una intervención estructurada de

actividad física puede mejorar las medidas del desempeño físico.

Esther Eisenberg, MD, MPH  
Professor of Obstetrics and Gynecology  
Vanderbilt University Medical Center  
Nashville, TN

## Referencia

1. Pahor M, Blair SN, Espeland M, et al, for the LIFE Study Investigators. Effects of a physical activity intervention on measures of physical performance: results of the lifestyle interventions and independence for Elders Pilot (LIFE-P) study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 1157-1165.

## MENOPAUSIA AL DÍA

### El tiempo de menopausia determina el efecto de los estrógenos sobre la función del endotelio vascular

*Time since menopause influences the acute and chronic effect of estrogens on endothelial function. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 348-352.

VITALE C, MERCURO G, CERQUETANI E, ET AL.

#### Nivel de Evidencia: II-2

En las mujeres posmenopáusicas, el tiempo transcurrido desde la menopausia influye el efecto de los estrógenos sobre la dilatación mediada por el flujo (FMD) y a más tiempo desde la menopausia reduce este efecto, fue lo que halló este estudio desde Italia, en el cual la FMD se midió en 134 mujeres posmenopáusicas (entre 46 y 72 años) antes y después de la administración crónica de estradiol. Además, este estudio encontró que el uso previo de hormonas aumenta el efecto de los estrógenos en el FMD en mujeres quienes tienen más de cinco años de menopausia. Las mujeres tuvieron su FMD en la arteria braquial antes y una hora después de la administración aguda de estradiol (81 mg sublingual). Ultrasonido de alta resolución midió los cambios de la línea de base del calibre de la arteria durante la hiperemia

reactiva. Entre las 134 mujeres, 35 no habían usado nunca terapia estrogénica o combinación estrógenos-progestágenos (estrógenos exógenos naturales), 18 habían usado terapia hormonal (TH) por menos de tres meses anteriormente (nunca usuarias) y 81 habían estado usando TH por al menos seis meses antes del estudio (usuarias anteriores).

El FMD fue relacionado inversamente al tiempo desde la menopausia ( $r = 0.67$ ,  $p < 0.001$ ) y edad ( $r = -0.43$ ,  $p < 0.05$ ) en usuarias de estrógenos exógenos naturales, mientras no se encontró correlación en las usuarias anteriores. La FMD aumentó en la administración crónica y aguda de estradiol en todas las mujeres. Entre las mujeres con estrógenos naturales exógenos, los estrógenos agudos y crónicos mejoraron la FMD más en mujeres en los cinco años después de la menopausia que en aquellas con más de

cinco años de menopausia (76% y 74% vs. 45% y 48%, agudo y crónico, respectivamente,  $p < 0.05$ ). Entre mujeres con más de cinco años de menopausia, el estradiol agudo y crónico aumenta el FMD más en las usuarias anteriores que en aquellas que tuvieron estrógenos naturales exógenos (59% y 63% vs. 31% y 38%), estradiol agudo y crónico, respectivamente,  $p < 0.019$ .

**Comentario.** Se conoce desde hace tiempo que los estrógenos tienen dos efectos sobre los vasos sanguíneos, uno dependiente del endotelio y el otro independiente de éste. Ambos disminuyen con el tiempo desde la menopausia. Ilercil y col. han demostrado previamente que los estrógenos transdérmicos y orales aumentan el flujo de la arteria braquial, inducido por el bloqueo del flujo sanguíneo de la arteria braquial y posteriormente liberando el bloqueo<sup>1</sup>. Este procedimiento induce un aumento notable del flujo, el cual puede medirse por ultrasonido.

El presente artículo muestra que la administración de estrógenos, agudamente (causando niveles muy altos no fisiológicos) o crónicamente (dando niveles más fisiológicos) aumenta la vasodilatación vista en este procedimiento. Este efecto es más pronunciado en mujeres con menos de cinco años de menopausia, que aquellas con menopausia más larga, a menos que ellas hayan sido tratadas previamente con estrógenos. Este efecto vascular de los estrógenos es importante para el flujo sanguíneo al corazón y al cerebro. La pérdida del efecto probablemente explica el ligero aumento de la presión sanguínea vista en todas las mujeres después de la menopausia.

La diferencia debida al tiempo de menopausia va junto con el concepto que los vasos no pueden regresarse a las condiciones premeno-

páusicas si la mujer ha sido hipoestrogénica por muchos años. Esto puede ser un factor que podría explicar parcialmente la diferencia en los efectos cardiovasculares de los estrógenos dados a mujeres posmenopáusicas tardías comparadas con aquellas tratadas cerca de la menopausia. Notablemente, se ha mostrado que el mismo efecto ocurre en los vasos cardiacos.

Los resultados de la administración aguda de estradiol en dilatación de las arterias coronarias y prevención de la vasoconstricción, así como la mejoría en la tolerancia al ejercicio en mujeres quienes ya tienen enfermedad arterial coronaria<sup>2</sup>.

Igualmente importante, pero no tratada aquí, es la cuestión de los cambios en los efectos endoteliales cuando la TH se suspende abruptamente, como es usual en las mujeres que van a cirugía.

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

## Referencias

1. Ilercil A, Freeman R, Lachmann J, et al. Relation of baseline forearm vasodilator reserve to vascular endothelial response to estrogen replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1139-1141.
2. Rosano GM, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collins P. Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 1993; 342: 133-136.

## Recurrencia del sangrado posmenopáusico en mujeres con endometrio delgado

*What is the recurrence rate of postmenopausal bleeding in women who have a thin endometrium during a first episode of postmenopausal bleeding? Acta Obstet Gynecol Scand 2008; 87: 89-93.*

VAN DOORN HC, TIMMERMANS A, OPMEER BC, ET AL, FOR THE DUTCH STUDY IN POSTMENOPAUSAL BLEEDING.

### Nivel de Evidencia: II-2

Las mujeres con sangrado posmenopáusico y un endometrio delgado tienen una tasa baja de sangrado recurrente pero aquellas con recurrencia tienen un alto riesgo de malignidad, de acuerdo a este estudio prospectivo de cohorte de Holanda. El estudio siguió a 249 mujeres (promedio edad, 61.8 años; DE, 6.9) con el primer episodio de sangrado posmenopáusico quienes no estaban usando terapia hormonal (TH) y tenían un grosor endometrial de menos o igual a 4 mm medido por ultrasonido transvaginal (TUV). Para la mayoría de las mujeres (181), solamente se realizó TVU y se siguió un manejo expectante, pero para una porción, las muestras endometriales fueron realizadas en la oficina con un dispositivo de muestras endometriales (52 mujeres) o con histeroscopia y/o dilatación y curetaje (D&C; 16 mujeres).

De noviembre de 2005 a febrero de 2006, las historias clínicas se revisaron para determinar si las pacientes habían retornado con sangrado recurrente. Estas pacientes fueron evaluadas de acuerdo al protocolo del hospital local, el cual ha incluido solo TUV, muestra de endometrio en la oficina, histeroscopia y D&C, o alguna combinación de estos test.

El estudio pensó examinar la incidencia y significancia del sangrado posmenopáusico recurrente en mujeres diagnosticadas con un espesor endometrial de menos o igual a 4 mm después del primer episodio de sangrado posmenopáusico. La incidencia de sangrado recurrente, los riesgos potenciales y el diagnóstico hecho después del sangrado recurrente fueron evaluados.

Después de seguimiento en un promedio de 174 semanas (rango, 4-250 semanas), 25 pa-

cientes (10%) tenían sangrado recurrente. El tiempo medio de recurrencia fue de 49 semanas. No se encontraron características de los pacientes asociados con el sangrado recurrente o el tiempo de recurrencia. Los pacientes con histeroscopia y/o D&C al inicio del trabajo estuvieron en mayor riesgo de sangrado recurrente que los pacientes sin estos procedimientos, pero no se encontró enfermedad maligna en esos pacientes. En dos pacientes, con sangrado recurrente, se encontró un carcinoma endometrial y en un tercero se encontró un melanoma maligno. Los resultados apoyan el manejo restrictivo del diagnóstico en mujeres con sangrado posmenopáusico y un endometrio delgado sugiere finalmente el estudio.

**Comentario.** Consistentemente, estudios grandes multicéntricos de mujeres posmenopáusicas con sangrado han mostrado que un grosor de endometrio por eco (TVU) (= 4mm) tiene un valor predictivo negativo muy alto para excluir cáncer o hiperplasia. El estudio nórdico<sup>1</sup>, fue en un 100%. En ese estudio, ninguna de las 1.168 mujeres estudiadas, quienes tenían un grosor endometrial menor o igual a 4 mm, tuvo alguna malignidad. En un estudio italiano<sup>2</sup>, el valor predictivo negativo fue de 99.79% (sólo dos de 930 pacientes con grosor endometrial= 4 tuvieron una malignidad).

La TVU ha funcionado consistentemente mejor que la biopsia por succión. En casos de mujeres con cáncer endometrial conocido, quienes fueron a biopsia con Pipele, solamente 2.5% (1 de 40) se perdieron en Stovall y col.<sup>3</sup>, pero 16% (11 de 65) se perdieron en el de Guido<sup>4</sup> y 33% (12 de 37) se perdieron en el de Ferry<sup>5</sup>. Aun, en la práctica clínica, a menudo la pregunta se da sobre qué hacer con la mujer que tiene un episodio de sangrado posmenopáusico con un eco endometrial de grosor de 4 mm y

luego tiene otro episodio de sangrado. Este artículo de los investigadores de Netherlands enfoca este importante tópico, con varios mensajes para llevar a casa:

1. En total un 41% (249 de 607) de las mujeres con un episodio inicial de sangrado posmenopáusico tenían un grosor endometrial de menos o igual 4 mm.
2. De estas mujeres, 10% (25 de 249) tenían un segundo episodio de sangrado (promedio de seguimiento 174 semanas) con un tiempo promedio de recurrencia de 49 semanas.
3. El 8% de las mujeres (2 de 25) con sangrado recurrente tenía un carcinoma endometrial. Esto representa, sin embargo, solo un 0.18% (2 de 249) de la original “cohorte de endometrio delgado”).
4. La obesidad, la hipertensión, o la diabetes no predijeron quién iba a sangrar de nuevo. Ni la edad ni el tiempo de menopausia.

Los autores concluyen que la recurrencia del sangrado después del primer episodio es baja (10%) en más de tres años, pero cuando el sangrado es encontrado en un 8% va a tener un carcinoma endometrial. Así, el sangrado recurrente es una indicación para una búsqueda más intensa que una simple TUV. Además, aquellas que van a sangrar de nuevo no se pueden predecir por ningún factor de riesgo tradicional.

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

## Referencias

1. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding—a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1488-1494.
2. Ferrazzi E, Torri V, Trio D, Zannoni E, Filiberto S, Dordoni D. Sonographic endometrial thickness: a useful test to predict atrophy in patients with postmenopausal bleeding. An Italian multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 315-321.
3. Stovall TG, Photopoulos GJ, Poston WM, Ling FW, Sandles LG. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 954-956.
4. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *Reprod Med* 1995; 40: 553-555.
5. Ferry J, Farnsworth A, Webster M, Wren B. The efficacy of the Pipelle endometrial biopsy in detecting endometrial carcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1993; 33: 76-78.

## Algunos riesgos asociados con estrógenos más progestinas se extienden más allá de su uso

*Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. JAMA 2008; 299: 1036-1045.*

HEISS G, WALLACE R, ANDERSON GL, ET AL., FOR THE WHI INVESTIGATORS.

### Nivel de Evidencia: I

Una fase postintervención del Women's Health Initiative (WHI) de estrógenos más progesterona, para examinar el resultado de las participantes tres años después de que el estudio fue suspendido, encontró aumento en el riesgo cardiovascular en las mujeres asignadas a terapia hormonal (TH); durante la intervención no siguió siendo evidente. Sin embargo, hay un mayor riesgo de malignidades fatales y no fatales y un índice global de riesgo del 12% más alto en estas mujeres que en las que recibieron placebo. En este análisis, 15.740 mujeres se siguieron por tres años después del estudio WHI de julio de 2002 hasta marzo de 2005 para medir los efectos residuales benéficos o no del estudio de hormonas. Los objetivos primarios fueron enfermedad cardiovascular y cáncer invasivo de mama. Un objetivo secundario es el índice global de salud resumiendo riesgos y beneficios de salud.

El riesgo de eventos cardiovasculares en las mujeres que habían tomado HT descendió de 1.13 a 1.04 postintervención en mujeres en HT y placebo teniendo tasas similares (1.97% y 1.91%, postintervención, respectivamente). Las tasas para "todos los cánceres" fueron mayores postintervención en mujeres que habían recibido TH que en quienes habían recibido placebo (1.56% y 1.26% por año). Hubo un mayor riesgo de cáncer de mama en el grupo de intervención pero este no fue estadísticamente significativo (0.42% frente a 0.33%). El riesgo de fractura significativamente más bajo durante la intervención en la mujeres que tomaban TH disminuyó después de la intervención (RR 0.76 frente a 0.91, respectivamente) y el riesgo de cáncer colorrectal significativamente más bajo observado en el grupo de TH durante el estudio no persiste después de la intervención (RR, 0.62 frente a 1.08 respectivamente). Mientras

todas las causas de mortalidad fueron similares entre los grupos durante la fase de intervención, hubo un 15% de mayor mortalidad en el grupo asignado a TH postintervención, principalmente debido a cáncer. El índice global de riesgo frente a beneficio permanece sin cambios durante y después de la intervención, y continúa pesando en un 12% de aumento de riesgo para las mujeres que toman TH.

**Comentario.** Este es el primero de muchos reportes de seguimiento después de la suspensión del estudio de TH, el WHI. Estoy en desacuerdo con el concepto de que los investigadores del WHI continúan escribiendo sus reportes de una manera desbalanceada; al menos son consistentes.

Me parece que hay tres puntos importantes para enfatizar en este reporte de seguimiento. Primero, los investigadores del WHI concluyen que esta medida de seguimiento continúa siendo "con tendencia hacia el riesgo". Los hallazgos cardiovasculares previos son repetidos y la implicación es clara acerca de que los efectos adversos continúan, siendo aplicados a todas las mujeres posmenopáusicas. Por ahora, la mayoría del conocimiento mundial es que la más correcta valoración concluye que el riesgo de ACV estuvo aumentado solo en mujeres por encima de los 60 años o en mujeres con factores de riesgo previos de ACV y eventos cardiovasculares cuando se aumentan solo en mujeres de 70 años o más de edad cuando ellas comienzan el tratamiento.

Hubo 79 casos de cáncer invasivo de mama en el grupo tratado comparado con 60 en el grupo placebo en el período de seguimiento, una diferencia no significativa estadísticamente. Continúo creyendo que los datos son consistentes con el impacto de TH en tumores preexistentes y que los investigadores del WHI reconocieron que la tendencia del aumento del

cáncer de mama durante el período del estudio no se extendió dentro del período de seguimiento, un hallazgo consistente con detección temprana de tumores preexistentes en usuarias actuales.

El tono generalmente negativo de este reporte es influido por un pequeño aumento en la mortalidad en el grupo tratado, un resultado afectado principalmente por el cáncer de pulmón. Los investigadores del WHI insisten en este punto, y se refieren a revisiones retrospectivas que encontraron una disminución de la supervivencia en usuarias de TH con cáncer de pulmón (otro ejemplo de reportes selectivos de los epidemiólogos). Ellos podían haber citado estudios de casos y controles que encontraron una reducción de cáncer de pulmón en usuarias de TH, un efecto protector observada en fumadoras<sup>2-5</sup>. La historia del cáncer de pulmón es mixta, con la literatura indicando la sensibilidad hormonal en el cáncer de pulmón, con reporte de efectos benéficos y dañinos de la TH (tal vez dictados por las características del tumor y del paciente).

Los investigadores del WHI continúan tomando un enfoque público que enfatiza los hallazgos adversos en una forma imbalanceada, siendo menos que apropiadamente específicos en definir su población de estudio, y promoviendo una reacción negativa a la TH. Es tiempo de que los investigadores del WHI dejen la protección de sus intereses y hagan reportes más balanceados de los resultados de sus datos

que cualquiera en el mundo parece capaz de adquirir.

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

## Referencias

1. Ganti AK, Sahmoun AE, Panwalkar AW, Tendulkar KK, Potti A. Hormone replacement therapy is associated with decreased survival in women with lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 59-63.
2. Schabath MB, Wu X, Vassilopoulou-Sellin R, Vaporciyan AA, Spitz MR. Hormone replacement therapy and lung cancer risk: a case-control analysis. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 113-123.
3. Chen KY, Hsiao CF, Chang GC, et al. Hormone replacement therapy and lung cancer risk in Chinese. *Cancer* 2007; 110: 1768-1775.
4. Kreuzer M, Gerken M, Heinrich J, Kreienbrock L, Wichmann HE. Hormonal factors and risk of lung cancer among women? *Int J Epidemiol* 2003; 32: 263-271.
5. Olsson H, Bladstrom A, Ingvar C. Are smoking-associated cancers prevented or postponed in women using hormone replacement therapy? *Obstet Gynecol* 2003; 102: 565-570.

## Tabletas vaginales de bajas dosis de estradiol alivian los síntomas de atrofia vaginal

*Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2008; 111: 67-76.*

BACHMANN G, LOBO RA, GUT R, NACHTIGALL L, NOTELOVITZ M.

### Nivel de Evidencia: I

Tabletas vaginales con 25  $\mu$ g y 10  $\mu$ g de estradiol proveen en ambos casos alivio de los síntomas de atrofia vaginal y mejoran la salud urogenital, encontró este estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, paralelo de dos dosis o placebo por 12 semanas. Ambas dosis aliviaron los síntomas, mejoraron la atrofia vaginal, disminuyeron el pH vaginal y aumentaron la maduración del epitelio vaginal y uretral, pero las mejorías fueron mayores en la dosis de 25  $\mu$ g.

Las mujeres posmenopáusicas con atrofia vaginal (n 230,  $\geq 45$  años) se randomizaron a recibir 25  $\mu$ g de estradiol, 10  $\mu$ g de estradiol o placebo y fueron instruidas para insertarse una tableta diaria por 14 días y luego una tableta dos veces por semana. El primer objetivo de eficacia fue el cambio en la composición del score básico de sequedad vaginal, dolor e irritación. La medida adicional de eficacia en la salud vaginal determinada por el grado de integridad y grosor epitelial, secreciones vaginales, color, pH vaginal, y citología vaginal y uretral. En una extensión abierta marcada, todas las mujeres recibieron 25  $\mu$ g dos veces por semana durante 52 semanas. La meta fue evaluar los efectos del tratamiento por largo tiempo con estradiol en el endometrio, y determinar la eficacia sostenida a largo plazo.

El tratamiento con 25  $\mu$ g y 10  $\mu$ g de estradiol mejoró marcadamente los scores de síntomas de atrofia vaginal con disminución de aproximadamente 1.9 a la semana 0 en ambos grupos de 0.45 y 0.56 respectivamente a la semana 12. En el grupo placebo el score de síntomas vaginales permanece en 1.1 hasta la semana 12. El puntaje compuesto de salud vaginal mejoró significativamente en los grupos de tratamiento comparados con el grupo placebo ( $p < 0.001$ ).

Hubo una mejoría mayor en algunos aspectos de salud vaginal con la dosis más alta.

Ambas dosis mejoraron el pH vaginal y los valores de maduración celular. Después de cambiar a 25  $\mu$ g en el estudio de extensión, todos los tres grupos mostraron reducción estadísticamente significativa sobre los puntajes de síntomas vaginales basales a la semana 52 ( $p < 0.001$ ) y mejorías similares en los scores de salud vaginal. No hubo evidencia de influencia significativa de los efectos adversos sobre el endometrio con el tratamiento a largo plazo.

**Comentario.** Este estudio a largo plazo bien diseñado conforma la efectividad y seguridad de 25  $\mu$ g y 10  $\mu$ g de tabletas de estradiol intravaginal en el tratamiento de la atrofia vaginal. La dosis de 25  $\mu$ g está actualmente aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) y está disponible (Vagifem).

El reclutamiento de este estudio fue de 1994 a 1996 y la guía de la FDA para este tipo de estudios ha cambiado subsecuentemente para incluir biopsias de endometrio de base y la evaluación sobre un moderado a severo “mayor síntoma molesto” de base. Este estudio utilizó ecografía transvaginal en lugar de biopsia endometrial para evaluar el puntaje compuesto de los síntomas vaginales, “los síntomas más molestos”. La eficacia y seguridad se demuestran, aunque el estudio es de bajo poder para identificar un pequeño aumento del riesgo que requeriría miles de pacientes para detectarlo. Mientras la dosis de 25  $\mu$ g se creyó ser ligeramente superior, la respuesta a la dosis baja de 10  $\mu$ g parece casi tan efectiva y puede representar una buena alternativa para muchas mujeres.

La declaración de posición de la NAMS del 2007 sobre el papel de los estrógenos vaginales para el tratamiento de la atrofia vaginal establece: “los objetivos primarios del manejo de la atrofia vaginal son aliviar los síntomas y regresar los cambios anatómicos de atrofia”<sup>1</sup>. Se ha estimado que aproximadamente el 50% de las

mujeres posmenopáusicas experimentan varios grados de disconformidad vaginal. Con la disminución del uso de terapia hormonal sistémica, hay una mayor necesidad para terapias efectivas y convenientes para aliviar los síntomas de atrofia vaginal.

Afortunadamente, tenemos ahora una variedad de terapias locales disponibles: cremas con estrógenos, anillos y tabletas. Como con la terapia sistémica de TH, lo deseado es el hallazgo de la dosis efectiva más baja que alivie los síntomas vaginales.

Hay dos o más estudios en fase III en los Estados Unidos y Europa investigando los efectos y la seguridad de tabletas de 10 µg, y algunos resultados van a estar disponibles pronto.

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. The North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007; 14: 357-369.

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Agregar vitamina D al calcio reduce el riesgo de caídas en las mujeres mayores

*Effects of ergocalciferol added to calcium on the risk of falls in elderly high-risk women. Arch Intern Med 2008; 168: 103-108.*

PRINCE RL, AUSTIN N, DEVINE A, DICK IM, BRUCE D, ZHU K.

#### Nivel de Evidencia: I

Las mujeres mayores en alto riesgo de caídas y niveles insuficientes de vitamina D tienen pocas caídas con la adición de vitamina D2 al suplemento de calcio, fue lo que encontró este estudio de una comunidad de mujeres ambulatorias de Perth, Australia.

Este estudio de un año, doble ciego, randomizado, controlado, de 302 mujeres entre 70 y 90 años de edad, evaluó el efecto de la suplementación de vitamina D2 y citrato de calcio comparado con calcio solo sobre el riesgo de caídas en estas mujeres que viven en un clima soleado de 32 grados de latitud. Todas las mujeres tenían una 25 hidroxivitamina D (25OH-d) de menos de 24 ng/mL y una historia de caída en el año previo. Las participantes recibieron 1000 UI de vitamina D2 y 1000 mg de citrato de calcio o placebo y citrato de calcio diariamente

(controles). La finalidad de este estudio fue determinar si la adición de vitamina D2 al calcio reduce el riesgo de caídas.

La estatura fue un predictor de riesgo significativo de caídas; por lo tanto los datos de caída fueron ajustados para las diferencias en talla entre los dos grupos. En el curso del año, el grupo de vitamina D2 tenía un menor riesgo de caídas comparado con los controles, con 53% de las mujeres en el grupo de vitamina D2 y 62.9% en el grupo control teniendo al menos una caída (RR 0.61; IC 95%, 0.37-0.99). La vitamina D2 reduce significativamente la proporción de mujeres que tienen su primera caída en invierno o primavera (grupo de vitamina D2 25.2%; grupo control, 35.8%; RR, 0.55; IC 95%, 0.32-0.96), cuando la exposición al sol es menor, pero no aquellas que tuvieron la primera caída en verano u otoño (RR 0.81; IC 95% 0.46-1.42). El grupo de vitamina D2 tenía un 19% de



reducción en el riesgo de caídas, principalmente en invierno.

**Comentario.** En el 2003 Bischoff y col. publicaron los resultados de un estudio randomizado controlado de suplementación con calcio y vitamina D en los ancianos, con caídas como el objetivo variable.

Ellos mostraron que 800 UI de vitamina D reducían las caídas en un 49% en individuos con niveles de 25(OH)D de 12 mg/ml. En este nuevo artículo por Prince y col. de Western, Australia, vemos los resultados de un estudio similar, pero en un grupo con niveles iniciales de 25(OH)D de 18 mg/ml. En ambos estudios, el grupo control recibió calcio como suplemento, y las reducciones de caídas en el grupo de vitamina D no fueron sustancialmente menores que en anterior reporte de Bischoff.

En el intervalo entre los dos estudios, otros artículos y meta-análisis se publicaron sobre el mismo tópico y todos mostraron evidencia clara de que los suplementos de vitamina D reducen el riesgo de caídas.

El estudio actual muestra un número de hechos importantes además de su objetivo primario. Primero, el estatus de la vitamina D es inadecuado, aun en individuos que viven en climas soleados en Norte América. La exposición al sol podría proveer toda la vitamina D que uno pueda usar; la latitud y el clima soleado no son garantía si uno no sale a exponer la piel.

Así, la gente que vive en Florida Sur, California, tiene tanta tendencia a mostrar una alta prevalencia de vitamina D adecuada como aquellos que habitan en los estados del Norte. Los médicos necesitan estar pendientes de que la

mayoría de sus pacientes no vayan a tener valores insuficientes en vitamina D y de que ellos se beneficien de la suplementación con vitamina D, sin importar donde vivan. Segundo, Prince y col. advierten que la reducción de caídas ocurre aun con un valor inicial de 25(OH)D de 50% mayor que el del estudio Bischoff. Donde para el beneficio, no se sabe, pero en el estudio Amsterdam Longitudinal. Aging<sup>2</sup>, la mejoría en la función de las extremidades inferiores fue evidente cuando los niveles de 25(OH)D fueron de 30 ng/ml.

Finalmente, es necesario destacar que la vitamina D<sub>2</sub> es la principal vitamina D disponible en Australia, lo cual explica por qué fue usada en este estudio. Sin embargo, muchos expertos prefieren la vitamina D<sub>3</sub> puesto que es la vitamina natural sintetizada en la piel por la mayoría de los animales.

El cuerpo metaboliza ambas formas de la vitamina de forma diferente, lo que hace lógico usar la forma natural mientras sea posible.

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

## Referencias

1. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplements on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 343-351.
2. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2058-2065.

## Moderadas dosis de vitamina D2 son tan efectivas como la D3 en mantener los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D

*Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 677-681.*

HOLICK MF, BIANCUZZO RM, CHEN TC, ET AL.

### Nivel de Evidencia: I

Una dosis diaria de 1000 UI vitamina D2 es tan efectiva como 1000 UI de vitamina D3 en mantener los niveles séricos de 25 (OH)D, fue lo que encontró este estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 68 mujeres adultas de EUA, entre 18 y 84 años, por 11 semanas al final del invierno. Las participantes recibieron en una cápsula diaria, placebo, 1000 UI de vitamina D2 (ergocalciferol), 1000 UI de vitamina D3 (colecalfiferol) o 500 UI de vitamina D2 más 500 UI de vitamina D3. El propósito del estudio fue evaluar en sujetos sanos el efecto de esos suplementos sobre los niveles circulantes de 25(OH)D, 25(OH)D2 y 25(OH)D3.

Los participantes gradualmente aumentaron los niveles circulantes de 25(OH)D en el mismo grado: vitamina D2- basal  $16.9 \pm 10.5$  mg/ml, 11 semanas  $26.8 \pm 9.6$  mg/ml; vitamina D3- basal  $19.6 \pm 11.1$  mg/ml, 11 semanas  $28.9 \pm 11.0$  mg/ml; grupo de combinación D2/D3 – basal  $20.2 \pm 10.4$  mg/mL, 11 semanas  $28.4 \pm 7.7$  mg/ml. Además los niveles de 25(OH)D3 en aquellos participantes que recibieron 1000 UI de vitamina D2. Los resultados contrastan con los de estudios recientes que sugieren que la vitamina D2 en altas dosis es menos efectiva que la vitamina D3 en mantener los niveles circulantes de 25(OH)D, o que además aumenta la degradación de 25(OH)D3, establecen los autores. Notablemente el 60% de los participantes eran deficientes en vitamina D al comienzo del estudio; sin embargo, el suplemento no aumentó en ninguno de los participantes los niveles de 25(OH)D por encima de 30 mg/ml, sugiriendo que 1000 UI de vitamina D son necesarios para mantener los niveles séricos suficientes cuando el sol no provee vitamina D, concluyen los autores.

**Comentario.** Este trabajo es una adición importante a nuestro conocimiento de la efectividad relativa de la vitamina D2 frente a la vitamina D3.

Estudios anteriores han indicado que la vitamina D3 es más efectiva que la vitamina D2 en mantener los niveles en suero de 25(OH)D. En un estudio de Armas y col.<sup>1</sup>, una dosis única de 50.000 UI de D2 frente a 10 tabletas de 5.000 UI de D3 se dio a 30 hombres de 33 años y se siguió por 28 días. La conclusión fue que la potencia de la vitamina D2 fue menor más de un tercio que la vitamina D3 basada en el área de la curva de los 28 días. En otro estudio, el de Trang y col.<sup>2</sup>, se les dio a 24 hombres y 48 mujeres (edad promedio 38 años) 4.000 UI de vitamina D2 (n 17) o 4 000 UI de vitamina D3 (n 55) (ambas disueltas en etanol) diariamente por 14 días. Los autores concluyeron que, en una base molar, la vitamina D3 fue 1.7 veces más efectiva en mantener los niveles séricos de 25(OH)D que la vitamina D2 en 14 días.

Este nuevo estudio de Holick y col. estuvo bien diseñado, metodológicamente bien, y claramente genera preguntas acerca de la efectividad relativa de vitamina D2 frente a vitamina D3.

Los hallazgos discrepantes pueden tener varias explicaciones potenciales, incluyendo diferentes formulaciones de compuesto de vitamina D, el medio usado (lactosa frente a etanol), diferentes dosis, una dosis única frente a diaria y diferentes tiempos de seguimiento (2,4 a 11 semanas).

En cada uno de los tres estudios, el objetivo fue el 25(OH)D; fue también determinado de forma diferente.

En el estudio de Holick, la 25(OH)D2 y la 25(OH)D3 fueron determinadas por cromatografía y espectrometría de masa. En el estudio de Trang, la 25(OH)D usando el RIA de Instar

y en el estudio de Armas, la 25(OH)D2 y la 25(OH)D3 fueron determinadas por cromatografía líquida de alto desempeño reverso y la 25(OH)D sérica fue medida por RIA usando los “kits” de Nichols y Diasorin.

Esto implica posteriormente la necesidad de estandarizar los métodos de medir la 25(OH)D.

En este punto, necesitamos considerar todos los hallazgos y reevaluar si podemos establecer claramente cuál compuesto de vitamina D sería el ideal. No es claro que una forma de vitamina D sea mejor que otra.

Además, se necesita más investigación para clarificar la potencia relativa de esos compuestos, los niveles celular y posreceptor.

Otro importante mensaje aquí es que la suplementación con 1.000 UI diaria para vitamina D2 o D3 no es suficiente para llevar los niveles de la población por encima de 30 ng/ml. Mucha de la población de EUA tiene niveles subóptimos de 25(OH)D, un individuo que tiene la cantidad recomendada de vitamina D. Dado todo el potencial de beneficios para la salud de niveles séricos más altos de 25(OH)D3,

necesitamos trabajar hacia el aumento de recomendación sobre la ingesta de vitamina D, clarificando si las vitaminas D2 y D3 son equivalentes en potencia, y estandarizando las mediciones de laboratorio del 25(OH)D en suero.

Jeri W. Nieves, PhD  
Associate Professor of Clinical Epidemiology  
Columbia University  
Director, Bone Density Testing  
Helen Hayes Hospital  
West Haverstraw, NY

## Referencias

1. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5387-5391.
2. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 854-858.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.

## Desvenlafaxina, un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina, alivia los fogajes

*For the Study 315 Investigators. Efficacy and tolerability of desven-lafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2008; 111: 77-87.*

SPEROFF L, GASS M, CONSTANTINE G, OLIVIER S.

### Nivel de evidencia: I

Una dosis de 100 mg de desvenlafaxina por día reduce significativamente el número y la severidad de los fogajes en mujeres posmenopáusicas y puede ser una efectiva alternativa de la terapia hormonal (TH) para los fogajes moderados a severos, fue lo que encontró este trabajo multicéntrico randomizado, controlado con placebo y doble ciego.

El trabajo incluyó 707 mujeres posmenopáusicas sanas (edad promedio 53.47 años; rango, 37-38 años) con 50 o más fogajes moderados a severos por semana y midió la eficacia y seguridad de 50, 100, 150 o 200 mg de dosis de la droga para el tratamiento de los fogajes. Los participantes fueron randomizados en asignación a recibir una de las cuatro dosis y placebo, por 52 semanas. El objetivo primario fue el cambio promedio diario del número de fogajes moderados a severos y el puntaje de severidad de los fogajes comparados con el placebo a las semanas 4 y 12. Los objetivos secundarios incluyeron la proporción de mujeres que alcanzaron el 50% y 75% de reducción en el número de fogajes, el tiempo de inicio de la acción, cambios diarios de número de los fogajes leves moderados y severos y cambios en el número de despertares durante la noche.

Las mujeres tenían diarios de la frecuencia y severidad de los fogajes a través del estudio.

Las reducciones de fogajes moderados y severos de la línea de base a la semana 123 fueron 55%, 64%, 60% y 60% para desvenlafaxina 50, 100, 150 y 200 mg respectivamente, y 51% para el grupo placebo. Una dosis de 100 mg de desvenlafaxina por día produce una disminución significativamente mayor en el promedio de fogajes diarios moderados a severos comparados con el placebo a las cuatro semanas (-6.62 comparados con -5.22 fogajes;  $p=0.013$ ) y doce

semanas (-7.23 comparado con -5.50 fogajes;  $p=0.005$ ). Las tres dosis produjeron menores reducciones en el número de fogajes.

La eficacia, definida como el tiempo en alcanzar el 50% de reducción en el número de fogajes, alcanzó a la semana del tratamiento con desvenlafaxina comparado con 3 a 4 semanas con placebo. La mitad de las mujeres que recibían 100 mg tenían un 75% de reducción en número de fogajes moderados a severos comparados con 29% en el grupo placebo a las 12 semanas ( $p=0.020$ ). Eventos adversos con 100 mg de desvenlafaxina fueron confinados a la primera semana de tratamiento

**Comentario.** Aunque un número de neuromoduladores ha demostrado eficacia en el manejo de los fogajes en el envejecimiento reproductivo, el éxito está lejos. Mientras la eficacia de los compuestos emparentados con venlafaxina en el manejo de los fogajes está bien descrito<sup>1</sup>, el estudio actual capta la eficacia del metabolito de la venlafaxina, la desvenlafaxina, en el manejo de los fogajes moderados y severos.

El rigor científico del diseño del estudio, la metodología y los objetivos primarios y secundarios son encomiables. Mientras la introducción da una visión global sucinta de la acción biológica de la desvenlafaxina, se le deja al lector la ponderación detrás de este conocimiento.

Se supone que la desvenlafaxina podría ser mejor tolerada, más eficaz y con menos efectos secundarios que su compuesto pariente la venlafaxine.

Los datos presentados reaseguran y detallan que la eficacia de la desvenlafaxina en mujeres posmenopáusicas sintomáticas pero sanas emerge de la exploración detallada dando la disponibilidad de alternativas terapéuticas. Casi el 4% de las participantes en el grupo activo

experimentó serios efectos adversos durante y después de la terapia; es de anotar que no hubo datos comparativos para el grupo placebo de eventos adversos identificados. Una alta prevalencia de hipertensión (casi 6% vs. 1%; no se da la magnitud estadística de esta diferencia) anotada en las asignadas a tratamiento, es preocupante, especialmente dada la incidencia de eventos cardiovasculares (cinco mujeres en el brazo activo experimentaron eventos miocárdicos agudos frente a ninguno en el grupo placebo). Los investigadores nos aseguran que esos eventos adversos experimentados tenían tres o más factores de riesgo preexistentes, y por lo tanto no se pueden relacionar a la dosis ni a una relación causal; esto “presumió” como un pedido inocente de ser “establecido” como aprendimos al final con el dietietilbestol, inhibidores COX2 y más recientemente con las tiazolidindionas donde la promesa de la eficacia de la droga fue eventualmente sobredimensionada sobre los riesgos<sup>2-4</sup>.

Aunque la severidad de la patología coronaria subsecuente se atribuye a la cronicidad de la enfermedad cardiovascular, como sugieren los autores, estas mujeres, sin embargo, llenan los criterios de ser sanas y por lo tanto fueron representativas de salud general, sintomáticas de una población posmenopáusica que busca cuidado de salud para síntomas molestos.

Los autores adicionalmente sugieren que la falta de eventos cardiovasculares similares en el grupo placebo puede estar relacionada con lo pequeño de la muestra. En este último contexto, los paradigmas asignados del estudio deben revisarse; la asignación 2:2:2:2:1, mientras se asegura lo adecuado de los datos para establecer la eficacia de la droga intrínsecamente, queda corta en la impenetrabilidad de los parámetros de segu-

ridad, como se destaca por los datos de eventos adversos serios que, aunque sin importancia estadística, merecen una lectura cuidadosa.

Como los “baby Boomers” pasan el declinar reproductivo y a la existente aunque disminuida paranoia acerca de la terapia hormonal, los presentes datos son bienvenidos además de un gran repertorio de agentes que ofrecen eficacia para los molestos fogajes. La responsabilidad, sin embargo, queda sobre la comunidad científica para explorar posteriormente y medir aspectos de seguridad de la desvenlafaxina para el uso en las sintomáticas pero sanas mujeres posmenopáusicas. La reafirmación en este último contexto es ofrecida en los resultados de estudios en curso.

Lubna Pal, MD  
Assistant Professor  
Department of Obstetrics, Gynecology and  
Reproductive Sciences  
Yale University School of Medicine  
New Haven, CT

## Referencias

1. Loprinzi C, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in the management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2059-2063.
2. Rubin MM. Antenatal exposure to DES: lessons learned...future concerns. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62: 548-555.
3. Funk CD, Fitzgerald GA. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 470-479.
4. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 1189-1195.

## Artículos escogidos por el editor de la revista *Menopause* de los números de marzo-abril

*Zang H, Sablin S, Masironi B, Hirschberg AL. Effects of testosterone and estrogen treatment on the distribution of sex hormone receptors in the endometrium of postmenopausal women. Menopause 2008; 15: 233-239.*

La testosterona está relacionada con los receptores de hormonas sexuales en las glándulas y estroma del endometrio en mujeres posmenopáusicas y pueden por lo tanto influir en la proliferación y diferenciación endometrial.

**Corrado E, Rizzo M, Muratori I, Coppola G, Novo S. Older age and markers of inflammation are strong predictors of clinical events in women with asymptomatic carotid lesions. Menopause 2008; 15: 240-247.**

En este estudio ocurren más frecuentemente eventos adversos en mujeres con niveles más altos de fibrinógeno y proteína C reactiva de alta sensibilidad. Estos resultados requieren confirmación en otros estudios pero pueden tener importantes implicaciones para el tamizaje de pacientes en riesgo de enfermedad cardiovascular e identificación de candidatos a terapia anti inflamatoria.

**Hemelaar M, Kenemans P, Hack CE, Klipping C, van der Mooren MJ. Hemostatic markers in healthy postmenopausal women during intranasal and oral hormone therapy: a randomized trial. Menopause 2008; 15: 248-255.**

En un estudio clínico randomizado doble ciego, 90 mujeres posmenopáusicas sanas reci-

bieron 17 $\alpha$  estradiol intranasal y noretisterona o 17 $\alpha$  estradiol oral y acetato de noretisterona diaria por un año. Durante la terapia intranasal los cambios en los marcadores hemostáticos fueron bastante menores que los observados con la terapia oral.

**Suparto IH, Williams JK, Fox JL, Yusuf JTL, Sajuthi D. Effects of hormone therapy and dietary soy on myocardial ischemia/reperfusion injury in ovariectomized atherosclerotic monkeys. Menopause 2008; 15: 256-263.**

Monos arterioscleróticos ovariectomizados se trataron con proteína de soya en la dieta con o sin la terapia hormonal tradicional. Los resultados indican que la proteína de soya, especialmente combinada con terapia hormonal, aumentó la extensión de daño miocárdico postinfarto.

**Valadares AL, Pinto-Neto AM, Osis MJ, Conde DM, Sousa MH, Costa-Paiva L. Sexuality in Brazilian women aged 40 to 65 years with 11 years or more of formal education: associated factors. Menopause 2008; 15: 264-269.**

Esta encuesta poblacional evalúa la sexualidad de la mujer brasileña de edad mediana. Los hallazgos muestran que las mujeres mayores fueron más proclives a tener un bajo score sexual, mientras aquellas con pareja sexual y quienes se sienten bien fueron menos tendientes a tener un score sexual bajo.

## La transición menopáusica no está asociada con el empeoramiento de la incontinencia urinaria

*Factors associated with worsening and improving urinary incontinence across the menopausal transition. Obstet Gynecol 2008; 111: 667-677.*

WAETJEN LE, FENG WY, YE J, ET AL, FOR THE STUDY OF WOMEN'S HEALTH ACROSS THE NATION.

### Nivel de Evidencia: II-2

La transición hacia la menopausia no está significativamente asociada con los cambios en la frecuencia de incontinencia urinaria, fue lo encontrado por este estudio de mujeres del estudio Women's Health Across the Nation (SWAN), un estudio multicéntrico, multiétnico prospectivo de mujeres de edad mediana y en transición menopáusica.

Sin embargo, se encontró que la ganancia de peso y la ansiedad están asociadas con el agravamiento de la incontinencia.

Los datos fueron analizados de unos cuestionarios autoadministrados sobre la incontinencia urinaria y otros factores que los participantes del SWAN tomaron al inicio y en cada visita anual por seis años.

Al ingreso, las 2.230 mujeres (entre 42 y 52 años) incluidas en el análisis fueron premenopáusicas o menopáusicas tempranas, no estaban tomando terapia hormonal TH y reportaron incontinencia mensualmente o más frecuentemente. La incontinencia fue clasificada como estrés, urgencia o "cualquiera" (estrés y urgencia combinadas). El estudio evaluó los factores asociados con el empeoramiento o mejoría de los síntomas de incontinencia en seis años e incluyó el estado menopáusico (premenopausia, menopausia temprana, menopausia tardía o posmenopausia), peso y niveles de ansiedad y eventos estresantes.

En general, 14.7% de las mujeres incontinentes empeoraron, 32.4% mejoraron y 52.9% no cambiaron en frecuencia de los síntomas. Hubo pocas asociaciones con significancia estadística entre el estado de transición menopáusica y los cambios en la frecuencia de incontinencia. La perimenopausia estuvo aso-

ciada con mejoría en incontinencia cualquiera o de estrés (RR, 1.19; IC 95%, 1.06-1.35) y la posmenopausia se asoció con RR reducidos de agravamiento de incontinencia cualquiera o de urgencia (RR, 0.80; IC, 0.66-0.95), la ganancia de peso aumentó los niveles de síntomas de ansiedad, y eventos estresantes se asociaron con el agravamiento de los síntomas o más bajos RR de mejoría. Cada libra de peso ganado aumentó los RRs de agravamiento de la incontinencia (RR, 1.04; IC 1.03-1.05 y redujo los RR de mejoría de la incontinencia (RR 0.97; IC, 0.96-0.98).

**Comentario.** Waetjen y sus colegas merecen congratularse por el valiente esfuerzo en este estudio longitudinal para resolver una pregunta clínica relevante. Después de leer el artículo, sin embargo, no dejó constancia de si la pregunta investigada fue siempre hecha adecuadamente. La metodología es laboriosa y compleja y el volumen de los resultados, tablas y test estadísticos dificulta el seguimiento. El resumen presenta un escenario lógico, pero diseccionando el artículo revela la metodología que parece inadecuada para evaluar los factores asociados con el empeoramiento y mejoría de los síntomas urinarios en mujeres de edad mediana en un periodo de seis años.

El estudio SWAN no fue específicamente diseñado para contestar esta pregunta válida, no fue utilizado un cuestionario específico de incontinencia para determinar el tipo, severidad o impacto en la calidad de vida. Las definiciones de "empeoramiento" y "mejoría" son subóptimas, y un cuestionario autoadministrado está sujeto a significantes sesgos de recordación, a menos que el problema esté ocurriendo con relativa frecuencia. Las respuestas dadas a línea de base tienen el potencial de influir en los

resultados finales (p ej. si una mujer primero reportó incontinencia mensualmente, ella fue menos propensa a mejorar en el tiempo que si la respuesta fue diaria o semanalmente, y viceversa). Además, parece no contar en el tiempo para actores conocidos de producir un cambio o mejoría, tales como prolapso avanzado de órganos, cirugía para la incontinencia de estrés, terapia física o medicación anticolinérgica para hiperactividad del detrusor.

En la cadena de casualidad, uno se tiene que preguntar si la asociación es debida a sólo al azar, y si eso hace sentido biológico. Mientras tanto hace sentido fisiológico que cada

libra de peso ganado aumenta el riesgo de agravamiento de la incontinencia y reduce el riesgo de mejoría, y no hace sentido que el avance del estado de menopausia (que está asociado significativamente con el aumento del riesgo de mejoría de cualquier incontinencia) lo haga. El conocimiento de si la transición menopáusica está asociada con el agravamiento o la mejoría de la incontinencia urinaria permanece elusivo.

John B. Gebhart, MD  
Department of Obstetrics & Gynecology  
Mayo Clinic  
Rochester, MN

## MENOPAUSIA AL DÍA

### El estudio Nurses' Health encuentra aumento del riesgo de ACV con la terapia hormonal

*Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. Arch Intern Med 2008; 168: 861-868.*

GRODSTEIN F, MANSON JE, STAMPFER MJ, REXRODE K.

#### Nivel de Evidencia: II-2

La terapia Hormonal (TH), incluyendo los estrógenos solos (TE) y estrógenos más progestinas (TEP), está asociada con aumento del riesgo de ACV si la TH se inicia cerca de la menopausia o después de años de transcurrida. El riesgo también aumenta con el aumento de la dosis de estrógenos, reporta el estudio prospectivo del Nurse's Health Study (NHS). El riesgo es bajo en mujeres jóvenes, especialmente si la dosis de estrógenos es baja.

Los investigadores usaron la información obtenida a través de un cuestionario bianual completado de 1976 a 2004 por 121.700 enfermeras mujeres (de 30-55 años de edad) acerca de menopausia, uso posmenopáusico de TH y enfermedad cardiovascular.

El estudio evaluó el riesgo de ACV asociado con el inicio de la TH oral a diferentes edades y a variables intervalos desde la menopausia. También examinó el riesgo asociado con varias dosis de TH oral, y analizó los riesgos por tipo de ACV.

Se calcularon los RR multivariados y el índice de confianza del 95% en 485.987 personas año de seguimiento para mujeres que nunca habían tomado TH y 409.629 personas año para usuarias actuales de TH.

Después de ajustar para riesgos de ACV, el RR de ACV total para usuarias actuales fue de 1.39 para TE (IC 95%, 1.18-1.63) y 1.27 para TEP (IC 95%, 1.04-1.56). No hubo diferencia clara del riesgo para mujeres que iniciaron la terapia a edad temprana vs. tardía, pero el uso por corto plazo (< 5 años) a una edad joven no mostró aumento del riesgo. El RR para TE iniciado cerca de la menopausia fue de 1.20 (IC 95%, 1.06-1.58) y para iniciación después de 10 o más años de menopausia fue de 1.31 (IC 95%, 0.95-1.55) y la TEP iniciada 10 años o más después de la menopausia fue 1.18; IC 95%, 0.87-1.60. El riesgo fue similar con TEP iniciada cerca de la menopausia (RR, 1.22; IC 95%, 0.95-1.55) y TEP iniciando 10 años o más después de la menopausia (RR 1.18; IC 95%, 0.87-1.60). Hubo una fuerte tendencia a au-



mentarse el riesgo con el aumento de la dosis de estrógenos, con RR de 0.93, 1.54 y 1.62 para dosis de 0.3, 0.625 y 1.25 respectivamente ( $p$  para tendencia  $< 0.001$ ).

**Comentario.** Los resultados de este estudio bien realizado corroboran aquellos del Women's Health Initiative (WHI) acerca de los efectos de la TE y la TEP en mujeres de diferentes edades y diferente proximidad a la menopausia: riesgo de ACV aumentado con la edad y dosis de TH usada.

Los resultados del NHS son más generalizables a la población que los del WHI porque las participantes del NHS dieron información por fuera de un formato de estudio clínico y se espera que las tasas de un estudio clínico sean más bajas que aquellas en la población general.

Debido a que las participantes del NHS son profesionales de la salud educadas, sus tasas y riesgos de ACV deberían ser probablemente más bajas que aquellas de la población general (las tasas de ACV reportadas aquí son más bajas que las reportadas por la American Heart Association por grupos de edad).

Las mujeres con morbilidades obvias fueron excluidas de los anales del NHS porque su riesgo de ACV es más alto.

Nosotros ahora comúnmente formulamos dosis más bajas de TH que las estudiadas aquí; las mujeres en el NHS usando las dosis más bajas tenían menor riesgo. Ni el ajuste por la edad ni los ajustes de riesgos multivariantes de ACV estuvieron significativamente aumentados para ACV hemorrágico; el riesgo de aumento es solo para ACV isquémico. El aumento del riesgo en el NHS es probablemente causado por el cambio hepático inducido por la TH de los factores coagulantes y anticoagulantes, creando un ligero aumento del riesgo de trombosis.

El riesgo de trombosis venosa (TEV) y de embolismo pulmonar (EP) se aumenta con el uso de TH y transdérmica, con mayor riesgo con la TH oral usada por mujeres con sobrepeso.

Los datos presentados aquí no son relevantes a otras formas de estrógenos o a otras rutas de liberación debido a que las mujeres que usaban otros agentes o rutas fueron excluidas del estudio.

Anotemos también que el estudio observacional Estrogen and Tromboembolism Risk

sugirió que la liberación transdérmica y el peso corporal normal estaban asociados con menos riesgo de TEV y EP.

Los resultados del NHS no cambian mis prácticas de prescripción, pero los resultados son muy útiles para la discusión del riesgo y beneficios de la TH con mis pacientes. El mensaje más importante es que el riesgo es extremadamente pequeño; la incidencia de ACV fue relativamente baja en mujeres jóvenes; y la diferencia de riesgo en mujeres con TH en edades de 50 a 54 años tuvo dos casos adicionales de ACV por 10.000 mujeres por año.

Esos datos observacionales del NHS son consistentes con los datos de estudios clínicos y nos ayudan a hacer una razonable estimación del riesgo de cualquier mujer individualmente.

Los autores sugieren que sus datos son consistentes con la práctica de usar las dosis más bajas de TH por la más corta duración.

Cuando el uso de TH es discutido con un paciente, se abren oportunidades reducir el riesgo de ACV a través de educación y exámenes (de circunferencia de cintura, presión sanguínea, glucosa en ayunas, historia familiar de ACV y objetivos de colesterol). La mayor causa de ACV es la hipertensión no controlada y la oportunidad de tener un ACV es el doble por cada década de la vida después de los 55 años. Un ACV previo, ataques isquémicos transitorios, ataque cardíaco, fumar, diabetes mellitus, dieta pobre, inactividad física, vivir en el suroeste de los EE. UU., un nivel socioeconómico bajo, abuso del alcohol y abuso de las drogas son todos factores de riesgo de ACV sustanciales. Cada uno de ellos lleva más riesgo que el uso de TH oral, aun en las dosis de este estudio. Como practicantes de la menopausia, estamos en una óptima posición para hacer la diferencia en la salud cardíaca de la mujer.

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

## Más propensión a morir por causas diferentes al cáncer entre ciertas sobrevivientes

*Competing causes of death from a randomized trial of extended adjuvant endocrine therapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 252-260.*

CHAPMAN JA, MENG D, SHEPHERD L, ET AL.

### Nivel de Evidencia: I

En estado temprano, en las sobrevivientes de cáncer de mama con receptor, quienes están libres de enfermedad después de cinco años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno, la causa de muerte más probable no será de cáncer de mama, de acuerdo a esta medida de riesgo de los datos de un estudio de terapia endocrina extendida. El estudio randomizó el inhibidor de aromatasas letrozole frente a placebo (estudio MA7), del National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, y evaluó el impacto de la terapia extendida en los sobrevivientes libres de la enfermedad. El estudio prospectivo describió en este artículo utilizando los datos del estudio para considerar riesgo de muerte entre 5.170 mujeres. La edad promedio a la randomización fue de 62 años (rango, 32-94 años), con 26% de 70 años o más a la randomización. Las mujeres se siguieron por un promedio de 3.9 años (rango 0-7 años). La muerte por cáncer de mama, otras lesiones malignas y las otras causas diferentes al cáncer también se consideraron como cualquier asociación de once factores basales con los riesgos competentes de muerte.

Las muertes no relacionadas con cáncer de mama, más comunes que las de cáncer de mama, suceden en el 60% de muertes de causas conocidas (72% en las  $\geq 70$  años, y un 48% en aquellas  $< 70$  años). De un total de 256 muertes, 102 fueron de cáncer de mama, 50 por otras lesiones malignas, 100 por otras causas y 4 de causas desconocidas. La enfermedad cardiovascular fue significativamente asociada al aumento del riesgo de muerte por otras causas ( $p = 0.002$ ), y la osteoporosis fue significativamente asociada con muertes por otras lesiones malignas ( $p = 0.05$ ). Hubo un aumento del riesgo de muerte por cáncer de mama en mujeres cuyos cánceres involucraban los nódulos linfáticos ( $p < 0.001$ ) y un aumento del riesgo

de muerte por todas las causas fue asociado con la mayor edad ( $p < 0.001$ ). Es importante manejar la enfermedad no relacionada con el cáncer de mama en mujeres (especialmente mujeres mayores) con estado temprano de cáncer de mama tratado quienes sean consideradas en bajo riesgo de recurrencia, sugiere el estudio.

**Comentario.** En este estudio, los investigadores puntualizan que en mujeres de 70 o más años en el grupo placebo, 72% murieron de causas diferentes al cáncer de mama. En mujeres por debajo de los 70 años de edad, el 48% murieron de causas diferentes. Aun en mujeres en alto riesgo de recurrencia debido a un cáncer con nódulos linfáticos positivos, el 46% de ellas murieron por causas diferentes al cáncer de mama. Los autores concluyeron que este análisis es importante considerar los riesgos de muerte cuando se decide continuar con terapia endocrina en las sobrevivientes de cáncer de mama quienes ya llevan cinco años con tamoxifeno.

La mayoría de los datos y análisis estadístico en este estudio son considerados desde el punto de vista de riesgo y beneficio relativo.

En la opinión de este comentarista, la reinterpretación de este estudio sobre la base de riesgo absoluto (expresado como pacientes por 1.000) da una perspectiva más realista. Para mujeres de 70 o más años 90 de 1.000 recibiendo placebo murieron de todas las causas durante los 3.9 años del estudio: 29 de cáncer de mama, 17 de otras lesiones malignas y 44 de otras causas. En mujeres por debajo de los 70 años de edad, las estadísticas fueron comparables en el grupo placebo con 35 de 1.000 muriendo de todas las causas: 19 de cáncer de mama, 7.2 de otras malignidades y 8.7 de otras causas. Cuando se presentaron de esta manera, las muertes por otras causas fueron relativamente pequeñas. El riesgo competente de muerte fue menos importante que el implicado por la

estadística de causas relativas, el cual dice que el 60% de las mujeres murieron de causas competentes (72% de ellas de  $\geq 70$  y 48% de ellas  $< 70$  años).

¿Cuántas muertes se previenen con letrozole en este estudio? Cuando se consideró en términos absolutos, solamente 6.2 de 1.000 muertes menos por cáncer de mama se observaron en total, y 11 de 11 en el grupo de alto riesgo, de cáncer con nódulos linfáticos positivos. El número necesario para tratar (NNT) para prevenir una muerte por cáncer de mama sería 323 en esas mujeres de 70 años o más, y 91 en cánceres con nódulos linfáticos positivos. El NNT para prevenir una recurrencia debe ser ciertamente menor, pero no se dan datos de recurrencias en este estudio. Una estadística que preocupa son las muertes por otras causas: 34 de 1.000 en el grupo placebo y 70 por 1.000 en el grupo letrozole, si la enfermedad cardíaca estaba presente de base. Este podría ser un signo temprano

de eventos adversos cardíacos en mujeres tomando inhibidores de aromatasas tales como letrozole, aunque la causa específica de muerte en este grupo no se especificó.

El reanálisis enfatiza que la mayoría de las mujeres van a estar vivas durante el tiempo adicional de terapia de letrozole propuesto, pero las estadísticas absolutas son necesarias para decir con certeza los riesgos y beneficios de pacientes individualmente. Puesto que solamente unos pocos pacientes mueren de otras causas en bases absolutas, es aun apropiado considerar cuáles beneficios absolutos podrían derivarse del uso de un inhibidor de aromatasas. Cuando se ayude al paciente a tomar decisiones, los médicos deberían pensar en términos absolutos mejor que relativos.

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

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Niveles elevados de DHEAS están asociados con mayor función cognitiva

*Dehydroepiandrosterone sulfate levels are associated with more favorable cognitive function in women. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 801-808.*

DAVIS SR, SHAH SM, MCKENZIE DP, KULKARNI J, DAVISON SL, BELL RJ.

#### Nivel de Evidencia: II-3

Mujeres con niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) más altos realizan mejor tareas o test de conocimientos que miden función ejecutiva, concentración simple y trabajo de la memoria, fue lo que reportó este estudio seccionado y cruzado basado en la comunidad de Victoria, Australia. Junto con otros factores identificados, la DHEAS parece contribuir independientemente al funcionamiento cognitivo en mujeres.

Un total de 295 mujeres entre 21 y 77 años (promedio  $55 \pm 12.8$  años) se reclutaron como parte de un estudio mayor por Endogenous Androgen Levels in Women Across the Adult Life Span<sup>1</sup>.

Las mujeres embarazadas o que tenían alguna enfermedad siquiátrica o de otro tipo que pudieran afectar la esfera cognitiva se excluyeron. Se midió DHEAS en sangre al tiempo del reclutamiento inicial y cada participante tuvo una batería de exámenes que midieron la atención y concentración, el habla, la seguridad y la memoria verbal, visual, espacial y de trabajo. Los test incluyeron el California Verbal Learning Test Immediate, porciones del Wechsler Memory Scale (digits forward [DSF] and digits backward [DSB]), el Controlled Oral Word Association Test (FAS), el Stroop Color-Naming Interference Test y el Trail Making Test B.

Para el análisis un modelo estándar se calibró contra cada uno de los objetivos cognitivos. Estos incluyeron 13 variables: edad, índice de masa corporal IMC, tratamiento sistémico con estrógenos, estado menopáusico, fumar, uso de alcohol, realización de crucigramas, tocar un instrumento, ejercicio vigoroso, educación mayor de 12 años, empleo fuera de casa, DHEAS en sangre y vivir con otros.

Niveles más altos de DHEAS se asociaron positivamente con mejores puntajes de FAS, el cual mide la función ejecutiva. Las mujeres que tenían más de 12 años de educación, como también los niveles más altos de DHEAS, realizaron mejor el DSF, el cual mide la concentración y DSB que mide la memoria de trabajo. Trabajar fuera de la casa, vivir con otros, tocar un instrumento y hacer crucigramas se asociaron positivamente con mejor estado cognitivo.

**Comentario.** Este subestudio de estado cognitivo se relaciona con una medida seccionada cruzada de actividad física, información sociodemográfica, educación, empleo y estado menopáusico (no se usaron diarios). La actividad física medida no tuvo escalas validadas sino más bien preguntas desarrolladas específicamente para este estudio.

Desafortunadamente, no se midió el estado de ánimo, un conocido factor de confusión de la realización cognitiva.

No hubo test concurrentes con el Wechsler Adult Intelligence Scale or National Adult Reading Test realizado para el cociente de inteligencia. Las muestras de sangre en ayunas se sacaron de las tomadas al final del estudio original no al momento de los test cognitivos. Por lo tanto las mediciones de DHEAS se hicieron en promedio dos años antes de las medidas cognitivas. Se sabe de la disminución dramática de DHEAS en función de la edad.

Estos hallazgos llaman a nuevas investigaciones del papel de la DHEAS en el estado cognitivo; hay necesidad de examinar la relación controlando los factores de confusión y medir las hormonas al tiempo de la realización de los test cognitivos. Además, la edad de los participantes en el estudio fue muy amplia;

dados los cambios de DHEAS y de la función cognitiva con la edad, es importante comprimir los grupos de edad.

La DHEAS es una hormona producida por la suprarrenal y es precursora de estrógenos y andrógenos. Los andrógenos han sido implicados como potenciales mediadores de aumento de riesgo cardiovascular en la peri y posmenopausia.

Los factores vasculares también están implicados en la disminución cognitiva. Hay estudios que han examinado el papel de la DHEAS en la inflamación vascular, mostrando mejoría in vitro pero evidencia conflictiva in vivo. Estudios publicados previamente que examinaron el uso de DHEAS sobre la función cognitiva no han mostrado beneficios.

Se requiere cuidado al examinar la relación entre la terapia hormonal y (cuando no es apropiadamente administrada) los resultados, como nos lo enseñó el Women's Health Initiative. Se necesita trabajo posterior para establecer la asociación entre DHEAS y la función cognitiva independiente de los factores de confusión de la función cognitiva, particularmente el estado de ánimo. La medida de la magnitud de los cambios cognitivos y si estos son clínicamente relevantes también es importante. Los efectos de la DHEAS en los diferentes test, los varios dominios de la función cognitiva y el examen en grupos de edad específicos se requieren antes de que se puedan conocer las implicaciones del tratamiento.

Cassandra Szoeki, PhD, FRACP, MBBS, BSc (Hons)  
Genetics Neurologist  
Office of Gender and Health  
University of Melbourne  
Victoria, Australia

## Referencias

1. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3847-3853.

## Lácteos bajos en grasa, calcio en la dieta y vitamina D pueden bajar el riesgo de hipertensión

*Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. Hypertension 2008; 51: 1073-1079.*

WANG L, MANSON JE, BURING JE, LEE IM, SESSO HD.

### Nivel de Evidencia: II-2

Hay una asociación inversa entre comer productos lácteos bajos en grasa y riesgo subsecuente de hipertensión en la mujeres de edad mediana y mujeres mayores, de acuerdo a este estudio grande prospectivo del Women's Health Study (WHS). El calcio y vitamina D ingeridos en la dieta pero no los suplementos están también inversamente asociados con el riesgo de hipertensión; no hay asociación con el consumo de productos lácteos con alto contenido graso.

La cohorte de 28.886 mujeres de EUA del WHS, de 45 años o más (promedio 53.8 años) y libres de enfermedad cardiovascular (CVD, cáncer, e hipertensión de base), completaron un cuestionario semicuantitativo de 131 preguntas de frecuencia de alimentos de base y anualmente por 10 años para determinar la ingesta de lácteos, calcio y vitamina D. Se midió también por cuestionario la hipertensión incidente al mismo tiempo.

La ingesta de lácteos varió entre 0.5 veces por día en el quintil más bajo y 3.69 veces por día en el quintil más alto. En el período de seguimiento de 10 años hubo 8.710 casos de hipertensión incidente. Los riesgos relativos multivariados (RR) para hipertensión (ajustados para otros factores de riesgo de hipertensión) de los quintiles más bajos a los más altos para ingesta de lácteos bajos en grasas fueron de 1, 0.98, 0.95 y 0.89 (para tendencia 0.001). En contraste, los RR multivariados para ingesta de lácteos altos en grasas fueron 1, 1.02, 1.01, 1.0 y 0.97 (para tendencia 0.17). Los RR de hipertensión para los quintiles más altos de ingesta de calcio fueron 1, 0.96, 0.89, 0.89 y 0.87 (para tendencia < 0.0001). El riesgo de hipertensión no cambió apreciablemente con el suplemento de calcio. Como con el calcio, el riesgo de hipertensión disminuyó moderadamente con la ingesta de vitamina D en la dieta

(RR multivariados para aumento de quintiles 1, 1.01, 1.04, 0.95, 0.95 (para tendencia 0.02), pero no cambia con vitamina D de los suplementos. Hubo falta de información de los participantes con relación a la exposición al sol, anotaron los autores.

**Comentario.** Este reporte es consistente con los estudios previos de consumo de lácteos bajos en grasas que ayudan a disminuir la incidencia de hipertensión. Mientras los mecanismos que expliquen estos hallazgos no estén completamente dilucidados, hay varias posibles hipótesis plausibles. La vitamina D ayuda a mantener la homeostasis del calcio a través de su efecto sobre la hormona paratiroidea, la absorción intestinal y la resorción ósea. Es por lo tanto a través de su efecto sobre el calcio como la vitamina D juega su papel. Es de anotar en este estudio, que ajustando la vitamina D en la dieta no cambia el efecto de ingesta de lácteos bajos en grasa aunque se hizo el ajuste para calcio en la dieta.

La ingesta apropiada en la regulación intracelular de calcio puede ayudar a reducir el riesgo de ECV a través de varios mecanismos, incluyendo efectos sobre la sensibilidad a la insulina, limitación de la respuesta contráctil del músculo liso vascular y la inhibición de la lipogénesis y la creación de grasa. Además el calcio puede afectar la presión sanguínea a través de la modulación del sistema renina angiotensina. Estos efectos explican cómo la dieta de calcio (o productos lácteos) disminuye la presión sanguínea<sup>1</sup>, el riesgo de ECV, el riesgo de diabetes tipo 2 y el desarrollo de síndrome metabólico.

Es importante anotar que los productos lácteos altos en grasas parece que no dan los mismos efectos benéficos.

Estudios previos han mostrado que los lácteos altos en grasas pueden anular los efectos benéficos de los lácteos bajos en grasas<sup>2,3</sup>. Las

propiedades bioquímicas del calcio cambian con la ingesta de lácteos con alto contenido de grasas, porque el contenido de grasas altamente saturadas aumenta el colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad.

La presencia de grasas saturadas se ha demostrado que disminuye la biodisponibilidad de calcio. Se hipotetiza, por lo tanto, que las grasas saturadas pueden neutralizar los efectos benéficos del calcio en la dieta y en los lácteos.

Este estudio presenta datos provocativos, y aun sus limitaciones potenciales merecen mención.

Varios de los datos de características demográficas basales fueron estadísticamente diferentes entre los quintiles altos y bajos. Los datos de dietas fueron obtenidos retrospectivamente en una sola medida, usando fórmulas que estimaban el promedio de la ingesta diaria y el tamaño de la porción. Además las definiciones de baja y alta grasa fueron más o menos arbitrarias. Por ejemplo, el yogurt y el queso de ricota fueron considerados de baja grasa, aun cuando pueden ser similares o de mayores niveles de grasa que la leche (que fue considerada como alta en grasa).

El diagnóstico de hipertensión fue determinado por información del paciente. La población estudiada fue por eso mínimamente de origen caucásico de profesionales de la salud de US; así, pues, estos hallazgos pueden no ser representativos de otras poblaciones. Una mirada retrospectiva y el sesgo de colección de datos pueden estar presentes, como también el sesgo potencial de usuarios sanos.

A pesar de esas limitaciones, Wang y col. ofrecen importantes datos e información. Un reporte de US Department of Health and Human Services enfatiza la necesidad de dieta sana incluyendo adecuada cantidad de calcio y vitamina D para prevenir la osteoporosis<sup>4</sup>. La North American Menopause Society y otras recomiendan que en la peri y posmenopausia la mujer debe consumir de 1.200 a 1.500 mg diarios<sup>5</sup>.

Nuevos datos sugieren beneficios cardiovasculares de la dieta de calcio y vitamina D destacando la importancia de suficiente ingesta de lácteos<sup>6</sup>.

La ECV es la causa líder de mortalidad en las mujeres, por lo tanto cualquier método que reduz-

ca su incidencia tiene implicaciones importantes. Entre las medidas debe ser controlado el colesterol, la presión sanguínea, la glucosa en sangre en mujeres con diabetes tipo 2 y el cigarrillo. Datos adicionales serán útiles en clarificar los papeles que el calcio de los lácteos y la vitamina D juega en el control de la presión sanguínea y glucosa.

Peter F. Schnatz, DO, FACOG  
Associate Professor of Obstetrics and Gynecology  
and Internal Medicine  
Director of Medical Student Education  
Department of Ob/Gyn  
University of Connecticut School of Medicine  
Director of the Women's Life Center  
Hartford Hospital Hartford, CT  
Member, NAMS Professional Education Committee  
Credentialed NAMS Menopause Practitioner

## Referencias

1. Sowers MR, Wallace RB, Lemke JH. The association of intakes of vitamin D and calcium with blood pressure among women. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 135-142.
2. Choi HK, Willett WC, Stampfer MJ, Rimm E, Hu FB. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 997-1003.
3. Bostick RM, Kushi LH, Wu Y, Meyer KA, Sellers TA, Folsom AR. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 151-161.
4. U.S. Department of Health and Human Services. *Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General*. U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General, 2004. Available at <http://www.surgeongeneral.gov/library/bonehealth/factsheet1.html>. Accessed May 20, 2008.
5. The North American Menopause Society. The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2006; 13: 862-877.
6. Pereira MA, Jacobs DR Jr, Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA study. *JAMA* 2002; 287: 2081-2089.

## El condicionamiento cultural afecta los síntomas menopáusicos

*Investigan la prevalencia de síntomas menopáusicos entre mujeres chinas que vivieron en Sydney, Australia, durante 10 años como mínimo.*

*Fuente: Maturitas 2007; Advance online publication*

MedWire News: las mujeres chinas que han vivido en Sydney, Australia, durante 10 años como mínimo informan más síntomas menopáusicos que las que vivieron en China continental, informan investigadores.

Jinzhu Liu y John Eden, de la Universidad de New South Wales en Australia, evaluaron la prevalencia de síntomas menopáusicos entre 310 mujeres chinas que vivían en Sydney y que estaban atravesando la transición menopáusica. De estas mujeres participantes, 94 eran premenopáusicas, 13 eran perimenopáusicas y 160, posmenopáusicas.

Todas las mujeres fueron entrevistadas mediante el Cuestionario de Calidad de Vida específica de la Menopausia y evaluadas en cuanto a la frecuencia de sus síntomas vasomotores, psicosociales, físicos y sexuales.

Las mujeres chinas que residían en Sydney informaron más síntomas vasomotores que los previamente estimados para las mujeres residentes de China continental. De hecho, el 23.5 y el 17 por ciento informaron sofocos y sudoraciones nocturnas más frecuentemente entre las mujeres chinas residentes de Sydney.

Además, el nivel de informe de síntomas fue mayor entre las mujeres que habían vivido en Australia durante 10 años como mínimo que entre las que habían vivido en Australia durante menos de una década.

Los investigadores concluyen: “Las mujeres chinas que han vivido en Australia por más de 10 años tienden a adaptarse, e incluso adoptan la cultura y las actitudes occidentales...Esto a su vez, podría dar lugar a un mayor deseo de referir molestias y a una actitud menos estoica ante la menopausia”.

## La edad a la menopausia y el tipo de menopausia influyen en el inicio de los síntomas

*Examinan el inicio de los síntomas menopáusicos de acuerdo con la edad al inicio, y el tipo de menopausia.*

*Fuente: Maturitas 2007; Advance online publication*

MedWire News: la posibilidad de que las mujeres experimenten síntomas menopáusicos está determinada al menos en parte por la edad al inicio de la menopausia y el tipo de menopausia, sugieren los hallazgos de un estudio francés.

Los investigadores entrevistaron a 27.897 mujeres menopáusicas acerca de determinados factores, incluyendo tratamientos hormonales, factores reproductivos, y síntomas menopáusicos. Entre las mujeres, 25.753 tuvieron menopausia natural y 2.147 habían experimentado menopau-

sia artificial debido a histerectomía, quimioterapia o tratamiento de radiación.

Las mujeres que experimentaron menopausia artificial fueron casi 1.5 veces más propensas a experimentar síntomas menopáusicos dentro del primer año de menopausia que las mujeres que atravesaron una menopausia natural.

El riesgo de síntomas menopáusicos entre las mujeres con menopausia natural fue similar, independientemente de la edad al inicio de la menopausia. Por el contrario, las mujeres que

experimentaron menopausia artificial entre los 40 y los 51 años de edad fueron 1.7 veces más propensas a tener síntomas menopáusicos que las que tenían como mínimo 51 años en la menopausia.

Las mujeres que llegaron a la menopausia antes de los 51 años fueron más propensas que otras mujeres a experimentar síntomas menopáusicos 1a 5 años después de su inicio, mientras que las mujeres que llegaron a ésta a

los 51 ó más años fueron más proclives a experimentar sus primeros síntomas 1a 5 años previos a la menopausia.

“El inicio de los síntomas menopáusicos está diferentemente distribuido a lo largo de... la transición menopáusica dependiendo de la edad y el tipo de menopausia”, concluyen Françoise Clavel-Chapelon (de INSERM, Villejuif) y equipo.

## PERLAS

### La obesidad posmenopáusica influye en la salud sexual y mental

*Investigan si la obesidad posmenopáusica influye en la calidad de vida relacionada con la salud de las mujeres.*

**Fuente: Maturitas 2007; Advance online publication**

MedWire News: investigadores españoles sugieren que las mujeres posmenopáusicas obesas son más propensas a experimentar problemas de salud mental y sexual que sus pares más delgadas.

Plácido Llana (de la Universidad Central de Asturias, Oviedo, España) y colaboradores evaluaron el índice de masa corporal (IMC) elevado, mediciones antropométricas tales como el diámetro abdominal y la composición de masa lisa y grasa, y la calidad de vida relacionada con la salud (CdV-RS) en 217 mujeres españolas posmenopáusicas.

Entre las mujeres, el 34 por ciento eran obesas, el 46.1 por ciento tenían sobrepeso, y el 19.8 por ciento tenían peso normal.

La CdV-RS de las mujeres se midió utilizando la escala de Cervantes. El puntaje promedio global fue 62,6 para las no obesas y 66.8 para las obesas.

Se observaron diferencias significativas entre las mujeres no obesas y las obesas en los dominios físicos y de sexualidad.

Para el dominio físico, el 18.4 por ciento de las mujeres obesas tuvo un “alto nivel de problemas” en comparación con el 9.3 de las no obesas. Para la sexualidad, el 43.4 por ciento de las mujeres obesas tuvo un alto nivel de problemas en comparación con el 26.2 de las no obesas.

Sin embargo, el porcentaje de masa lisa o grasa no afectó la CdV-RS posmenopáusica general, comentan los investigadores.

Los investigadores concluyen: “Parecen necesarias más investigaciones con instrumentos específicos y validados de la CdV-RS y con un diseño longitudinal para confirmar nuestros resultados”.



## El uso temprano de TH protege contra insuficiencia cardíaca posmenopáusica

*Evalúan efectos de terapia de reemplazo hormonal en insuficiencia coronaria posmenopáusica.*

**Fuente:** *American Heart Association Annual Scientific Sessions; Orlando, Florida, USA: 4-7 November 2007*

MedWire News: las mujeres más jóvenes que optan por usar TH durante la menopausia natural son menos propensas a desarrollar enfermedad de arterias coronarias (CAD) que sus pares menopáusicas por cirugía, de acuerdo con una investigación de Estados Unidos.

George Sopko (del National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda) y colaboradores compararon datos de angiografías coronarias entre 936 mujeres posmenopáusicas que participaron en el estudio de evaluación de síndrome isquémico femenino. De estas mujeres, 654 atravesaron la menopausia natural y 134 experimentaron menopausia quirúrgica.

Las mujeres naturalmente menopáusicas que comenzaron a recibir TH antes de los 45 años de edad experimentaron un efecto protector importante contra CAD, con un 15 por ciento

de reducción en comparación con las que iniciaron la TH después de los 45 años. Las que estaban utilizando TH antes de los 45 años también fueron un 30 por ciento menos proclives a desarrollar CAD que las mujeres que no estaban recibiendo TH.

En las mujeres naturalmente posmenopáusicas, algunos de los efectos beneficiosos de la TH fueron atribuidos a que las mujeres llevaban un estilo de vida más sano. Pero el uso de TH se asoció con una protección significativa contra CAD, pero sólo entre las que habían transitado una menopausia natural.

La TH no confirió beneficio protector adicional entre las mujeres que habían experimentado la menopausia a causa de cirugía, comentan los investigadores.

## Medidas de estilo de vida podrían ayudar a preservar la salud posmenopáusica

*Evalúan los efectos de medidas de estilo de vida en mujeres posmenopáusicas.*

**Fuente:** *American Journal of Clinical Nutrition 2007; 86: 1572S-1576S*

MedWire News: una revisión de literatura muestra que las mujeres posmenopáusicas deberían seguir pautas de “nutrición adecuada” y ejercitación para prevenir enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

El investigador Richard Rivlin (del Strang Cancer Prevention Center de Nueva York) explica que una nutrición adecuada puede disminuir e incluso revertir las consecuencias perjudiciales del envejecimiento. Las actuales pautas de nutrición sugieren que deben consu-

mirse proteínas de alta calidad, y los complejos de carbohidratos deberían reemplazar el azúcar común.

Consumir comidas que no sean sanas aumenta las concentraciones de lípidos, y la “comida chatarra” carece de importantes minerales y vitaminas, comenta el investigador.

De hecho, limitando su ingesta total de grasas dietarias las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama pueden reducir su riesgo de

recurrencia de cáncer en aproximadamente un 30 por ciento, agrega.

Para las mujeres posmenopáusicas que no pueden seguir una dieta adecuada, introducir 500 mg de calcio y 700 UI de suplemento de vitamina D podría ayudar a mantener la salud ósea después de sólo seis meses.

Además de buscar opciones nutricionales más sanas, las mujeres posmenopáusicas deberían participar de ejercicios de actividad cardiovascular de levantamiento de peso o de flexibilidad. Estas actividades en conjunto ayudan a mantener bajo el peso, mientras que

mejoran el equilibrio y la postura, y reducen los síntomas artríticos, sugiere el estudio.

El investigador subraya que la osteoporosis, el cáncer y las enfermedades cardíacas, los que son particularmente problemáticos en las mujeres posmenopáusicas, pueden ser limitados en cuanto a su gravedad siguiendo unas pocas directrices de estilo de vida, incluso a una edad avanzada.

“Las medidas de estilo de vida apuntan a un enfoque prometedor y optimista para conservar la salud en las personas mayores, por la que todos nosotros deberíamos luchar”, concluye Rivlin.

## PERLAS

### Una dieta rica en soja ayuda a prevenir la aterosclerosis posmenopáusica

*Evalúan los efectos de la suplementación con isoflavonas dietarias en marcadores proteicos de aterosclerosis en mujeres posmenopáusicas.*

**Fuente:** *American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 86: 1369-1375

MedWire News: las mujeres posmenopáusicas que consumen una dieta rica en soja podrían tener un riesgo menor de desarrollar aterosclerosis, sugiere una investigación alemana.

Los investigadores explican que la investigación en torno a los beneficios cardíacos de la suplementación de proteínas de soja es escasa.

Para abordar esta brecha en el conocimiento, evaluaron a 27 mujeres posmenopáusicas que consumieron placebo en forma de barras de cereal dos veces al día durante 8 semanas, y luego barras de cereal suplementadas con 25 mg de isoflavona de soja dos veces al día durante las 8 semanas subsiguientes.

Se tomaron muestras de células sanguíneas mononucleares periféricas (PMBCs) de 10 mujeres después de cada una de las etapas con placebo y con suplementación de soja y fueron sometidas a análisis proteómico.

Después de la alta ingesta de isoflavonas de soja, se identificaron 29 proteínas que mostraron una expresión de PMBC significativamente alterada. Estas consistían principalmente de

proteínas citoesqueléticas y del metabolismo, comentan los investigadores.

Se hallaron proteínas de respuesta inflamatoria tales como la proteína 70 de choque térmico y proteínas fosfatasa específicas de linfocitos en intensidades elevadas en comparación con después de comer las barras de cereal placebo.

Una proteína conocida por promover la fibrinólisis vascular, alfa-enolasa, también fue detectada en altas concentraciones, muestran los resultados del estudio.

Después del consumo del extracto de soja, se identificaron proteínas que aumentan la diferenciación y migración de células de músculo liso vascular, tales como la galectina-1, en concentraciones reducidas en comparación con las muestras tomadas durante el consumo de placebo.

“Se necesitan más... estudios para validar los cambios en el proteoma PMBC... y los efectos in vivo de las isoflavonas de soja”, concluyen Dagmar Fuchs (de la Universidad Técnica de Munich) y equipo.

## El estradiol influye en la expresión génica vaginal posmenopáusica

*Comparan la expresión génica vaginal entre mujeres posmenopáusicas tanto antes como después de tratamiento con 17beta-estradiol por atrofia vaginal.*

**Fuente:** *Maturitas 2007; Advance online publication*

MedWire News: los hallazgos de un estudio indican que el 17beta-estradiol afecta múltiples vías de genes vaginales, lo que destaca potenciales candidatos para el tratamiento de la atrofia vaginal (AV) entre las mujeres posmenopáusicas.

El actual tratamiento para la AV en las mujeres posmenopáusicas involucra estrógenos aplicados sistémica o localmente, pero también se necesitan alternativas no hormonales, explican los investigadores.

Para comprender mejor la función del estrógeno en la AV, los investigadores compararon los niveles de transcripción de ARNm en biopsias vaginales de 19 mujeres posmenopáusicas, tanto antes como después del tratamiento con 0,05 mg/día de 17beta-estradiol durante 12 semanas.

El perfilamiento transcripcional identificó 3.842 genes vaginales regulados por estradiol, incluyendo los involucrados en el crecimiento y proliferación celular, función de barrera y defensa de patógenos, señalan Monette Cotreau (de Wyeth Research, en Cambridge, EE.UU.) y colaboradores.

El tratamiento con estradiol reguló en alta 68 y 59 veces la expresión del gen de la envoltura cornificada tridimensional (LCE3D) vaginal y de desmogleína 1 (DSG1), respectivamente, en comparación con antes del tratamiento.

Sin embargo, la expresión de la metaloproteinasa de matriz 10 (MMP10) y los niveles de expresión génica de quimoquina y su ligando 6 (CXCL6) disminuyeron después del tratamiento, aproximadamente 19,5 veces en comparación con antes del tratamiento.

El aumento en las transcripciones de LCE3D y DSG1 se correlacionó con la proliferación de células del epitelio vaginal y los marcadores de diferenciación. La reducción de los niveles de expresión de MMP10 y CXCL6 sugiere una reducida respuesta inflamatoria vaginal y un aumento en la vasculatura vaginal, comentan los investigadores.

“Es esencial comprender los mediadores claves de estas vías para desarrollar terapias no hormonales orientadas a la atrofia vaginal”, concluyen los investigadores.

## Detectan “oportunidad” para beneficios cognitivos del estrógeno

*¿Afecta el tiempo a los efectos neuroprotectores de la terapia de reemplazo de estrógeno en las mujeres posmenopáusicas?*

**Fuente:** *Neurobiology of Aging* 2008; 29: 95-101

MedWire News: el efecto neuroprotector del estrógeno en las mujeres posmenopáusicas parece estar asociado con la duración de la terapia y podría ser temporal.

Catherine Lord (McGill University, Verdun, Canadá) y colaboradores investigaron el impacto de la terapia de reemplazo de estrógeno en las estructuras cerebrales con una alta densidad de receptores de estrógeno –específicamente, el hipocampo y la amígdala.

Lord y cols. seleccionaron a 41 mujeres de 50 a 74 años de edad; 16 eran usuarias actuales de estrógeno sin oposición, 10 eran ex usuarias, y 15 nunca lo habían utilizado. También estudiaron a quince hombres.

Las imágenes por resonancia magnética revelaron que las actuales usuarias de estrógeno tenían volúmenes hipocámpicos izquierdo y derecho mucho más grandes en comparación

con los hombres, y volúmenes hipocámpicos derechos más grandes en comparación con las ex usuarias y las que nunca usaron estrógeno.

Cabe destacar que también hubo una significativa correlación negativa entre la duración del uso de estrógeno y los volúmenes hipocámpicos, lo que indicó que el tratamiento más extenso se asociaba con volúmenes menores. Esto no fue así en las ex usuarias.

Estos hallazgos sugieren que la terapia de estrógeno posmenopáusica es beneficiosa para las mujeres respecto de la integridad de estructuras cerebrales específicas relacionadas con la memoria, y potencialmente con la función de la memoria también, sugieren Lord y colaboradores.

Además, esta neuroprotección “podría ser solamente temporal y podría llegar a perder su efectividad después de un período de tiempo específico”, agregan los investigadores.

## TH de dosis ultrabaja aumenta densidad ósea

*Comparan los efectos que tienen la TH de dosis baja y la de dosis ultrabaja en la densidad mineral ósea de mujeres posmenopáusicas.*

**Fuente:** *Maturitas* 2007; Advance online publication

MedWire News: la TH en baja dosis y en dosis ultra baja aumentan la densidad mineral ósea (DMO) de las mujeres posmenopáusicas a la vez que también mejoran los síntomas menopáusicos subjetivos, muestra una investigación.

“Se ha cuestionado la dosis mínima efectiva de TH”, dicen los investigadores dirigidos por

Marco Gambacciani de la Universidad de Pisa en Roma, Italia.

Varios estudios han establecido que la TH con 2 mg de 17beta estradiol previene la pérdida ósea al principio de la posmenopausia, pero a lo largo de los últimos 10 años ha ganado popularidad la TH en dosis más bajas, agregan los investigadores.

Para investigar el efecto de la TH en dosis bajas, Gambacciani y colaboradores designaron a mujeres posmenopáusicas sanas y no obesas para que recibieran TH de baja dosis con 1 mg de estradiol y 0,5 mg de acetato de noretisterona o TH de dosis ultra baja con 0.5 mg de estradiol y 0.25 mg de acetato de noretisterona más 1.000 mg de calcio por día durante dos años. Un grupo de control recibió solamente calcio.

Después de dos años, la DMO tanto en columna como en cuello femoral había aumen-

tado significativamente en el grupo con TH de baja dosis (5.2 y 2.8 por ciento, respectivamente) y en el grupo con dosis ultra baja (2.0 y 1.8 por ciento).

En tanto, se observaron reducciones significativas del 2.8 por ciento en la DMO de columna y cuello femoral en el grupo con calcio solo.

Los investigadores instan a centralizarse en los efectos de la TH de baja dosis en las fracturas osteoporósicas.

## PERLAS

### La menopausia afecta la composición del tejido conectivo genito-urinario

*Evalúan el efecto del estado menopáusico en el grado de inmunorreactividad del tejido conectivo periuretral entre mujeres con y sin incontinencia urinaria de esfuerzo.*

**Fuente:** *Maturitas* 2007; 58: 395-405

MedWire News: el estado menopáusico podría influir en la composición del tejido conectivo fibroso genito-urinario, y dar lugar al inicio de incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE), sugiere una investigación de Italia.

El tejido conectivo periuretral es crucial para las propiedades mecánicas de la región genito-urinaria, explican Luigi Cobellis (de la Universidad de Nápoles) y colaboradores.

Para evaluar el efecto del estado menopáusico en el tejido conectivo periuretral, los investigadores examinaron biopsias ginecológicas y de tejido periuretral de 32 mujeres que vivían en Estocolmo, Suecia o Nápoles, Italia.

De éstas, 16 sufrían IUE, entre las que se encontraban ocho mujeres premenopáusicas y ocho posmenopáusicas. De las mujeres continentales, ocho eran premenopáusicas y ocho, posmenopáusicas. Se evaluaron los niveles de colágeno tipo I, fibromodulina y lumicano utilizando análisis inmunohistoquímico.

Las mujeres premenopáusicas incontinentes tuvieron una distribución irregular de los fibrilos

del colágeno tipo I en la región genito-urinaria, con menor inmunorreactividad en comparación con las mujeres que eran continentales.

Contrariamente, el grado de tinción de fibromodulina fue más intenso entre las mujeres premenopáusicas incontinentes que entre las que no tenían IUE.

El estado menopáusico influyó en la inmunorreactividad genito-urinaria, con el grado de tinción de fibromodulina y colágeno tipo I mucho menor en las mujeres posmenopáusicas que en las premenopáusicas, independientemente de si tenían IUE.

Sin embargo, la tinción de lumicano fue comparable en los cuatro grupos, independientemente del estado menopáusico o de continencia, comentan los investigadores.

Los investigadores concluyen: “La edad y factores hormonales podrían contribuir a las modificaciones patológicas de los tejidos conectivos de sujeción genito-urinarios en las pacientes con IUE”.

## TH alivia dolor pectoral posmenopáusico vía péptidos natriuréticos cardíacos

*Investigadores examinan los efectos de la terapia hormonal en la función miocárdica y los péptidos natriuréticos cardíacos en mujeres posmenopáusicas con dolor pectoral y angiograma coronario normal.*

*Fuente: Menopause 2007; Advance online publication*

MedWire News: las mujeres posmenopáusicas con dolor pectoral y angiograma coronario normal se benefician de la terapia hormonal (TH), dicen investigadores que hallaron que ésta alivia los síntomas pectorales en algunas pacientes, sin aumentar la disfunción cardíaca.

Hiroaki Kawano, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Kumamoto en Japón, y colaboradores administraron TH transdérmica a 15 mujeres posmenopáusicas con una media etaria de 53 años que tenían dolor de pecho y un angiograma coronario normal y TH oral a otras 15 mujeres posmenopáusicas similares con una edad promedio de 54 años durante 12 semanas.

Un ecocardiograma o una cateterización cardíaca confirmó que ninguna de las mujeres tenían disfunción cardíaca en la base.

Los niveles de péptidos natriuréticos tipo B aumentaron después de la TH transdérmica y oral, sin diferencia significativa entre las dos modalidades de tratamiento, y llegaron a un máximo de 38.4 pg/ml y 39.6 pg/ml, respectivamente a las 12 semanas.

Una ecocardiografía seriada no mostró cambios en la función ventricular a lo largo del tiempo en ninguno de los grupos.

Los investigadores informan que la TH alivió los síntomas pectorales en 15 de las participantes –ocho de las cuales recibieron TH transdérmica y siete TH oral– pero no tuvo efecto en el resto de las pacientes.

Los investigadores concluyen: “La suplementación de estrógeno aumenta los niveles de péptidos natriuréticos sin efectos dañinos en la función ventricular”.

## La acción cardioprotectora del estrógeno podría involucrar péptidos natriuréticos

*Evalúan el estado del sistema de péptidos natriuréticos en ratones hembras genéticamente diseñadas que desarrollan obesidad e hipertensión, y el impacto de la terapia de estrógeno.*

*Fuente: Endocrinology 2007; Advance online publication*

MedWire News: una investigación en ratones diseñados genéticamente que desarrollan obesidad e hipertensión ha esclarecido el rol del estrógeno en estos procesos.

El equipo, dirigido por Najara Belo de la Universidad Federal de Minas Gerais en Brasil, ha mostrado que los niveles plasmáticos del péptido natriurético auricular (ANP) –una hormona con efectos renal y cardiovascular– son reducidos en los

ratones hembra desprovistos del gen (“knockout”) del receptor de folitropina (FORKO).

Pero el tratamiento con estrógeno redujo el aumento de peso de las hembras FORKO y aumentó la síntesis de ANP auricular.

El estrógeno es considerado un regulador importante del tejido adiposo en las hembras y aumenta los niveles circulantes de ANP, comentan los investigadores.

El equipo decidió estudiar el estado del sistema de péptidos natriuréticos en las hembras FORKO puesto que creían que podría estar asociado con la obesidad y la hipertensión observada en los mutantes.

También investigaron el impacto de cuatro días de inyecciones de estradiol.

A los cinco meses de edad, las hembras FORKO tenían más peso que las de tipo natural y tenían más tejido adiposo.

Los niveles plasmáticos de ANP y la expresión del gen de ANP auricular también se hallaban más bajos en las hembras FORKO que en las de tipo natural, mientras que la expresión del receptor tipo C de péptido natriurético renal y

en adipositos era más elevada en las hembras FORKO que en las de tipo natural.

Además de reducir el aumento de peso, la terapia con estradiol aumentó la expresión de ANP auricular, mientras que disminuyó los receptores de clearance de ANP, lo que dio como resultado niveles más altos de ANP circulante.

“Este estudio establece una relación entre el estrógeno, el tejido adiposo y el ANP, lo que podría tener implicaciones importantes en las mujeres menopáusicas”, dicen Belo y cols.

“Estos hallazgos informados tienen importantes implicaciones para el tratamiento de las mujeres posmenopáusicas con complicaciones cardiovasculares y metabólicas”.

## PERLAS

### HAC afecta tejido óseo y riesgo de subsiguiente fractura

*Evalúan los niveles de densidad mineral ósea y la prevalencia de fracturas entre mujeres con hiperplasia adrenal congénita.*

**Fuente:** *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2007; 92: 4643-4649*

MedWire News: las mujeres con hiperplasia adrenal congénita (HAC) tienen menor densidad mineral ósea (DMO) y son más proclives a experimentar fracturas que otras mujeres, dicen investigadores suecos.

Las evidencias en torno de una menor DMO en las mujeres que sufren HAC han sido conflictivas y la literatura actual no aborda el riesgo de fracturas entre estas mujeres, explican los investigadores.

Para esclarecer el tema, los investigadores evaluaron la incidencia de fracturas y los niveles de DMO entre 61 mujeres con HAC y 61 mujeres sanas de 18 a 63 años de edad que recibieron glucocorticoides.

Las mujeres con HAC tenían niveles más bajos de DMO en todos los sitios medidos en comparación con las controles. De hecho, el 46 por ciento de las mujeres con HAC reunían los

criterios de osteoporosis de la Organización Mundial de la Salud en comparación con las mujeres sanas.

La edad también influyó en los niveles de DMO. Un veinticinco por ciento más de mujeres mayores de 30 años tenía osteoporosis en comparación con las mujeres menores de 30 años, muestran los hallazgos del estudio.

También ocurrieron fracturas más frecuentemente entre las mujeres con HAC que entre las mujeres sanas, con diferencias en las vértebras osteoporósicas y fracturas de muñeca que casi alcanzaron significación, comentan los investigadores.

“Nuestros hallazgos de la baja DMO y la alta tasa de fracturas enfatizan la importancia del monitoreo activo de la DMO en las pacientes con HAC”, concluyen Henrik Falhammar (del Hospital de la Universidad Karolinska, Suecia) y equipo.

## Suplementación con semillas de linaza no tiene efecto en marcadores de CVD

*Evalúan el efecto de las semillas de linaza en marcadores menopáusicos de enfermedad cardiovascular.*

*Fuente: Nutrition 2008; 24: 23-30*

MedWire News: la suplementación menopáusica con semillas de linaza tiene un efecto insignificante en el metabolismo de apolipoproteínas y otros marcadores de enfermedad cardiovascular (CVD), sugiere una investigación canadiense.

Los investigadores evaluaron a 199 mujeres menopáusicas de 49 a 65 años de edad residentes de Québec, Canadá. De éstas, 101 fueron designadas al azar para recibir 40 g de suplementos de semilla de linaza y 98, para recibir 40 g de germen de trigo durante 12 meses. Los perfiles lipídicos fueron evaluados en la base y al final de la suplementación.

La suplementación de semillas de linaza aumentó significativamente los niveles plasmáticos de ácido alfa-linolénico, ácido docosahexaenoico, y ácido graso omega 3 total en comparación con la base. La semilla de linaza también disminuyó significativamente la proporción de ácidos grasos omega-6 y omega-3.

Los niveles de apolipoproteína A-1 y B aumentaron modestamente entre las mujeres que

recibieron suplementación con semillas de linaza, cerca de un 4.4 y un 3 por ciento, respectivamente, mientras que se observaron marcados aumentos entre quienes recibieron germen de trigo, en un 11.6 y un 7 por ciento, respectivamente. Sin embargo, las proporciones de apolipoproteínas fueron comparables en ambos grupos con suplementos.

Ambos tratamientos aumentaron significativamente los niveles de lipoproteína (a), pero la dimensión de las partículas de densidad de lipoproteínas disminuyó a lo largo del estudio. Ninguno de los tratamientos afectó significativamente las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno, proteína C reactiva, insulina o glucosa.

Sylvie Dodin (del St-François d'Assise Hospital, Québec, Canadá) y equipo concluyen: "Se requerirán más ensayos clínicos para investigar los efectos de la semilla de linaza... en una población de mujeres menopáusicas con un perfil de lípidos anormal y/o riesgo elevado de CVD".

## Un nuevo modelo predice fractura de cadera posmenopáusica

*Evalúan el valor de predicción de un modelo que señala factores de riesgo clínicos de fracturas de cadera posmenopáusicas.*

*Fuente: Journal of the American Medical Association 2007; 298: 2389-2398*

MedWire News: investigadores de Estados Unidos informan haber diseñado un modelo clínico de 11 puntos que podría ayudar a los médicos a predecir el riesgo a cinco años de fracturas de cadera en las mujeres posmenopáusicas.

Los investigadores estudiaron datos de fracturas de cadera entre 93.676 mujeres posmenopáusicas que participaron en el ensayo Women's Health Initiative. Los factores de riesgo de fractura de cadera seleccionados fueron luego validados entre 68.132 de estas mujeres,



y su capacidad para pronosticar fracturas de cadera fue probada en 10.750 mujeres que también se realizaron densitometrías óseas. Estas mujeres fueron controladas durante otros 7.6 años.

El modelo incluyó 11 factores de riesgo, desde la edad hasta la diabetes tratada. Éste fue consistente para predecir el riesgo de fracturas de cadera en el curso de cinco años, con valores del área bajo la curva (AUC) que variaron del 78 al 80 por ciento.

El modelo también se correlacionó con el valor de predicción de evaluaciones de la masa ósea entre un subgrupo del 10 por ciento de las mujeres posmenopáusicas, con valores AUC de 79 frente a 71 por ciento.

Con un umbral de riesgo del uno por ciento, el modelo predijo el riesgo a cinco años de fractura de cadera posmenopáusica con una sensibilidad del 50 por ciento.

Con un umbral de riesgo menos estricto del 0,5 por ciento, la sensibilidad fue del 75 por ciento, comentan los investigadores.

John Robbins (de la Universidad de California en la Facultad de Medicina de Davis, Sacramento) y colaboradores concluyen: “Esto permitirá que las pacientes y los médicos tomen decisiones informadas cuando comparen hacer cambios de estilo de vida versus intervenciones médicas”.

## PERLAS

### Investigan el sangrado posmenopáusico

*Issue 24: 11 dic 2007*

*Fuente: International Journal of Gynecology and Obstetrics 2007; 99: 206-210*

Tener un volumen endometrial de 1,35 ml o más tiene un alto nivel de predicción de atipia o malignidad endometrial en las mujeres con sangrado posmenopáusico, concluyeron investigadores.

El grosor endometrial, medido por ecografía transvaginal, se considera un indicador de riesgo de carcinoma endometrial, y se ha sugerido que el volumen endometrial podría ser mejor factor de predicción. Para investigar, especialistas de centros de El Cairo, Egipto, y Almadinah Almonwarah, Arabia Saudita, llevaron a cabo un estudio para determinar el punto límite del volumen endometrial que podía considerarse como factor de predicción de malignidad en las mujeres con sangrado posmenopáusico, y para comparar los valores de predicción de volumen y grosor endometrial.

El grupo de estudio consistió de 170 mujeres con sangrado posmenopáusico que se presentaron en una clínica de atención ambulatoria entre enero de 2005 y agosto de 2006 con una

media etaria de 55 años. Un total de 100 mujeres posmenopáusicas sanas fueron seleccionadas para formar un grupo de control.

Ninguna de las mujeres en el estudio estaba tomando terapia hormonal.

Todas fueron sometidas a prueba histopatológica y ecografía para determinar el grosor y el volumen endometrial. El grosor endometrial se midió en la vista sagital del útero, incluyendo las paredes anterior y posterior del endometrio.

Los volúmenes endometriales fueron calculados en el plano coronal, con etapas de rotaciones de 30 grados y un grosor de la capa de 1 mm.

En el grupo de estudio de las 170 mujeres, la histopatología reveló que había 27 casos de cáncer endometrial, 53 casos de atipia, y 90 casos de entidad benigna (incluyendo 20 casos de endometritis atrófica).

Los investigadores hallaron que, en este grupo de estudio, las pacientes con atipia o cáncer

tenían un grosor y volumen endometrial mucho mayor que las que no tenían enfermedad o con una entidad benigna. El grosor endometrial promedio fue 9.61 mm (rango 5-20 mm) en las pacientes con atipia/cáncer, en comparación con 4.87 mm (rango 2-8 mm) en las pacientes sin enfermedad/con entidad benigna. El volumen endometrial promedio fue 3 ml (rango 1.8-5.4 ml) en las pacientes con atipia/cáncer, en comparación con 1.52 ml (rango 0.6-2.2 ml) en las pacientes sin enfermedad/con entidad benigna.

En el grupo control, el grosor endometrial promedio fue 2.70 mm, y la media de volumen endometrial fue 1.15 ml.

En la revista *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, los investigadores informan que el volumen endometrial tuvo una

mayor sensibilidad que el grosor endometrial para predecir atipia o malignidad. En general, la sensibilidad usando el grosor endometrial fue del 79 por ciento, en comparación con un 91 por ciento cuando se utilizó el volumen endometrial.

Los investigadores hallaron que el valor límite de 1.35 ml para el volumen endometrial predecía atipia o malignidad con 100 por ciento de sensibilidad (es decir, identificó correctamente el 100 por ciento de las mujeres con atipia o malignidad) y un 71 por ciento de especificidad (es decir, identificó correctamente el 71 por ciento de las mujeres sin atipia o malignidad). Los investigadores dicen que ahora se necesitan más trabajos en un estudio y poblaciones de control mayores para verificar los hallazgos.

## PERLAS

### La testosterona regula la expresión endometrial posmenopáusica

*Comparan los efectos del tratamiento combinado de estradiol y testosterona con el de estradiol solo en la expresión endometrial posmenopáusica.*

**Fuente:** *Menopause* 2007; 15: 1-7

MedWire News: la testosterona es partícipe de la regulación de la expresión de los receptores de hormonas sexuales en el endometrio posmenopáusico, informan investigadores suecos.

El equipo halló que agregar testosterona al estradiol en las mujeres posmenopáusicas regulaba la expresión de los receptores de estrógeno (RE) alfa y beta, las isoformas del receptor de progesterona (RP) A y B, y del receptor de andrógenos (RA) en el endometrio.

Poco se sabe actualmente sobre los efectos del tratamiento con testosterona en la expresión de los receptores endometriales, explican los investigadores.

Para evaluar los efectos de la testosterona en este tejido, compararon la expresión endometrial antes y después de 3 meses de tratamiento hormonal entre 63 mujeres posmenopáusicas. De estas mujeres, 21 fueron designadas al azar para recibir 40 mg de testosterona cada 2 días, 22 para recibir

2 mg de estradiol diariamente, y 20 para recibir testosterona y estradiol.

En la base, se localizó expresión de RE-alfa, RP-A y RP-B en las glándulas endometriales. Pero después del tratamiento, la expresión de RE-alfa y de RP-B aumentó en las glándulas endometriales, particularmente en las mujeres que fueron tratadas con estradiol solo, indican los resultados del estudio.

Contrariamente, la expresión del RE-beta fue más elevada en las glándulas de las mujeres que recibieron el tratamiento combinado que en las mujeres tratadas con estradiol solo. Asimismo, el RA estromal se hallaba significativamente elevado en las mujeres después de la terapia dual pero no en las que recibieron estradiol solo, comentan los investigadores.

Hong Zang (Karolina Institutet, en Estocolmo) y colaboradores dicen: “La testosterona podría por ende influir en la proliferación y diferenciación endometrial”.

## La hormona paratiroidea influye en la pérdida ósea menopáusica

*Evalúan los efectos de la secreción de paratohormona en la pérdida de densidad mineral ósea durante la menopausia.*

*Fuente: Maturitas 2007; Advance online publication*

MedWire News: las mujeres menopáusicas con osteoporosis secretan menos paratohormona (PTH u hormona paratiroidea) en respuesta a los niveles bajos de calcio que las mujeres con masa ósea normal, sugieren investigadores brasileños.

“Estos datos podrían indicar que PTH posiblemente tenga un efecto fisiológico en la modulación de la tasa de pérdida de masa ósea durante el período posmenopáusico”, explica el equipo.

F. Pereira (de la Universidad de San Pablo, Brasil) y colaboradores evaluaron los niveles de PTH en muestras de sangre recogidas de siete mujeres menopáusicas de 54 a 75 años de edad y siete mujeres de 25 a 35 años.

Las muestras de sangre fueron recolectadas a intervalos de diez minutos durante la media hora previa y dos horas durante la infusión de ácido etilendiamintetraacético para inducir hipocalcemia. Los niveles de DMO en columna

lumbar y cuello femoral de las mujeres también fueron evaluados.

Las mujeres menopáusicas tuvieron menor DMO en columna y cuello femoral que las mujeres más jóvenes, con diferencias de 0.20 g/cm<sup>2</sup> y 0.17 g/cm<sup>2</sup>, respectivamente. Se diagnosticó osteoporosis en cuatro de las mujeres menopáusicas.

Luego de la inducción de hipocalcemia, los niveles de PTH aumentaron tanto en las mujeres menopáusicas como en las más jóvenes, sin diferencia significativa entre los dos grupos. Sin embargo, entre las mujeres menopáusicas, las que tenían osteoporosis experimentaron un aumento mucho mayor en los niveles de PTH después de la hipocalcemia que las que tenían DMO normal.

“Se necesitarán más estudios... para establecer la importancia real de la producción de PTH en la conservación de la masa ósea”.

## El alcohol y el tabaco influyen en los niveles de estrona posmenopáusicos

*Determinan los efectos del alcohol y el hábito de fumar en los niveles séricos de estrona entre mujeres posmenopáusicas designadas para recibir terapia hormonal.*

*Fuente: Menopause 2008; 15: 1-4*

MedWire News: las mujeres posmenopáusicas que consumen cantidades excesivas de alcohol tienen niveles más altos de estrona que las que beben menos, mientras que las fumadoras al presente tienen concentraciones de estrona reducidas en comparación con las que nunca fumaron, indica una investigación de Estados Unidos.

“El alcohol y los cigarrillos alteran el metabolismo hepático y el clearance de las sustancias procesadas por el hígado, un posible mecanismo por el que éstos podrían aumentar o disminuir los niveles séricos de estrona logrados con la terapia hormonal”, subrayan Mei-Hua Huang (University of California, Los Ángeles, EE.UU.) y colaboradores.

Los investigadores evaluaron los niveles de estrona en 676 mujeres posmenopáusicas que fueron designadas al azar para recibir dosis fijas de estrógenos equinos conjugados con o sin una progestina.

Las 216 mujeres que consumieron más de 5.5 g de alcohol por día tuvieron aumentos 12.3 y 11.9 por ciento más altos en los niveles de estrona, respectivamente, que las 235 no bebedoras y 225 mujeres que bebían hasta 5.5 g/día.

Contrariamente, los niveles de estrona disminuyeron en un 40.5 por ciento entre las 88 fumadoras actuales en comparación con las 348 que nunca fumaron. Las concentraciones de

estrona disminuyeron en sólo un 1.4 por ciento entre las 240 ex fumadoras, indican los hallazgos del estudio.

El impacto del alcohol y el hábito de fumar en los niveles séricos de estrona no se vio afectado por el tipo de tratamiento hormonal en las mujeres que lo estaban recibiendo, comentan los investigadores.

“Los niveles de estrógeno logrados con el uso de terapia hormonal podrían relacionarse o con su toxicidad o con su eficacia”. Por lo tanto, sería clínicamente relevante comprender los factores que influyen en estos niveles”, concluyen Mei-Hua y colaboradores.

## PERLAS

### Lo mejor de ORGYN Revista en Línea 2007

*Issue 26: 8 ene 2008*

**Fuente: ORGYN.com**

#### Fertilidad

- La aspirina en la FIV: el debate continúa (edición del 16 de octubre): “Nuestros resultados sugieren que cualquier alteración recomendada de la práctica actual podría ser prematura”.
- Resultados de FIV en mujeres de 45 años o más (6 de febrero): el éxito de la FIV “está limitado al grupo de mujeres de 45 años con reserva ovárica normal y una respuesta de al menos cinco ovocitos durante la hiperestimulación ovárica”.
- ¿Cabezas o colas para ICSI? (24 de julio): “Inyectar espermatozoides de cola en el ovocito no es menos efectivo en términos de fertilización y tasas de implantación que el método tradicional de inyectar espermatozoides de cabeza”.

#### Menopausia

- La depresión durante la transición menopáusica (20 de febrero): Los hallazgos de un

estudio muestran que las mujeres con trastorno bipolar experimentaron un significativo aumento en la frecuencia de episodios depresivos durante la transición menopáusica.

- Los pólipos endometriales y la menopausia (21 de agosto): “Los resultados de este estudio sugieren que los pólipos deberían extraerse en todas las mujeres mayores y si se presenta sangrado posmenopáusico. En las mujeres sin factores de riesgo, tal vez sería posible evitar la extracción rutinaria de modo tal de minimizar los riesgos quirúrgicos y los costos”.
- Cambios corporales relacionados con la menopausia (12 de junio): “[...] Las asociaciones de estrógeno más progestinas disponibles en el mercado no ejercen efectos importantes en el control del peso en las mujeres posmenopáusicas”.

#### Anticoncepción

- Asesoramiento sobre anticoncepción y embarazo en clínicas de diabetes (1 de mayo):

Investigadores destacan una “sustancial escasez de discusiones sobre anticoncepción para evitar los embarazos no planificados”.

- Tendencias en el uso de anticonceptivos (13 de noviembre): “Debido a la relativa falta de poder de decisión de las mujeres en los países en desarrollo, tiene sentido proporcionar métodos que sean controlados por las mujeres y que puedan ser utilizados encubiertamente”.
- Las razones de las relaciones sexuales sin protección (17 de abril): el 43 por ciento de las mujeres creyó que no podían quedar embarazadas al momento de la relación sexual y/o que ellas o sus parejas eran estériles. “Dado que todas estas mujeres en realidad quedaron embarazadas, la creencia fue obviamente errónea”.

### Oncología ginecológica

- Informe consensuado sobre cáncer ovárico (10 de julio): “Las mujeres que tienen estos síntomas casi a diario por más de unas pocas semanas deberían ver a su médico, preferentemente a un ginecólogo”.
- Revisión del tratamiento de cáncer de cuello uterino (27 de noviembre): “Las evidencias ahora muestran que la tomografía computada, las imágenes por resonancia magnética, la tomografía por emisión de positrones, y la estadificación quirúrgica son mejores que la estadificación clínica para identificar la verdadera extensión de la enfermedad”.
- El cáncer endometrial en el centro de la atención (16 de octubre): el pronóstico general del cáncer endometrial es “generalmente bueno en comparación con el de otros tumores ginecológicos”, pero esto refleja el hecho de que la mayoría de las mujeres se presentan precozmente, con la enfermedad limitada al útero.

### Obstetricia

- A favor y en contra del alcohol en el embarazo (27 de noviembre): “Ya no es nuestra función, en virtud de la falta reconocida de evidencias en esta área, hacer un juicio de valor (porque eso es lo que es –no un juicio médico) en nombre de nuestras pacientes, mucho menos de una mujer embarazada y sana”.
- Aumento de peso entre embarazos y riesgos de cesárea (13 de noviembre): “Tener sobrepeso y ser obesa en ambos embarazos, y los aumentos del índice de masa corporal desde un peso debajo de lo normal a sobrepeso u obesidad entre los dos primeros embarazos, podrían dar lugar a un metabolismo anormal tanto materno como fetal [y dar lugar a su vez a tasas más altas de complicaciones, y tasas más altas de parto por cesárea]”.
- Espaciamiento entre partos y salud materna (1 de mayo): investigadores informan los hallazgos de una revisión que examina los efectos de los intervalos cortos y los prolongados en la preeclampsia, muerte materna, anemia, distocia en el trabajo de parto, y en la ruptura uterina en las mujeres que intentan un parto vaginal después de un parto anterior por cesárea.

Los artículos publicados en 2007 también abordan nuevas pautas e informes consensuados sobre anticoncepción, sangrado menstrual abundante, partos normales, y enfermedad tromboembólica en el embarazo.

Además, se publicaron anticipos de los nuevos hallazgos de investigaciones presentadas en las reuniones científicas anuales de organizaciones profesionales en los campos de fertilidad, oncología ginecológica y medicina reproductiva.

## La mala salud ósea y las lesiones predicen el riesgo de fractura a largo plazo

*Examinan el riesgo de fractura a largo plazo entre mujeres de mayor edad con baja densidad mineral ósea y fracturas vertebrales frecuentes.*

**Fuente:** *Journal of the American Medical Association 2007; 23: 2761-2767*

MedWire News: la baja densidad mineral ósea (DMO) y las fracturas vertebrales frecuentes pueden predecir la posibilidad de que una mujer de más edad sufra lesión de columna a lo largo de 15 años, muestra una investigación.

Estos hallazgos confirman los recientemente informados por MedWire News, que sugerían que la mala salud ósea afectaba el riesgo de fractura por trauma tanto pequeño como grande.

Jane Cauley (de la Universidad de Pittsburg, en Pensilvania, EE.UU.) y colaboradores evaluaron la incidencia de fracturas vertebrales entre 2.680 mujeres, con una edad promedio de 68.8 años, en la base y a los 14.9 años de seguimiento. De estas mujeres, 487 habían sufrido fracturas vertebrales previas mientras que las 2.193 restantes no tuvieron lesiones.

Por cada reducción de 1 en la desviación estándar de la DMO de cadera total, hubo un

aumento de 1,78 en el riesgo de fracturas vertebrales incidentales a largo plazo.

El riesgo absoluto de subsiguientes fracturas vertebrales fue del 56 por ciento entre las mujeres con un puntaje T de DMO de cadera total de -2,5 o menos y una fractura vertebral actual, en comparación con sólo el nueve por ciento de las mujeres con DMO normal y ninguna fractura vertebral frecuente.

Sufrir una fractura vertebral en la base aumentó cuatro veces el riesgo de una nueva fractura incidental durante el seguimiento, y este riesgo fue significativamente mayor entre las mujeres que sufrieron como mínimo dos fracturas.

Los investigadores concluyen: “La baja DMO y las fracturas vertebrales frecuentes se relacionan independientemente con nuevas fracturas vertebrales a lo largo de 15 años de seguimiento”.

## Ácido úrico: “posible sustituto de resistencia a la insulina en mujeres mayores”

*Exploran las relaciones específicas del sexo entre la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y la hiperuricemia.*

*Fuente: Maturitas 2007; Advance online publication*

MedWire News: los niveles séricos de ácido úrico se asocian positivamente con la resistencia a la insulina en las mujeres mayores pero no con los hombres mayores, muestran los hallazgos de un estudio.

Shinn-Jang Hwang (Taipei Veterans General Hospital, Taiwán) y colaboradores proponen que el ácido úrico podría ser considerado un sustituto de la resistencia a la insulina y que la hiperuricemia podría ser una respuesta compensatoria al riesgo cardiovascular.

Los investigadores examinaron las asociaciones entre el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina y la hiperuricemia en 852 hombres y mujeres taiwaneses mayores de 40 años.

En total, el 31.2 por ciento de los participantes tenía hiperuricemia, 36 por ciento tenía síndrome metabólico y 47.5 por ciento tenía resistencia a la insulina.

Después de tener en cuenta la edad y el índice de masa corporal, las mujeres fueron mucho más proclives que los hombres a tener resistencia a la insulina pero con menos posibilidades de tener hiperuricemia.

Asimismo, el síndrome metabólico y la hiperuricemia fueron ambos factores de riesgo independientes de resistencia a la insulina en las mujeres, mientras que sólo el síndrome metabólico se asoció significativamente con la resistencia a la insulina en los hombres.

Además, el análisis multivariado mostró que el ácido úrico en suero se asociaba positivamente con el nivel de resistencia a la insulina en las mujeres pero no en los hombres.

Hwang y cols. recomiendan evaluar la presencia de resistencia a la insulina en las mujeres mayores con hiperuricemia.

## CONGRESOS DE ENDOCRINOLOGÍA

ADVANCES IN DIABETES 2008  
October 02, 2008 - October 04, 2008  
Boston, MA, United States

79TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION  
October 02, 2008 - October 05, 2008  
Chicago, IL, United States

EMERGING THERAPIES FOR METABOLIC DISEASE: DYSLIPIDEMIA,  
DIABETES, THYROID DISEASE, AND OSTEOPOROSIS  
October 04, 2008 - October 05, 2008  
Incline Village, NV, United States

THE 8TH CONFERENCE FOR CLINICAL ENDOCRINOLOGY,  
DIABETES AND INFERTILITY  
October 09, 2008 - October 10, 2008  
Cairo, Egypt

THE 7TH ASIA PACIFIC CONFERENCE ON ANTI-AGING MEDICINE  
AND REGENERATIVE BIOTECHNOLOGY  
October 10, 2008 - October 12, 2008  
Nusa Dua, Bali, Indonesia

2008 CARDIOMETABOLIC HEALTH CONGRESS  
October 15, 2008 - October 18, 2008  
Boston, MA, United States

GYNAECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY  
October 17, 2008 - October 18, 2008  
POPRAD, Slovakia

PRIMARY CARE ISSUES IN ENDOCRINE, RENAL AND METABOLIC DISEASES  
October 17, 2008 - October 19, 2008  
Young Harris, GA, United States

ENDOCRINOLOGY AND DIABETES UPDATE  
October 18, 2008  
Plymouth, MI, United States



7TH CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT (CPD) SYMPOSIUM SERIES:

'DIABETES ASIA 2008' CONFERENCE

October 23, 2008 - October 26, 2008

Kuala Lumpur, Malaysia

5TH BIENNIAL SCIENTIFIC MEETING

OF THE ASIA PACIFIC PEDIATRIC ENDOCRINE SOCIETY 2008

October 29, 2008 - November 01, 2008

Seoul, Korea, Republic of

2ND WORLD CONGRESS ON CONTROVERSIES IN DIABETES, OBESITY  
AND HYPERTENSION (CODHY)

October 30, 2008 - November 02, 2008

Barcelona, Spain

1ER CONGRESO VENEZOLANO DE CIRUGÍA BARIÁTRICA Y METABÓLICA

November 05, 2008 - November 08, 2008

Caracas, Venezuela

SURGERY OF THE THYROID AND PARATHYROID GLANDS

November 07, 2008 - November 09, 2008

Boston, MA, United States

DUBAI CONGRESS ON ANTI-AGING & AESTHETIC MEDICINE

November 07, 2008 - November 09, 2008

Dubai, United Arab Emirates

ADVANCES IN ENDOCRINOLOGY FOR THE PRACTICING PHYSICIAN

November 15, 2008

Atlanta, GA, United States

FRONTIERS IN DIABETES RESEARCH:

ADIPOCYTE BIOLOGY IN OBESITY AND DIABETES

November 15, 2008

New York, NY, United States

9TH ANNUAL DIABETES SYMPOSIUM

December 06, 2008

Hershey, PA, United States

35TH ANNUAL DIABETES SYMPOSIUM  
March 06, 2009 - March 06, 2009  
Sacramento, CA, United States

SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY BES 2009  
March 16, 2009 - March 19, 2009  
Harrogate, England, United Kingdom

12TH MAYO CLINIC ENDOCRINE COURSE  
March 16, 2009 - March 20, 2009  
Kohala Coast, HI, United States

5TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON DIABETES  
AND PREGNANCY - DIP 2009  
March 26, 2009 - March 28, 2009  
Sorrento, Italy

3RD SKELETAL ENDOCRINOLOGY MEETING  
March 27, 2009  
Brescia, Ital

DIABETES UPDATE 2009  
April 03, 2009  
Toronto, ON, Canada

CLINICAL ENDOCRINOLOGY 2009  
April 04, 2009 - April 08, 2009  
Boston, MA, United States

11TH EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY  
April 25, 2009 - April 29, 2009  
Istanbul, Turkey  
Island-Mali Losinj, Croati

6TH METABOLIC SYNDROME, TYPE II DIABETES  
AND ATHEROSCLEROSIS (MSDA)  
May 20, 2009 - May 24, 2009  
Berlin, Germany

ENDOCRINOLOGY UPDATE CRUISE  
June 06, 2009 - June 14, 2009  
Rome, Italy

14TH ASIA-OCEANIA CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY  
December 02, 2010 - December 05, 2010  
Kuala Lumpur, Malaysia

## CONGRESOS DE GERIATRÍA Y MENOPAUSIA

INTENSIVE BOARD REVIEW COURSE IN HOSPICE AND PALLIATIVE MEDICINE

September 30, 2008 - October 03, 2008

Houston, TX, United States

PAIN AND SYMPTOM MANAGEMENT IN PATIENTS WITH ADVANCE DISEASE:

CLINICAL REVIEW FOR HOSPICE AND PALLIATIVE CARE NURSES

October 01, 2008 - October 02, 2008

Houston, TX, United States

EMERGING THERAPIES FOR METABOLIC DISEASE: DYSLIPIDEMIA, DIABETES,

THYROID DISEASE, AND OSTEOPOROSIS

October 04, 2008 - October 05, 2008

Incline Village, NV, United States

9TH ANNUAL OREGON GERIATRIC SOCIETY CONFERENCE

October 10, 2008 - October 12, 2008

Portland, OR, United States

THE 7TH ASIA PACIFIC CONFERENCE ON ANTI-AGING MEDICINE

AND REGENERATIVE BIOTECHNOLOGY

October 10, 2008 - October 12, 2008

Nusa Dua, Bali, Indonesia

SLEEP DISORDERS CME

October 24, 2008

London, England, United Kingdom

CHRONIC DISEASE AND AGING: FROM RESEARCH TO POLICY TO PRACTICE

November 06, 2008

Montreal, Quebec, Canada

DUBAI CONGRESS ON ANTI-AGING & AESTHETIC MEDICINE

November 07, 2008 - November 09, 2008

Dubai, United Arab Emirates

ASIA PACIFIC GERIATRIC CONFERENCE (APGC) 2008

November 13, 2008 - November 16, 2008

Bali, Indonesia

6TH EUROPEAN CONGRESS OF BIOGERONTOLOGY  
November 30, 2008 - December 03, 2008  
Noordwijkerhout, Netherlands

THE THIRD JAPAN-ASEAN MEN'S HEALTH & AGING CONFERENCE  
December 01, 2008 - December 03, 2008  
Singapore, Singapore

SEVENTH INTERNATIONAL CONFERENCE OF MEDICAL:  
COMTEMPORARY RESEARCHES  
ON HEALTH PROBLEMS SCIENCES  
December 23, 2008 - December 25, 2008  
Cairo, Egypt

DVD - AGING POPULATION: CHALLENGES IN THE PRIMARY CARE SETTING  
January 01, 2009 - January 31, 2009  
Sarasota, FL, United States

GERIATRICS: A PRIMARY CARE APPROACH TO THE AGING POPULATION  
February 02, 2009 - February 06, 2009  
Sarasota, FL, United States

CONGRESO COLOMBIANO DE MENOPAUSIA  
Marzo 21-24 2009  
Cali, Colombia  
[www.asomenopausia.com](http://www.asomenopausia.com)  
Tels: 57-1-2457093 Telefax: 57-1-2459646

2009 ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY (AGS)  
April 29, 2009 - May 03, 2009  
Chicago, IL, United States

8TH EUROPEAN CONGRESS ON MENOPAUSE (EMAS)  
May 16, 2009 - May 20, 2009  
London, England, United Kingdom

4TH ROMANIAN INTERNATIONAL CONGRESS ON ANTI-AGING MEDICINE,  
2ND INTERNATIONAL CONGRESS ON LASERS IN MEDICINE AND SURGERY  
May 22, 2009 - May 24, 2009  
Bucharest, Romania

CONGRESO INTERNACIONAL DE CONTROVERSIAS EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA  
August 27, 2009 - August 28, 2009  
Buenos Aires, Argentina

AGING AND PHYSICAL ACTIVITY - 12TH EGREPA CONGRESS  
September 10, 2009 - September 12, 2009  
Maglingen, Switzerland

2010 ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY (AGS)  
May 11, 2010 - May 15, 2010  
Landover, MD, United States

**INDICACIONES A LOS AUTORES**

**CUPON**

## AVISO TOTELLA

### AGRADECIMIENTOS

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

#### Nuestros Anunciadores en este número:

• **BAYER S.A.**  
*ANGELIQ*

• **EUROETIKA LTDA.**  
*FITOFLAVONA*

• **GRUPO FARMA DE COLOMBIA S.A.**  
*CALCIBON*

• **LABORATORIOS BIOPAS**  
*ANDROGEL - ARCALION - BIOFIL*  
*ESTROGEL - PROGESTOGEL*  
*PROTOS- UTROGESTAN*

• **LABORATORIOS WYETH INC.**  
*TOTELLE*

• **PRODUCTOS ROCHE S.A.**  
*BONVIVA*