



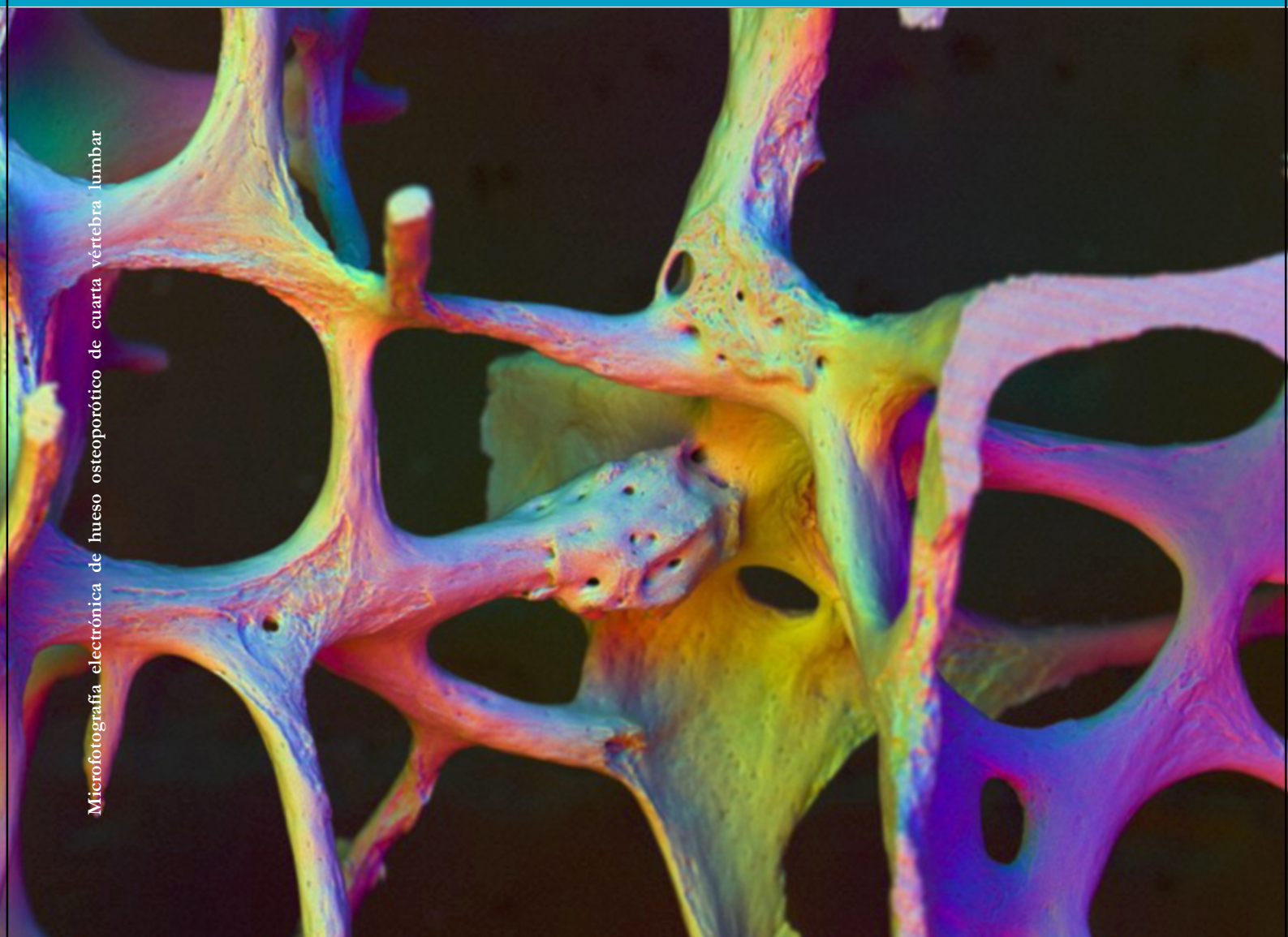
ISSN 0122-3429

VOLUMEN 14 No. 4

OCTUBRE - DICIEMBRE 2008

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Microfotografía electrónica de hueso osteoporótico de cuarta vértebra lumbar



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

AÑO

2008 VOLUMEN Volumen 14 NO. 4

ARCHIVO

Portada
1-Inicio
2-Tabla de contenido

3-Editorial

4-Hiperplasia adrenal

5-NAMS

6-Tibolona
7-Menopausia al dia
8-Perlas
9-Indices
10-Cartas al editor
11-Congresos

TITULO

Portada
Inicio
Tabla de contenido
Editorial - La Medicina, la Política y la Salud
Hiperplasia adrenal congénita no clásica (HAC-NC) en la vida reproductiva de la mujer
Uso de estrógenos y progestágenos en menopausia
Los Efectos de la tibolona en mujeres posmenopáusicas mayores
Menopausia al dia
Perlas
Indices
Cartas al editor
Congresos

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

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

Volumen 14 - No. 4 - 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

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

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

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

JUNTA DIRECTIVA
Asociación Colombiana de Menopausia (2007-2009)

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

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
Ima Moreno Hernández, Lic. - Secretaria
Luisa Salamanca Garzón, MD - Tesorera

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

Capítulo Eje Cafetero

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

Zona Sur 1

Capítulo Valle del Cauca

William Cárdenas Niño, MD - Presidente
Enrique Herrera Castañeda, MD - Vicepresidente
Clara H. Torres Contreras, MD - Secretaria
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 S.A. Tel.: 5627250 - Fax: (571) 2685308
E-mail: ediguada@yahoo.es – Bogotá, D.C., Colombia

CONTENIDO

EDITORIAL

La Medicina, la Política y la Salud

Gustavo Gómez Tabares

288

ENDOCRINOLOGÍA

Hiperplasia adrenal congénita no clásica (HAC-NC) en la vida reproductiva de la mujer

Fabio Sánchez Escobar, Carlos E. Morán Villota

290

ACTUALIDAD INMEDIATA

Uso de estrógenos y progestágenos en menopausia

Comunicado de la Posición de la North American Society NAMS Julio 2008

302

Los Efectos de la tibolona en mujeres posmenopáusicas mayores

Steven R. Cummings, Bruce Ettinger, Pierre D. Delmas, Peter Kenemans, Victoria Stathopoulos, Pierre Verweij, Mirjam Mol-Arts, Lenus Kloosterboer, Lori Mosca, M.P.H., Claus Christiansen, John Bilezikian, Eduardo Mario Kerzberg, Susan Johnson, Jose Zanchetta, Diederich E. Grobbee, Wilfried Seifert, Richard Eastell

332

MENOPAUSIA AL DÍA

El anticuerpo monoclonal denosumab aumenta la densidad mineral ósea

Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al.

346

¿La testosterona mejora la satisfacción sexual en mujeres premenopáusicas?

Davis S, Papalia M, Norman RJ, et al.

348

La ooforectomía a edad temprana está asociada con riesgo aumentado de síndrome metabólico y riesgo de score de Framingham

Dorum A, Tonstad S, Liavaag AH, Michelsen TM, Hildrum B, Dahl AA.

349

Uso de alendronato y riesgo de fibrilación atrial

Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM.

351

El ácido fólico y las vitaminas B no disminuyen los eventos cardiovasculares en las mujeres

Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al.

353

Los lípidos predicen enfermedad cardíaca coronaria en mujeres que usan terapia hormonal

Bray PF, Larson JC, Lacroix AZ, et al.

355

El estudio Nurses'Health reporta reducción de mortalidad con la suspensión del cigarrillo

Kenfield SA, Stampfer MJ, Rosner BA, Colditz GA.

356

La anovulación, los ciclos altamente variables y los ciclos anovulatorios no predicen los fogajes

Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT, Santoro N, Crawford S., Kenfield SA, Stampfer MJ, Rosner BA, Colditz GA.

358

Artículos seleccionados por el editor de <i>Menopause</i> en los números de julio-agosto de 2008	359
Dosis menos frecuentes de hormona paratiroidea aumentan la densidad ósea Black DM, Bouxsein ML, Palermo L, et al.	360
No se encuentra clara diferencia en el riesgo de fractura para varios bisfosfonatos Cadarette SM, Katz JN, Brookhart MA, Sturmer T, Stedman MR, Solomon DH.	362
Bajos niveles de vitamina D están asociados con un aumento en la mortalidad cardiovascular Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al.	364

PERLAS

La suplementación adyuvante de vitamina K no confiere beneficios para la salud ósea	366
Polimorfismo RIZ1 no asociado con riesgo de fractura en ancianos	366
Desequilibrio oxidativo-antioxidante implicado en la osteoporosis	367
La actividad física reduce el estrés de la menopausia	368
Ingesta de vitamina B no asociada con DMO posmenopáusica	368
El tratamiento médico de la menopausia muestra diferencias específicas por país	369
Polimorfismo en gen FSHR y DAZL no asociados con edad a la menopausia	370
Calidad de vida después de histerectomía	370
Las mujeres infértiles tienen actitud positiva hacia la transición menopáusica	371
Deficiencia de folato aumenta disminución de DMO posmenopáusica	372
Depresión asociada con obesidad menopáusica	372
Atrofia vulvovaginal asociada con disfunción sexual posmenopáusica	373
Compuestos de estrógenos relacionados con progresión posmenopáusica de CIMT	374
Cuestionan la relación de la vitamina D y la DMO en las mujeres posmenopáusicas	374
El estradiol de dosis ultra-baja mejora parcialmente la función sexual posmenopáusica	375
Melatonina eleva HDL en mujeres peri- y posmenopáusicas	376
Comprendiendo la decisión femenina de tomar CAM en la menopausia	376
Caminar lentamente aumenta el riesgo de ictus posmenopáusico	377
La PTH influye en la pérdida de masa ósea posmenopáusica	378
Requieren mayor comprensión de la menopausia en áreas rurales	378

El peso a los 12 años influye en el riesgo de cáncer de mama posmenopáusico	379
Descensos de presión arterial durante sofocos no asociados con cambios cutáneos	380
<hr/>	
ÍNDICE DE ARTÍCULOS	381
<hr/>	
ÍNDICE DE AUTORES	388
<hr/>	
ÍNDICE DE PALABRAS CLAVE	389
<hr/>	
CARTAS AL EDITOR	390
<hr/>	
CONGRESOS	391
<hr/>	
INDICACIÓN A LOS AUTORES	396
<hr/>	
HOJA DE SUSCRIPCIÓN	397
<hr/>	

Foto de portada:

Microfotografía electrónica de hueso osteoporótico de cuarta vértebra lumbar en mujer de 89 años con osteoporosis.

Autor: Profesor Alan Boyde

Colección: Wellcome Images.

La Medicina, la Política y la Salud

La medicina, directamente relacionada con la salud, está presente en todos los actos del hombre. Esto se pone de más manifiesto a medida que aumenta el conocimiento y la tecnología.

Los gobernantes en todas las etapas conocidas de la humanidad han tenido brujos, chamanes y médicos de cabecera, con la seguridad de que su salud sea preservada y a veces mejorada para bien de ellos mismos y de sus gobernados. Esta es una de las situaciones donde la salud es vital para la humanidad. Qué peligroso ha sido para el mundo cuando un gobernante –ha habido muchos– no es sano, pues esto repercute en sus metas, conceptos, capacidad de convivencia, obsesiones y frustraciones, sin hablar de la capacidad física para lograr sus objetivos de gobernante.

La elección de un gobernante se decide por temas como su historia, su trayectoria política, sus actuaciones anteriores, sus realizaciones, sus promesas, su carisma, su habilidad de convencimiento, su maquinaria política, su solvencia económica, y últimamente se está hablando de su salud. Pero este último aspecto es parcial puesto que se puede saber si tiene una enfermedad activa, sus antecedentes patológicos y quirúrgicos, su historia familiar –muy importante–, pero ¿qué del futuro próximo?

La elección de Barack Obama en los EE. UU. ha dado mucho para hablar y ha mostrado mucho de lo que puede cambiar. Comenzando por el cambio de mentalidad del pueblo basado, talvez, principalmente, en el cambio generacional y la urgencia de no tener más de lo mismo. Y Obama anda al día en la tecnología: usa su inseparable blackberry, utiliza el internet como arma política y de contacto con sus seguidores, es un usuario de youtube y facebook, usa el ipod y, en fin, toda la tecnología.

Como todos los presidentes, debe mostrar su declaración de renta y sus posibles conflictos de interés. También mostró parcialmente su historia clínica médica. Pero, aun más, debería mostrar su genoma.

Y aquí ha comenzado el debate. La ciencia está en capacidad de decir ahora, por la carga genética, cuáles son los genes normales, los genes mutantes, los portadores de enfermedades físicas o mentales; es decir, el perfil de salud del individuo y casi decir de qué nos vamos a morir. Y eso se ha considerado como una violación de la privacidad del individuo y además podría ser aprovechado por los adversarios políticos para desalojarlo del cargo tan bien trabajado y arduamente ganado, si le logran demostrar la existencia de *genes inconvenientes* en su genoma.

La historia familiar fue usada por McCain en la campaña, destacando la energía y capacidad intelectual de su madre de 95 años de edad para contrarrestar los ataques de los adversarios por su edad. Sin embargo no dijo mucho de la muerte de su padre y su abuelo por infarto del miocardio a los 70 y 61 años respectivamente. Obama tampoco, a pesar de que puso en internet parte de su historia médica, permaneció callado ante la muerte de su abuelo por cáncer de próstata, que lo hace –a Obama– tener más riesgo que el promedio de sufrirlo.

En las próximas campañas políticas se podría publicar partes del genoma de los candidatos para destacar factores favorables relacionados con la etnia o para descartar la posibilidad de cáncer futuro aun con antecedentes familiares, dicen Green y Annas en su artículo *The genetic privacy of presidential candidates*¹. Actualmente se consigue el genoma por 5 000 US pero muy pronto valdrá 1000 dólares. En un microensayo comercial se puede determinar cientos de miles de polimorfismos simples de nucleótidos, algunas de cuyas variantes, se sabe, están asociadas con enfermedades clínicas y se han descubierto y se han reportado un gran número de marcadores nuevos. Pero ojo, todavía hay evidencia controvertida en muchos de ellos.

Algunos genes se han relacionado con una asociación casi inequívoca con ciertas enfermedades. Por ejemplo para enfermedad cardiaca coronaria está asociado con un locus en la región 21 del brazo corto del cromosoma 9 (9p21). El cáncer de próstata con la región 21 del brazo corto del cromosoma 8 (8p21). Sin embargo, todavía no se ha definido si son regiones que encodan la producción de proteínas relacionadas con la enfermedad o son secuencias reguladoras que intervienen en la expresión de los genes, lo que sería equívoco para determinar el riesgo en una persona determinada.

Tomar una muestra para determinar la secuencia de nucleótidos de ADN es muy fácil. Se puede tomar una muestra de la saliva (cigarrillo, una taza de café), de un pelo, de un pedazo de uña. Si llega la paranoia a un hombre o mujer importante, tendría que evitar dejar el más mínimo rastro de sus desechos vitales. Porque podrían ser utilizados en su contra por sus adversarios políticos, financieros y de cualquier tipo, puesto que podrían exponer públicamente detalles de la información genética, y más en unos que en otros, con resultados no muy favorables para detentar una salud formidable en el presente y en el futuro próximo o lejano.

Por tal razón el presidente Bush firmó la ley de Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA), basado en muchos casos de discriminación genética, como, por ejemplo, negarle trabajo a muchos afroamericanos que portan el gen de la anemia de células falciformes².

¿Qué tal que esa práctica se volviera común y se aplicara en nuestro país? Me imagino los ataques entre Uribe y Cano y Petro y Vargas Lleras. Lo que sí podría ser útil es el futuro descubrimiento del gen de la corrupción que, sin ser muy severos, si se presenta homocigoto y dominante –puesto que el recesivo parece que está en la mayoría de nuestra población política– en un candidato, éste debería ser descalificado automáticamente.

Gustavo Gómez Tabares

Editor Jefe

Referencias

1. Green R, Annas, G J.D., M.P.H. The genetic privacy of presidential candidates *NEJM*. 2008; 359: 2192-2193.
2. Minkel J, Stein L. GINA becomes genuine. *Scientific American* 2008; 299: 19.

Hiperplasia adrenal congénita no clásica (HAC-NC) en la vida reproductiva de la mujer

Recibido para publicación agosto 29 de 2008. Revisado y aceptado noviembre 30 de 2008

FABIO SÁNCHEZ ESCOBAR¹, CARLOS E. MORÁN VILLOTA²

Introducción

La hiperplasia adrenal congénita (HAC) es una alteración de transmisión genética a nivel de la esteroidogénesis suprarrenal, caracterizada por una deficiencia enzimática específica comprometida en la síntesis del cortisol a nivel de la corteza adrenal.

Clasificación

La HAC más frecuente es por deficiencia de la 21-hidroxilasa y sus principales variantes son la HAC-clásica (HAC-C) y la no clásica (HAC-NC).

La forma clásica a la vez tiene dos manifestaciones clínicas: clásica perdedora de sal en el 75% de los casos y la clásica virilizante simple con un 25%¹⁻³.

Las pacientes con la variedad clásica perdedora de sal presentan al nacimiento genitales ambiguos, además de manifestaciones de deshidratación como resultado de la presencia de vómito y diarrea, posteriormente letargo y obnubilación que las puede llevar hasta la muerte. La variedad clásica virilizante simple tiene diferentes manifestaciones de ambigüedad sexual.

La HAC-NC, también llamada latente, tardía, atenuada, adquirida o del adulto, es la enfermedad hereditaria más frecuente y afecta a ambos sexos por igual.

Esta entidad se asocia a pubarquia prematura, pubertad precoz y diversas manifestaciones de maduración ósea y crecimiento acelerado. La HAC-NC puede presentarse tanto en niños como

en niñas, en adolescentes y adultos; en las mujeres, en la edad reproductiva se expresa con infertilidad (también en el sexo masculino), hirsutismo, acné y hemorragia uterina anormal. Se diagnostica más frecuentemente en la mujer, ya que algunos síntomas dependientes del hiperandrogenismo son difíciles de diagnosticar en los varones y por tanto muchas veces pasan como asintomáticos.

Las pacientes con HAC-NC algunas veces tienen clitoromegalia.

Esteroidogénesis adrenal y sus alteraciones

La corteza adrenal está constituida por tres diferentes capas, cada una con capacidad de síntesis de hormonas diferentes; es así como la capa más externa o glomerular sintetiza mineralocorticoides como la aldosterona, la intermedia o fascicular sintetiza glucocorticoides como el cortisol y la más interna o reticular, en contacto con la médula adrenal, produce andrógenos como la DHEAS. Estas hormonas son sintetizadas bajo el control de sistemas enzimáticos independientes. El cortisol está bajo el control de la hormona adreno-corticotrópica (ACTH), cuya liberación pulsátil es regulada por la hormona liberadora de corticotropina (CRH), constituyendo el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Con un sistema de retroalimentación negativa en donde el aumento de cortisol frena la síntesis de ACTH a nivel central y su disminución la estimula.

La deficiencia de la 21-hidroxilasa, que es la deficiencia más frecuente, altera la producción

1 Ginecólogo-Endocrinólogo, Profesor titular, Medellín-Colombia. Universidad de Antioquia.

2 Unidad Médica de Alta Especialidad. Gineco Obstetricia Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.

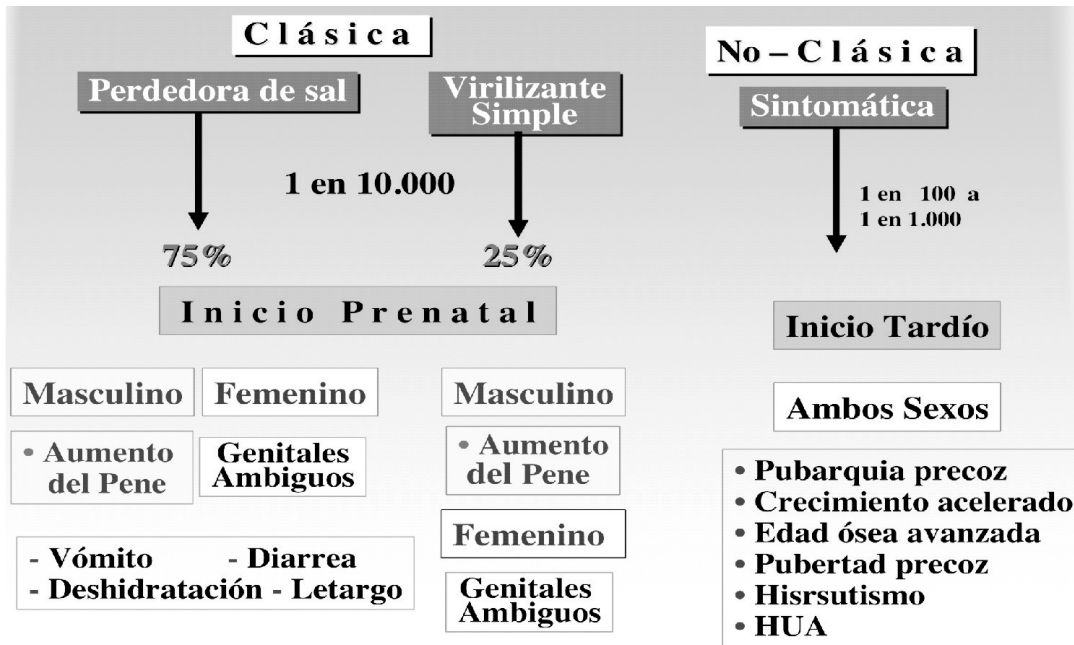
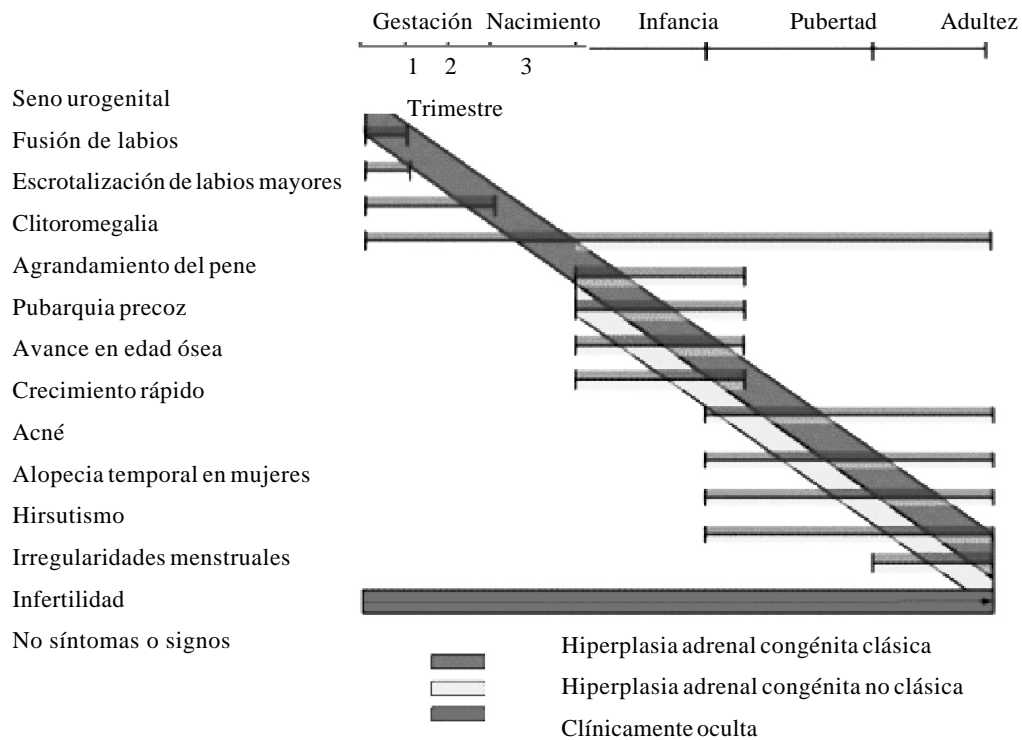


Figura 1. Presentaciones clínicas de la deficiencia de 21 hidroxilasa.

del cortisol, generando aumento de la secreción de ACTH. La elevación crónica de ACTH estimula la acumulación de precursores de andrógenos y genera todas las manifestaciones

clínicas. En la figura 2 se pueden apreciar las alteraciones en la morfología de los genitales de acuerdo al compromiso enzimático, desde la presentación del seno urogenital, la fusión labial



Tomado y modificado de New MI. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4205-4214.

Figura 2.

y escrotalización de labios mayores, hasta llegar a ser verdaderamente asintomática¹. Las manifestaciones clínicas que se presentan en estas pacientes son el resultado de la mayor o menor secreción de andrógenos adrenales y el tiempo de aparición durante el período de gestación.

La (HAC-NC) es una alteración genética secundaria a un defecto enzimático parcial a nivel de la síntesis del cortisol; como consecuencia se aumenta la síntesis de ACTH, desencadenando hiperplasia de la glándula adrenal. El bloqueo enzimático a este nivel se acompaña de concentraciones elevadas de andrógenos delta 4 y delta 5, los cuales son responsables de las manifestaciones virilizantes y androgenizantes, en la niñez y en la adolescencia y en ocasiones en la edad adulta.

Epidemiología

La prevalencia de la HAC clásica es de 1 en 10.000 a 1 en 15.000 en tanto es más frecuente la HAC-NC que puede ser de 1 en 100 a 1 en 1.000¹.

La prevalencia de HAC-NC en pacientes que consultan por hirsutismo es alrededor del 1% al 10%. En un estudio de pacientes que consultan por hiperandrogenismo Morán et al.⁴ en la ciudad de México informaron una prevalencia de 2.0%, muy semejante al estudio de Azziz et al.⁵ en Birmingham, en 873 pacientes, de 2.1% e inferior al de Carmina et al.⁶ en Palermo, con

950 pacientes, de 4.3%. Estas diferencias se deben al componente étnico de la enfermedad; se sabe que es más frecuente en las poblaciones del medio oriente, especialmente en personas de origen judío; tiene una frecuencia intermedia en los europeos y más baja en los norteamericanos y latinoamericanos (Tabla 1).

Cuadro clínico

La HSC-NC por deficiencia de 21-hidroxilasa es una entidad que por su déficit parcial puede pasar inadvertida; en ocasiones presenta síntomas leves de hiperandrogenismo y aún pueden ser asintomática y sólo manifestarse en la adolescencia o en la edad adulta.

Las manifestaciones clínicas de la HAC-NC son muy variadas y se modifican de acuerdo con la edad. En un estudio⁷ hecho en 220 personas adultas con esta entidad, 39 estudiadas prospectivamente y 181 en forma retrospectiva, se apreció predominio del hirsutismo en 59%, el cual fue progresivo, y trastornos del ciclo en 54% (Tabla 2).

La HAC-NC es una de las pocas entidades de inter-sexo en la cual es posible la fertilidad. Mujeres adolescentes y en edad reproductiva presentan hirsutismo, acné y hemorragia uterina anormal. En 92% de las niñas menores de 10 años puede presentarse pubarquia precoz, en

Tabla 1. Prevalencia de hiperandrogenismo en diferentes investigaciones⁴⁻⁶.

Diagnóstico	Cd. de México México ⁴ N=250	Birmingham EUA ⁵ N=873	Palermo Italia ⁶ N=950
Síndrome de ovario poliquístico	53.6	82.0	56.6
Hirsutismo/hiperandrogenismo idiopático	24.8	4.5	38/79
Sobrepeso y obesidad con ovulación	18.0	6.7	15.5
Hiperplasia suprarrenal no clásica/clásica	2.0	3	4.3
Tumores secretores de andrógenos	0.8	0.2	0.2
Síndrome HAIRAN	--	3.8	--
Síndrome de Cushing	0.4	--	--
Iatrogenia	0.4	--	--

Tabla 2. Principales manifestaciones clínicas en pacientes adolescentes y adultas con hiperplasia adrenal no clásica en un estudio multicéntrico⁷.

En adultos	
Hirsutismo	59%
Oligomenorrea	54%
Acné	33%
Infertilidad	13%
Clitoromegalia	10%
Alopecia	8%
Amenorrea primaria	4%
Pubarquia prematura	4%

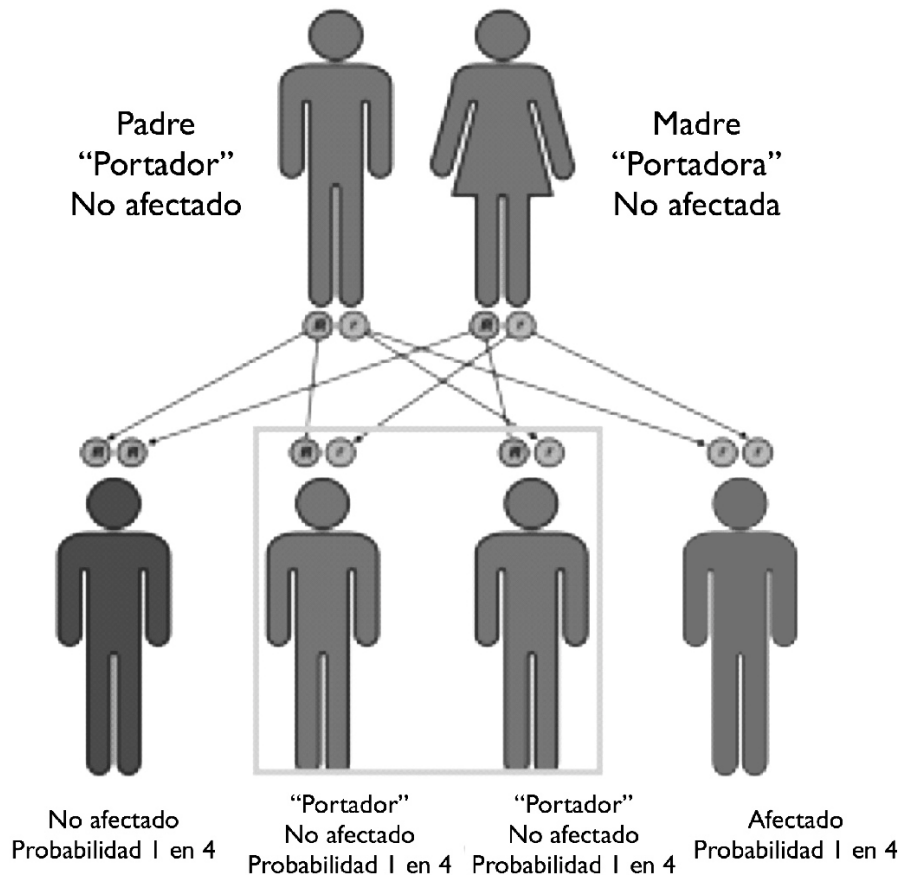
20% clitoromegalia, así como crecimiento acelerado, talla baja y virilización progresiva⁷.

Transmisión genética

Las variantes de la hiperplasia adrenal congénita (HAC), tanto la forma clásica como la HAC-

NC, son enfermedades de transmisión genética de carácter autosómico recesivo. Dos tercios de los pacientes son heterocigotos compuestos, o sea que tienen una mutación, en un alelo y otra en el otro alelo. Esta entidad compromete a ambos sexos. La 21-hidroxilasa es una enzima que pertenece al citocromo P450c21 localizado en el retículo endoplásmico. El gen que lo codifica ahora denominado *CYP21A2* se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21, 3) en medio del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), entre HLA- B y HLA- DR.

Si los padres son ambos portadores heterocigotos, pueden transmitir la enfermedad pero no la padecen (“carriers”). Cuando el padre y la madre son portadores, según las leyes mendelianas, el 50% de los hijos serán portadores heterocigotos, el 25% tendrán la enfermedad y el 25% restante serán sanos⁸ (Figura 3). Si ambos padres padecen la enfermedad, los hijos también la sufren, ya que son



Tomado de New MI. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4205-4214.

Figura 3.

obligadamente afectados por la alteración o mutación presente en uno u otro alelo de cada uno de sus progenitores. Si uno de los padres padece la enfermedad y el otro es heterocigoto, 50% de los descendientes van a padecer la enfermedad y 50% van a ser portadores heterocigotos.

Las mutaciones o alteraciones pueden ser graves, moderadas o leves, de acuerdo al porcentaje de actividad enzimática que permitan. Las graves permiten menos del 2% de actividad, las moderadas aproximadamente 3% a 9% y las leves generalmente permiten un porcentaje mayor de actividad.

Si las mutaciones o alteraciones en ambos alelos son graves se produce una HAC-clásica perdedora de sal; si las alteraciones o mutaciones son moderadas o una moderada y una grave (heterocigoto compuesto) se puede generar una HAC-clásica virilizante simple; si las dos alteraciones son leves, o una de las alteraciones es leve y la otra moderada o grave (heterocigoto compuesto), se puede presentar una HAC-NC. Es importante tener en cuenta que un mismo alelo puede incluso ser afectado por dos alteraciones diferentes. En la tabla 3 se muestran algunos ejemplos de mutaciones que generan HAC-NC⁹.

Fisiopatología

La HAC se presenta como consecuencia de alteraciones enzimáticas en los diferentes niveles de la esteroidogénesis, siendo la más frecuente, en

un 95%, la deficiencia de la 21-hidroxilasa y en segundo lugar la deficiencia de 11 β -hidroxilasa, trastorno que compromete la síntesis del cortisol en algunas pacientes o de cortisol y aldosterona en pacientes perdedoras de sal¹ (Figura 4).

En esta entidad hay predominio de compuestos androgénicos delta 5, los cuales se aromatizan a nivel del sistema nervioso central, lo cual altera la pulsatilidad de la GnRH y por lo tanto de las gonadotropinas, produciendo niveles elevados de LH y disminución de la FSH; lo que genera alteración en la maduración folicular. Al mismo tiempo los andrógenos adrenales alteran las aromatasas en el ovario, situación que se agrava por la disminución del factor de crecimiento insulinoide II (IGF-II) secundaria a la elevación de la ACTH, lo que genera disminución del crecimiento folicular, provocando grave compromiso de la esteroidogénesis e hiperandrogenismo y por lo tanto un cuadro compatible con un síndrome de ovario poliquístico (Figura 5).

Si extrapolamos los hallazgos informados por el grupo de Charmandari E¹⁰ en el 2004, donde se describe una mayor alteración endocrina en pacientes con HAC-clásica durante la época de la pubertad, como resultado del incremento de la hormona del crecimiento (GH) y del factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I), fenómeno que desencadena disminución de la 11 β -hidroxilasa e impide la síntesis de cortisol, lo cual genera un mayor hipocortisolismo secundario.

Este proceso se agrava debido que la GH y el IGF-I incrementan la 17,20 desmolasa y disminuyen la 3 β -hidroxi-esteroide deshidrogenada, lo cual genera mayor producción androgénica, y

Tabla 3. Ejemplos de mutaciones del gen *CYP21* que dan origen a la hiperplasia adrenal no clásica por deficiencia de 21-hidroxilasa⁹.

Mutación	Localización en <i>CYP21</i>	porcentaje de actividad de 21-hidroxilasa
Pro30Leu	Exon 1	30-60
Val281Leu	Exon 7	20-50
Arg339His	Exon 8	20-50
Pro453Ser	Exon 10	20-50

Las mutaciones producen un cambio de codificación en una posición:
 Pro30Leu indica una substitución de valina por leucina en la posición 30.
 Val281Leu indica una substitución de valina por leucina en la posición 281.
 Arg339His indica una substitución de arginina por histidina en la posición 339.
 Pro453Ser indica una substitución de prolina por serina en la posición 453.

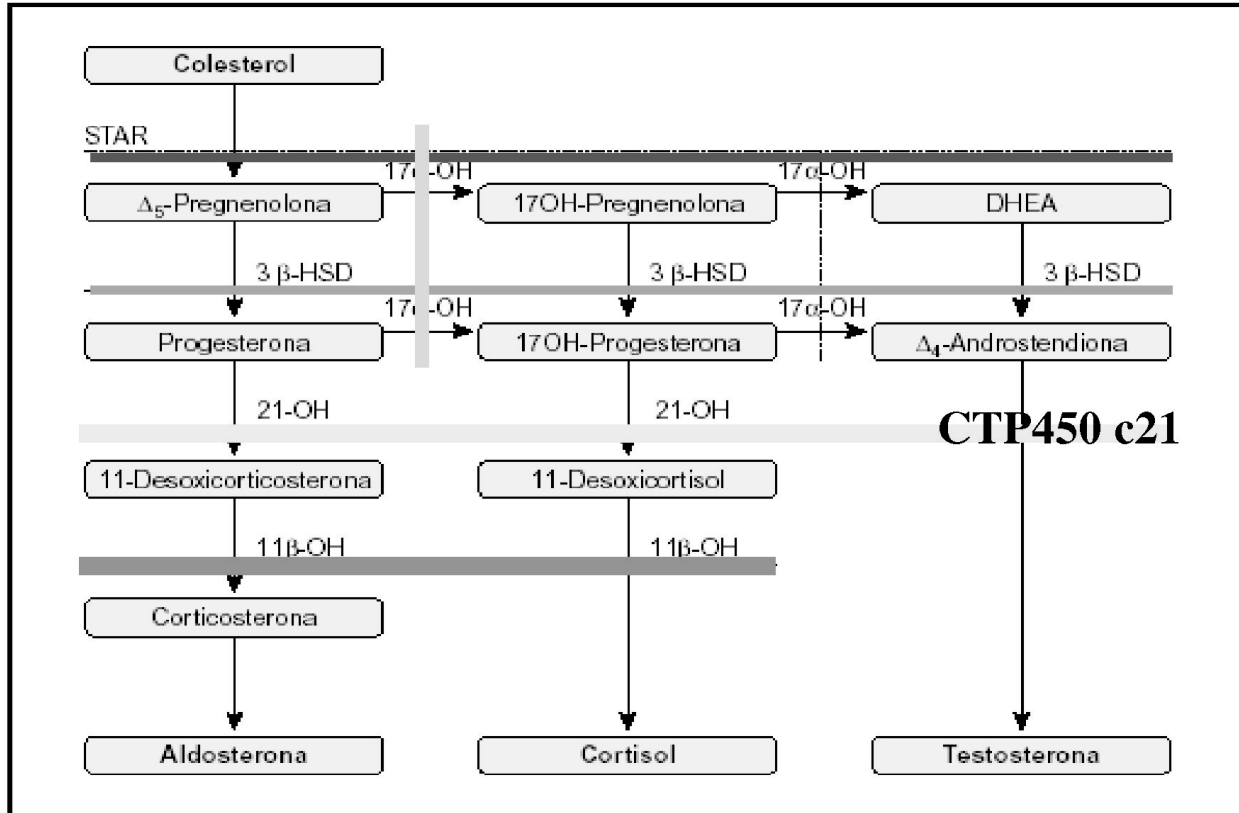
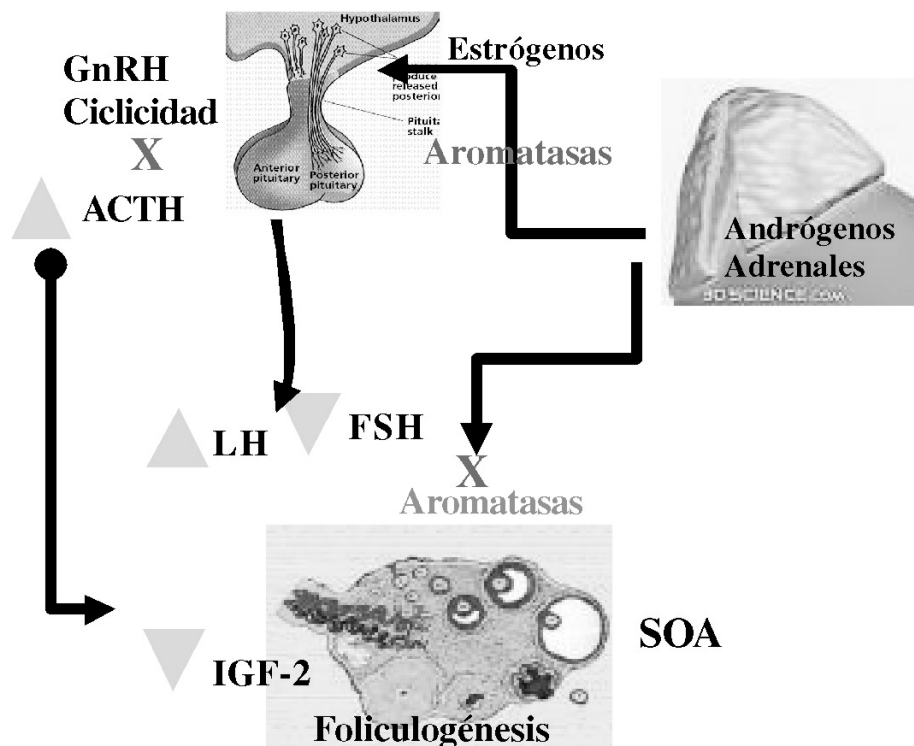


Figura 4.



Tomado y modificado de Feldman S et al. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 635-639.

Figura 5.

luego al incrementarse en la pubertad la excreción de metabolitos del cortisol por vía renal, fenómeno que es mayor que durante la prepubertad y la edad adulta. El mayor metabolismo del cortisol se hace a nivel hepático y menos del 1% se elimina directamente por el riñón (Figura 6). Además la vida media del cortisol es menor en la pubertad de las mujeres que en la pubertad de los hombres.

El aumento de GH, IGF-I e IGF II altera la esteroidogénesis adrenal y su respuesta a la ACTH, constituyéndose en un factor importante para el agravamiento del hiperandrogenismo, siendo mucho menor su acción a nivel ovárico.

Además el incremento de la IGF-I durante la pubertad se asocia a disminución de la sensibilidad e incremento de las concentraciones de insulina.

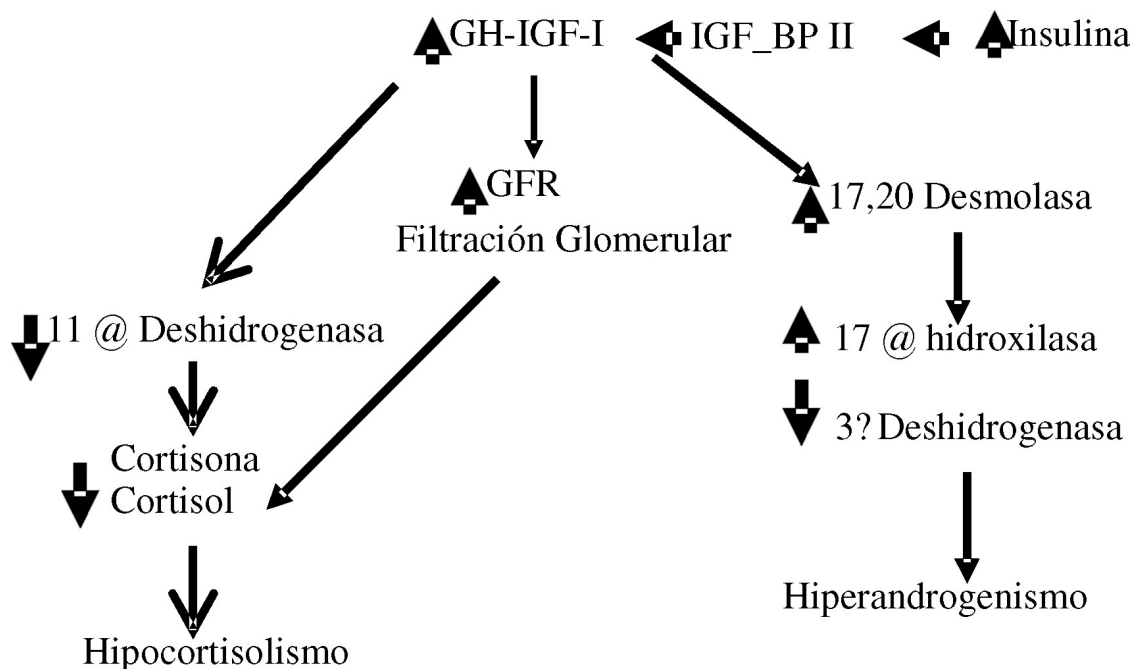
Todo este conjunto de eventos haría que las manifestaciones de hiperandrogenismo se agraven durante la adolescencia en pacientes con HAC-clásica y pudiera explicar también el inicio o el agravamiento de la HAC-NC en esta etapa, requiriéndose a veces una sustitución mayor con glucocorticoides.

Las pacientes con HAC-NC tienen un cuadro bioquímico caracterizado por cortisol y aldosterona normal, secundario a la elevación de la ACTH, incremento moderado de la 17-hidroxiprogesterona y elevación de los andrógenos adrenales principalmente DHEAS y androstendiona en cantidades variables, de acuerdo al grado de compromiso enzimático.

Diagnóstico

Es importante diferenciar el diagnóstico etiológico de los estados de hiperandrogenismo debido a que: 1) el tratamiento del SOP y la HSC-NC es diferente, 2) el pronóstico reproductivo de las pacientes con HSC-NC tratadas adecuadamente es mejor, 3) es posible la consejería de las pacientes afectadas con HSC-NC, con respecto a la posibilidad de tener hijos(as) afectados con HSC o HSC-NC⁹.

En muchas pacientes los exámenes de laboratorio basales son normales y sólo en cerca del 10% se encuentra una 17-hidroxiprogesterona aumentada. Es por ello que en muchas oportunidades es necesario practicarles la prueba de estímulo con ACTH, la cual se considera como



Tomado de: Charmandari E. et al. Europ J Endocrinol 2004; U77-82.

Figura 6.

el mejor método para descartar o confirmar el diagnóstico. Los valores normales van de 0.1 a 1.2 ng/mL. Niveles menores de 2 ng/mL descartan el problema, niveles de 2 a 9 ng/mL son sospechosos y requieren la prueba de ACTH, y niveles iguales o mayores a 10 ng/mL son diagnóstico de la entidad.

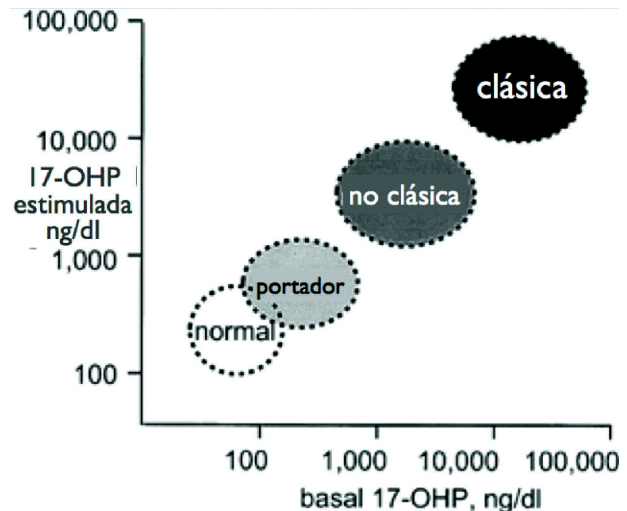
Para la prueba de estímulo es necesario que cada laboratorio tenga un esquema estandarizado y validado para practicar la prueba a estas pacientes. El esquema más utilizado es la toma de una muestra basal entre los días 3 y 8 del ciclo normal o de un ciclo inducido (o en cualquier día sin inducción) en una paciente que ha estado en amenorrea; se practica en las horas de la mañana, antes de las 8 am, estando en ayunas, aunque algunos investigadores conceptúan que no lo requiere. Se toma una muestra basal y luego se aplican 0.25 mg (UI) IV o IM de ACTH acuoso con el nombre de Cortrosyn®, que contiene los aminoácidos 1 a 24 de la hormona natural. La paciente debe permanecer en reposo y se toma una segunda muestra a los 60 minutos. Hay estudios que dicen que se puede tomar la muestra indistintamente a los 30, 60 ó 90 minutos. La respuesta después del estímulo es positiva para el diagnóstico de HAC-NC cuando se obtienen cifras mayores a 10 ng/mL^{7,11}.

Los resultados de la 17-hidroxiprogesterona en la prueba de estímulo con ACTH permiten clasificar a las pacientes, de una forma aproximada, como normales cuando son menores a 100 ng/dL, portadoras cuando están entre 100 y 1000 ng/dL, HAC-NC entre 1000 y 10.000 ng/dL, y HAC-clásica por encima de 10.000 ng/dL¹ (Figura 7). En muestra médica usamos ng/mL.

Tratamiento

Lo más importante de esta entidad es el diagnóstico temprano con el fin de evitar secuelas a corto plazo; manifestaciones de hiperandrogenismo como procesos de virilización, macrogenitosomía precoz, talla baja, hirsutismo, acné, y a largo plazo infertilidad, enfermedad cardiovascular (ECV), diabetes, etc.

Los niños con HAC-NC deben ser cuidadosamente tratados, utilizando dosis de acuerdo al peso con el fin de evitar sub o sobre-tratamientos.



Tomado de New MI. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4205-4214.

Figura 7.

Los objetivos del tratamiento son: 1) frenar la hipersecreción de ACTH, 2) mantener una homeostasis normal de energía y glucosa, 3) prevenir los signos y síntomas del exceso de andrógenos, 4) promover crecimiento normal, 5) mantener una adecuada maduración sexual y función gonadal durante la adolescencia y edad adulta, y 6) asegurar su fertilidad.

El médico quien trata estas pacientes debe tener buena preparación sobre el tema, debe hacer un buen empalme entre el médico pediatra y el médico de adultos con el fin de continuar el manejo de los pacientes en forma adecuada¹².

El tratamiento debe manejar las manifestaciones del hiperandrogenismo y evitar el uso de dosis suprafisiológicas de esteroides para no caer en el hipercortisolismo y por lo tanto en las alteraciones a nivel de la mineralización ósea y los trastornos de la función gonadal, o la utilización de dosis muy bajas que no regulen adecuadamente el sistema endocrino y puedan evitar las complicaciones.

Las pacientes con diagnóstico de HAC-clásica se deben tratar durante toda la vida, haciendo ajustes de acuerdo a las condiciones de salud, estrés, obesidad, etc. Los pacientes con diagnóstico de HAC-NC se tratan hasta cuando hayan revertido los síntomas, a veces por varios años. Se puede suspender periódicamente el tratamiento y reiniciarlo una vez se reactiven

los síntomas, principalmente en los estados de estrés o enfermedad.

Se utiliza siempre la mínima dosis efectiva de los medicamentos más utilizados, los cuales son: hidrocortisona (Solucortef ®) 10-15 mg/m²/día; prednisona (Meticortén ®) 10-15 mg/m²/día o 5-7.5 mg/día por vía oral en dos dosis: 1/3 en la mañana y 2/3 en la tarde; o dexametasona (Deltafluorene ®) 0.6 mg/m², 0.02 mg por kg/día o 0.25-0.375 mg/día o en forma interdiaria (un día sí otro no), administrado en las horas de la noche. En las pacientes con HAC-clásica de la variedad perdedora de sal se administra fluorohidrocortisona (Astonin ®), 0.05-0.1 mg/día por vía oral.

Cuando la terapia con esteroides a dosis fisiológica no logra su objetivo de disminuir la actividad androgénica suprarrenal y el hirsutismo y el acné son manifestaciones clínicas progresivas y refractarias al uso único de esteroides, es necesario utilizar otros medicamentos antiandrogénicos, o cuando al incrementar la dosis se corre el peligro de producir manifestaciones de hipercortisolismo, es necesario asociar medicaciones que controlen los síntomas de hiperandrogenismo y permitan los objetivos propuestos tales como acetato de ciproterona 2 mg mezclado con etinilestradiol 0.035 mg (Diane ®) o adicionando al tratamiento anterior (Androcur ®) 10 - 50 mg los primeros 14 días que se tome dicha mezcla, o espironolactona (Aldactone ®) 50 - 200 mg/día. Se debe analizar en el futuro si hay riesgo con la administración de drospirino-na, debido a que es progestágeno antiandrogénico y con actividad antimineralocorticoide, lo que pudiera tener algún problema en el caso de presentar algún grado de alteración en los mineralocorticoides. En los pacientes prepúberes o púberes con diagnóstico de retardo en el crecimiento se puede agregar también hormona del crecimiento sola o en combinación con agonistas de la GnRH (GnRHa).

Recientemente se vienen utilizando en forma experimental nuevos esquemas de manejo, especialmente en aquellos casos de pubertad precoz, para retardar la pubarquia y la maduración ósea precoz, tal como la asociación de hidrocortisona (*glucocorticoide*), fludrocortisona (Astonin ®) (*mineralocorticoide*), flutamida (Eulexin ®), 10 mg/

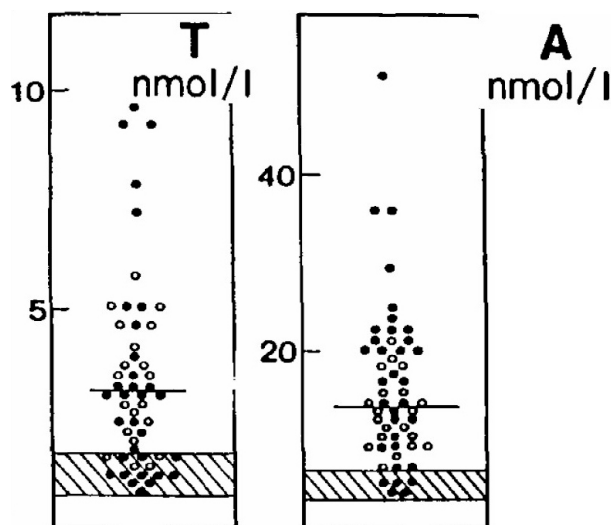
kg/día, dividido en tres dosis, alrededor de 250 mg/día, finasteride (Propecia ®) 5-7.5 mg/día como *antiandrógeno* y testolactona (Teslac ®) en dosis de 40 mg/kg/día, como *inhibidor de la aromataasa* para disminuir la acción estrogénica. Experimentalmente se están utilizando en los casos de HAC-clásica los *antagonistas de CRH*, la *adrenalectomía* y la *terapia génica*¹³.

Infertilidad

En los casos de infertilidad cuando las pacientes sean refractarias a la hidrocortisona o dexametasona para la inducción de la ovulación debido a que los andrógenos cuando actúan por largo tiempo producen una alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, es necesario agregar a muchas de las pacientes, además de los corticoides, *citrato de clomifeno* para la inducción de la ovulación. Durante el embarazo se puede mantener la hidrocortisona en dosis de 20 a 30 mg/día. Sin embargo, esto es controvertido en la HAC-NC. Existen trabajos donde se trata y donde no se trata a las pacientes durante el embarazo. Algunos investigadores recomiendan tratar previamente al embarazo y suspender el tratamiento durante la gestación.

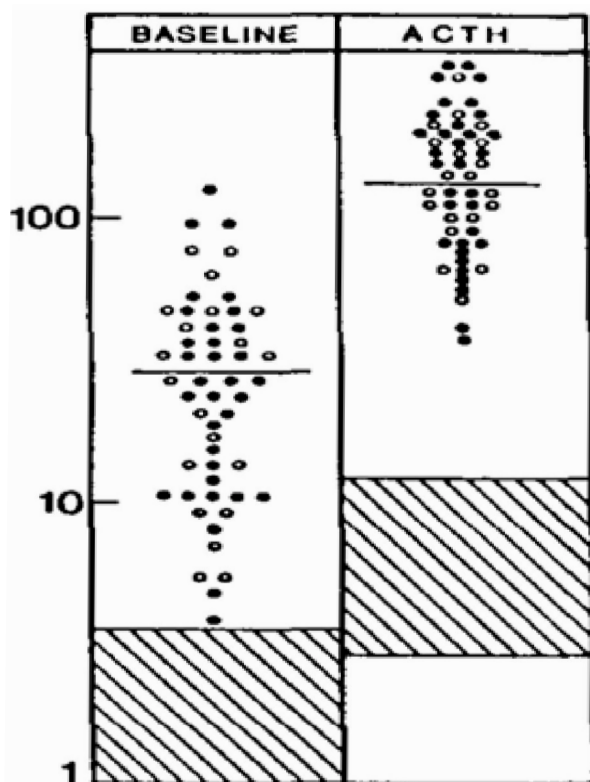
Feldman et al.¹⁴, en 53 pacientes con diagnóstico de HAC-NC, estudiaron 30 pacientes, a quienes dividieron en dos grupos, las que se embarazaron y no se embarazaron, y determinaron las diferentes concentraciones de testosterona y androstendiona; pudieron apreciar cómo todos los valores eran mayores que los niveles normales, indiferentemente del grupo de estudio (Figura 8). Cuando evaluaron las pacientes de acuerdo a la concentración 17-hidroxiprogesterona, todas ellas estaban en niveles por encima de 5 nmol/L, la mayor parte por encima de 10 nmol/L y al hacerles la prueba de estímulo con ACTH alcanzaron una media arriba de 100 nmol/L (Figura 9).

En estas mismas 30 pacientes con diagnóstico de HAC-NC se evaluó la historia obstétrica y se pudo apreciar cómo 10 de las mujeres se embarazaron antes de ser estudiadas y tratadas, a las cuales se les confirmó un 30% de antecedentes de abortos, a diferencia de las 20 mujeres restantes que se embarazaron una vez se les diagnosticó y trató el trastorno endocrino, lográndose embara-



Tomado de Feldman S et al. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 635-639.

Figura 8. Concentraciones de andrógenos en pacientes con diagnóstico de hiperplasia adrenal congénita no clásica.



17-hidroxiprogesterona basal y 30 minutos después del estímulo con ACTH en pacientes que se embarazaron y no se embarazaron. El área sombreada indica los límites normales. Las unidades se indican en nmol/L.

Tomado de Feldman S et al. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 635-639.

Figura 9. Niveles de 17-hidroxiprogesterona basal y cuando se hace la prueba de estímulo con ACTH en pacientes con hiperplasia adrenal no clásica.

zos a término y sin ningún aborto. Es posible que la mayor frecuencia de abortos en este grupo de pacientes no tratadas sea la consecuencia de una mala ovulación o placentación (Tabla 4).

En este mismo orden de ideas Morán et al.¹⁵ estudiaron 203 embarazos en 101 mujeres con HAC y apreciaron el mismo resultado. En 138 embarazos que ocurrieron antes del diagnóstico hubo un 25.4% de abortos, cifra más alta que el 6.2% de abortos que hubo en los 65 embarazos después del diagnóstico y tratamiento, con una diferencia que es estadísticamente significativa, cuatro veces menos que las pacientes no tratadas. Cabe hacer notar que en este trabajo no se administraron glucocorticoides a todas las pacientes durante el embarazo. Esto sugiere que el aborto puede ser causado por alteraciones en la ovulación o en la implantación ovular (Tabla 5).

Diagnóstico prenatal y tratamiento

El diagnóstico prenatal y el tratamiento de la HAC se han efectuado en los últimos años en familias que tienen varios miembros afectados por esta entidad. En estos casos es muy importante el diagnóstico endocrino y genético del padre. El tratamiento preventivo durante la gestación se hace a base de dexametasona debido a que atraviesa la barrera placentaria y llega a la circulación fetal. Se administra a la dosis de 20 ug/kg/día, dividida en tres dosis; idealmente antes de la semana 7 de gestación, debido a que la formación del seno urogenital se inicia alrededor de la novena semana de gestación. En ocasiones el tratamiento se inicia desde el momento en que se hace el diagnóstico con miras a prevenir la virilización en mujeres afectadas con el problema. Se debe realizar el estudio del DNA fetal para lo cual se requiere muestras de vellosidades coriales tomadas aproximadamente a la novena semana de gestación o el estudio del líquido amniótico alrededor de la semana 16 a 20. Si se determina que es un feto masculino o femenino no afectado se suspende el tratamiento, de otra forma se continúa hasta llegar a término. Con las dosis recomendadas se disminuyen las complicaciones maternas como edema, estrías, ganancia de peso o abortos espontáneos. Este sería el primer desorden metabólico que es posible tratarlo en la vida intrauterina y no requiere que se le practique al recién nacido cirugía correctiva al nacimiento¹⁶.

Tabla 4. Resultados de la fertilidad en mujeres con diagnóstico de HAC-NC debido a deficiencia de 21 β -hidroxilasa.

Tratamiento	Mujeres	A término	Abortos	Porcentaje abortos
No	10	12	6	30
Sí	20	20	0	0

Tomado de Feldman S et al. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 635-639.

Tabla 5. Resultados gestacionales en 203 embarazos de 101 mujeres, antes o después del diagnóstico y tratamiento de HAC-NC por deficiencia 21-hidroxilasa.

Diagnóstico	Embarazos	Porcentaje	Abortos	Porcentaje
Antes	138	68	35	25.4
Después	65	32	4	6.2

La diferencia en el porcentaje de abortos fue significativa ($P < 0.002$).

Tomado de: Moran C et al. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 3451-3456.

En la misma investigación de Morán et al.¹⁵ se describen las características hormonales y genéticas en algunos de los 162 recién nacidos que se pudieron estudiar; se encontró que 134 (82.7%) nacieron normales, 24 (14,8%) tuvieron el diagnóstico de HAC-NC y cuatro (2,5%) diagnóstico de HAC clásica (Tabla 6).

Complicaciones

Estas pacientes con HAC-NC pueden sufrir problemas recurrentes, enfermedades crónicas y en ocasiones de presentar mucho estrés, enfermedades severas. Tienen muy baja respuesta al estrés quirúrgico y mayor riesgo de infección, por lo que requieren que se les aumente la dosis de esteroides de 3 a 20 veces de la comúnmente utilizada. En los casos de enfermedades moderadas o leves no se requiere incrementar la dosis¹⁷.

Las manifestaciones clínicas de la HAC-NC tales como acné, hirsutismo, anovulación y obe-

sidad pueden ocultar complicaciones frecuentes y futuras de la pacientes que padecen esta entidad como la resistencia a la insulina con todas sus complicaciones inherentes tales como adiposidad visceral, hiperandrogenismo, alteración de la curva de tolerancia a la glucosa, hiperleptinemia y finalmente ECV, hipertensión arterial y diabetes mellitus; sin embargo no hay aún estudios en la literatura médica que confirmen tales hipótesis, con excepción de Saygili et al.¹⁸ en 18 mujeres con diagnóstico de HAC-NC, comparadas con un grupo control de 26 mujeres sanas, donde apreciaron hiperinsulinemia y resistencia a la insulina asociada a hiperandrogenismo y niveles de leptina normales que no difieren del grupo control. No hay informes del comportamiento de esta entidad en el climaterio. Solo hay algunos casos reportados de presentación después de los 49 años⁷. Falta más investigación al respecto.

Es necesario que el médico tenga una visión universal a cerca del diagnóstico y manejo de todas

Tabla 6. Resultados de nacidos vivos de mujeres con HAC-NC por deficiencia 21-hidroxilasa.

Nacidos vivos	HAC	I C 95%	HAC-NC	I C 95%
162	4 (2.5%)	0.7 - 6.2	24 (14.8%)	9.0 - 26.6
	1 niña		13 niñas	
	3 niños		11 niños	

Tomado de: Moran C et al. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 3451-3456.

aquellas personas que consultan por diferentes manifestaciones de hiperandrogenismo para que sean estudiadas exhaustivamente, establecer programas de prevención para futuras complicaciones, como también preparar a la paciente para su futuro obstétrico, antes de instaurar tratamientos empíricos o sintomáticos que en nada la benefician.

El manejo de esta patología requiere de un equipo interdisciplinario de expertos en este grupo de pacientes de acuerdo al grado de compromiso tal como médicos generales, internistas, endocrinólogos, ginecólogos, especialistas en fertilidad, dietistas, terapeutas sexuales, que les brinden apoyo psicológico, orientación genética, y un permanente control médico con el fin de evaluar los antecedentes y alteraciones endocrinas, resolver sus problemas androgénicos, planear su futuro reproductivo y evitar complicaciones posteriores.

Referencias

1. New MI. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4205-4214.
2. Speiser PW, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 776-788.
3. Jaimes H. Comunicación personal.
4. Morán C, Tapia MC, Hernández E, Vázquez G, García-Hernández E, Bermúdez JA. Etiological review of hirsutism in 250 patients. *Arch Med Res* 1994; 25: 311-314.
5. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 453-462.
6. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Relative Prevalence of Different Androgen Excess Disorders in 950 Women Referred because of Clinical Hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2-6.
7. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibañez L, Knochenhauer ES, Marcondes JA, Mendonca BB, Pignatelli D, Pugeat M, Rohmer V, Speiser PW, Witchel SF. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1468-1474.
8. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Human Reprod Update* 2004; 10: 469-485.
9. Moran C, Knochenhauer ES, Azziz R. Non-classic adrenal hyperplasia in hyperandrogenism: a reappraisal. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 707-720.
10. Charmandari E, Brook CGD, Hindmarsh PC. Classic congenital adrenal hyperplasia and puberty. *Europ Endocrinol* 2004; 151 suppl 3: U77-82.
11. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999; 72: 915-925.
12. Kruse B, Riepe FG, Krone N, Bosinski HAG, Kloehn S, Partsch CJ, Sippell WG, Monig H. Congenital adrenal hyperplasia. How to improve the transition from adolescence to adult life. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 343-355.
13. Merke DP. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Int Med* 2002; 136: 320-334.
14. Feldman S, Billaud L, Thalabard JC, Raux-Demay MC, Mowszowicz I, Kuttent F, Mauvais-Jarvis P. Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 635-639.
15. Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohmer V, Dewailly D, Marcondes JA, Pugeat M, Speiser PW, Pignatelli D, Mendonca BB, Bachega TA, Escobar-Morreale HF, Carmina E, Fruzzetti F, Kelestimur F. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3451-3456.
16. New MI. An update of congenital adrenal hyperplasia. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1038: 14-43.
17. Deaton MA, Glorioso JE, McLean DB. Congenital adrenal hyperplasia: not really a zebra. *Am Fam Physician* 1999; 59: 1190-1196.
18. Saygili F, Oge A, Yilmaz C. Hyperinsulinemia and insulin insensitivity in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: the relationship between serum leptin levels and chronic hyperinsulinemia. *Horm Res* 2005; 63: 270-274.

Uso de estrógenos y progestágenos en menopausia

COMUNICADO DE LA POSICIÓN DE LA NORTH AMERICAN SOCIETY NAMS, JULIO 2008

RESUMEN

Objetivo: actualizar para los clínicos y el público la declaración y posición de la North American Society de marzo del 2007 acerca de las recomendaciones para la terapia hormonal en la menopausia, TH, para las mujeres posmenopáusicas, en consideración de la relación riesgo-beneficio en diferente tiempo a través de la menopausia y más allá.

Diseño: un Panel Asesor de médicos e investigadores expertos en el campo de la salud de las mujeres revisaron la posición de la NAMS de marzo del 2007, evaluaron la nueva evidencia a través de un análisis basado en las evidencias, y llegaron a un consenso sobre recomendaciones. Las recomendaciones del Panel fueron revisadas y aprobadas por la junta de expertos de la NAMS como una posición oficial. El documento se entregó a otras organizaciones buscando su adherencia.

Resultados: la evidencia actual apoya un consenso acerca del papel de la TH en las mujeres posmenopáusicas, cuando se consideran los riesgos y beneficios alrededor de la menopausia. Esta declaración lista todas las áreas, y a su vez estas áreas junto con comentarios explicativos. Las conclusiones que varían con relación a la declaración del 2007 se resaltarán. Incluyen discusión de concepto de riesgo, un nuevo componente no incluido en el 2007 y una lista de recomendaciones de investigación futura en TH. También se da una lista de referencias claves.

Conclusiones: datos recientes apoyan la iniciación de la TH alrededor de la menopausia para tratar los síntomas relacionados con la menopausia; tratar o reducir el riesgo de ciertos desórdenes, como osteoporosis o fracturas en un grupo selecto de pacientes posmenopáusicas, o ambos. Esta relación riesgo-beneficio para TH es favorable cerca de la menopausia, pero disminuye con la edad y con el tiempo desde la menopausia en mujeres no tratadas previamente.

Palabras clave: menopausia y perimenopausia, estrógenos, progestágenos y terapia hormonal, terapia de reemplazo hormonal, síntomas vasomotores, atrofia vaginal, disfunción sexual y urinaria, calidad de vida, osteoporosis, enfermedad cardiaca coronaria, tromboembolismo venoso, ACV, mortalidad total, diabetes mellitus, cáncer endometrial, cáncer de mama, estado de ánimo, depresión, demencia, disminución cognitiva, menopausia prematura, falla ovárica, hormonas bio idénticas, posmenopausia, iniciativas en salud NAMS.

ABSTRACT

Objective: to update for both clinicians and the lay public the evidence-based position statement published by The North American Menopause Society (NAMS) in March 2007 regarding its recommendations for menopausal hormone therapy (HT) for postmenopausal women, with consideration for the therapeutic benefit-risk ratio at various times through menopause and beyond.

Design: an Advisory Panel of clinicians and researchers expert in the field of women's health was enlisted to review the March 2007 NAMS position statement, evaluate new evidence

* Traducido del inglés: Gustavo Gómez T. MD.

through an evidence-based analysis, and reach consensus on recommendations. The Panel's recommendations were reviewed and approved by the NAMS Board of Trustees as an official NAMS position statement. The document was provided to other interested organizations to seek their endorsement.

Results: current evidence supports a consensus regarding the role of HT in postmenopausal women, when potential therapeutic benefits and risks around the time of menopause are considered. This paper lists all these areas along with explanatory comments. Conclusions that vary from the 2007 position statement are highlighted. Addenda include a discussion of risk concepts, a new component not included in the 2007 paper, and a recommended list of areas for future HT research. A suggested reading list of key references is also provided.

Conclusions: recent data support the initiation of HT around the time of menopause to treat menopause-related symptoms; to treat or reduce the risk of certain disorders, such as osteoporosis or fractures in select postmenopausal women; or both. The benefit-risk ratio for menopausal HT is favorable close to menopause but decreases with aging and with time since menopause in previously untreated women.

Key words: menopause, perimenopause, estrogen, progestogen, hormone therapy, hormone replacement therapy, vasomotor symptoms, vaginal atrophy, sexual function, urinary health, quality of life, osteoporosis, coronary heart disease, venous thromboembolism, stroke, total mortality, diabetes mellitus, endometrial cancer, breast cancer, mood, depression, dementia, cognitive decline, premature menopause, premature ovarian failure, bioidentical hormones, postmenopause, women's health initiative, NAMS.

La Sociedad Norteamericana de Menopausia NAMS, una organización sin ánimo de lucro, publicó su posición del papel de la terapia hormonal menopáusica TH en Octubre del 2002 (*Menopause* 2003; 10: 6-12), Septiembre del 2003 (*Menopause* 2003; 10: 497-506), Octubre del 2004 (*Menopause* 2004; 11: 589-600), y Marzo del 2007 (*Menopause* 2007; 14: 168-182). La finalidad de esta declaración de posición fue clarificar la relación riesgos-beneficios de TH como con la terapia de estrógenos (TE) y la terapia de estrógenos progestágenos (TEP) como terapia para los síntomas relacionados con la menopausia y la prevención de la enfermedad en cualquier estado a través y después de la menopausia.

El comité de expertos de la North American Society (NAMS) desarrolló esta declaración con la asistencia del siguiente comité asesor: Wulf H. Utian, MD, PhD, DSc(Med) (Chair); David F. Archer, MD; Gloria A. Bachmann, MD; J. Christopher Gallagher, MD; Francine Grodstein, ScD; Julia R. Heiman, PhD, ABPP; Victor W. Henderson, MD, MS; Howard N. Hodis, MD; Richard H. Karas, MD, PhD; Rogerio A. Lobo, MD; JoAnn E. Manson, MD, DrPH; Robert L.

Reid, MD; Peter J. Schmidt, MD; y Cynthia A. Stuenkel, MD. Aprobado por el comité de expertos de la NAMS en marzo 24 de 2008.

Esta posición de la NAMS ha sido avalada por American Medical Women's Association, The Endocrine Society, National Association of Nurse Practitioners in Women's Health, National Women's Health Resource Center y Society for Obstetricians and Gynecologists of Canada.

Debido al rápido avance de los datos que afectan los beneficios y riesgos de la TH y el manejo clínico de la mujer que envejece, el grupo de expertos de la NAMS reconoció la necesidad de actualizar sus declaraciones anteriores de posición y organizó el quinto panel de asesores para dar recomendaciones y también colocar los riesgos terapéuticos en perspectiva para clínicos y público en general. Las recomendaciones del panel fueron revisadas y aprobadas por el comité de expertos de la NAMS 2007-2008.

La posición de la sociedad dio análisis experto de la totalidad de los datos, incluyendo la evidencia científica más reciente, con la

intención de asistir a los proveedores de salud en su práctica clínica. Ellos no representan estándares de práctica codificados como lo definen los cuerpos reguladores de las agencias de seguros.

Metodología

Un panel de asesores médicos e investigadores expertos en el campo de la salud de la mujer se reunió para revisar la posición de la NAMS de marzo del 2007, evaluó la literatura publicada subsecuentemente a la posición del 2007, condujo un análisis de la evidencia e intentó alcanzar consenso en las recomendaciones.

Se realizó una búsqueda comprensiva en la literatura usando MEDLINE con apropiada búsqueda con las palabras menopausia, premenopausia, perimenopausia, posmenopausia, estrógenos, progesterona, terapia hormonal, terapia de reemplazo hormonal, síntomas vasomotores, atrofia vaginal, función sexual, salud urinaria, calidad de vida, osteoporosis, enfermedad cardíaca coronaria, tromboembolismo venoso, ACV, mortalidad total, diabetes mellitus, cáncer endometrial, cáncer de mama, estado de ánimo, depresión, demencia, disminución cognitiva, menopausia prematura, falla ovárica prematura, hormonas naturales, hormonas bioidénticas e iniciativa para la salud de la mujer (WHI) para identificar los nuevos artículos publicados después de la posición del 2007.

Algunos artículos relevantes fueron aportados por los panelistas. Dentro de las limitaciones hubo escasos artículos randomizados prospectivos sobre las consecuencias a largo plazo de la TH cuando se prescribía para los síntomas o reducción del riesgo de enfermedad. Además, la medicina basada en la evidencia implica que las recomendaciones se deben limitar a mujeres para las cuales los estudios son relevantes. Aunque esta meta es lo ideal en el principio, es imposible en la práctica, dado que nunca habrá estudios randomizados controlados (RCTs) para cubrir todas las poblaciones, eventualidades, drogas y regímenes de drogas. La práctica de la medicina finalmente se basa en la interpretación de un tiempo determinado en el cuerpo de evidencia disponible actualmente.

La NAMS reconoce que los datos de un estudio no se pueden extrapolar a las recomendaciones del manejo clínico para todas las mujeres y que un solo estudio no debería ser usado para hacer públicas recomendaciones de salud.

Hay muchos estudios observacionales, pero debido a que los estudios dentro del Women's Health Initiative (WHI) son para algunos objetivos el único y relativamente largo plazo RCT con datos sobre TH en la mujer posmenopáusica, fue necesario darle prominencia a los hallazgos entre todos los estudios revisados en el desarrollo de este documento. También reconoce que los estudios del WHI tienen varias características que le impiden generalizar los hallazgos. Estos incluyen el uso de sólo una fórmula de estrógenos (estrógenos equinos conjugados, EEC) solos o con una progestina (acetato de medroxiprogesterona, AMP) y sólo una ruta de administración (oral).

Más aún, las mujeres estudiadas en el WHI fueron más viejas (edad promedio 63 años) y la mayoría tenían más de 10 años de menopausia, con más factores de riesgo que las mujeres jóvenes, quienes típicamente usan TH para los síntomas menopáusicos. Hubo también bastantes sin síntomas menopáusicos.

Después de considerar toda la evidencia, el panel dio sus recomendaciones, las cuales fueron revisadas y aprobadas por los comités de expertos de la NAMS 2007-2008 y liberadas como una posición oficial de la NAMS.

Esta declaración de posición se enfoca en los productos de TH disponibles para prescripción en los EUA y Canadá. Una lista actualizada de esos productos se expone en la página web de la NAMS (<http://www.mwenopause.org/edumaterials/hormoneprimer.aspx>). Este artículo no incluye otras hormonas, tales como agonistas o antagonistas de estrógenos llamados moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, SERMs, los disponibles sin necesidad de prescripción (incluyendo fitoestrógenos) y la terapia con testosterona; esta última fue discutida en una declaración anterior (*Menopause* 2005; 12: 497-511).

Las referencias más recientes relacionadas con la TH se publican al final de esta declaración.

Terminología

La NAMS recomienda de manera especial se use una terminología uniforme y consistente, cuando se describa la TH (ver tabla 1).

Definiciones para terminología potencialmente confusa usada en este artículo se encuentran en la tabla 2.

Explicando el riesgo

Puede haber confusión entre los proveedores de salud, el público y los medios cuando se discuten conceptos generales de riesgo.

Entender los riesgos de TH en particular es crítico para tomar decisiones clínicas acerca

de la menopausia y más allá. Puesto que estos temas son cruciales para la discusión del papel de la TH en una mujer individualmente, esta declaración examinó los conceptos de riesgos en un anexo especial en este documento (Anexo A).

Beneficios

El uso de TH debería ser consistente con la finalidad del tratamiento, los beneficios y los riesgos de una mujer individualmente. La relación riesgo-beneficio de una mujer individual cambia continuamente con su edad y sus síntomas relacionados con la menopausia (síntomas vasomotores, trastornos del sueño, atrofia

Tabla 1. Terminología de TH menopáusica. NAMS

<ul style="list-style-type: none">• TE: Terapia estrogénica.• TEP: Terapia combinada estrógenos-progestágenos.• Progestágenos: Incluye progesterona y progestinas.• TH: Terapia Hormonal (incluye TE y TEP).• Terapia sistémica: Administración que termina en absorción en la sangre lo suficientemente alta para provocar efectos clínicos significantes; en este artículo, los términos TE, TEP, TH y progestágenos son presentados como terapia sistémica, a menos que se diga otra cosa.• Terapia local vaginal: Administración de TE que no resulta en absorción significativa.• Tiempo de iniciación de TH: La longitud de tiempo después de la menopausia cuando se inicia la TH.

Tabla 2. Terminología menopáusica NAMS.

<ul style="list-style-type: none">• Menopausia espontánea/natural: El final del período menstrual (FPM), confirmado después de 12 meses consecutivos de amenorrea sin causa patológica obvia.• Menopausia inducida: Cesación permanente de la menstruación después de ooforectomía bilateral (menopausia quirúrgica) o población estrogénica de la función ovárica (quimioterapia o radioterapia pélvica).• Perimenopausia/transición menopáusica: Espacio de tiempo cuando el ciclo menstrual y los cambios endocrinos ocurren pocos años antes y 12 meses después del FPM después de una menopausia natural.• Menopausia prematura: Menopausia a los 40 años o antes, ya sea natural o inducida.• Menopausia temprana: Menopausia natural o inducida que ocurre mucho antes de la edad de la menopausia natural (51 años) o antes de los 45 años.• Falla ovárica prematura: Insuficiencia ovárica antes de los 40 años, que lleva a una amenorrea permanente o transitoria.• Posmenopausia temprana: El período de tiempo dentro de los cinco años siguientes al FPM después de la menopausia natural o inducida.

vaginal, dispareunia, o disminución de la libido), cualquiera de los cuales puede tener un efecto adverso en la calidad de vida (CV). Los factores de riesgo están relacionados con riesgos de base de una enfermedad en la mujer; su edad; edad de la menopausia; causa de la menopausia; tiempo desde la menopausia; uso previo de cualquier hormona; tipos, rutas de administración, dosis usada de TH; una condición médica que resulte durante el tratamiento. Los beneficios y los riesgos potenciales se describen abajo para los objetivos clínicos relevantes.

Síntomas vasomotores

La TE, con o sin progestágenos, es el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores relacionados con la menopausia (fogajes y sudores nocturnos) y sus consecuencias potenciales (disminución de la calidad del sueño, irritabilidad y reducción de la CV). Para el tratamiento de síntomas vasomotores moderados a severos permanece la indicación primaria para la TH. Todos los productos sistémicos de TE y TEP tienen aprobación de las agencias regulatorias para esta indicación.

Síntomas vaginales

La TE es el tratamiento más efectivo para los síntomas moderados a severos de la atrofia vaginal y vulvar (sequedad vaginal, dispareunia y vaginitis atrófica). Muchos productos sistémicos de TE y TEP y todos los productos locales vaginales tienen aprobación de las agencias regulatorias para el tratamiento de los síntomas vaginales.

Cuando la TH es considerada sólo por esta indicación, la TE vaginal es la recomendada en general.

Función sexual

El alivio de la atrofia vaginal moderada o severa con TE/TEP sistémica o TE local puede ser efectivo en el alivio a la dispareunia, que es una causa común de evitar el coito. Un producto sistémico oral de TE está aprobado en EUA para el tratamiento del dolor durante el coito. La TH sola no se recomienda como el único tratamiento de otros problemas de función sexual, incluyendo la disminución de la libido.

Salud urinaria

La TE local puede beneficiar a algunas mujeres con incontinencia de urgencia quienes tienen atrofia vaginal. Si la TE por cualquier ruta tiene efecto en la vejiga hiperactiva, no se sabe. Hay controversia de si la TE local puede mejorar ciertos casos de incontinencia de estrés pura. Por otra parte, la TH sistémica puede agravar o provocar incontinencia de estrés, tal vez relacionado con los cambios en el volumen uterino o el colágeno periuretral.

El uso de TE local puede reducir el riesgo de infección recurrente del tracto urinario (IUR) por efecto proliferativo directo sobre el epitelio de la uretra y la vejiga ayudando a restaurar el ambiente ácido y la flora normal con predominantemente lactobacilos en la vagina, impidiendo así la colonización de ésta por gérmenes patógenos asociados con la IUR. Clínicamente la TE administrada por la ruta vaginal ha demostrado en un RCT (trabajo randomizado controlado) ser efectiva en la reducción del riesgo de IUR. Sin embargo, ningún producto de TE/EP tiene aprobación como indicación de salud urinaria.

Cambios en el peso y masa corporal

El índice de masa corporal (IMC) aumenta con la edad en la edad mediana, con un pico de IMC entre los 50 y 59 años. En este tiempo de la vida, otros factores pueden también contribuir a la ganancia de peso, incluyendo una disminución del gasto de energía y un aumento en la ingesta de energía junto con una disminución de la tasa metabólica. En las mujeres, los cambios hormonales asociados con la transición menopáusica pueden afectar la composición corporal y esto aumenta la tendencia a la ganancia de peso. No se ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa en el promedio de ganancia de peso entre mujeres que usan TH y aquellas que no.

Calidad de vida

Aunque ningún producto de TH ha sido aprobado por las agencias regulatorias para aumentar la CV, una mejoría en la CV relacionada con la salud (CVRS) puede resultar con el uso de TH debido a una disminución de los síntomas menopáusicos y tal vez a otros mecanis-

mos, incluyendo una posible elevación de estado de ánimo que lleva a una sensación de bienestar; no se sabe si la TH mejora la CVRS en mujeres asintomáticas. No hay datos disponibles para determinar los efectos de la TH sobre la CV global, la sensación de bienestar, si los síntomas o trastornos físicos están presentes o ausentes.

Osteoporosis

La resistencia ósea depende de la calidad del hueso y de la densidad mineral ósea (DMO). Los cambios en la DMO sola no siempre reflejan el riesgo de fractura.

Hay evidencia por RCT de que la TH reduce las fracturas osteoporóticas posmenopáusicas, incluyendo fracturas de cadera, aun en mujeres sin osteoporosis, aunque ningún producto de TH ha sido aprobado por las agencias regulatorias para el tratamiento de osteoporosis. Muchos productos sistémicos que contienen TE tienen aprobación de agencias gubernamentales para prevención de osteoporosis posmenopáusica en un tratamiento largo; una lista actual de esos productos se encuentra en el sitio web de la NAMS www.menopause.org/edumaterials/otcharts.pdf

El uso extendido de TH es una opción para las mujeres que tienen establecida una reducción de la masa ósea, independiente de los síntomas menopáusicos, para prevención de posterior pérdida de masa ósea y/o reducción de fractura osteoporótica cuando terapias alternas no son apropiadas o causan efectos secundarios, o cuando el riesgo/beneficio del uso extendido de terapias alternas es desconocido.

Efectos cardiovasculares

Tres efectos cardiovasculares primarios se discuten: enfermedad cardíaca coronaria, ECC, apoplejía, ACV y tromboembolismo venoso, TEV.

Enfermedad cardíaca coronaria ECC

La mayoría de los estudios observacionales y preclínicos apoyan los beneficios potenciales de la TE/TEP sistémica en la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular ECV. La mayoría de los RCT no. Sin embargo, se sabe

ahora que las características de las mujeres participantes en los estudios observacionales son marcadamente diferentes a las de aquellas reclutadas en los RCT y que esta diferencia biológica o demográfica o ambas influyen de base en los riesgos cardiovasculares y los efectos de la TH en esos riesgos.

Tiempo de iniciación. Los datos indican que la disparidad entre los estudios observacionales y los RCT está relacionada en parte con el tiempo de iniciación de la terapia con respecto a la edad y la proximidad de la menopausia. La mayoría de las mujeres analizadas en los estudios observacionales son menores de 55 años y están dentro de dos a tres años después de la menopausia al momento de la iniciación de la TH. Por otra parte, las mujeres incluidas en los RCT tenían en promedio 63 a 64 años de edad y más de diez años de inicio de la menopausia.

Cuando se analizan por edad y tiempo de menopausia al inicio de la TH, los RCT están generalmente de acuerdo a los estudios observacionales indicando que la TH reduce el riesgo de ECC cuando se inicia en mujeres más jóvenes y con menopausia reciente. En un análisis secundario de los datos del WHI, hubo una reducción significativa en los objetivos compuestos de infarto del miocardio, revascularización arterial coronaria y muerte coronaria en mujeres que fueron randomizadas para TE durante la edad de 50 a 59 años. Los datos combinados de estudios de TE y TEP del WHI mostraron una tendencia estadística de un efecto de TH relativa al placebo sobre la ECV por tiempo de menopausia, indicando que las mujeres que iniciaban la TH más de diez años después de la menopausia tenían un aumento del riesgo para ECV y aquellas que iniciaban la TH antes de diez años de menopausia tendían a disminuir el riesgo de ECV.

Duración de la terapia. Estudios observacionales sugieren que la mayor duración de la TH se asocia con reducción del riesgo de ECV y mortalidad. El RCT WHI y el estudio observacional WHI sugieren un patrón de más bajo riesgo en ECV entre mujeres que usaron TH por cinco años o más, pero esto no es concluyente.

El estudio de grupos en el WHI indica que las mujeres con menos de 70 años de edad al momento de iniciar la TH no tienen un aumento del riesgo de ECV con TH relativo al placebo por encima de ocho años de seguimiento provisto en este estudio. Aunque los estudios observacionales muestran disminución del riesgo de ECV con mucho más tiempo de uso, es difícil que los estudios RCTs puedan hacerse por tan largos periodos de tiempo para confirmar estos hallazgos. Esto no es único para TH y es verdad que hay otras terapias para prevenir la ECV, tales como la terapia con estatinas, para las cuales hay datos de RCTs en mujeres por encima de un promedio de más de cinco años de uso.

En contraste, en corto tiempo, la TH podría estar asociada con un aumento del riesgo de la ECV en mujeres que están más lejos de la menopausia al tiempo de inicio de la TH.

Calcio arterial coronario

Los estudios observacionales muestran que el uso a largo plazo de TH está asociado con menos acumulación de calcio arterial coronario, lo cual se correlaciona fuertemente con la aparición de la placa ateromatosa y el futuro riesgo de eventos CVs. En un subestudio de mujeres jóvenes (60 años) en el WHI de ET solos, después de un promedio de siete años de tratamiento, las mujeres que habían sido randomizadas a TE tenían niveles más bajos de calcio arterial coronario que las randomizadas a placebo.

Estos hallazgos sugieren que la TE iniciada en mujeres recientemente posmenopáusicas tiene un desarrollo más lento de la placa arteriosclerótica.

Apoplejía (ACV)

Los resultados de estudios observacionales del riesgo de ACV con la TH han sido inconsistentes. Varios mostraron un aumento del riesgo de ACV isquémico (incluyendo el estudio Nurse's Health, NHS), el estudio prospectivo más largo de TH y ACV, mientras otros no mostraron efecto en el riesgo de ACV. El WHI TEP y TE mostraron un aumento del riesgo de ACV isquémico y ningún efecto en el ACV hemorrágico. En esos estudios hubo ocho casos adicionales de ACV por 10.000 mujeres por año con el uso de TEP y once casos adicionales por

10.000 mujeres por año con uso de TE cuando se analizó toda la cohorte. En análisis recientes los resultados combinados de los estudios de WHI TEP y TE, las mujeres más jóvenes, entre 50 y 59 años, al entrar al estudio no tenían un aumento significativo en el riesgo de ACV (RR, 1.13; IC 95%, 0.73-1.76).

En mujeres randomizadas en el WHI dentro de cinco años de menopausia, hubo tres ACVs por 10.000 mujeres por año de TEP, lo que no es estadísticamente significativo. El exceso de riesgo de ACV observado en los estudios del WHI cae dentro de la categoría de riesgos raros. En los estudios de prevención secundaria Heart and estrogen/progestin Replacement Study (HERS) y en el Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST) el riesgo no apareció aumentado. Esas observaciones llevan a los efectos de la TEP y TE en el ACV isquémico como también a que no afectan el riesgo de ACV hemorrágico. Sin embargo, con tan pocas mujeres en el WHI en ese grupo de edad el IC fue amplio, lo que significa que no hubo poder estadístico significativo para llegar a una conclusión. En el NHS, en mujeres entre los 50 y 59 años, el riesgo relativo de ACV para usuarias actuales de TEP fue elevado (RR, 1.34; IC 95%, 0.84-2.13) y se aumentó significativamente en las usuarias de TE (RR, 1.58; IC 95%, 1.06-2.37). Dosis más bajas de estrógenos (0.3 mg de EEC) no se asociaron con un aumento del riesgo en el NHS, aunque esto se basó en las relativamente pocas mujeres que tomaban dosis bajas.

Todos los estudios muestran que la TH posmenopáusica no es efectiva en la reducción del riesgo de ACV recurrente entre mujeres con ECV establecida o para prevención del ACV, y puede aumentar la tasa de primeros ACVs. La TH no puede ser recomendada para prevención primaria o secundaria de ACV.

Tromboembolismo venoso

Los datos de estudios observacionales y RCTs sugieren un aumento del riesgo de TEV con TH oral. En los estudios del WHI, hubo 18 casos adicionales de TEV por 10.000 mujeres al año de uso de TEP y siete adicionales de TEV por 10.000 mujeres al año por uso de TE cuando se analizó toda la cohorte. El riesgo de TEV en los RCTs emerge pronto después del inicio de la

TH (durante los primeros uno o dos años), y la magnitud del exceso del riesgo disminuye un poco en el tiempo. En los estudios del WHI, el exceso absoluto de riesgo de TEV asociado con TEP o TE fue menor en las mujeres menores de 60 años cuando se randomizaban a TH que en las mujeres mayores cuando se iniciaban después de los 60 años. Hubo siete casos adicionales de TEV por 20.000 mujeres año con el uso de TEP y cada cuatro adicionales por 10.000 mujeres al año con el uso de TE en mujeres entre 50 y 59 años de edad cuando se randomizaron a TH. Estos riesgos caen en la categoría de riesgos raros.

La evidencia creciente sugiere que las mujeres con historia previa de TEV o mujeres con factor de Leiden está en un mayor riesgo de TEV con uso de TH. Hay limitados datos observacionales que sugieren menor riesgo de TEV con terapia transdérmica que con terapia oral, pero no hay datos RCT en este aspecto. Bajas dosis de TE pueden también conferir menor riesgo que dosis mayores, pero no hay datos RCT disponibles para confirmarlo.

Conclusión de efectos cardiovasculares

Pendiente de datos adicionales, la TH no es actualmente recomendada como una sola indicación primaria para protección coronaria en mujeres a ninguna edad. El inicio de TH en mujeres entre 50 y 59 años o en aquellas dentro de diez años de menopausia para tratar síntomas típicos de menopausia (vasomotores, vaginales) no parece que aumente el riesgo de eventos CV. Hay evidencia emergente de que el inicio en la TH o en la menopausia temprana puede reducir el riesgo de ECV.

Diabetes mellitus

El envejecimiento está asociado con un aumento del riesgo de diabetes mellitus (DM) no insulina dependiente, también conocida como DM tipo 2. Aunque ninguna agencia gubernamental ha aprobado ningún producto de TH para la DM, grandes RCTs sugieren que el uso de TH reduce los nuevos casos de DM2. Las mujeres que recibieron tratamiento activo en el brazo del WHI-TEP tenían una incidencia anualizada de DM que requerían tratamiento de 0.61% frente a 0.76% en las mujeres con

placebo; esto se convierte en un 21% de reducción (RR 0.79; IC 95%, 0.67-0.93) en DM incidentalmente tratadas, o 15 casos menos por 10.000 mujeres por año de terapia. Una reducción similar se encontró en el estudio HERS (RR, 0.65; IC 95%, 0.48-0.89). En el estudio WHI-TE, hubo una reducción del 12% (RR, 0.88; IC 95%, 0.77-1.01) en DM incidental, o 14 casos menos por año de uso de TE. No es actualmente claro si el mecanismo de este beneficio es a través de menos ganancia de peso centripeto, reducción de la resistencia a la insulina en mujeres recibiendo TEP o algún otro factor. Datos de meta-análisis sugieren que la TH está asociada con mejoría de la resistencia a la insulina en las mujeres posmenopáusicas. No hay evidencia adecuada para recomendar la TH como la indicación única de prevención primaria de la DM en la mujer peri o posmenopáusica.

El control óptimo de glucosa es la meta primaria de la terapia en mujeres posmenopáusicas que tienen DM2. Algunos datos sugieren que las mujeres posmenopáusicas con DM2 que usan TE pueden requerir menos dosis de medicamentos para el control de glicemia.

En mujeres con DM2 las medidas para la reducción de riesgo de ECV son la mayor preocupación. Si se prescribe TH, el agente específico, la dosis, el régimen y la ruta de administración son especialmente importantes. La administración transdérmica puede ofrecer ventajas sobre la administración oral. Los triglicéridos séricos, que a menudo están aumentados en pacientes con DM2, no se incrementan adicionalmente con TH transdérmica. Más aún, las alteraciones adversas en la presión sanguínea en mujeres hipertensas y normotensas aunque han sido vistas como raras, si no como reacciones idiosincrásicas, se han reportado sólo con terapia oral.

Cáncer endometrial

El uso de TE sistémica sin oposición en mujeres posmenopáusicas con útero íntacto está asociado con un aumento del riesgo de cáncer endometrial relacionado con la dosis de TE y la duración de su uso. La dosis terapéutica estándar (0.625 mg/d de EEC o su equivalente), cuando es usada por más de tres años, está asociada con

un aumento de cinco veces el riesgo de cáncer endometrial; si se usó por diez años, el riesgo aumenta diez veces. Este aumento del riesgo persiste por siete años después de suspender la TE. Debido a que el sangrado anormal uterino que acompaña la enfermedad crea atención médica de forma temprana, la mayoría de los casos no reduce la expectativa de vida. Para bloquear este aumento del riesgo, se debe administrar concomitantemente un progestágeno adecuado en las mujeres con útero intacto (ver indicación de los progestágenos, más abajo). Hay evidencia limitada que apoye el uso de TH en mujeres con historia de un estado temprano (I y II) de cáncer de endometrio.

Cáncer de mama

El diagnóstico de cáncer de mama aumenta con el uso de TEP más allá de tres a cinco años. En el WHI, este aumento de riesgo, en términos absolutos, fue en la categoría rara, siendo cinco a seis casos adicionales por 10.000 mujeres por año de uso de TEP por cinco o más años. En este estudio, el aumento de riesgo de cáncer de mama fue relacionado significativamente con el uso de TEP antes de la inclusión en el estudio. Los estudios no han aclarado si el riesgo difiere entre el uso de terapia progestágeno continua o secuencial.

Las mujeres en el brazo de la TE del WHI demostraron que no había aumento del riesgo de cáncer de mama después de un promedio de 7.1 años de uso con seis casos menos de cáncer invasivo de mama por 10.000 mujeres por año de uso de TEP, lo cual no es estadísticamente significativo. La disminución del riesgo se observó en los tres grupos de edad (comenzando TE a los 50-59; 60-69 y 70-79 años).

La evidencia actual sugiere que la TE por menos de cinco años tiene poco impacto en el riesgo de cáncer de mama. Subgrupos específicos se pueden afectar de diferentes maneras.

La TEP, y en menor grado la TE, aumentan la proliferación de células mamarias, el dolor mamario y la densidad mamaria, y la TEP puede impedir la interpretación diagnóstica de la mamografía.

La situación del uso de la TH en pacientes con historia de cáncer de mama aún no está

resuelta. La limitada evidencia epidemiológica está mezclada; no hay RCT a largo plazo completos.

Estado de ánimo y depresión

No todos los estudios en mujeres de edad mediana sugieren que los síntomas depresivos son más comunes después de la transición menopáusica que antes, y la mayoría de las mujeres en la edad mediana no experimentan más síntomas depresivos que mujeres más jóvenes. Sin embargo, la transición menopáusica de por sí, como la posmenopausia temprana, puede ser tiempo de alerta de vulnerabilidad para un subgrupo de mujeres. Para mujeres sin historia de depresión previa, los estudios longitudinales basados en la comunidad han observado un aumento del riesgo aumentado para el inicio de depresión mayor o menor durante la perimenopausia o menopausia temprana comparada con la premenopausia.

Para mujeres posmenopáusicas sin depresión clínica, la evidencia es mixta concerniente a los efectos de la TH en el estado de ánimo.

Varios trabajos pequeños a corto plazo en mujeres de edad mediana sugirieron que el uso de TH mejora el ánimo, mientras otros no mostraron cambio.

Los progestágenos en la TEP pueden agravar el ánimo en algunas mujeres, posiblemente en aquellas con historia de síndrome premenstrual, desórdenes depresivos premenstruales, o depresión clínica.

Solamente unos pocos RCTs han examinado el efecto de la TH en las mujeres de edad mediana o mayores que tienen depresión. Dos pequeños RCTs apoyan la eficacia antidepressiva de TE a corto tiempo en mujeres perimenopáusicas deprimidas, mientras un RCT no pudo demostrar la eficacia antidepressiva de la TE en mujeres deprimidas con cinco a diez años de posmenopausia.

Es discutible si la TE podría en algunas circunstancias aumentar los efectos antidepressivos de los inhibidores de los recaptadores selectivos de serotonina.

En conclusión, aunque la TH puede tener un efecto positivo en el ánimo y el comportamien-

to, ella no es un antidepresivo y debería no ser considerada como tal. La evidencia no es suficiente para apoyar su uso como tratamiento para la depresión.

Disminución cognitiva con la edad/ demencia

El término estado cognitivo describe el grupo de procesos mentales por el cual el conocimiento es adquirido o usado. Acompaña destrezas mentales como concentración, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidades espaciales, juicio y razonamiento.

Las habilidades cognitivas cambian a través de la vida con el avance de la edad, las realizaciones tienden a declinar en muchos, aunque no en todos los test. La demencia es la disminución progresiva en la función cognitiva debido a cambios o enfermedad en el cerebro más allá de lo esperado por el envejecimiento normal. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia.

Los problemas de memoria son más comunes en la edad mediana, pero los hallazgos en cohortes bien caracterizadas sugieren que la menopausia natural tiene poco efecto en la acción de la memoria u otras áreas de función cognitiva.

Limitados estudios clínicos pequeños entre mujeres posmenopáusicas más jóvenes sugieren que la TEP no tiene un impacto sustancial en el estado cognitivo después de la menopausia natural. Como se infiere de muy pequeños estudios a corto plazo, la TE iniciada rápidamente después de ooforectomía bilateral puede mejorar la memoria verbal. Varios estudios observacionales reportan no asociación entre la edad de la menopausia y la EA. Sin embargo, un estudio de casos y controles encontró que la ooforectomía bilateral antes de la menopausia estaba asociada con un riesgo elevado de trastorno cognitivo o demencia, y este riesgo aumentaba con lo más temprano de la ooforectomía.

Para mujeres posmenopáusicas de más de 60 años de edad, los hallazgos en estudios grandes, bien diseñados, indican que la TE/TEP no mejora la memoria u otras habilidades cognitivas.

Un estudio dentro del WHI, (Women's Health Initiative Memory Study, WHIMS) de mujeres de 65 a 79 años de edad reportó un aumento de la incidencia de demencia con uso TE y TEP. El estimado de casos de demencia atribuido a la TH fue de 12 por 10.000 personas año de uso de TE y 23 por 10.000 personas por año por uso de TEP.

En contraste, un número de estudios observacionales han reportado asociación entre el uso de TH y la disminución del riesgo de desarrollar EA. La exposición a TH en estudios observacionales comúnmente involucra a mujeres más jóvenes cerca de la menopausia que las mujeres elegidas en el WHIMS.

Especulativamente, esta diferencia implica una ventana temprana durante la cual el uso de TH podría reducir el riesgo de EA. Sin embargo, sesgos repetidos y sesgo de uso en mujeres sanas cuentan para la asociación protectora en estudios observacionales, muchos de los cuales son difíciles de interpretar debido al escaso y pequeño número de participantes en los estudios.

La ventana de oportunidad es apoyada por una evidencia limitada, pero no hay datos de estudios clínicos que estudien a largo plazo las consecuencias cognitivas de la exposición a TE/TEP durante la transición menopáusica y la posmenopausia temprana. Para mujeres con EA, estudios clínicos limitados sugieren que la TH no tiene efectos sustanciales sobre los síntomas de demencia o su progreso.

Basados en estas consideraciones, la TH no puede ser recomendada a ninguna edad como indicación primaria de prevención del envejecimiento cognitivo o la demencia. La TH parece que aumenta la incidencia de demencia cuando se inicia en mujeres de 65 años o mayores. Similarmente, la TH no debería ser usada para aumentar la función cognitiva en mujeres posmenopáusicas con ovarios intactos, aunque algunos estudios clínicos pequeños apoyan el uso de TE inmediatamente después de menopausia inducida por ooforectomía bilateral. Los datos disponibles no estudian adecuadamente si la TH usada después de la menopausia aumenta o disminuye más tarde la demencia. Datos limitados no apoyan el uso de TH como tratamiento de la EA.

Menopausia prematura y falla ovárica prematura

Las mujeres que experimentan menopausia prematura (40 años) o son un grupo diferente que las mujeres que llegan a la menopausia a la edad típica de 51.3 años.

La menopausia prematura y la falla ovárica prematura están asociadas con un riesgo menor de cáncer de mama y un inicio más temprano de osteoporosis y ECV. Hay datos inadecuados acerca de TH en esas poblaciones. La mayoría de los reportes que sugieren un aumento del riesgo de ECV con la menopausia temprana natural o quirúrgica también sugieren un efecto protector de la TH. Los datos existentes acerca de TH en mujeres que tienen menopausia a la edad típica no deben ser extrapolados a mujeres que tienen menopausia prematura e inician TH a esa edad. Los riesgos atribuibles a la TH usada por mujeres jóvenes parecen ser menores y los beneficios potencialmente mayores que aquellos en mujeres que son mayores cuando comienzan la TH en o más allá de la edad típica de la menopausia, aunque no existen datos de estudios.

Mortalidad total

Los estudios del WHI son consistentes con los estudios observacionales indicando si la TH puede reducir la mortalidad total cuando se inicia pronto en la menopausia. El WHI sugiere en ambos brazos de TE y TEP que la mortalidad se reduce en un 30% cuando es iniciada a edades menores de 60 años y cuando se combinan los datos del RCT de TE y TEP, y que la reducción con el uso de TH fue estadísticamente significativa. En contraste, la TH no estuvo asociada con reducción de la mortalidad entre mujeres que iniciaron la TH a los 60 o más años.

Efecto genérico versus producto específico

Estrógenos y progestágenos comparten algunas características y efectos comunes como también diferentes propiedades potenciales.

Sin embargo, los actuales estándares para determinar el objetivo clínico neto para cualquier agente dado (solo o en combinación) son a través de RCTs. En ausencia de RCTs rigurosos, cabeza-cabeza de varios estrógenos y proges-

tágenos, los cuales no parecen estar haciendo nada, los clínicos van a tener que generalizar los resultados de estudios clínicos de un agente a todos los agentes dentro de una misma familia hormonal. En una base teórica, sin embargo, parece haber diferencias dentro de cada familia basado en factores como la potencia relativa del compuesto, androgenicidad, efecto glucocorticoide, biodisponibilidad y ruta de administración

Indicación de progestágeno

La primera indicación relacionada con la menopausia para el uso de progestágeno es bloquear el riesgo aumentado de cáncer de endometrio por el uso sistémico de TE. A todas las mujeres con útero intacto que usan TE sistémica se les debe prescribir un progestágeno adecuado.

A las mujeres posmenopáusicas sin útero generalmente no se les debe prescribir un progestágeno con TE sistémico. Un progestágeno generalmente no está indicado cuando las bajas dosis recomendadas de TE se administran localmente para la atrofia vaginal. El progestágeno concomitante puede mejorar la eficacia de dosis bajas de TE para el tratamiento de los fogajes. Algunas mujeres que usan TEP pueden experimentar efectos secundarios indeseables del componente progestacional.

Dosis

La dosis efectiva más baja de estrógenos consistente con los objetivos del tratamiento, riesgo y beneficios de una mujer individualmente debe ser la meta terapéutica, con una correspondiente dosis baja de progestágeno que se agrega para contrarrestar los efectos adversos de la TE sistémica sobre el útero. La más baja TE y TEP son mejor toleradas y pueden tener más favorable relación beneficio-riesgo que las dosis estándar. Sin embargo, no se han probado dosis más bajas en estudios a largo plazo. Entre las dosis más bajas diarias típicamente usadas cuando se trata de TE sistémica están: 0.3 mg oral de EEC, 0.5 mg oral de 17 β estradiol micronizado y 0.014 a 0.025 mg de 17 β estradiol transdérmico en parche; la dosis de progestágeno varía de acuerdo al progestágeno usado y la dosis de estrógeno, típicamente comenzando

con las dosis efectivas más bajas de 1.5 mg de AMP, 0.1 mg de acetato de noretisterona, 0.5 mg de drospierenona o 50 a 100 mg de progesterona micronizada.

Las diferentes dosis pueden tener diferentes resultados de salud. Algunas mujeres pueden requerir TE local para síntomas vaginales persistentes.

Vías de administración

No hay en la actualidad claros beneficios de una ruta de administración frente a otra para TE sistémica. Las rutas no orales pueden ofrecer ventajas o desventajas comparadas con la ruta oral, pero el riesgo-beneficio a largo plazo no se ha demostrado. Las diferencias podrían estar relacionadas con el papel del efecto del primer paso por el hígado, la concentración de hormona alcanzada en la sangre por una ruta dada, y la actividad biológica de los componentes. Hay evidencia observacional de que los TE transdérmicos pueden estar asociados a un menor riesgo de tromboembolismo venoso profundo (TEVP) (comparado con la ruta oral), pero no hay evidencia RCT. La administración local de TE es preferida cuando se tratan solo los síntomas vaginales.

Aunque es posible una absorción mínima sistémica, no hay reportes de efectos adversos.

Los progestágenos sistémicos se necesitan para la protección endometrial de los TE sin oposición. La progesterona tópica no es recomendada (ver indicaciones de progestágenos, abajo).

Regímenes

Hay múltiples opciones de régimen de dosis para la seguridad endometrial cuando se agrega progestágenos a los estrógenos (ver tabla 3). La investigación no es adecuada para preferir uno u otro régimen.

Los datos actuales soportan la recomendación de minimizar la exposición de una o varias opciones. No hay evidencia suficiente en relación con la seguridad endometrial para recomendar como una alternativa a regímenes estándar de TEP de productos de venta libre o regímenes de ciclos largos, administración vaginal de progesterona, el contraceptivo intrauterino de levonorgestrel, o bajas dosis de estrógenos sin progestágenos.

Si cualquiera de las opciones anteriores es usada, se debe vigilar de cerca el endometrio, pendientes de más investigación, la cual está en progreso.

Hay múltiples opciones de regímenes de dosis de las cuales escoger cuando se usa TE sola para mujeres después de histerectomía; no hay datos que den guías sobre cuál es la mejor para las mujeres.

Tabla 3. Terminología de algunos tipos de regímenes de TEP.

Régimen cíclico	Estrógeno	Progestágeno
	Días 1-25	Últimos 10-14 días de ciclo TE
<ul style="list-style-type: none"> • Combinado-Cíclico • Continuo-cíclico (también llamado continuo-secuencial) • Continuo-cíclico (también llamado continuo-secuencial; ciclo largo) • Continuo-combinado • Intermitente-combinado (también llamado progestágeno-pulsátil; Pulsátil -continuo) 	<p>Días 1-25</p> <p>Diario</p> <p>Diario</p> <p>Diario</p>	<p>Días 1-25</p> <p>10-14 días/mes</p> <p>14 días/2-6m</p> <p>Diario</p> <p>Pulsos repetidos</p> <p>• 3 días si-3 días no</p>

Hormonas bioidénticas

La NAMS reconoce que un área de confusión en la práctica clínica son las llamadas preparaciones hormonales bioidénticas.

Este término ha sido usado para referirse a muchos nombres de productos marcas muy bien probados por las agencias regulatorias que contienen hormonas químicamente idénticas a las hormonas producidas por la mujer (primariamente en el ovario), tales como el 17b estradiol o progesterona. Sin embargo, el nombre es más a menudo usado para escribir las formulaciones de fórmulas preparadas (llamadas terapia hormonal bioidéntica o BTH) que son hechas por un individuo de acuerdo a la prescripción de un proveedor.

Los compuestos preparados de TH pueden proveer diferentes dosis, ingredientes (p. ej. estriol) y rutas de administración, (p. ej. implantes subdérmicos) que no están disponibles en el comercio, y terapia sin ingredientes no hormonales (p. ej. colorantes, preservativos) que algunas mujeres no pueden tolerar. El uso de BTH ha aumentado en los últimos años, a menudo con la dosis determinada por pruebas hormonales en la saliva, un procedimiento que no ha sido aprobado como seguro o confiable. Hay muchos riesgos para el paciente.

Las fórmulas de compuestos preparados incluyendo BTH, no han sido probadas para eficacia o seguridad; la información de seguridad no está consistentemente dada a los pacientes con su prescripción, como se requiere para la TH disponible comercialmente; la estandarización y pureza de cada lote producido puede ser incierta. La formulación de las preparaciones de drogas no está aprobada por ninguna oficina regulatoria, aunque algunos ingredientes cumplen las especificaciones de la farmacopea de EUA. Los costos son otro tema; como muchas preparaciones de fórmulas son vistas como drogas experimentales y no están cubiertas por la tercera parte de los que pagan, resultan en un alto costo para el paciente.

La US Food and Drug Administration (FDA) ha anunciado que las farmacias que preparan fórmulas han reclamado acerca de la seguridad y la efectividad de las que no están respaldadas por evidencia médica y lo consideraron falso y

equivoco (ver la posición en www.fda.gov/cder/pharmcomp/default.htm).

Las farmacias pueden no hacer drogas que contienen estriol sin una nueva autorización investigativa. La FDA también establece que no hay bases científicas para usar la saliva para medir el ajuste de los niveles hormonales.

La NAMS recomienda que las prescripciones de BTH deben tener un inserto en el empaque, idéntico al que se requiere para productos que tienen probación por una agencia regulatoria. En el caso de falta de datos de eficacia y seguridad por cualquier prescripción específica, la relación riesgos-beneficios generales de los productos comerciales de TH disponibles se podría aplicar de forma similar a los productos BTH. Hay casos particulares de mujeres para las cuales los positivos exceden los negativos, pero para la vasta mayoría de mujeres, la TH aprobada por las agencias regulatorias va a proveer una terapia apropiada sin asumir los riesgos y costos de preparaciones según pedido (a la medida).

Tratamiento

Evaluación pretratamiento

La TH debe ser considerada solamente cuando una indicación de terapia ha sido identificada claramente, las contraindicaciones descartadas, y los potenciales riesgos y beneficios individuales han sido adecuadamente discutidos con la mujer para quien se toma una decisión informada. Antes de iniciar TH, una historia completa y examen físico son esenciales. La mamografía debe realizarse de acuerdo a las guías nacionales y edad, pero preferiblemente dentro de los 12 meses de la iniciación de la terapia. Otros exámenes específicos, como densitometría ósea, se pueden considerar caso por caso.

Tiempo de inicio

Los datos emergentes revelan que el tiempo de inicio de TH en relación con la proximidad a la menopausia es importante. Cuán pronto se debe comenzar el tratamiento después de la menopausia parece tener un fuerte impacto en los resultados de salud a largo plazo (el inicio temprano puede reducir la mortalidad y el riesgo de ECV; ver ECC y Mortalidad total).

Las mujeres mayores de 60 años de edad, quienes tienen una menopausia natural a la típica edad y nunca han usado TH, tienen de base riesgos elevados de ECV, ACV, TEV y cáncer de mama y por lo tanto no se debe iniciar TH en esta población sin una indicación precisa y sólo después de apropiada consejería.

La menopausia prematura y la falla ovárica prematura son condiciones asociadas con un bajo riesgo de cáncer de mama e inicio temprano de osteoporosis y ECV, pero no hay datos claros de cómo la TE y la TEP pueden afectar la morbilidad o mortalidad por esas condiciones. A pesar de esto, es lógico y considerado seguro recomendar TH para esas mujeres jóvenes, al menos hasta la típica edad de la menopausia natural.

Mujeres más jóvenes con menopausia prematura pueden requerir dosis más altas de TH para aliviar los síntomas menopáusicos que las dosis actualmente recomendadas para mujeres de 50 a 59 años de edad.

Duración de la terapia

Uno de los temas más discutidos acerca de la TH es la duración de su uso. Los datos actuales no nos dan una indicación clara de si la mayor duración de la terapia mejora o empeora la relación beneficios-riesgos.

Puesto que los efectos de la TH sobre los riesgos de cáncer de mama, ECV, ACV, ECV total y fractura osteoporótica en la mujer premenopáusica con síntomas moderados o severos de menopausia no han sido establecidos en los RCT, los hallazgos en diferentes estudios en diferentes poblaciones deben, por lo tanto, extrapolarse con cuidado. Por ejemplo, los datos de estudios grandes como el WHI y el HERS no deben ser extrapolados a mujeres posmenopáusicas sintomáticas que iniciaron la terapia a edad más temprana que los 50 años, pues esas mujeres no fueron estudiadas en esos estudios. El WHI y el HERS involucran predominantemente a mujeres asintomáticas mayores de 50 (promedios de edad 63 y 67 años, respectivamente), la mayoría de ellas con más de 10 años de menopausia. El HERS fue hecho solamente en mujeres con ECC coronaria. Los resultados obtenidos de

los RCT entre mujeres con enfermedad establecida no se deben extrapolar a mujeres sin esas condiciones. Los datos tampoco deben ser extrapolados a mujeres que tienen menopausia prematura (a los 40 años o antes) e inician terapia en ese momento.

El uso extendido de la terapia después de los años de la menopausia puede ser una preocupación de los proveedores de salud y sus pacientes.

Los beneficios fueron superiores a los riesgos en algunas mujeres y lo contrario es cierto para otras. Las recomendaciones de tratamiento son diferentes para mujeres que experimentan menopausia prematura, aquellas que son usuarias por primera vez, y mujeres que tienen más de 60 años y han usado terapia anteriormente por varios años.

Usando la mínima dosis efectiva, suponiendo que la mujer es consciente de los beneficios y riesgos potenciales y de que hay supervisión clínica, las metas del tratamiento son aceptables bajo algunas circunstancias como:

- La mujer para la que, según su propia opinión, los beneficios de alivio de los síntomas menopáusicos superan los riesgos, especialmente, después de la falla en un intento de suspender la TH.
- Sin importar los síntomas, para prevención futura de fractura osteoporótica y/o preservación de la masa ósea en la mujer con bien establecida reducción de la masa ósea; cuando las terapias alternas no son apropiadas, causan efecto secundarios inaceptables, o cuando la relación riesgos-beneficios del uso extendido de terapia alterna es desconocido.

Recurrencia de síntomas

Los síntomas vasomotores tienen aproximadamente un 50% de posibilidad de recurrir cuando la TH es suspendida, independiente de la edad y el tiempo de uso. La decisión de continuar la TH debe individualizarse con base en la severidad de los síntomas y la relación a la consideración actual de beneficios-riesgos, diciéndole a la mujer, de acuerdo con su proveedor de salud, que crea que la continuación de la terapia es segura.

Suspensión

Datos actuales muestran que las tasas de recurrencia de síntomas vasomotores son similares si la TH es suspendida gradual o abruptamente.

Los datos acerca de la incidencia del cáncer de mama después de la suspensión son conflictivos. Un análisis inicial de los datos de los registros de National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) mostraron que la incidencia ajustada por la edad de las tasas de cáncer de mama en mujeres en los EUA cayeron rápidamente (por 6.7%) en el 2003, comparadas con las tasas en el 2002. La disminución fue evidente solamente en mujeres de 50 años o más de edad, fue más evidente en cáncer con receptores de estrógenos positivos que en las de receptores de estrógenos negativos. Se teorizó que la caída podría estar relacionada al gran número de mujeres que suspendieron la TH después de la suspensión del brazo de la TEP del WHI. Sin embargo, las mujeres en el WHI que habían sido asignadas a TEP tenían una tasa de eventos cardiovasculares, fracturas y cánceres de colon equivalentes a las mujeres que habían sido asignadas a placebo cuando se siguieron por tres años después de la suspensión de la TH. La única diferencia estadísticamente significativa fue el aumento de las tasas de todos los cánceres en mujeres que habían sido asignadas a TEP, con un exceso de 30 cánceres por 10.000 mujeres por año de TEP, incluyendo un número de cánceres fatales de pulmón. Hay una disparidad obvia en estos dos reportes; en la ausencia de cualquier conclusión actualmente, ningún reporte debería influir en la decisión clínica acerca del uso actual de TH más allá de lo reportado por la NAMS en su declaración de posición.

La individualización de la terapia es la clave

Un perfil individual de riesgo es esencial para cada mujer, contemplando cualquier régimen de TE o TEP. La mujer debe ser informada de los riesgos conocidos, pero no se puede asumir que los beneficios y los riesgos de la aplicación de TH se aplican a todas las edades y duraciones de la terapia. Las mujeres dispuestas a aceptar captan los riesgos de TH, y varían

dependiendo de su situación individual particularmente si se consideran síntomas existentes o disminuir los riesgos de fracturas osteoporóticas que puede o no ocurrir. Sin embargo, debido a que la incidencia de la enfermedad aumenta con la edad y tiempo desde la menopausia, la relación beneficio-riesgo para TH es más posible que sea aceptable para uso por corto tiempo para reducción de síntomas en una población más joven. En contraste con la TH a largo tiempo o de inicio en edades mayores puede tener una relación menos aceptable. Las mujeres que experimenten menopausia prematura, ya sea natural o inducida, tienen una situación diferente incluyendo aumento del riesgo de osteoporosis y ECV y a menudo los síntomas más intensos de las mujeres que llegan a la menopausia a la edad típica. Las recomendaciones pueden ser diferentes para mujeres que usan TH por primera vez o mujeres que están en sus sesentas y han usado previamente TH por varios años. Cada mujer es única teniendo su propio perfil de riesgo y preferencias. Cuando la TH es deseada por el paciente, la individualización de la terapia es la clave para traer beneficios en salud con el mínimo riesgo, aumentando así la CDV.

Variación de la declaración de posición de mayo del 2007

Cada sección de la declaración del 2007 ha sido actualizada usando nuevos estudios y hallazgos. Los delineamientos y contenidos han sido reorganizados y las posiciones han sido extendidas a otras áreas de atención como se indica más abajo.

Beneficios y riesgos de TH

- Síntomas vaginales (nuevo)
- Función sexual (nuevo). Salud Urinaria (nuevo)
- Cambios en el IMC (nuevo)
- Efectos cardiovasculares (extendido y modificado)
- Cáncer de mama (extendido y modificado)
- Cáncer endometrial (nuevo)
- Estado de ánimo y depresión (nuevo y extendido)

- Disminución cognitiva con la edad/demencia (extendido)
- Mortalidad total (nuevo)

Tópico de prácticas terapéuticas

- Dosis (nuevo)
- Rutas de administración (nuevo)
- Regímenes (Nuevo)
- Hormonas bioidénticas (extendido)

Tópico de tratamiento

- Tiempo de inicio (nuevo)
- Duración de uso (nuevo)
- Suspensión (nuevo)
- Individualización de terapia (nuevo)
- Explicación del riesgo de TH (nuevo)

Resumen

Los potenciales riesgos absolutos publicados hasta ahora para uso de la TH son bajos, particularmente en el estudio WHI-ET, el cual da evidencia de considerable seguridad para la dosis de 0.625 mg de EEC oral. El riesgo en el estudio WHI-TEP fue raro según los criterios del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), excepto para ACV que estuvo por encima de la categoría de raro. Para mujeres más jóvenes de 50 años o aquellas en bajo riesgo para ACV, osteoporosis, cáncer de mama o cáncer de colon, el riesgo absoluto de beneficios por TE o TEP parece ser aun menor que lo mostrado en el WHI, aunque el riesgo relativo a diferentes edades puede ser similar. Hay un creciente cuerpo de evidencia de que cada tipo de estrógenos y progestágenos, vía de administración y tiempo de la terapia tienen distintos efectos benéficos y adversos. Investigación posterior permanece esencial.

ANEXO A: EXPLICACIÓN DEL RIESGO DE TH

Una lección aprendida desde el primer anuncio de los resultados del WHI es cuán vulnerables pueden ser los pacientes al miedo, llevando a dudar de los cuidadores de salud y los productos farmacéuticos. Cualquier miedo es difícil de alejar pero la comunicación de información

segura es esencial para asistir a las mujeres en el recorrido de la masa de información.

Es indispensable que los clínicos se encarguen de que las mujeres posmenopáusicas entiendan los conceptos básicos de riesgo con el fin de comunicar los potenciales beneficios y riesgos de TH y otras terapias. El riesgo es definido como posibilidad o chance de daño; este no indica que el daño vaya a ocurrir.

Calculando el riesgo

Los estudios comparando resultados con exposiciones intentan identificar y calcular el grado de cómo el resultado está asociado con la exposición. Pero la asociación estadística entre una exposición y un resultado no necesariamente significa que la exposición cause el resultado. Una asociación débil o una asociación encontrada en un solo estudio, particularmente si no es un RCT, no se puede tomar como evidencia concreta de una verdadera relación causa-efecto.

Por ejemplo, si una mujer usando TEP por corto período de tiempo se diagnostica con cáncer de mama, la TEP es muy posible que no sea el iniciador del cáncer de mama. Se ha postulado que la TEP puede estimular un cáncer preexistente para que crezca más rápidamente, por lo tanto es diagnosticado más temprano que si no se hubieran usado hormonas.

El cálculo de los riesgos provee las reglas básicas por las cuales los proveedores de salud pueden pesar los pros y los contras de iniciar o continuar la terapia. Entender los conceptos de riesgo relativo, riesgo absoluto y significancia estadística es esencial para interpretar el riesgo.

Riesgo relativo (RR)

El riesgo relativo es la relación de la tasa de la enfermedad o del resultado de interés en un grupo expuesto a un factor de riesgo potencial o tratamiento, dividido por la tasa de la enfermedad o resultado de interés en un grupo no expuesto.

La tasa describe el número de eventos, por número de individuos, por intervalo de tiempo (p. ej. 50/10.000/año). Por ejemplo, si la tasa anual de TEV en mujeres posmenopáusicas que usan TE oral es de 22 por 10.000, y la tasa anual en aquellas que no usan TE es 11 por

10.000, el RR asociado con uso de TE es: 2. Esto significa que comparado con mujeres posmenopáusicas que no usan TE, el riesgo de TEV en el grupo que usa TE es el doble que el de las no usuarias en este estudio.

RR menor de 1 sugiere que la exposición disminuye el riesgo. Por ejemplo un RR de 0.50 significa que hay un 50% menos chance (o riesgo) para el objetivo estudiado para aquellos con exposición contra aquellos sin exposición. Un RR de 0.30 significa que se tiene un 70% menos riesgo que el grupo expuesto.

Un RR mayor de 1 sugiere que la exposición aumenta el riesgo. Por ejemplo un RR de 1.2 significa que hay un 20% de aumento en el riesgo en el grupo con exposición frente al grupo sin exposición. Un RR de 2 significa doble riesgo.

Un RR igual a 1 sugiere que la exposición no está asociada ni con riesgo ni beneficio versus el grupo sin exposición.

Riesgo absoluto

El impacto de RR en una población o en un individuo depende de la incidencia (es decir, el número de casos nuevos). Esto puede ser cuantificado con el riesgo absoluto (RA), el cual es la diferencia entre las tasas de incidencia de los grupos expuestos y no expuestos. En otras palabras, la diferencia de riesgo. El RA cuantifica los efectos de una exposición en una base poblacional, dando una medida de su impacto en la salud pública. El RA es más usado clínicamente en explicar los riesgos al paciente. Por ejemplo, en el cálculo presentado arriba acerca del riesgo de TEV en mujeres usando TE oral, el RA es: 11 casos adicionales de TEV por año de uso de TE.

Significancia estadística

Cuando la significancia estadística es por ejemplo $p = 0.05$, esto significa que hay un 5% de chance de que los resultados del estudio sean debidos al azar o coincidencia y un 95% de chance de que los resultados sean realmente relacionados con la intervención usada.

La significancia práctica (o clínica) si los resultados son merecedores de confianza son enteramente diferentes. Por ejemplo, un estudio a seis meses de un tratamiento para pérdida

de peso muestra significancia estadística de pérdida de 1 libra de peso, lo cual es prácticamente no significativo para alguien que necesita bajar 30 libras. Así, la significancia estadística no siempre implica relevancia clínica.

Niveles de riesgo

Estos números a veces son difíciles de poner en práctica y perspectiva personal por muchas mujeres y aun por profesionales de la salud. La Organización Mundial de la Salud pidió a un panel de expertos estandarizar la nomenclatura para la descripción del riesgo de eventos adversos al reconocer este problema. En 1998, la CIOMS Task Force dio una forma estricta de la categorización del riesgo. Las definiciones de la CIOMS son como sigue:

- Rara = menor o igual a 10 por 10.000 por año.
- Muy rara = menor o igual a 1 por 10.000 por año.

Datos numéricos

Usar los datos numéricos para entender y explicar los riesgos en salud puede ser extremadamente útil, pero también puede ser muy confuso. Se deben considerar las siguientes sugerencias:

- En lugar de decir al paciente que hay un 20% de posibilidad de efectos secundarios, decir que 2 de cada 10 mujeres experimentan efectos secundarios.
- Evitar presentar datos con diferentes denominadores (cefalea en 6 de 500 mujeres sin la droga frente a 20 en 1000 con la droga).
- Usar el mismo denominador, tal como 1000 o 10.000 (ej. cefalea en 12 de cada 1000 mujeres sin la droga, comparado con 20 de cada 1000 mujeres con la droga).
- Ser consciente del peligro de la condición en la población de base. Dos veces un evento raro es aun un evento muy raro.
- Reconocer que aun en la ausencia de exposición (ej. uso de TH) hay riesgo de desarrollar todas las enfermedades y otros efectos adversos de salud bajo consideración.

- En los RCTs, ese antecedente inherente de riesgo está representado por la tasa de ocurrencia de resultados adversos de salud en el grupo placebo.
- Tenga cuidado de no sobrestimar el riesgo, sobre todo si la población estudiada tiene una baja tasa. Trate de usar el RA, no el RR (en lugar de decir que una droga aumenta el riesgo de ataque cardiaco cerca de dos veces, diga que cuatro de cada 1000 usuarios de la droga tienen un ataque cardiaco por año comparado con dos de cada 1000 no usuarios.
- Sea consciente de que el significado de alto, moderado, muy bajo, y mínimo riesgo no son universales, por lo que usar esos términos puede ser confuso.
- Reconozca qué valores, educación, necesidades, preferencias y emociones de la mujer afectan la manera como ella considera el riesgo, así que datos solos no la influyen. Ella puede, por ejemplo, ver la menopausia como un evento natural que no necesita ninguna intervención.
- Entender que los diferentes efectos adversos en salud pueden tener el mismo riesgo, pero las mujeres le pueden temer más a ciertos de ellos. Por ejemplo, los riesgos de ACV y cáncer de mama por TEP son similares. Sin embargo, aunque el ACV puede ser inhabilitante, algunas mujeres le temen más al cáncer de mama.
- Reconocer que los reportes en los medios de nueva investigación médica pueden llevar a posible malinterpretación de los riesgos reportados, a menudo por la práctica de liberar noticias en porciones pequeñas e incompletas. Los riesgos reportados son a menudo difíciles de interpretar por los medios, algunas veces porque los hallazgos no son claramente escritos por los investigadores. El uso de tabletas o diagramas ayudan a poner al paciente en perspectiva.
- Aprender a comunicarse con diferentes pacientes en diferentes maneras. Ser sensible cuando los pacientes buscan información numérica, la opinión honesta del proveedor de salud o ambos.

ANEXO B: INVESTIGACIÓN FUTURA

Durante esta revisión, se identificaron las siguientes áreas que requieren investigación adicional:

Farmacología

- Estudios cabeza-cabeza de diferentes fórmulas, regímenes, y dosis de estrógenos y progestágenos.
- Mecanismos del posible daño temprano por la TH, incluyendo farmacogenómica, polimorfismos, y marcadores tromboticos.
- Efectos endometriales de alternativas a régimen de progestágenos estándar, tales como progestinas de liberación intrauterina o regímenes progestágenos de ciclos largos.
- Papel de los progestágenos (tipo y régimen) en cáncer de mama, ECV y otras enfermedades.
- Beneficios y riesgo de las más comunes fórmulas de compuestos preparados de terapia hormonal.
- Identificación de los mecanismos que llevan los efectos diferenciales de la TH en el riesgo cardiovascular en mujeres más jóvenes.
- Mujeres posmenopáusicas recientes frente a mujeres mayores, bien pasada la menopausia.
- Comparación de los resultados de salud de TH y otras terapias comunes a largo plazo.

TH en mujeres con enfermedades de base

- Efectos de los estrógenos en el ánimo e interacción de los estrógenos con drogas que alteran el ánimo.
- Efecto del uso simultáneo de algunos agonistas/antagonistas de estrógenos con TH para modular el perfil de seguridad a largo plazo de la TE.
- Incidencia y curso de la potencial influencia de TH sobre la ECV, cáncer de mama, demencia, y otros resultados de salud en mujeres con menopausia prematura.

- Efectos a largo y a corto plazo de TH sobre desórdenes neuro-siquiátricos, tales como enfermedad de Parkinson, depresión y esquizofrenia.
- Efectos a corto y largo plazo de la TH sobre el sueño en general, y desórdenes del sueño como la apnea del sueño.
- Efectos a largo plazo de la TH en prevención primaria y secundaria de la pérdida de la audición y desórdenes oftalmológicos tales como cataratas y degeneración macular por la edad.
- Papel de la TH en las mujeres posmenopáusicas con enfermedades de base tales como DM e hipertensión, y evaluación de los efectos de la TH en los eventos adversos asociados con la enfermedad misma.
- La inclusión de otros resultados de salud, incluyendo CDV (calidad de vida), en la composición de la relación beneficios-riesgos por la TH.
- Determinar cómo mujeres en riesgo de TEV y embolismo pulmonar pueden ser mejor identificadas y cómo también la respuesta a la hipercoagulabilidad de los estrógenos puede ser medida.
- Determinación de cualquier relación entre la transición menopáusica, TH y varias formas de artritis y dolor articular.
- Evaluación estricta de la afluencia potencial de la TH sobre los dominios de la CDV a través de la transición menopáusica.

Resultados en salud para TH a largo término (más de 10 años)

- Tiempo de iniciación de la TH relativo a la menopausia con relación a los resultados cardiovasculares, cognitivos y otros resultados en salud.
- Causa del aumento de los ACV con TH y de un aumento de ECV y cáncer de mama con TEP para entender mejor la fisiopatología de esas entidades, para identificar los nuevos tratamientos potenciales y la manera de prevenir su

ocurrencia e identificar a un subgrupo para quienes la TH puede ser menos tóxica.

- Efectos a largo plazo de la TH sobre el riesgo de EA y otras formas de demencia, particularmente cuando la terapia se inicia antes de los 65 años.
- Identificación de un subgrupo de mujeres en quienes la TE o TEP podrían beneficiarlas con relación a resultados en salud cardiovascular, DM, cognición y salud en general.
- Creación de instrumentos validados para determinar el impacto de la TH en la CDV y ACVD en general.

Suspensión

- Riesgos-beneficios asociados con una suspensión abrupta frente a una gradual de regímenes de TH, incluyendo el impacto en la densidad ósea en los dos a tres primeros años de la suspensión.
- Efectos de la suspensión de TH sobre los resultados de salud influenciados por TH.
- Identificación de los resultados con diferentes esquemas de suspensión de TH (abrupta frente a gradual) y predictores de efectos adversos de suspensión de TH.

Reconocimientos

La declaración de posición fue revisada y aprobada por el Comité de expertos de la NAMS:

Victor W. Henderson, MD, MS (President), Professor of Health Research & Policy (Epidemiology) and of Neurology & Neurological Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA; JoAnn V. Pinkerton, MD (President-elect), Professor of Obstetrics and Gynecology, Vice Chair for Academic Affairs, Director, Midlife Health Center, University of Virginia Health Sciences Center, Charlottesville, VA; Steven R. Goldstein, MD (Treasurer), Professor of Obstetrics and Gynecology, New York University School of Medicine, New York, NY; Cynthia A. Stuenkel,

MD, (Secretary), Clinical Professor of Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, CA; Thomas B. Clarkson, DVM, Professor of Comparative Medicine, Comparative Medicine Clinical Research Center, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC; Elizabeth Contestabile, RN, BScN, Nurse Educator, Shirley E. Greenberg Women's Health Centre, The Ottawa Hospital, Riverside Campus, Ottawa, ON, Canada; Robert R. Freedman, PhD, Professor of Psychiatry and Obstetrics and Gynecology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI; Risa Kagan, MD, Clinical Professor of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, East Bay Physicians Medical Group, Berkeley, CA; Nancy K. Reame, MSN, PhD, FAAN, Mary Dickey Lindsay Professor of Nursing and Director of DNSc Program, Columbia University School of Nursing, New York, NY; Marilyn L. Rothert, PhD, RN, FAAN, Professor Emerita and Dean Emerita, College of Nursing, Michigan State University, East Lansing, MI; Isaac Schiff, MD (Ex Officio), Joe Vincent Meigs Professor of Gynecology, Harvard Medical School, Chief, Vincent Memorial Ob/Gyn Service, Massachusetts General Hospital, Editor-in-chief, *Menopause*, Boston, MA; Leon Speroff, MD, Professor of Obstetrics and Gynecology, Oregon Health and Science University, Portland, OR; Wulf H. Utian, MD, PhD, DSc(Med) (Ex Officio), Arthur H. Bill Professor Emeritus of Reproductive Biology, Case Western Reserve University School of Medicine, Consultant in Obstetrics, Gynecology, and Women's Health Institute Cleveland Clinic, Executive Director, The North American Menopause Society, Cleveland, OH; and Michelle P. Warren, MD, Medical Director, Center for Menopause, Hormonal Disorders, and Women's Health, Professor of Medicine, Obstetrics and Gynecology, Wyeth Professor of Women's Health, Columbia Presbyterian Medical Center, New York, NY.

Declaración de interés

Los integrantes de los paneles hicieron declaración de interés.

Lecturas sugeridas

Se han agrupado de acuerdo a los títulos primarios:

Declaración de posición y guías

- AACE Menopause Guidelines Revision Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocr Pract* 2006; 12: 315-337.
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). *Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs*, 2nd ed. Geneva, Switzerland: CIOMS, 1998.
- The North American Menopause Society. Recommendations for estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: October 2004 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11: 589-600.
- 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.
- The North American Menopause Society. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2005; 12: 497-511.

Síntomas relacionados con la menopausia

- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al, for the Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
- Aslan E, Bagis T, Kilicdag EB, Tarim E, Erkanli S, Kuscü E. How best is to discontinue postmenopausal hormone therapy: immediate or tapered? *Maturitas* 2007; 56: 78-83.
- Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1063-1073.

- Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, et al. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1209-1218.
- Brunner RL, Gass M, Aragaki A, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1976-1986.
- Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293: 330-339.
- Danforth KN, Townsend MK, Lifford K, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. Risk factors for urinary incontinence among middle-aged women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 339-345.
- Genazzani AR, Gambacciani M. Effect of climacteric transition and hormone replacement therapy on body weight and body fat distribution. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 145-150.
- Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. The effect of hormone replacement on physical performance in community-dwelling elderly women. *Am J Med* 2005; 118: 1232-1239.
- Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, Arbel R, et al. Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. *Menopause* 2006; 13: 370-376.
- Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003; 348: 1839-1854.
- Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005; 293: 935-948.
- Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and responses to recent evidence. *JAMA* 2004; 291: 47-53.
- Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 2002; 287: 591-597.
- Holzer G, Riegler E, Honigsmann H, Farokhnia S, Schmidt JB. Effects and side-effects of 2% progesterone cream on the skin of peri and postmenopausal women: results from a double-blind, vehicle controlled, randomized study. *Br J Dermatol* 2005; 153: 626-634.
- Leiblum SR, Koochaki PE, Rodenberg CA, et al. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: US results from the Women's International Study of Health and Sexuality (WISHeS). *Menopause* 2006; 13: 46-56.
- National Institutes of Health. State-of-the-Science Panel. National Institutes of Health State-of-the-Science. Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med* 2005; 142: 1003-1013.
- Nielsen TF, Ravn P, Pitkin J, Christiansen C. Pulsed estrogen therapy improves postmenopausal quality of life: a 2-year placebo controlled study. *Maturitas* 2006; 53: 184-190.
- Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA* 2005; 294: 183-193.
- Ohayon MM. Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1262-1268.
- Paganini-Hill A, Corrada MM, Kawas CH. Increased longevity in older users of postmenopausal estrogen therapy: the Leisure World Cohort Study. *Menopause* 2006; 13: 12-18.
- Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791-804.
- Sowers M, Zheng H, Tomey K. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 895-901.
- Utian WH, Janata JW, Kingsberg SA, Schluchter M, Hamilton JC. The Utian Quality of Life (UQOL) Scale: development and

validation of an instrument to quantify quality of life through and beyond menopause. *Menopause* 2002; 9: 402-410.

- Wolff EF, Narayan D, Taylor HS. Long-term effects of hormone therapy on skin rigidity and wrinkles. *Fertil Steril* 2005; 84: 285-288.
- Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES, et al. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Menopause* 2003; 10: 412-419.
- Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 262-266.
- Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, Yood RA. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3194-3204.
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729-1738.
- Chen Z, Bassford T, Green SB, et al. Postmenopausal hormone therapy and body composition. A substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 651-656.
- Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 443-451.
- Gallagher JC, Rapuri PB, Haynatzki G, Detter JR. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4914-4923.
- Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E, for the PEPI Safety Follow-up Study (PSFS) Investigators. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Safety Follow-Up Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 665-672.
- Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 875-883.
- Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 817-828.
- The North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2006; 13: 340-367.
- Thorneycroft IH, Lindsay R, Pickar JH. Body composition during treatment with conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate: analysis of the women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen (HOPE) trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 137: e1-e7.
- The Writing Group for the PEPI trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 276: 1389-1396.
- Yates J, Barrett-Connor E, Barlas S, Chen YT, Miller PD, Siris ES. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 440-446. Efectos cardiovasculares y diabetes.
- Angerer P, Kothny W, Stork S, von Schacky C. Hormone replacement therapy and distensibility of carotid arteries in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1786-1796.
- Angerer P, Stork S, Kothny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis: a randomized, controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 262-268.
- Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, et al, for the WISE Study Group. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 413-419.

- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al, for the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-137.
- Bonds DE, Lasser N, Qi L, et al. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia* 2006; 49: 459-468.
- Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al, for the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Circulation* 2007; 115: 840-845.
- Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, et al, for The ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2001-2008.
- Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 1056-1062.
- Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006; 166: 772-780.
- Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-1580.
- De Lecinana MA, Egido JA, Fernandez C, et al, for the PIVE Study Investigators of the Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group. Risk of ischemic stroke and lifetime estrogen exposure. *Neurology* 2007; 68: 33-38.
- Ferrara A, Quesenberry CP, Karter AJ, Njoroge CW, Jacobson AS, Selby JV, for the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial infarction among women with diabetes: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry, 1995-1998. *Circulation* 2003; 107: 43-48.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, et al, for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933-941.
- Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on stroke in the Women's Health Initiative: a randomized trial. *Circulation* 2006; 113: 2425-2434.
- Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522-529.
- Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, et al, for the HERS Study Group. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002; 105: 2962-2967.
- Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al, for the Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003; 349: 535-545.
- Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al, for Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939-953.
- Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357-365.
- Hsia J, Simon JA, Lin F, et al. Peripheral arterial disease in randomized trial of estrogen with progestin in women with coronary heart disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Circulation* 2000; 102: 2228-2232.

- Hu FB, Grodstein F, Hannekens CH, et al. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1061-1066.
- Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al, for the HERS Research Group. Non-cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58-66.
- Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002; 137: 273-284.
- Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 1-19.
- Lemaitre RN, Weiss NS, Smith NL, et al. Esterified estrogen and conjugated equine estrogen and the risk of incident myocardial infarction and stroke. *Arch Intern Med* 2006; 166: 399-404.
- Lobo RA. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy early postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 482-484.
- Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. *Maturitas* 2006; 53: 226-233.
- Mack WJ, Hameed AB, Xiang M, et al. Does elevated body mass modify the influence of postmenopausal estrogen replacement on atherosclerosis progression: results from the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial. *Atherosclerosis* 2003; 168: 91-98.
- Mack WJ, Slater CC, Xiang M, Shoupe D, Lobo RA, Hodis HN. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril* 2004; 82: 391-397.
- Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al, for the WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591-2602.
- Manson JE, Bassuk SS. Invited commentary: hormone therapy and risk of coronary heart disease. Why renew the focus on the early years of menopause? *Am J Epidemiol* 2007; 166: 511-517.
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-534.
- Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1175-1187.
- Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1741-1753.
- Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 589-599.
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-1477.
- Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363-366.
- Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 538-554.
- Scarabin P-Y, Oger E, Plu-Bureau G, for the ESTrogen and THromboEmbolism Risk (ESTHER) Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428-432.

- Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 638-642.
- Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1581-1587.
- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-1249.
- Vittinghoff E, Shlipak MG, Varosy PD, et al, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study research group. Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2003; 138: 81-89.
- Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673-2684.
- Waters DD, Alderman EL, Hsia J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2432-2440.
- Yeboah J, Reboussin DM, Waters D, Kowalchuk G, Herrington DM. Effects of estrogen replacement with and without medroxyprogesterone acetate on brachial flow-mediated vasodilator responses in postmenopausal women with coronary artery disease. *Am Heart J* 2007; 153: 439-444.
- Yosefy C, Feingold M. Continuation of hormone replacement therapy during acute myocardial infarction after the Women's Health Initiative study. Is it the time for change? *Int J Cardiol* 2006; 107: 293-298.
- Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55: 103-115.
- Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1739-1748.
- Ayhan A, Taskiran C, Simsek S, Sever A. Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? *Int J Gynecol Canc* 2006; 16: 805-808.
- Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, Bell J, Mannel RS, for the Gynecologic Oncology Group Study. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 587-592.
- Beral V, Bull D, Reeves G, for the Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543-1551.
- Beral V, for the Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
- Beral V, for the Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369: 1703-1710.
- Bernstein L. The risk of breast, endometrial and ovarian cancer in users of hormonal preparations. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98: 288-296.
- Chan JA, Meyerhardt JA, Chan AT, Giovannucci EL, Colditz GA, Fuchs CS. Hormone replacement therapy and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5680-5686.
- Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1027-1032.

Cánceres

- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 337: noncontraceptive uses of the levonorgestrel intrauterine system. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1479-1482.

- Chlebowski RT, Anderson G, Pettinger M, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer detection by means of mammography and breast biopsy. *Arch Intern Med* 2008; 68: 370-377.
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-3253.
- Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 991-1004.
- Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 545-560.
- Conner P. Breast response to menopausal hormone therapy. Aspects on proliferation apoptosis, and mammographic density. *Ann Med* 2007; 39: 28-41.
- Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS, et al. Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 139.e1-e7.
- Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 606-616.
- Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114: 448-454.
- Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon JD, Hoover RN. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1152-1161.
- Grady D, Vittinghoff E, Lin F, et al. Effect of ultra-low-dose transdermal estradiol on breast density in postmenopausal women. *Menopause* 2007; 14(3 pt 1): 391-396.
- Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, et al. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. *Ann Intern Med* 1999; 130: 262-269.
- Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999; 106: 574-582. Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer [erratum in: *JAMA* 2002; 288: 2544]. *JAMA* 2002; 288: 334-341.
- Li CI, Daling JR. Changes in breast cancer incidence rates in the United States by histologic subtype and race/ethnicity, 1995 to 2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2773-2780.
- Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003; 289: 3254-3263.
- Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between menopausal hormone therapy and risk of ductal, lobular, and ductal-lobular breast carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 43-50.
- Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1354-1360.
- McTiernan A, Martin CF, Peck JD, et al, for the Women's Health Initiative Mammogram Density Study Investigators. Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1366-1376.
- Olsson HL, Ingvar C, Bladstrom A. Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden. *Cancer* 2003; 97: 1387-1392.
- Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356: 1670-1674.
- Shantakumar S, Terry MB, Paykin A, et al. Age and menopausal effects of hormonal birth

- control and hormone replacement therapy in relation to breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1187-1198.
- Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al, for the WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647-1657.
 - Tamimi RM, Byrne C, Colditz GA, Hankinson SE. Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1178-1187.
 - Tamimi RM, Hankinson SE, Chen WY, Rosner B, Colditz GA. Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1483-1489.
 - Van Duijnhoven FJB, Peeters PHM, Warren RML, et al. Postmenopausal hormone therapy and changes in mammographic density. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1323-1328.
 - Varma R, Sinha D, Gupta JK. Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS). A systematic enquiry and overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125: 9-28.
 - von Schoultz E, Rutqvist LE, for the Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 533-535.
 - Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Hauger KL, et al. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1148-1158.
 - Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C, for the PERF Study Group. Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life. *Menopause* 2005; 12: 12-17.
 - Brandes JL. The influence of estrogen on migraine: a systematic review. *JAMA* 2006; 295: 1824-1830.
 - Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord* 2007; 103: 267-272.
 - Bromberger JT, Meyer PM, Kravitz HM, et al. Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *Am J Public Health* 2001; 91: 1435-1442.
 - Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 385-390.
 - Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, et al, for the Women's Health Initiative Memory Study Investigators. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2959-2968.
 - Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 375-382.
 - Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 62-70.
 - Fuh JL, Wang SJ, Lee SJ, Lu SR, Juang KD. A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas* 2006; 53: 447-453.
 - Grady D, Yaffe K, Kristof M, Lin F, Richards C, Barrett-Connor E. Effect of postmenopausal hormone therapy on cognitive function: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Am J Med* 2002; 113: 543-548.
 - Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk:

- interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 103-105.
- Henderson VW, Espeland MA, Hogan PE, et al. Prior use of hormone therapy and incidence of Alzheimer's disease in the Women's Health Initiative Memory Study. *Neurology* 2007; 68(Suppl 1): A205.
 - Henderson VW, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. *Neurology* 2003; 60: 1369-1371.
 - Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, et al. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Neurology* 2000; 54: 295-301.
 - Henderson VW, Sherwin BB. Surgical versus natural menopause: cognitive issues. *Menopause* 2007; 14 (Part 2 of 2): 572-579.
 - Henderson VW. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 2006; 138: 1031-1039.
 - Herlitz A, Thilers P, Habib R. Endogenous estrogen is not associated with cognitive performance before, during, or after menopause. *Menopause* 2007; 14(3 pt 1): 425-431.
 - Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience* 2000; 101: 485-512.
 - Kang JH, Weuve J, Grodstein F. Post-menopausal hormone therapy and risk of cognitive decline in community-dwelling aging women. *Neurology* 2004; 63: 101-107.
 - Lebrun CE, van der Schouw YT, de Jong FH, Pols HA, Grobbee DE, Lamberts SW. Endogenous oestrogens are related to cognition in healthy elderly women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 50-55.
 - Lord C, Buss C, Lupien SJ, Pruessner JC. Hippocampal volumes are larger in post-menopausal women using estrogen compared with past users, never users and men: a possible window of opportunity effect. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 95-101.
 - Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD003122.
 - MacLennan AH, Henderson VW, Paine BJ, et al. Hormone therapy, timing of initiation, and cognition in women aged older than 60 years: the REMEMBER pilot study. *Menopause* 2006; 13: 28-36.
 - Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007; 69: 1322-1330.
 - Maki PM. A systematic review of clinical trials of hormone therapy on cognitive function: effects of age at initiation and progestin use. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1052: 182-197.
 - Meyer PM, Powell LH, Wilson RS, et al. A population-based longitudinal study of cognitive functioning in the menopausal transition. *Neurology* 2003; 61: 801-806.
 - Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 406-412.
 - Rasgon NL, Dunkin J, Fairbanks L, et al. Estrogen and response to sertraline in postmenopausal women with major depressive disorder: a pilot study. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 338-343.
 - Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al; Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging Investigators. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1802-1810.
 - Schiff R, Bulpitt CJ, Wesnes KA, Rajkumar C. Short-term transdermal estradiol therapy, cognition and depressive symptoms in healthy older women. A randomised placebo controlled pilot crossover study. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 309-315.
 - Schmidt PJ, Haq NA, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2238-2244.

- Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 414-420.
- Sherwin BB. Surgical menopause, estrogen, and cognitive function in women: what do the findings tell us? *Ann NY Acad Sci* 2005; 1052: 3-10.
- Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al, for the Women's Health Initiative Memory Study Investigators. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2947-2958.
- Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 529-534.
- Soares CN, Arsenio H, Joffe H, et al. Escitalopram versus ethinyl estradiol and norethindrone acetate for symptomatic peri- and postmenopausal women: impact on depression, vasomotor symptoms, sleep, and quality of life. *Menopause* 2006; 13: 780-786.
- Stewart DE, Rolfe DE, Robertson E. Depression, estrogen, and the Women's Health Initiative. *Psychosomatics* 2004; 45: 445-447.
- Thurston RC, Joffe H, Soares CN, Harlow BL. Physical activity and risk of vasomotor symptoms in women with and without a history of depression: results from the Harvard Study of Moods and Cycles. *Menopause* 2006; 13: 553-560.
- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: results from the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 387-393.
- Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, et al. Effect of raloxifene on the prevention of dementia and cognitive impairment in older women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 683-690.
- Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al, for the Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA* 2002; 288: 2123-2129.

Dosis

- Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schneider DL, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril* 2001; 75: 1080-1087.
- Bachmann GA, Schaefers M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17A-estradiol dose for relief of hot flushes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 771-779.
- Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942-944.
- Brynhildsen J, Hammar M. Low dose transdermal estradiol/norethisterone acetate treatment over 2 years does not cause endometrial proliferation in postmenopausal women. *Menopause* 2002; 9: 137-144.
- Diem S, Grady D, Quan J, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on postmenopausal symptoms in women aged 60 to 80 years. *Menopause* 2006; 13: 130-138.
- Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD004143.
- Hashimoto M, Miyao M, Akishita M, et al. Effects of long-term and reduced-dose hormone replacement therapy on endothelial function and intima-media thickness in postmenopausal women. *Menopause* 2002; 9: 58-64.
- Johnson SR, Ettinger B, Macer JL, Ensrud KE, Quan J, Grady D. Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 779-787.
- Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287: 2668-2676.

- Pickar JH, Yeh I-T, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate: two-year substudy results. *Fertil Steril* 2003; 80: 1234-1240.
- Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorff M. Ultralowdose micronized 17 β -estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1042-1048.
- Simon JA, Bouchard C, Waldbaum A, Utian W, Zborowski J, Snabes MC. Low dose of transdermal estradiol gel for treatment of symptomatic postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 588-596.
- Speroff L, Whitcomb RW, Kempfert NJ, Boyd RA, Paulissen JB, Rowan JP. Efficacy and local tolerance of a low-dose, 7-day matrix estradiol transdermal system in the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 587-592.
- Utian WH, Burry KA, Archer DF, et al. Efficacy and safety of low, standard, and high dosages of an estradiol transdermal system (Esclim) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients: the Esclim Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 71-79.
- Utian WH, Gass MLS, Pickar JH. Body mass index does not influence response to treatment, nor does body weight change with lower doses of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate in younger, postmenopausal women. *Menopause* 2004; 11: 306-314.
- Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 75: 1065-1079.
- Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, et al. Main morbidities recorded in women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007; 335: 239-251.
- Waetjen LE, Brown JS, Vittinghoff E, et al. The effect of ultralow-dose transdermal estradiol on urinary incontinence in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 946-952.
- Yaffe K, Vittinghoff E, Ensrud KE, et al. Effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on cognition and health-related quality of life. *Arch Neurol* 2006; 63: 945-950.

Evaluando el riesgo

- Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al, for the WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; 299: 1036-1045.
- Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy in clinical perspective. *Menopause* 2007; 14: 944-957.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al, for the Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
- Trussell J, Jordan B. Reproductive health risks in perspective. *Contraception* 2006; 73: 437-439.
- US Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005; 142: 855-860.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.

Los efectos de la tibolona en mujeres posmenopáusicas mayores*

STEVEN R. CUMMINGS, BRUCE ETTINGER, PIERRE D. DELMAS, PETER KENEMANS, VICTORIA STATHOPOULOS, PIERRE VERWEIJ, MIRJAM MOL-ARTS, LENUS KLOOSTERBOER, LORI MOSCA, M.P.H., CLAUS CHRISTIANSEN, JOHN BILEZIKIAN, EDUARDO MARIO KERZBERG, SUSAN JOHNSON, JOSE ZANCHETTA, DIEDERICH E. GROBBEE, WILFRIED SEIFERT, RICHARD EASTELL

RESUMEN

Introducción: la tibolona tiene efectos estrogénicos, progestacionales y androgénicos. Aunque la tibolona previene la pérdida ósea, sus efectos sobre fracturas, cáncer de seno y enfermedad cardiovascular son inciertos.

Métodos: en este estudio aleatorio se asignaron 4.538 mujeres, con edades entre 60 y 85 años y score T de la densidad mineral ósea en cadera o columna menor de -2.5 o score T menor de -2.0 y evidencia radiológica de una fractura vertebral, a recibir de manera diaria una dosis de tibolona (dosis de 1.25 mg). Radiografías anuales de columna se usaron para evaluar fracturas vertebrales. Tasas de eventos cardiovasculares y de cáncer de seno fueron adjudicadas por paneles de expertos.

Resultados: durante una mediana de 34 meses de tratamiento, el grupo de tibolona comparado con el de placebo, tuvo una disminución en el riesgo de fractura vertebral, con 70 frente a 126 casos por 1000 personas-año (riesgo relativo 0.55, IC 95% 0.41 a 0.74; $P < 0.001$) y un menor riesgo de fractura no vertebral, con 122 vs. 166 casos por 1000 personas-año (riesgo relativo 0.74, IC 95% 0.58 a 0.93; $P = 0.01$). El grupo de tibolona también tuvo menor riesgo de cáncer invasivo de seno (riesgo relativo 0.32, IC 95% 0.13 a 0.80; $P = 0.02$) y cáncer de colon (riesgo relativo 0.31, IC 95% 0.10 a 0.96; $P = 0.04$). Sin embargo el grupo de tibolona tuvo incremento en el riesgo de accidente cerebrovascular (riesgo relativo 2.19, IC 95% 1.14 a 4.23; $P = 0.02$), razón por la cual se suspendió el estudio en febrero de 2006 de acuerdo a la recomendación hecha por el comité de monitorización de datos y seguridad. No hubo diferencias significativas en el riesgo de enfermedad coronaria o tromboembolismo venoso entre los grupos.

Conclusiones: la tibolona redujo el riesgo de fracturas y posiblemente de cáncer de colon pero incrementó el de accidente cerebrovascular en mujeres mayores con osteoporosis (Clinical Trials. gov number, NCT00519857).

Palabras clave: tibolona, TH, posmenopausia, ECV, cáncer de mama.

ABSTRACT

Background: tibolone has estrogenic, progestogenic, and androgenic effects. Although tibolone prevents bone loss, its effects on fractures, breast cancer, and cardiovascular disease are uncertain.

* Representación de los investigadores del estudio LIFT* (*New Eng J Med* 2008; 359: 697-708). Traducido del Inglés por el Dr. Germán Barón.

Methods: in this randomized study, we assigned 4538 women, who were between the ages of 60 and 85 years and had a bone mineral density T score of -2.5 or less at the hip or spine or a T score of -2.0 or less and radiologic evidence of a vertebral fracture, to receive once-daily tibolone (at a dose of 1.25 mg) or placebo. Annual spine radiographs were used to assess for vertebral fracture. Rates of cardiovascular events and breast cancer were adjudicated by expert panels.

Results: during a median of 34 months of treatment, the tibolone group, as compared with the placebo group, had a decreased risk of vertebral fracture, with 70 cases versus 126 cases per 1000 person-years (relative hazard, 0.55; 95% confidence interval [CI], 0.41 to 0.74; $P < 0.001$), and a decreased risk of nonvertebral fracture, with 122 cases versus 166 cases per 1000 person-years (relative hazard, 0.74; 95% CI, 0.58 to 0.93; $P = 0.01$). The tibolone group also had a decreased risk of invasive breast cancer (relative hazard, 0.32; 95% CI, 0.13 to 0.80; $P = 0.02$) and colon cancer (relative hazard, 0.31; 95% CI, 0.10 to 0.96; $P = 0.04$). However, the tibolone group had an increased risk of stroke (relative hazard, 2.19; 95% CI, 1.14 to 4.23; $P = 0.02$), for which the study was stopped in February 2006 at the recommendation of the data and safety monitoring board. There were no significant differences in the risk of either coronary heart disease or venous thromboembolism between the two groups.

Conclusions: tibolone reduced the risk of fracture and breast cancer and possibly colon cancer but increased the risk of stroke in older women with osteoporosis (Clinical Trials. gov number, NCT00519857).

Key words: tibolone, HT, postmenopause, CVD, breast cancer.

La tibolona está aprobada en 90 países para tratar los síntomas de la menopausia y en otros 45 para prevención de osteoporosis. Los metabolitos de la tibolona tienen actividades estrogénicas, progestacionales y androgénicas¹⁻³. La tibolona preserva la densidad mineral ósea⁴⁻⁶, reduce las oleadas de calor⁷⁻⁹, y puede aumentar la libido y la lubricación vaginal^{10,11}. El tratamiento con tibolona tiene poco efecto en los niveles de colesterol de LDL pero disminuye los de colesterol de HDL y triglicéridos^{5,12}. Nuestro estudio, llamado Intervención a Largo Plazo sobre Fracturas con Tibolona (LIFT), probó la hipótesis primaria de que el tratamiento con tibolona reduce el riesgo de fractura vertebral y secundariamente modifica los riesgos de fractura no vertebral, cáncer de mama, trombosis venosa profunda y enfermedad cardiovascular en mujeres mayores con osteoporosis.

Métodos

En este ensayo clínico aleatorio, doble enmascarado, controlado con placebo, se examinó el efecto de 1.25 mg diarios de tibolona sobre el riesgo de fracturas vertebrales y clínicas lue-

go de tres años y planeaba evaluar los riesgos de cáncer de mama, enfermedad cardiovascular y cáncer endometrial luego de cinco años.

Entre julio de 2001 y junio de 2003 se reclutaron mujeres entre 60 y 85 años de edad que tuviesen un score T de la densidad mineral ósea de -2.5 o menos en la cadera o la columna lumbar o un score T de -2 o menos con evidencia radiológica de una fractura vertebral. Mujeres con más de dos fracturas vertebrales, un score T de -4.0 en la columna o la cadera o con diagnóstico clínico de una fractura vertebral en el año previo fueron excluidas. Otros criterios para exclusión fueron cáncer (excepto cáncer de piel diferente al melanoma) en los cinco años anteriores, resultados mamográficos con sospecha de cáncer, el uso de estrógenos en los tres meses previos, uso actual de raloxifeno o tamoxifeno, el uso de algún bisfosfonato por lo menos por un mes durante el año previo o un índice de masa corporal (peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros) superior a 34. A las mujeres con útero presente se les practicó ultrasonido transvaginal y el hallazgo de un grosor endometrial mayor a 4 mm fue motivo de exclusión.

Las pacientes fueron asignadas de manera aleatoria a recibir de manera diaria 1.25 mg de tibolona o un placebo idéntico. Todas las pacientes recibieron dos a cuatro tabletas de calcio asociado a vitamina D (315 mg de citrato de calcio más 200 UI de vitamina D₃) diariamente. Aquellas pacientes que suspendieron la droga del estudio pudieron continuar las evaluaciones de seguimiento y fueron incluidas en los análisis de intención de tratar.

Evaluación basal de las fracturas vertebrales

Un radiólogo en el centro de lectura (Synarc) calificó las vértebras de manera semicuantitativa de acuerdo a la severidad de la deformidad como: ninguna (grado 0), leve (grado 1, 20 a 25% de reducción en la altura vertebral), moderada (grado 2, >25 a 40% de reducción en la altura vertebral) o severa (grado 3, >40% de reducción)¹³. Un segundo radiólogo evaluó cualitativamente si había una fractura presente (calificación binaria semicuantitativa) y evaluó las dimensiones vertebrales (morfometría cuantitativa). Una fractura vertebral fue diagnosticada si había concordancia entre las dos evaluaciones¹⁴.

Evaluación de desenlaces

Las fracturas incidentes fueron definidas como el cambio de un grado 0 a por lo menos un grado 1, confirmada ya por la presencia de una fractura vista claramente por el radiólogo (calificación binaria semicuantitativa) o por una disminución en la altura vertebral de 20% o más y 4 mm o más. Los reportes de las pacientes sobre fracturas no vertebrales fueron confirmados por informes escritos de un radiólogo o el cirujano ortopeda. Las fracturas patológicas, aquellas atribuidas por el investigador a trauma excesivo o las no relacionadas con baja densidad mineral (i.e., fracturas de la cara, el cráneo, los artejos o los dedos¹⁵) fueron excluidas.

Exámenes por rayos x con absorciometría de doble fotón (DXA), realizados con densitómetros Lunar u Hologic, fueron analizados centralmente (Synarc). Si la densidad mineral ósea en la cadera o la columna disminuyó 7% o más desde la evaluación inicial o entre las visi-

tas, confirmada por una densitometría repetida, el tratamiento del estudio fue suspendido y la paciente aconsejada sobre otras terapias aprobadas para osteoporosis.

Las mamografías fueron repetidas cada año en los sitios en los que las guías de manejo local lo recomendaban o cada tres años en aquellos sitios en los que las guías locales no recomendaban la mamografía periódica. A las pacientes en cada grupo se les practicaron en promedio 3.5 mamografías, incluyendo la imagen inicial. El médico local asignado al estudio manejó el seguimiento de resultados anormales; el cáncer de mama se confirmó por los reportes de patología o por consenso del Comité de Adjudicación de Cáncer de Seno y Ginecológico.

Las mujeres con útero presente fueron sometidas anualmente a un ultrasonido transvaginal y se recomendó que aquellas pacientes en quienes apareció un grosor endometrial de más de 4 mm deberían ser llevadas a biopsia de endometrio (Pipelle, Prodimed) si era posible. A las mujeres con sangrado vaginal severo y persistente durante los primeros tres meses, sangrado persistente durante los primeros seis meses o sangrado frecuente en cualquier otro momento también se les sugirió realizar biopsia de endometrio; las placas fueron leídas por dos patólogos ginecológicos y un tercero resolvió los casos en los que había desacuerdo¹⁶. Frotis cervicales para citología fueron realizados anualmente en pacientes con cuello uterino.

Un comité de cardiólogos y un neurólogo definieron los términos del *Diccionario para Actividades Médicas Regulatorias* que pueden considerarse como desenlaces cardiovasculares del ensayo y dichos eventos potenciales y causas de muerte fueron adjudicados por criterios definidos de manera prospectiva. Los accidentes cerebrovasculares fueron diagnosticados y clasificados con base en tomografía computarizada o imágenes de resonancia magnética o basados en los hallazgos neurológicos típicos con duración superior a 24 horas.

El peso fue registrado cada seis meses. Se realizaron pruebas de sangre cada 36 meses o al finalizar el estudio, incluyendo medidas de función hepática.

Diseño del estudio

El estudio fue aprobado por los comités institucionales en 80 sitios en 22 países. Diez sitios en los Estados Unidos suspendieron el estudio en enero de 2003 luego de asignar 41 mujeres a recibir tibolona y 36 a recibir placebo dado que el comité central de revisión en cada sitio cambió sus reglas respecto a los ensayos controlados con placebo para osteoporosis; esas pacientes están incluidas en los análisis de intención de tratar.

El comité de monitorización de datos y seguridad revisó los datos enmascarados por lo menos cada seis meses. El comité estableció de manera prospectiva límites para suspender para el desenlace primario (fractura vertebral) de acuerdo al procedimiento de Lan-DeMets con un nivel simétrico de 0.05, función de gasto de O'Brien-Fleming de dos lados¹⁷. El comité consideró la continuación del estudio con base en el balance de riesgos y beneficios.

Un comité de vigilancia cuyos miembros no eran empleados del patrocinador, Organon, supervisó el diseño y la conducción del ensayo y de manera unánime aprobó la decisión de publicar los resultados. El patrocinador del estudio mantuvo los datos y todos los análisis fueron realizados por un estadístico contratado por él. Los autores tuvieron acceso a los datos y los análisis. Los resultados de los desenlaces primarios y secundarios fueron confirmados independientemente por un analista en el Centro de Coordinación de San Francisco. Todos los autores fueron testigos de la certeza, lo completo de los datos adquiridos y los resultados reportados.

Análisis estadístico

Al determinar que 4000 pacientes eran requeridas para el estudio, se asumió que 20% de ellas ya tendría una fractura vertebral al comienzo y que la tasa anual de fracturas vertebrales en el grupo placebo sería de 6% en aquellas con una fractura vertebral y de 1.4% en las que no tenían fractura vertebral. El estudio tenía un poder de 90% para detectar un 40% de reducción en el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en tres años.

Los análisis generalmente incluyeron todas las mujeres que fueron aleatorizadas y que habían recibido por lo menos una dosis de la droga del estudio (2.249 en el grupo de tibolona y 2.257 en el grupo de placebo), excepto cuando fue anotado. Los análisis de fracturas incluyeron pacientes con por lo menos una radiografía de seguimiento (2.059 en el grupo de tibolona y 2.087 en el grupo de placebo). Los desenlaces fueron analizados utilizando los modelos de regresión de Cox y los resultados reportados como riesgos relativos con intervalos de confianza de 95%. Se usaron modelos de regresión de Poisson para analizar diferencias en tasas absolutas. Análisis de posibles interacciones fueron especificados previamente y limitados a los efectos sobre fracturas en subgrupos, de acuerdo a la presencia de fractura vertebral de base y los efectos sobre accidente cerebrovascular según el grupo de edad y duración del tratamiento. La significancia fue probada de acuerdo a las interacciones para tratamiento por estrato en los modelos de Cox.

Resultados

Pacientes

Un total de 4.538 pacientes fueron asignadas de manera aleatoria a recibir 1.25 mg de tibolona o un placebo indistinguible una vez al día. De estas pacientes, 4.534 fueron aleatorizadas con el uso de un sistema interactivo de respuesta de voz. Otras cuatro mujeres fueron aleatorizadas sin la secuencia especificada por el sistema de respuesta de voz; estas pacientes fueron incluidas en el grupo de tratamiento, ya que cada una recibió la droga del estudio. Cerca de 70% de las mujeres tenía una edad de 70 años o más y 26% ya tenía una fractura vertebral (Tabla 1).

En octubre de 2005 el comité de monitorización de datos y seguridad notificó al patrocinador del posible incremento en el riesgo de accidente cerebrovascular en el grupo de tibolona; el patrocinador notificó a las pacientes y 496 mujeres suspendieron la droga del estudio. En febrero de 2006 el comité recomendó parar el ensayo dado un incremento en el riesgo de accidente cerebrovascular y ya que el efecto del tratamiento en el riesgo de fracturas vertebrales cumplía con los criterios formales

Tabla 1. Características de las pacientes*.

Característica	Tibolona (N = 2.267)	Placebo (N = 2.267)
Edad		
Media-años	68.3 ± 5.2	68.2 ± 5.2
< 69 años – no. (%)	1352 (60)	1349 (60)
> 70 años – no. (%)	915 (40)	918 (40)
Índice de masa corporal	25.7 ± 3.4	25.7 ± 3.4
Terapia hormonal previa – no. (%)	482 (21)	461 (20)
Historia familiar de CA de mama – no.	208 (9)	223 (10)
Fumadora actual – no. (%)	289 (13)	254 (11)
Hipertensión – no. (%)	807 (36)	806 (36)
Diabetes – no. (%)	106 (5)	115 (5)
Fractura vertebral prevalente – no. (%)	607 (27)	584 (26)
Fractura no vertebral previa – no. (%)	528 (23)	479 (21)
Densidad mineral ósea score T ‡		
Cadera total	-1.8 ± 0.78	-1.8 ± 0.79
Columna lumbar	-2.9 ± 0.61	-2.9 ± 0.55
Útero intacto – no. (%)	1746 (77)	1773 (78)

* Valores más-menos son medias ± desviación estándar. El número total de pacientes en cada grupo incluye aquellas que fueron aleatorizadas con el uso de un sistema de respuesta interactivo de voz, aunque 18 pacientes en el grupo de tibolona y 10 en el grupo placebo no recibieron una droga del estudio. El índice de masa corporal es el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros.

† Las pacientes tenían una historia de cáncer de mama en un familiar en primer grado de consanguinidad.

‡ Las mediciones de densidad mineral ósea que fueron obtenidas con el uso de densitómetros Lunar y Hologic fueron estandarizadas para comparación.

para suspender el estudio por eficacia. Durante una mediana de 34 meses de tratamiento, 91% de las pacientes habían recibido por lo menos 80% de las dosis programadas de la droga prescrita en el estudio.

Fracturas y densidad mineral

Comparado con el grupo placebo, el grupo de tibolona tuvo un incremento en la densidad mineral ósea de 4.8 puntos porcentuales (IC 95%, 4.5 - 5.2) en la columna y de 3.1 puntos porcentuales (IC 95%, 2.7 - 3.4) en el cuello femoral (Figura 1A). En el grupo de tibolona hubo una reducción en el riesgo absoluto de fractura vertebral de 8.6 (IC 95%, 1.6 - 12.2) por 1000 personas-año y una reducción del riesgo relativo de 45% (IC 95%, 26 a 59) (Tabla 2). También hubo una reducción en el riesgo absoluto de fracturas no vertebrales de 6.9 (IC 95%, 1.6 - 12.2) por 1000 personas-año y una reducción del riesgo relativo de 26% (IC 95%, 7 a 42) (Tabla 2 y Figura 1B). En el grupo de

tibolona hubo una reducción en el riesgo absoluto de fractura de antebrazo distal de 4.4 por 1000 personas-año (IC 95%, 1.5 - 7.4) y una reducción del riesgo relativo de 46% (IC 95%, 18 - 65). La fractura de cadera se presentó en 10 pacientes en el grupo de tibolona y en 14 del grupo placebo (riesgo relativo 0.72; IC 95%, 0.32 - 1.63).

Las mujeres que de base tenían una fractura vertebral tuvieron tasas más elevadas de fracturas vertebrales y no vertebrales; por ende la tibolona pareció reducir en mayor proporción el riesgo absoluto de estas fracturas que en las mujeres que no tenían fractura previa (Tabla 3). Entre las mujeres que tenían fractura vertebral prevalente la tibolona se asoció con una disminución en el riesgo absoluto de fractura vertebral de 20.8 por 1000 personas-año y con un descenso en el riesgo relativo de 61%. En estas mujeres la tibolona redujo el riesgo absoluto de fracturas no vertebrales en 17.7 por 1000 personas-año y el riesgo relativo en 47%

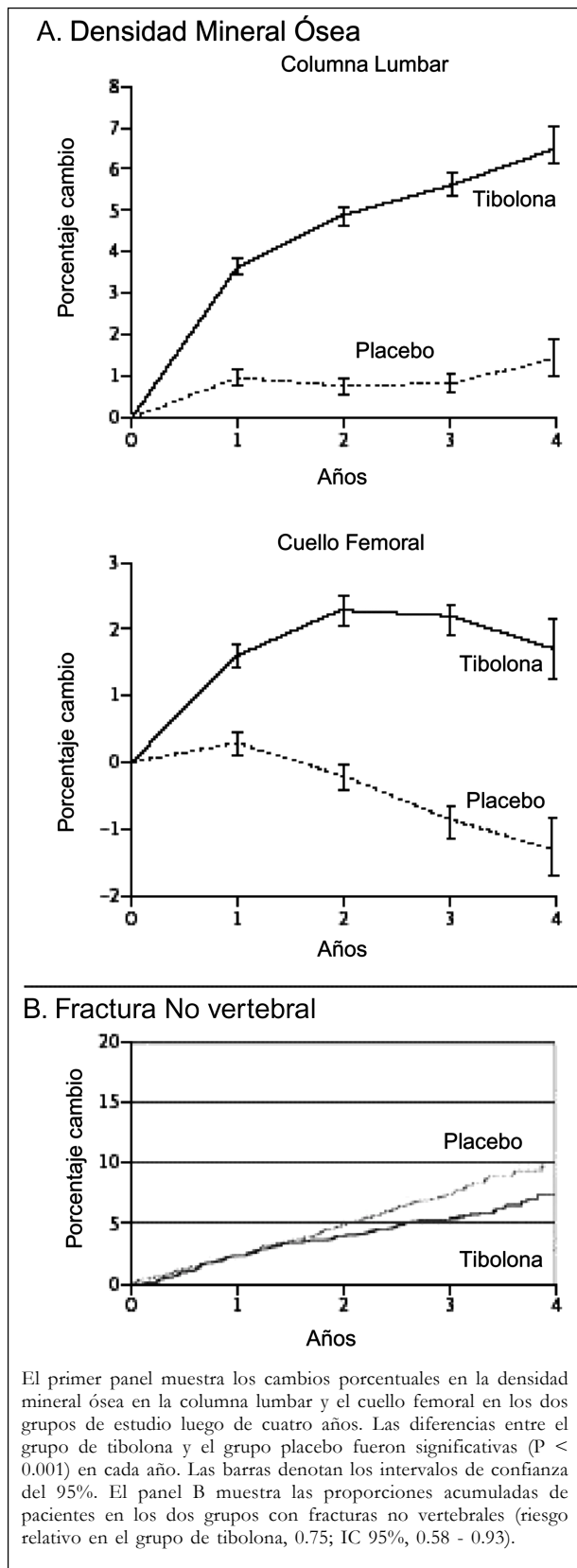


Figura 1. Cambios porcentuales en la densidad mineral ósea y proporciones acumuladas de pacientes con fracturas no vertebrales.

(Tabla 3). En contraste, entre las mujeres que no tenían fractura vertebral de base, la tibolona se asoció con una reducción de 4.6 por 1000 personas-año y una disminución en el riesgo relativo de 31%; se asoció con reducción del riesgo absoluto de fracturas no vertebrales de 3.2 por 1000 personas-año y disminución en el riesgo relativo de 14% ($P = 0.07$ para ambas interacciones).

Cáncer de mama y de colon

En el grupo de tibolona hubo un descenso en la incidencia absoluta de cáncer invasivo del seno de 1.9 (IC 95%, 0.5 - 3.4) por 1000 personas-año y una disminución en el riesgo relativo de 68% (IC 95%, 20 - 87), comparado con el grupo placebo (Tabla 2 y Figura 2A). En cada grupo también se diagnosticó un caso de carcinoma ductal in situ. En el grupo de tibolona hubo disminución en la incidencia absoluta de cáncer de colon de 1.3 (IC 95%, 0.1 - 2.6) por 1000 personas-año y en el riesgo relativo de 69% (IC 95%, 4 - 9) comparado con el grupo placebo (Tabla 2). No hubo diferencias significativas en el riesgo de otros tipos de cáncer.

Enfermedad cardiovascular y cerebrovascular

Las mujeres en el grupo de tibolona tuvieron un aumento en el riesgo absoluto de accidente cerebrovascular de 2.3 (IC 95%, 0.4 - 4.2) por 1000 personas-año e incremento en el riesgo relativo de 2.19 (IC 95%, 1.14 - 4.23) (Tabla 2 y Figura 2B). Entre las pacientes de 70 o más años, el riesgo de accidente cerebrovascular fue de 6.6 por 1000 personas-año en el grupo de tibolona y de 3.4 por 1000 personas-año en el grupo placebo (diferencia en el riesgo absoluto, 3.1 por 1000 personas-año); entre aquellas de 60 a 69 años los riesgos fueron 2.8 y 1 por 1000 personas-año, respectivamente (diferencia en riesgo absoluto, 1.8 por 1000 personas-año). El aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular pareció ser mayor durante el primer año (riesgo relativo, 4.1) que en los años posteriores (riesgo relativo, 1.6), pero la interacción del tratamiento con el tiempo no fue significativa ($P = 0.23$). Los ataques isquémicos transitorios fueron raros tanto en el grupo de tibolona (0.3%) como en el de placebo (0.2%). Los dos

Tabla 2. Principales desenlaces*.

Desenlace	Tibolona (N = 2249)		Placebo (N = 2257)		Riesgo Relativo (IC 95%)	Valor de P	Diferencia en el grupo de Tibolona (IC 95%)†
	No. eventos	No. casos por 1000 personas-año	No. eventos	No. casos por 1000 personas-año			
Nueva fractura vertebral	70	10.9	126	19.6	0.55 (0.41-0.74)	< 0.01	-8.6 (-12.9 a -4.4)
Fractura no vertebral††	122	19.5	166	26.3	0.74 (0.58-0.93)	0.01	-6.9 (-12.2 a -1.6)
Cáncer de mama	6	0.9	19	2.8	0.32 (0.13-0.80)	0.02	-1.9 (-3.4 a -0.5)
Cáncer de colon	4	0.6	13	1.9	0.31 (0.10-0.96)	0.04	-1.3 (-2.6 a -0.1)
ACV (isquémico o hemorrágico)	28	4.3	13	1.9	2.19 (1.14-4.23)	0.02	2.3 (0.4 a 4.2)
Enfermedad coronaria	27	4.1	20	3	1.37 (0.77-2.45)	0.28	1.1 (-0.9 a 3.2)
Tromboembolismo venoso	5	0.8	9	1.3	0.57 (0.19-1.69)	0.31	-0.6 (-1.7 a 0.5)

* El análisis incluye todas las pacientes que recibieron por lo menos una dosis de una droga del estudio. Las pacientes pudieron tener más de un evento.

† Los valores pueden no ser iguales a diferencias numéricas debido a que se redondearon.

†† El análisis de fracturas no vertebrales incluyó todas las pacientes en el análisis de intención de tratar (2.059 pacientes en el grupo tibolona y 2.087 en el grupo placebo).

Tabla 3. Efectos de la tibolona en nuevas fracturas vertebrales, de acuerdo a la presencia o ausencia de fractura vertebral de base*

Variable	Tibolona (N = 20 2059)		Placebo (N = 2087)		Riesgo Relativo (IC 95%)	Valor de P	Diferencia en el grupo de Tibolona (IC 95%)†
	No. eventos	No. casos por 1000 personas-año	No. eventos	No. casos por 1000 personas-año			
Nueva fractura vertebral							
Sin fractura vertebral prevalente	47	10	70	14.6	0.69 (0.48-1.00)	0.05	-4.6 (-9.0 a -0.1)
Fractura vertebral prevalente	23	13.6	56	34.3	0.39 (0.24-0.63)	< 0.001	-20.8 (-31.3 a -10.2)
Fractura no vertebral							
Sin fractura vertebral prevalente	89	19.3	106	22.5	0.86 (0.65-1.14)	0.28	-3.2 (-9.1 a 2.7)
Fractura vertebral prevalente	33	20	60	37.7	0.53 (0.35-0.81)	0.004	-17.7 (-29.4 a -6.0)

* El análisis incluye todas las pacientes que tuvieron una radiografía de base y durante por lo menos una visita de seguimiento.

† Los valores pueden no igualar diferencias numéricas debido a que fueron redondeados.

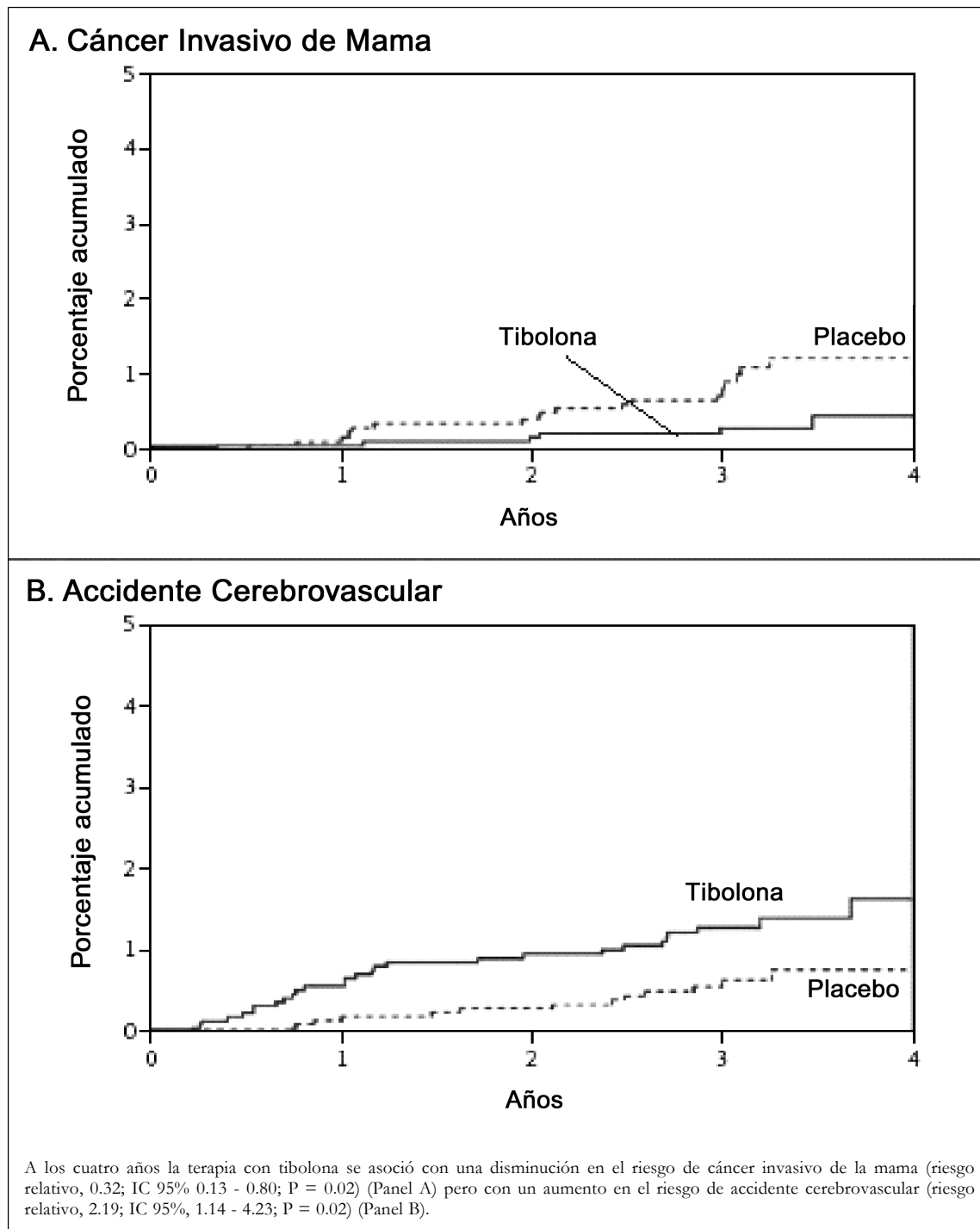


Figura 2. Porcentajes acumulados de pacientes con cáncer de mama y accidente cerebrovascular.

grupos no difirieron de manera significativa en la tasa de tromboembolismo o eventos coronarios (Tabla 2).

Desenlaces ginecológicos

Entre las pacientes del estudio con útero presente, se diagnosticó cáncer de endometrio

en cuatro de 1.746 mujeres en el grupo de tibolona (0.8 por 1000 personas-año) y ninguna de las 1.773 pacientes del grupo placebo (P = 0.06). El sangrado vaginal fue reportado como un evento adverso por 9.5% de las mujeres en el grupo de tibolona y 2.5% en el grupo placebo. En algún punto del estudio 533 mujeres del

grupo de tibolona y 168 del grupo placebo tuvieron grosor endometrial superior a 4 mm según lo observado en el ultrasonido. Como consecuencia del sangrado o del aumento de grosor endometrial, a 499 mujeres en el grupo de tibolona y 136 en el grupo placebo se les realizó biopsia endometrial. Hiperplasia endometrial fue diagnosticada en dos mujeres en el grupo de tibolona y una del grupo placebo.

De las mujeres con cuello uterino en quienes se realizó por lo menos una citología, 132 de 1.746 pacientes (7.6%) en el grupo de tibolona y 56 de 1.773 pacientes (3.2%) en el grupo placebo tuvieron displasia leve o células atípicas de significado indeterminado en el análisis

citológico ($P = 0.009$); no hubo diferencia significativa en la incidencia de displasia (0.4% vs. 0.3%) y solo un caso de cáncer de cuello se presentó en cada grupo. Se realizó histerectomía a 18 mujeres (1%) en el grupo de tibolona y a 15 (0.8%) en el grupo placebo.

Otros efectos

Más pacientes en el grupo de tibolona que en el de placebo suspendieron el tratamiento debido a un evento adverso, siendo los más frecuentes flujo vaginal y malestar en las mamas (Tabla 4). Comparada con el placebo, la tibolona se asoció con un aumento promedio de peso de 0.6 kg; 109 de 2.050 mujeres (5.3%) en el grupo de

Tabla 4. Eventos adversos*

Evento	Tibolona (N = 2249)	Placebo (N = 2257)	Valor de P
	No. eventos (%)		
Muerte	26 (1.2)	28 (1.2)	0.89
Evento serio †	548 (24.4)	517 (22.9)	0.26
Cualquier evento	2098 (93.3)	2067 (91.6)	0.03
Evento ginecológico ††			
Flujo vaginal	221 (9.8)	40 (1.8)	< 0.001
Malestar mamario	203 (9.0)	65 (2.9)	< 0.001
Sangrado genital ?	165 (9.5)	45 (2.5)	< 0.001
Infección vaginal	186 (8.3)	56 (2.5)	< 0.001
Dolor pélvico	53 (2.4)	29 (1.3)	0.007
Otros eventos ††			
Caídas	154 (6.8)	205 (9.1)	0.006
Gastroenteritis	57 (2.5)	87 (3.9)	0.01
Bradicardia sinusal	33 (1.5)	52 (2.3)	0.008
Suspensión del tratamiento por evento adverso	422 (18.8)	296 (13.1)	< 0.001
Razón para la suspensión			
Sangrado genital ??	31 (1.8)	7 (0.4)	< 0.001
Aumento de grosor endometrial	26 (1.2)	6 (0.3)	< 0.001
Malestar mamario	25 (1.1)	4 (0.2)	< 0.001
Flujo vaginal	24 (1.1)	2 (0.1)	< 0.001

* El análisis incluye todas las pacientes que recibieron por lo menos una dosis de una droga del estudio. Las pacientes podían tener más de un evento adverso.

† Eventos adversos serios fueron todas las muertes, eventos que amenazan la vida, hospitalización y otros eventos que produjeron incapacidad o requirieron de intervención para prevenir la lesión permanente. Tales eventos incluyen eventos cardiovasculares, cáncer de seno, cáncer de endometrio y otros eventos que fueron adjudicados de manera enmascarada y que se reportan en el texto y la figura 2.

†† Otros eventos adversos fueron incluidos si ocurrieron en por lo menos 2% de cada grupo ($P = 0.01$).

? Los porcentajes están basados en el número de pacientes que tenían útero (1.746 en el grupo tibolona y 1.773 en el grupo placebo).

tibolona y 81 de 2.121 (3.8%) en el grupo placebo aumentaron por lo menos 10% de su peso basal. Las pruebas de función hepática a la iniciación y a los 36 meses de seguimiento (en 1.312 pacientes del grupo de tibolona y 1.368 del grupo placebo) revelaron que los niveles séricos de gamma-glutamyltransferasa aumentaron en promedio 9.9 UI por litro (mediana, 4.5) en mujeres que estaban recibiendo tibolona y en 0.9 UI por litro (mediana, 1.0) en aquellas que recibieron placebo ($P < 0.001$); 60 mujeres (4.6%) en el grupo de tibolona y 20 (1.5%) en el grupo placebo tuvieron niveles de por lo menos 96 UI por litro (= 3 veces el límite superior del rango normal [ULN], $P < 0.001$). Aumento en los niveles de alanino aminotransferasa superiores a 90 UI por litro (= 3 veces el ULN) ocurrió en 12 mujeres (0.9%) en el grupo de tibolona y 3 (0.2%) en el grupo placebo ($P = 0.02$). No hubo diferencia significativa en los niveles de bilirrubina sérica entre los dos grupos. Tan solo una mujer en el grupo de tibolona y 14 en el grupo placebo suspendieron el tratamiento debido a pérdida ósea en la cadera que excedió 7% respecto al valor basal.

El número de mujeres que reportó caídas fue 25% menor en el grupo de tibolona respecto al de placebo. También hubo menos reportes de gastroenteritis y bradicardia sinusal en el grupo de tibolona.

Discusión

La tibolona se asoció con una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres mayores con osteoporosis. La reducción absoluta fue mayor (20.8 por 1000 personas-año) entre las mujeres que tenían una fractura vertebral previa que entre aquellas que no la tenían (4.6 por 1000 personas-año). La magnitud de la reducción en el riesgo relativo fue similar a aquella observada para la terapia con estrógenos, bisfosfonatos y raloxifeno¹⁸. La tibolona también se asoció con reducción en el riesgo de fractura no vertebral, mejoría que también fue mayor en mujeres con fractura vertebral previa. Se ha demostrado una reducción similar en el riesgo de fracturas no vertebrales para la terapia con estrógenos^{19,20} pero no para los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMs), raloxifeno y tamoxifeno^{21,23}.

El estudio observacional del Millón de Mujeres reportó que el uso de tibolona hasta por cinco años estaba asociado a un aumento en el riesgo de cáncer de mama comparado con no usar terapia hormonal (riesgo relativo, 1.21; IC 95%, 1.07 - 1.37)²⁸. En contraste, un gran estudio de casos y controles, también conducido en el Reino Unido, no mostró incremento en el riesgo de cáncer de mama (riesgo relativo, 0.86; IC 95%, 0.65 - 1.13) con un promedio de 6.5 años de uso de tibolona²⁹. No es claro por qué los resultados de estos estudios observacionales difieren del menor riesgo reportado en este estudio. Si la tibolona fuera prescrita en lugar de terapia hormonal para mujeres con mayor riesgo de cáncer de seno, esto aumentaría de forma falsa el riesgo de cáncer asociado con tibolona. Sin embargo, los factores de riesgo para cáncer de mama fueron similares en las mujeres que recibieron tibolona y terapias de estrógenos en el Estudio del Millón de Mujeres²⁸.

No es claro de qué manera la tibolona podría disminuir el riesgo de cáncer de seno. La tibolona parece estimular la proliferación de células humanas MCF-7, no obstante menos que como lo hace el estradiol^{31,32}. Otros estudios han mostrado que la tibolona disminuye la proliferación de las células epiteliales del seno y favorece la apoptosis de células de cáncer de seno^{33,35}. La tibolona puede disminuir la producción intracelular de estradiol por inhibición de la aromataasa³⁶, y puede inhibir la actividad de la sulfatasa y estimular la de la sulfotransferasa y por ende aumentar los niveles circulantes de formas sulfatadas débiles o inactivas de estrógenos que pueden inhibir competitivamente el estradiol^{37,38}.

El mayor riesgo de accidente cerebrovascular con tibolona ha sido reportado también con la terapia de estrógenos^{20,39}, pero el mecanismo biológico no es claro. Un estudio aleatorizado, controlado con placebo, mostró que 2.5 mg de tibolona y estrógenos equinos conjugados asociados a medroxiprogesterona incrementaban ligeramente el grosor de la íntima media en 0.004 mm por año⁴⁰. La tibolona aumenta los niveles de proteína C reactiva, un factor de riesgo para el accidente cerebrovascular, en grado similar al de los estrógenos equinos con-

jugados⁴¹. En estudios aleatorios, la tibolona disminuyó los niveles de colesterol de HDL pero mejoró los niveles de la lipoproteína(a), no cambió los de homocisteína de manera significativa y aumentó los de plasminógeno^{41,42}. El tratamiento con tibolona no tuvo efecto en la tensión arterial o los niveles de glucosa en ayunas.

Dado que el riesgo de accidente cerebrovascular aumenta de manera exponencial con la edad, la tibolona en general no debe ser utilizada en mujeres ancianas. Este compuesto ha sido usado por mujeres entre los 50 y 60 años de edad para alivio de los síntomas de la menopausia y prevención de la osteoporosis cuando el riesgo de accidente cerebrovascular es bajo, pero debe ser evitado en aquellas mujeres con factores de riesgo importantes para esta entidad, tales como hipertensión, tabaquismo, diabetes y fibrilación auricular⁴³. Aunque el número global de eventos adversos fue pequeño, no hubo aumento en el riesgo de tromboembolismo venoso, tal como se ha visto con terapia hormonal o SERMs, o incremento en eventos coronarios, como se observa con la combinación de estrógenos conjugados y medroxiprogesterona^{21,23,39}.

Con respecto a las cuatro mujeres del grupo de tibolona en quienes se desarrolló cáncer de endometrio, el estudio del Millón de Mujeres reportó una asociación entre el uso de tibolona y un mayor riesgo de cáncer endometrial⁴⁴. En un estudio aleatorizado de dos años con 2.5 mg diarios de tibolona que incluyó 1.598 mujeres que eran más jóvenes (edad promedio de 54 años) que las pacientes de este estudio (edad promedio de 68 años), no se presentaron casos de cáncer de endometrio⁴⁵. Encontramos que las mujeres en el grupo de tibolona tuvieron tres veces más posibilidad de reportar sangrado vaginal y tener un grosor endometrial superior a 4 mm (llevando a un incremento en la tasa de biopsia de endometrio por un factor de 3) respecto a aquellas del grupo placebo⁴⁶. La mayor vigilancia puede ser responsable, por lo menos en parte, del incremento en el diagnóstico de cáncer de endometrio⁴⁶. No hubo diferencia entre los dos grupos en la baja tasa de hiperplasia endometrial. Aunque la tibolona puede aumentar el riesgo de cáncer de endometrio, el riesgo

absoluto fue bajo durante los tres años de terapia. Hubo un pequeño aumento en los reportes de dolor pélvico, tal como se había visto en estudios previos con tibolona, pero la causa no fue clara⁷.

El tratamiento con tibolona se asoció con síntomas ginecológicos severos que también se han observado con la terapia hormonal en la posmenopausia, incluyendo sangrado vaginal, flujo vaginal y malestar mamario. El incremento en la tasa de anomalías cervicales mínimas en los resultados de la citología también se ha visto con la asociación de estrógenos equinos conjugados y medroxiprogesterona en el estudio del Corazón en el Reemplazo con Estrógenos/Progestina (HERS)⁴⁷ y el estudio de Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI)⁴⁸; la causa de este efecto no es conocida.

La incidencia de cáncer de colon no fue un desenlace previamente especificado en el ensayo y el número de casos fue pequeño. Sin embargo la disminución en la tasa de esta neoplasia en el grupo de tibolona, comparada con el placebo, semeja la reducción asociada con la combinación de estrógenos y progestina⁴⁹ pero no del estrógeno solo²⁰ en el estudio WHI. Mecanismos posibles para un efecto de los estrógenos son la disminución en la producción de sales biliares potencialmente carcinogénicas, disminución en la proliferación de células epiteliales del intestino y disminución en los niveles de insulina y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1⁴⁹.

El tratamiento con tibolona ocasionalmente aumentó los niveles de gamma-glutamyl-transferasa, típico de osteohepatitis intrahepática no alcohólica, un efecto infrecuente de la terapia con estrógenos que generalmente se resuelve cuando se suspende el tratamiento⁵⁰. Este efecto no había sido reportado previamente con la tibolona. Dado que las pruebas de función hepática de seguimiento se obtuvieron tan solo a los 36 meses, el curso del tiempo de este efecto no se conoce.

Estudios previos reportaron que la tibolona aumenta el peso incrementando la masa magra del cuerpo o el agua⁵¹. Un pequeño ensayo sugirió que la tibolona aumenta la fuerza de agarre y de los extensores de la pierna. Por ende,

la menor tasa de caídas observada en el grupo de tibolona, reportada como un evento adverso, puede reflejar un efecto androgénico sobre la función muscular. Se ha observado que en hombres mayores, niveles mayores de testosterona se han asociado a menores tasas de caídas⁵². En contraste, la terapia con estrógenos no reduce el riesgo de caídas⁵³.

Este estudio evaluó fracturas incidentes, cáncer de mama, eventos cardiovasculares y efectos endometriales de la tibolona. Sin embargo, el estudio tuvo poder limitado para analizar otros desenlaces importantes, tales como enfermedad coronaria y cáncer de endometrio. Ya que el estudio duró en promedio tres años, el perfil de riesgos y beneficios puede cambiar con mayor duración del tratamiento. Por ejemplo, aunque no de manera significativa, el riesgo de accidente cerebrovascular pareció disminuir con el tiempo. Por otro lado, la influencia de la tibolona en el riesgo de cáncer de endometrio puede aumentar con el tiempo.

Raza, etnia y dosis son factores a considerar cuando se interpretan estos datos. Este estudio fue un ensayo clínico internacional, pero pocas pacientes eran negras o asiáticas. Se examinaron los efectos de 1.25 mg diarios de tibolona, pero 2.5 mg es la dosis usada para síntomas vasomotores. Estudios previos han encontrado que 2.5 mg de tibolona tuvieron tan solo un ligero efecto mayor que 1.25 mg sobre densidad ósea, marcadores de resorción ósea y niveles de lípidos^{4,5,12}.

Se concluye que en mujeres mayores con osteoporosis la tibolona disminuyó el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, particularmente en pacientes que ya tenían una fractura vertebral. Se asoció con un menor riesgo de cáncer de seno y posiblemente de cáncer de colon. Sin embargo se asoció a un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular y por lo tanto no debe ser usada en mujeres ancianas o aquellas con factores de riesgo para accidente cerebrovascular. La tibolona tuvo otros efectos que semejan aquellos de la terapia combinada de estrógenos con una progestina. En aquellos casos en los que la tibolona está aprobada para su uso, estos riesgos y beneficios potenciales y otros efectos deben tenerse en cuenta en el momento de considerar el uso de la tibolona

para el tratamiento de síntomas de la menopausia o prevención de fracturas.

Referencias

1. de Gooyer ME, Deckers GH, Schoonen WG, Verheul HA, Kloosterboer HJ. Receptor profiling and endocrine interactions of tibolone. *Steroids* 2003; 68: 21-30.
2. Jelinek J, Kappen A, Schšnbaum E, Lomax P. A primate model of human postmenopausal hot flushes. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 1224-1228.
3. Landgren MB, Helmond FA, Engelen S. Tibolone relieves climacteric symptoms in highly symptomatic women with at least seven hot flushes and sweats per day. *Maturitas* 2005; 50: 222-230.
4. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2419-2422.
5. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4717-4726.
6. Ederveen AG, Kloosterboer HJ. Tibolone exerts its protective effect on trabecular bone loss through the estrogen receptor. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1651-1657.
7. Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, Stathopoulos VM. Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2006; 13: 917-925.
8. Meeuwse IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar HJ. The influence of tibolone on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 41: 35-43.
9. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 16-23.
10. Laan E, van Lunsen RH, Everaerd W. The effects of tibolone on vaginal blood flow,

- sexual desire and arousability in postmenopausal women. *Climacteric* 2001; 4: 28-41.
11. Modelska K, Cummings S. Female sexual dysfunction in postmenopausal women: systematic review of placebocontrolled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 286-293.
 12. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Bennink HJ, Christiansen C. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1752-1756.
 13. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137-1148.
 14. Genant HK, Jergas M, Palermo L, et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 984-996.
 15. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1947-1954.
 16. Kurman R, Norris H. Endometrial hyperplasia and related cellular changes. In: Kurman R, ed. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 4th ed. New York: Springer-Verlag, 1994: 411-486.
 17. Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983; 70: 659-663.
 18. Cummings SR. A 55-year-old woman with osteopenia. *JAMA* 2006; 296: 2601-2610.
 19. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729-1738.
 20. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
 21. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637-645.
 22. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial: Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 125-134.
 23. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-1388.
 24. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361: 296-300.
 25. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751-1761.
 26. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-137.
 27. Li CI, Daling JR, Malone KE. Incidence of invasive breast cancer by hormone receptor status from 1992 to 1998. *J Clin Oncol* 2003; 21: 28-34.
 28. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
 29. Opatrny L, Dell'Aniello S, Assouline S, Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG* 2008; 115: 169-475.
 30. Mueck AO, Lippert C, Seeger H, Wallwiener D. Effects of tibolone on human breast cancer cells and human vascular coronary cells. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 267: 139-144.
 31. Kloosterboer HJ, Schoonen WG, Deckers GH, Klijn JG. Effects of progestagens and Org OD14 in vitro and in vivo tumor models. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 49: 311-318.
 32. Lippert C, Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. Tibolone versus 17beta-estradiol/norethisterone: effects on the proliferation of human breast cancer cells. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 127-130.

33. Gompel A, Chaouat M, Jacob D, Perrot JY, Kloosterboer HJ, Rostene W. In vitro studies of tibolone in breast cells. *Fertil Steril* 2002; 78: 351-359.
34. Werner HM, Franke HR, Vermes I. Apoptosis and proliferation in breast cancer cells, cultured in vitro: effects of SERMs. *Climacteric* 2005; 8: 294-299.
35. Conner P, Christow A, Kersemaekers W, et al. A comparative study of breast cell proliferation during hormone replacement therapy: effects of tibolone and continuous combined estrogen-progestogen treatment. *Climacteric* 2004; 7: 50-58.
36. Raobaikady B, Parsons MF, Reed MJ, Purohit A. Tibolone and its delta-4, 7alpha-methyl norethisterone metabolite are reversible inhibitors of human aromatase. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 104: 154-160.
37. Chetrite G, Kloosterboer HJ, Pasqualini JR. Effect of tibolone (Org OD14) and its metabolites on estrone sulphatase activity in MCF-7 and T-47D mammary cancer cells. *Anticancer Res* 1997; 17: 135-140.
38. Chetrite GS, Kloosterboer HJ, Philippe JC, Pasqualini JR. Effect of Org OD14 (LIVIAL) and its metabolites on human estrogen sulphotransferase activity in the hormone-dependent MCF-7 and T-47D, and the hormone-independent MDAMB-231, breast cancer cell lines. *Anticancer Res* 1999; 19: 269-275.
39. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
40. Bots ML, Evans GW, Riley W, et al. The effect of tibolone and continuous combined conjugated equine oestrogens plus medroxyprogesterone acetate on progression of carotid intima-media thickness: the Osteoporosis Prevention and Arterial effects of tibolone (OPAL) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 746-755.
41. Barnes JF, Farish E, Rankin M, Hart DM. Effects of two continuous hormone therapy regimens on C-reactive protein and homocysteine. *Menopause* 2005; 12: 92-98.
42. Davison S, Davis SR. New markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2470-2478.
43. Tegos TJ, Kalodiki E, Daskalopoulou SS, Nicolaides AN. Stroke: epidemiology, clinical picture, and risk factors. *Angiology* 2000; 51: 793-808.
44. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543-1551.
45. Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 911-918.
46. Ettinger B, Kenemans P, Johnson S, et al. Endometrial effects of tibolone in elderly osteoporotic women. *Obstet Gynecol* (in press).
47. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, et al. The positive predictive value of cervical smears in previously screened postmenopausal women: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Ann Intern Med* 2000; 133: 942-950.
48. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1739-1748.
49. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 991-1004.
50. Stravitz RT, Sanyal AJ. Drug-induced steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 435-451.
51. Jacobsen DE, Samson MM, Kezic S, Verhaar HJ. Postmenopausal HRT and tibolone in relation to muscle strength and body composition. *Maturitas* 2007; 58: 7-18.
52. Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, et al. Endogenous testosterone levels, physical performance, and fall risk in older men. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2124-2131.
53. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. The effect of hormone replacement on physical performance in communitydwelling elderly women. *Am J Med* 2005; 118: 1232-1239.

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

El anticuerpo monoclonal denosumab aumenta la densidad mineral ósea

Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2149-2157.

BONE HG, BOLOGNESE MA, YUEN CK, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

El denosumab aumenta significativamente la densidad ósea (DO) en mujeres posmenopáusicas con baja masa ósea, y reduce los marcadores de recambio óseo, de acuerdo a este estudio de fase 3 de este anticuerpo monoclonal en investigación. El estudio randomizado doble ciego controlado con placebo fue realizado en 21 centros de Canadá y EUA para evaluar la eficacia de denosumab para aumentar la DMO y disminuir el recambio óseo en mujeres en la posmenopausia temprana y tardía con baja masa ósea quienes no llenaban los criterios para osteoporosis. El denosumab inhibe el activador de receptor del factor ligando nuclear kappa B (RANKL), un mediador esencial de la formación, función y sobrevivencia del osteoclasto.

El estudio incluyó 332 mujeres posmenopáusicas (mitad casos y mitad controles, edad promedio 59.4 años) con DMO lumbar con T score entre -1.0 y -2.5, quienes fueron asignadas de manera randomizada a recibir 60 mg de denosumab subcutáneamente cada seis meses, o placebo. Las mujeres fueron estratificadas por el tiempo desde la menopausia (\leq 5 años o = 5 años). El objetivo primario fue el porcentaje de cambio de la línea de base en la DMO en la

cadera total, el cuello femoral y 1/3 del radio, como también el cuerpo total y el porcentaje de cambio en la DMO volumétrica trabecular, cortical y total del radio distal a los 24 meses.

Adicionalmente, se midió el porcentaje de cambio en los marcadores óseos y se realizó el análisis estructural de la cadera.

El denosumab aumentó significativamente la DMO lumbar comparado con el placebo (6.5% frente a -0.6%; $p < 0.0001$). Este también redujo significativamente. Los marcadores de recambio óseo: C-telopéptido I se redujo en un 80% de la línea de base y el procolágeno N-terminal propéptido se redujo en cerca del 70%.

Comentario. La mayoría de los médicos están familiarizándose con varios anticuerpos monoclonales (“mabs”). Estas drogas son usadas contra los neoplasmas, enfermedades autoinmunes y ahora en osteoporosis. El denosumab está en la última etapa de evaluación como una nueva clase de drogas antiresortivas para parar la pérdida ósea y reducir el riesgo de fractura. ¿Qué sabemos nosotros y qué necesitamos saber acerca de esta droga?

¿Qué sabemos?

1. Previniendo la función y diferenciación del osteoclasto, este agente reduce el recambio

* Traducido del inglés: Gustavo Gómez T. MD.

óseo al menos tanto como los bifosfonatos (incluyendo alendronato, risedronato y zoledronato). De hecho, el 70% al 80% de reducción se observaron en este y otros estudios de denosumab que son considerablemente más de lo que usualmente se alcanza con estrógenos o bifosfonatos. Como resultado, las ganancias en la DMO son muy impresionantes: cerca del 6% al 7% en dos años en la columna y más de la mitad de esto en la cadera. Aun la DMO del radio y la DMO total (la mayoría en hueso cortical) aumenta con el tratamiento de denosumab. Tales cambios no se han visto con bifosfonatos.

2. Puesto que se administrará por vía subcutánea una vez cada seis meses, el denosumab ofrece una conveniente vía para asegurar que la no adherencia no interfiera con los beneficios del tratamiento.
3. El denosumab tiene reversibilidad y no produce el crecimiento del esqueleto en la forma como lo hacen los bisfosfonatos. Esto asegura que los efectos adversos en el esqueleto vistos con los bisfosfonatos no van a ocurrir con el denosumab.

¿Qué necesitamos saber?

¿Prevedrá el denosumab las fracturas? Se está terminando un estudio largo a tres años y los resultados serán dados en el 2008-10-29². ¿Hay preocupaciones de seguridad? El RANKL opera en otros tejidos diferentes al esqueleto, la posible interferencia del denosumab con el RANKL alterará la inmunidad celular. En estos dos años de estudio de Bone y col. y en otro reporte después de un seguimiento por un año¹; dos años, dos y cuatro años³, hubo más infecciones que requirieron hospitalización. En un estudio¹, hubo más neoplasias en mujeres recibiendo denosumab comparadas con el placebo. Sin embargo, los números de eventos fueron bajos, no hubo un patrón particular de neoplasias y los tipos de infección encontrados fueron inusuales. En otros estudios de denosumab entre mujeres con artritis reumatoidea⁴ y con cánceres metastáticos de mama⁵ no hubo un imbalance entre infecciones o neoplasias entre activos y placebo; sin embargo, el número estudiado fue relativamente pequeño. Está pendiente el estudio de eficacia en

fractura que va en tres años y pronto tendremos esos estudios de seguridad.

¿Cuándo estará disponible la droga?

Se espera que la Food and Drug administration la apruebe para finales del 2009.

En resumen, todas las “personalidades del hueso” están muy excitadas con esta nueva droga de rápida acción, poderosa, de administración fácil y libre de retenciones en el esqueleto óseo. Esta es la clase de “maravilloso anticuerpo” como droga, una nueva clase de tratamiento. Como médicos esperamos que también será bueno para nuestros pacientes.

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

Referencias

1. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *New Engl J Med* 2006; 354: 821-831.
2. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, et al. Two year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1832-1841.
3. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term, continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008 Apr 26; [Epub ahead of print].
4. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1299-1309.
5. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4431-4437.

¿La testosterona mejora la satisfacción sexual en mujeres premenopáusicas?

Safety and efficacy of a testosterone metered-dose transdermal spray for treating decreased sexual satisfaction in premenopausal women: a randomized trial. Ann Intern Med 2008; 148: 569-577.

DAVIS S, PAPALIA M, NORMAN RJ, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Las mujeres premenopáusicas mayores, quienes reportan una disminución de la satisfacción sexual, pueden ser mejoradas con testosterona a dosis que eleven los niveles séricos al nivel medio alto del rango reproductivo normal, encontró este estudio de Australia. Las mujeres que participaron en este estudio randomizado, doble ciego controlado con placebo de testosterona por medio de dosis medidas transdérmicas por SPRAY, reportaron más eventos de satisfacción sexual (ESSs) con tratamiento a dosis intermedias. Tres dosis diferentes se administraron por 16 semanas y se compararon con placebo en 261 mujeres (entre 35 y 46 años) quienes tenían disminución de la función sexual y niveles de testosterona libre de menos de 3.8 pmol/L. Las mujeres se randomizaron a recibir unas 56-µL de spray de testosterona diario, otras a recibir 90-µL de spray de testosterona diario y 90-µL de spray de testosterona diario, o placebo. El objetivo primario medido fue el número promedio de ESSs en 28 días a la semana 16. Los objetivos secundarios fueron la frecuencia de ESSs, el número total de eventos sexuales cada cuatro semanas y los resultados en las Sabbatsberg Sexual Self-Rating Scale and the Psychological Well-Being Index.

El número de ESSs se aumentó en todos los grupos. El número promedio de ESSs a la semana 16 fue significativamente mayor solamente en el grupo de un 90uL frente a placebo, aumentando 0.8 ESSs por mes (2.48 frente a 1.68 ESSs; la tasa de relación de eventos, 1.49, IC 95% 1.01-2.18; $p = 0.04$). La frecuencia de ESSs por semana en los grupos de alta dosis y de baja dosis fue similar que las del grupo placebo. Las relaciones de las tasas basadas en al menos los últimos cuartos promedio de tasas de ESSs en las semanas 4 a 16 por cada grupo de tratamiento aumentaron comparadas con el grupo placebo,

pero solo fue estadísticamente significativo en el grupo de 90uL. Las tasas de las relaciones para los grupos de tratamiento fueron para 56uL de spray 1.34; IC 95%, 0.97-1.85; $p = 0.081$; para 90uL de spray 1.48; IC 95%, 1.07-2.06; $p = 0.018$ y para 2 spray de 90uL fue 1.38; IC 95%, 1.99-1.92; $p = 0.052$. Los resultados de Sabbatsberg Sexual Self-Rating Scale and the Psychological General Well-Being Index no fueron significativamente mayores en el grupo de tratamiento comparados con el grupo placebo.

Comentario. La falta de satisfacción sexual es una preocupación frecuente en las mujeres, quienes reportan prevalencia entre el 20% y el 40%. Los problemas de función sexual (incluyendo deseo, excitación, respuesta orgásmica y dolor) ocurren frecuentemente en mujeres de todas las edades; sin embargo, la satisfacción sexual está más frecuentemente ligada a factores psicológicos y de relación, y bajos niveles de función sexual. Los predictores primarios de una vida sexual satisfactoria incluyen salud mental y física, estado general bueno y la calidad de la relación, pero los niveles de testosterona pueden ser un factor contributivo en algunas mujeres.

Varios estudios grandes, bien diseñados, no han podido encontrar una asociación significativa entre los niveles de testosterona y la satisfacción sexual en las mujeres. En este estudio, como se esperaba, los investigadores identificaron una mejoría significativa en la actividad de satisfacción sexual con el tratamiento con placebo. Además, una de las tres dosis de spray de testosterona estudiadas resultó en un aumento estadísticamente significativo en el primer objetivo primario: el número de ESSs en un período de 28 días después de 16 semanas de tratamiento. Es importante notar que un aumento de 0.8 ESSs por mes con la dosis de 90-µL fue el único hallazgo significativo en todo el estudio. Ni las dosis más altas ni las más bajas

aumentaron los ESSs comparadas con el placebo. Un aumento sobre la basal de aproximadamente un ESS por mes es similar a la observada en estudios de testosterona transdérmica en parches en mujeres menopáusicas. En el presente estudio, comparado con el placebo, un aumento de ESSs no se acompañó de mejoría en otros aspectos de la función sexual, incluyendo interés sexual, placer, orgasmo, o una tasa global en la vida sexual. Se desconoce si el tratamiento afectó el estrés personal relacionado con el sexo, pues esto no fue medido en el estudio.

Los reportes de eventos adversos, signos vitales, peso y análisis de laboratorio fueron similares entre las mujeres tratadas con placebo o testosterona, aunque 16 semanas es muy corta duración para una medida significativa de seguridad. El evento adverso más común fue la hipetrícosis en el sitio de aplicación, que pudo haber llevado a destapar (quitar el ciego) el grupo de tratamiento. Una preocupación mayor con el tratamiento con testosterona de mujeres premenopáusicas es el riesgo de exposición inadvertida en el feto. Aun en el contexto de una monitoría clínica cuidadosa con investigadores insistiendo en la necesidad de contracepción y excluyendo mujeres quienes no quieren anticoncepción, unas mujeres se encontraron embarazadas al final del estudio. En este estudio, 20% a 30% de las participantes recibieron

anticoncepción oral (AOs). Puesto que los AO disminuyen la testosterona libre circulante por el aumento de las glubolinas trasportadoras y la supresión de producción de andrógenos ováricos, a las mujeres que reportan disatisfacción sexual en AOs se les debe ofrecer un estudio de contracepción no hormonal antes de considerar otras intervenciones.

Los autores concluyen que sus hallazgos “no dan evidencias suficientemente fuertes que apoyen el uso amplio de testosterona en las mujeres premenopáusicas”. Como la mejoría observada en la función sexual fue modesta y la seguridad a largo plazo de la testosterona aún no ha sido probada, esta parece una conclusión razonable. Tratamientos seguros y efectivos están disponibles para mujeres con problemas sexuales, incluyendo tratamientos con medicación de base y problemas psicológicos, ajuste de medicación, consejerías y terapia sexual.

Jan L. Shifren, MD

Associate Professor of Obstetrics, Gynecology,
and Reproductive Biology
Harvard Medical School
Director, Menopause Program
Vincent Obstetrics and Gynecology Service
Massachusetts General Hospital
Boston, MA
Member, NAMS Professional Education
Committee

MENOPAUSIA AL DÍA

La ooforectomía a edad temprana está asociada con riesgo aumentado de síndrome metabólico y riesgo de escore de Framingham

Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: a controlled, population-based study (HUNT-2). Gynecol Oncol 2008; 109: 377-383.

DORUM A, TONSTAD S, LIAVAAG AH, MICHELSEN TM, HILDRUM B, DAHL AA.

Nivel de Evidencia: II-2

Las mujeres que han tenido ooforectomía bilateral (OOB) antes de la menopausia natural tienen una prevalencia mayor de síndrome metabólico y riesgos de escores de Framingham

aumentados, poniéndolas en un riesgo más alto de diabetes y enfermedad cardiovascular (ECV), encontró este estudio controlado poblacional del HUNT-2, el Norwegian Health Study of Nord-Trøndelag County. Los casos fueron 263 mujeres entre 40 y 69 años (promedio de edad,

56.4 ± 7.7 años), sacando del HUNT-2 la que había tenido OOB antes de los 50 años. Cada caso fue apareado con tres controles (n 789; promedio de edad 56 años), quienes tenían útero y ovarios intactos. Los casos fueron comparados con los controles hará prevalencia de síndrome metabólico y riesgo de Framingham.

El síndrome metabólico consiste en un grupo de factores de riesgo para diabetes y ECV, tales como obesidad central, hipertensión, dislipidemia y glucosa en ayunas elevada. Las definiciones de síndrome metabólico de la International Diabetes Federation (IDF) y la revisada de National Cholesterol Education Programs Adult Treatment Panel III (ATP III) fueron las consideradas. El score de riesgo de Framingham estimaba el riesgo elevado para ECV.

El grupo OOB tenía más mujeres con un riesgo de Framingham de 10% o mayor, comparado con los controles (22% frente a 15%; p = 0.005). Ellas tenían una prevalencia mayor de síndrome metabólico en las definiciones de IDF (47% de casos frente a 36% los controles; p = 0.001) y la revisada de la ATP II (35% de casos frente a 25% de controles; p = 0.002). En general los casos tenían mayor índice de masa corporal (IMC), más obesidad central, presión arterial más alta, más bajo colesterol de alta densidad y triglicéridos elevados, comparados con los controles. Ellas tenían menor edad al momento de la cirugía, comparadas con los controles, quienes experimentaron menopausia natural y salud general más pobre.

Comentario. La controversia acerca de la ooforectomía bilateral ha estado por algún tiempo; un documento reciente de American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)¹ recomienda actualmente: “debe tenerse fuerte consideración para retener los ovarios normales en las mujeres premenopáusicas que no tenían un riesgo genético aumentado de cáncer de ovario”.

La ooforectomía bilateral (usualmente al tiempo de la histerectomía por condiciones benignas) va a disminuir pero no a eliminar el riesgo de cáncer de ovario (1.4% durante la vida en las mujeres en riesgo promedio) como también el riesgo de reoperación para cáncer benigno (7.6% cuando ambos ovarios se preservan, 3.6%) cuando un ovario se preserva. Esta falta de elimina-

ción total de la malignidad es debida a al pequeño número de mujeres, quienes, a pesar de OOB, pueden aun desarrollar un carcinoma peritoneal primario, que es considerado como una variante poco común de malignidad ovárica.

La conservación permitirá continuar los niveles premenopáusicos de estradiol y testosterona hasta la menopausia natural (aunque la histerectomía está asociada con una menopausia natural más temprana en aproximadamente uno a dos años).

Sin embargo, el perfil hormonal reproductivo observado en la menopausia quirúrgica es muy similar al de la mujer posmenopáusica. En las mujeres premenopáusicas que van a OOB, hay un 50% de reducción en testosterona y un 80% de reducción en los niveles de estradiol.

Este artículo parece indicar que la OOB en mujeres por debajo de los 50 años está asociada con más síndrome metabólico y aumento de riesgo cardíaco medido por el score de Framingham. Los efectos de la remoción de estrógenos (natural o quirúrgica) discutidos arriba parecería que apoyan esta noción. A pesar de esto, este artículo es frágil porque los autores no dan datos de los riesgos prequirúrgicos o de las indicaciones de ooforectomía en sus pacientes. Por lo tanto, sospecho que la mayoría de las mujeres que fueron a OOB también tuvieron histerectomía como resultado de un sangrado anormal debido a factores preexistentes de riesgo como la obesidad o el síndrome de ovario poliquístico. Aun así, tales mujeres en alto riesgo de ser histerectomizadas, por lo tanto en alto riesgo de síndrome metabólico y ECV, se van a beneficiar más de la conservación de los ovarios.

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

Referencia

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 89. Elective and riskreducing salpingo-oophorectomy. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 231-241.

Uso de alendronato y riesgo de fibrilación atrial

Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. Arch Intern Med 2008; 168: 826-831. HECKBERT SR, LI G, CUMMINGS SR, SMITH NL, PSATY BM.

Nivel de Evidencia: II-2

Los datos del Group Health Atrial Fibrillation Study, un estudio en curso poblacional de casos y controles en mujeres de un gran sistema de cuidado de salud ambulatorio en el estado de Washington, se examinaron para ver si el uso de alendronato estaba asociado con riesgo de fibrilación atrial incidental (FA) en mujeres en un grupo de práctica clínica. El estudio identificó 719 mujeres que tenían FA entre octubre 1 de 2001 y diciembre 31 de 2004 (casos; promedio de edad 75 años) y las comparó con 966 mujeres seleccionadas aleatoriamente sin FA (controles; promedio de edad 71 años). Las participantes estaban entre 30 y 84 años, y tenían al menos cuatro visitas al control de salud antes de su fecha de ingreso. Para los casos, esta fue la fecha en que la FA llamó la atención clínica; para los controles fue asignada una fecha al azar. Las mujeres diagnosticadas con FA no tenían evidencia previa de FA, y fueron clasificadas como con FA transitoria, persistente/intermitente, o FA sostenida. Los casos y los controles nunca antes habían usado otro bifosfonato.

Más casos que controles habían usado alendronato (6.5%, n 47 frente a 4.1%, n 40; $p = 0.03$). Después de ajustar las variables comparadas, un diagnóstico de osteoporosis y cualquier enfermedad cardiovascular, los autores concluyeron que “el riesgo de FA incidente fue mayor en mujeres que habían usado alendronato que en las que nunca habían usado bisfosfonatos “(RR, 1.86; IC 95% 1.09-3.15)”. No hubo evidencia de diferencia en el riesgo de acuerdo al total de gramos de alendronato tomado o por el intervalo desde la primera prescripción de la droga. El uso de alendronato fue más fuertemente asociado con FA cuando esta fue sostenida que cuando fue transitoria o intermitente (FA sostenida: RR, 5.75; IC 95%, 2.50-13.25; FA transitoria: RR, 1.93; IC, 95%, 0.95-3.92; y FA intermitente: RR, 1.25; IC 95%, 0.64-2.44).

Comentario. La preocupación por una posible relación entre los bisfosfonatos y la arritmia cardíaca empezó cuando Black y col. observaron un inesperado e inexplicado aumento de incidencia dentro de los eventos adversos serios de FA¹, en uno de los estudios randomizados controlados con placebo más grandes con ácido zoledrónico intravenoso en pacientes con osteoporosis. En este estudio grande, la incidencia total de FA no influye significativamente entre los tratados y el placebo, y no hubo relación entre la ocurrencia de eventos adversos y la dosis dada de ácido zoledrónico, administrado una vez al año por tres años. Es importante anotar que un evento adverso es un término definido por la FDA que no necesariamente refleja la seriedad clínica de una condición. La mayoría de los eventos adversos son registrados cuando la experiencia adversa resulta en la hospitalización (tal como una respuesta ventricular rápida o falla cardíaca congestiva) o cuando ocurren en una paciente hospitalizada por cualquier otra causa (p. ej. exacerbación de una enfermedad obstructiva crónica).

En otro estudio RCT grande con ácido zoledrónico, Lyles y col.², en pacientes mayores que recientemente han experimentado fractura de cadera, no hubo diferencias en la incidencia de FA o eventos adversos secundarios debidos a fibrilación entre los dos grupos. En ambos estudios, el tratamiento esencialmente reduce el riesgo de fractura; en Lyles, el tratamiento fue asociado con un 28% de disminución en mortalidad. Ningún otro estudio con ácido zoledrónico ha observado una asociación con arritmias cardíacas, enfermedad cardíaca o SCV.

En una carta acompañando el estudio de Black y col., y otros coautores reportaron una “tendencia” no estadísticamente significativa hacia un aumento de FA que, como evento adverso, se observó en los grupos de alendronatos comparados con placebo en Fracture

Intervention Trial con alendronato³. De nuevo, no se observó aumento en la incidencia de FA con el tratamiento, y ningún otro estudio con alendronato ha sido asociado con signos relacionados con la seguridad cardíaca.

Adicionalmente una revisión de un estudio clínico completo de risedronato no notó efectos de la terapia en la frecuencia en eventos adversos cardíacos relacionados, arritmias, FA o ACV⁴.

Los RCTs están primariamente diseñados para evaluar la eficacia del tratamiento y no son suficientes para excluir problemas de seguridad que ocurren en un pequeño número de sujetos tratados.

Debido a que grandes estudios observacionales pueden dar datos útiles en problemas de seguridad, estudios tales como los publicados por Heckbert y col. son bienvenidos. El estudio de Heckbert observó que la frecuencia de tomar o el haber usado alendronatos previos fue modestamente más alta (6.5% frente a 4.1%) en pacientes con FA comparados con un grupo control sin arritmias. Menos de 1/16 de los pacientes con FA habían tomado alendronato, y las diferencias existieron solamente en pacientes que previamente tomaron alendronato y no aquellos que estaban tomando la droga. Es diferente que digan que la incidencia de FA es más alta en pacientes que toman alendronato que en aquellos que no.

Adicionalmente, el estudio de Heckbert incluyó menos pacientes que los estudios RCT de ácido Zoledrónico (Black, 7 765; Lyles, 2127) e incluyó solamente 87 pacientes que habían recibido alendronato. Además de las inherentes limitaciones debido a no ser randomizado y la naturaleza retrospectiva del estudio de casos y controles del diseño, hubo importantes diferencias entre los dos grupos de sujetos en este estudio; por ejemplo la edad promedio del grupo de FA fue cuatro años mayor que la del grupo control.

Este estudio, entonces, tiene de lejos un análisis más débil que un RCT del mismo tamaño; las conclusiones acerca de una relación causal entre el uso de bisfosfonato y la FA no se pueden sacar. Interesantemente, a pesar de la sobreposición de los autores mayores, este artículo de Heckbert

no citó un estudio mucho más grande de Dinamarca que compara 13.586 pacientes con FA con 68.054 controles (2.389 usuarias de bisfosfonatos), en el cual no se encontró evidencia de relación entre el uso de bisfosfonatos y las arritmias atriales⁵. Ese estudio tuvo medidas y respuestas más válidas a la mano. En mi opinión, el reporte de Heckbert no es una ayuda adicional fuerte a nuestra evidencia acerca de la seguridad cardíaca de la terapia de bisfosfonatos.

La nueva cobertura del estudio de Heckbert, enfocado solamente en el aumento del riesgo cardíaco con tratamiento con alendronato, no con "bisfosfonatos", con una muy efectiva reducción del riesgo de fractura en adultos mayores con osteoporosis^{6,8}, hizo que muchos pacientes suspendieran su terapia de osteoporosis debido a las muchas dudas en los médicos sobre la seguridad del alendronato. Desde esta perspectiva, las conclusiones de Heckbert pueden representar un riesgo para nuestros pacientes. Por esto es bueno que todos recordemos incluyendo los epidemiólogos, que no proveen análisis sofisticados, estar alertas en cuanto a las importantes limitaciones de los estudios observacionales en la determinación de las causas entre un marcador clínico y un resultado clínico y poner todos los datos nuevos en una apropiada perspectiva.

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

Referencias

1. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809-1822.
2. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357: 1799-1809.
3. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007; 356: 1895-1896.

4. Karam R, Camm J, McClung M. Yearly zoledronico acid in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 712-713.
5. Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008; 336: 813-816.
6. Black C. Fosamax is linked to heart ailment. *Seattle Post-Intelligencer* April 28, 2008. http://seattlepi.nwsource.com/health/360903_bonedrug2.html. Accessed June 2, 2008.
7. Boyd A. Osteoporosis drug fosamax doubles atrial fibrillation risk. April 29, 2008. http://www.efluxmedia.com/news/Osteoporosis_Drug_Fosamax_Doubles_Atrial_Fibrillation_Risk_16946.html. Accessed June 2, 2008.
8. Stiles S. Osteoporosis drug promotes atrial fibrillation in population-based study. *Heartwire* April 30, 2008. www.medscape.com/viewarticle/573743. Accessed June 2, 2008.

MENOPAUSIA AL DÍA

El ácido fólico y las vitaminas B no disminuyen los eventos cardiovasculares en las mujeres

Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. JAMA 2008; 299: 2027-2036.

ALBERT CM, COOK NR, GAZIANO JM, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Los suplementos de ácido fólico y vitaminas B no disminuyen el riesgo de eventos cardiovasculares importantes en mujeres en alto riesgo de esos eventos, aunque ellos bajen los niveles de homocisteína, fueron los hallazgos del estudio Women's antioxidant and Folic Acid Cardiovascular. El estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo (RCT), fue realizado en Boston y evaluó si la combinación de suplementos de ácido fólico (2.5 mg/d), vitamina B6 (50 mg/d) y vitamina B12 (1mg/d) reduce el riesgo de eventos cardiovasculares en mujeres en riesgo alto en un período de 7.3 años de seguimiento. El estudio comenzó en 1988 cuando los componentes de vitamina B se agregaron al estudio Women's Antioxidant Cardiovascular y 5.442 mujeres se randomizaron a recibir ácido fólico y vitaminas B (n 2.721) o apareadas con placebo (n 2.721).

Las mujeres tenían 40 años o más de edad (promedio 62 años) y tenían historia de enfermedad cardiovascular (ECV; 64.2% de las participantes) o al menos tres factores de riesgo cardiovascular. ECV se definió como infarto del miocardio, IM, apoplejía, ACV, revascularización coronaria o periférica, angina de pecho o

ataque isquémico transitorio. Los factores de riesgo fueron hipertensión, colesterol alto, diabetes, historia familiar de IM prematuro, obesidad y fumar cigarrillo. El resultado primario medido fue una combinación de objetivos de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Los objetivos secundarios fueron los componentes individuales de eventos totales de IM, ACV y enfermedad cardíaca coronaria, ECC (IM, revascularización coronaria y muerte por ECC).

Durante los 7.3 años hubo una incidencia similar de eventos CV entre los grupos, con 406 mujeres en el grupo de tratamiento y 390 en el grupo placebo que experimentaron al menos un evento (226.9/10.000 personas al año frente a 219.2710.000 personas al año; RR, 1.03, IC 95%, 0.90-1.19; p=0.65). Hubo riesgo similar entre los grupos para los objetivos secundarios de IM, ACV y mortalidad por ECV.

Comentario: Los efectos nulos del complejo de vitaminas B y ácido fólico de reducir los eventos CV a pesar de bajar significativamente los niveles de homocisteína en este trabajo RCT bien hecho de 7.3 años que reclutó mujeres en alto riesgo, pueden ser uno de varios. Los hallazgos son idénticos a los vistos en el estudio Heart Prevention Evaluation, el estudio No-

ruego de vitamina y el Vitamin Intervention for Stroke Prevention, entre otros (que enrolaron principalmente hombres), aunque la terapia tiene éxito en la reducción de los niveles de homocisteína.

Numerosos estudios epidemiológicos observacionales han confirmado que los niveles altos de homocisteína son un factor predictor de riesgo cardiovascular. Por lo tanto la lógica, con fallas tan frecuentes en predecir las respuestas a las terapias, sugiere que el complejo ácido fólico-vitamina B dirigido a reducir la homocisteína debería bajar los eventos significativamente.

De acuerdo; ha habido muchos marcadores asociados con ECV, que, moderados, han sido inútiles. Por ejemplo el colector de alta densidad HDL-C, bajo, ha sido un fuerte predictor de riesgo pero, a pesar de décadas de tratar de bajar la ECV elevando el HDL-C, hemos hecho poco progreso y el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III no ha dado metas específicas de HDL-C. Hay varias terapias, tales como la fenitonina, los estrógenos orales y la torcetrapib, que aumentan el HDL-C, pero no han demostrado ser cardioprotectoras. Dietas muy bajas en grasas y probucol bajan y tienen efectos positivos sobre la aterosclerosis. Las estatinas, fibratos y niacina, todos, similarmente, reducen eventos clínicos en estudios de monoterapias, pero cada uno tiene diferentes efectos en el aumento de HDL-C. De forma similar, vitaminas antioxidantes han fallado en impactar la ECV, a pesar del hecho que la oxidación es parte de la aterogénesis.

Puede ser que la respuesta radique en por qué los pacientes con homocisteína elevada están en riesgo de ECV. Nunca han sido definitivamente aceptadas las razones que explican los riesgos de ECV vistos en pacientes con homocisteína alta. ¿La homocisteína es la culpable de la aterogenicidad o simplemente es un

marcador de otro proceso patológico? Se ha propuesto que la homocisteína es simplemente un indicativo de daño de la función renal, un riesgo mayor de ECV, y tal vez el tratamiento debe ser dirigido al riñón y no a la homocisteína por sí.

Otros han descrito una importante relación entre la producción y función de HDL (apoA-I); tal vez los tratamientos deban moverse en esa dirección. Nosotros simplemente no podemos contestar estas preguntas en el momento.

La verdad es que realmente nosotros no somos tan inteligentes como pensamos; consideramos unos riesgos cardiovasculares, pero hemos fallado en descubrir otros. Es especulativo, al menos, predecir cuál manipulación terapéutica o qué factor de riesgo dado van a hacer que estos sean sujetos de estudios apropiadamente hechos, prospectivos y ciegos.

Tomó muchos años para que la homocisteína fuera aceptada como un factor de riesgo y tomó una década de excelentes estudios clínicos para probar que tratamientos con vitamina B y ácido fólico no están justificados. Como es usual, los datos previos fueron en estudios en hombres, pero ahora tenemos las respuestas en las mujeres. Por lo tanto, si la vitamina B y el ácido fólico son negativos, el tamizaje de pacientes con ensayos costosos de homocisteína y el seguimiento de sus niveles no está justificado. Por otra parte, el dinero gastado en terapia de vitamina puede ser dirigido a terapias probadas, incluyendo dietas balanceadas que incluyan estos suplementos.

Thomas Dayspring, MD, FACP
Clinical Assistant Professor of Medicine
University of Medicine and Dentistry of New Jersey
New Jersey Medical School
Director, North Jersey Institute of Menopausal Lipidology
Wayne, NJ
Credentialed NAMS Menopause Practitioner

Los lípidos predicen enfermedad cardíaca coronaria en mujeres que usan terapia hormonal

Usefulness of baseline lipids and C-reactive protein in women receiving menopausal hormone therapy as predictors of treatment related coronary events. Am J Cardiol 2008; 101: 1599-1605.

BRAY PF, LARSON JC, LACROIX AZ, ET AL, FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS.

Nivel de Evidencia: II-2

De acuerdo a este estudio de casos controles de los investigadores del Women's Health Initiative (WHI), en mujeres posmenopáusicas sin previa enfermedad cardiovascular (ECV), los lípidos son útiles como biomarcadores para identificar aquellas que están en riesgo de eventos coronarios, aumentados con la terapia hormonal (TH). Además el estudio apoya la noción de que en las mujeres con perfil lipídico favorable, la TH no aumenta a corto plazo el riesgo de la enfermedad cardíaca coronaria, ECC. El estudio evaluó los lípidos y la proteína C de alta sensibilidad (PCRhs) obtenido de base y al año de seguimiento en mujeres en ambas ramas del WHI, el estudio de estrógenos conjugados EC solos y el combinado de EC y acetato de medroxiprogesterona, AMP.

El estudio WHI incluyó mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años de edad. Este estudio de biomarcadores fue insertado entre los dos estudios e incluyó 271 pacientes con ECV incidente (casos) y 707 pacientes sin ECV (controles). Las mujeres con historia de EC fueron excluidas. Los casos fueron pacientes con infarto del miocardio, IM, muerte por ECC o ambos en cualquiera de los estudios clínicos que ocurrieron en los primeros cuatro años de seguimiento. Los controles fueron mujeres que no tuvieron eventos cardiovasculares a través del curso de los estudios del WHI. El fin del estudio fue determinar si los lípidos de base o el riesgo de ECV tenían valor predictivo para beneficio o riesgo de TH sobre la ECV entre mujeres posmenopáusicas.

Varios lípidos se midieron pero principalmente la relación del colesterol de baja densidad, LDL-C; colesterol de alta densidad, HDL-C, interrelacionado con la TH para modificar el riesgo de ECV.

Las mujeres con ratios LDL-C/HDL-C de 2.5 o mayores tuvieron un aumento del riesgo de ECV de TH (RR, 1.73; IC, 1.18-2.53), pero no se aumentó el riesgo cuando el ratio basal de LDL-C/HDL-C fue menor de 2.5 (RR, 0.60; IC, 0.34-1.6). La medida de PCRhs no dio valor predictivo adicional.

Comentario. Encuentro este estudio excitante. Representa un buen uso del examen de los datos del WHI. Claramente esos datos dan seguridad a las mujeres con relación LDL-C/HDL-C normal y que quieren iniciar TH. Es de ayuda el hecho de que el estudio también incluye una revisión de los niveles de triglicéridos y encontró que ellos no son predictivos en el marco de los cuatro años que dura el estudio.

Sin embargo, con este estudio no se aumenta nuestro conocimiento acerca de la prevención actual de la ECV para mujeres en bajo riesgo. Pero para aquellas mujeres con riesgo alto, la decisión del riesgo-beneficio se define más tanto para los pacientes como para los médicos. Clínicamente, esto aumentará la confianza en cambios en el estilo de vida y medicación para bajar la relación LDL-C/HDL-C, lo normal antes de iniciar la TH. El mecanismo sugerido por el estudio de Umetani¹ es ilustrativo, si indudablemente el metabolito del colesterol, 27-hidroxicolesterol, compete con los estrógenos para unirse a los receptores vasculares de estrógenos, en el humano. Esto podría apoyar el argumento de que el tratamiento de la relación LDL-C/HDL-C elevada podría disminuir el riesgo cardíaco asociado con TH.

Podría ver el inicio de TH como la gran oportunidad así: posibilidad de tamizar las mujeres para ECV y medida de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Las pacientes con síndrome prediabético o metabólico pueden ser fácilmente identificadas en la visita al consulto-

rio. La historia clínica, un electrocardiograma de base y la medición de los lípidos y la glicemia en ayunas pueden hacer de esta visita el mejor examen de prevención en la vida de una mujer mayor de 50 años.

Kathryn K. Havens, MD
Women's Health Fellowship Director
Aurora Health Care

Associate Professor, Family Medicine
University of Wisconsin
Milwaukee, WI

Referencia

1. Umetani M, Domoto H, Gormley AK, et al. 27-Hydroxycholesterol is an endogenous SERM that inhibits the cardiovascular effects of estrogen. *Nat Med* 2007; 13: 1185-1192.

MENOPAUSIA AL DÍA

El estudio Nurses' Health reporta reducción de mortalidad con la suspensión del cigarrillo

Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women. JAMA 2008; 299: 2037-2047.

KENFIELD SA, STAMPFER MJ, ROSNER BA, COLDITZ GA.

La mayoría del exceso de riesgo de muerte por enfermedad vascular disminuye dentro de los cinco años de suspender el cigarrillo, mientras el exceso de riesgo de muerte por enfermedades del pulmón disminuye después de 20 años de suspensión del cigarrillo, es lo que reporta el estudio prospectivo, observacional, Nurses' Health, el cual siguió una cohorte de 104.519 mujeres, desde 1980, terminando el seguimiento en el 2004. Este estudio quería medir la relación entre el uso del cigarrillo y la suspensión de su uso con la mortalidad total y de causa específica en las mujeres. El objetivo principal medido fueron los RRs para mortalidad total y mortalidad por enfermedades vasculares y respiratorias, cáncer de pulmón, otros cánceres y otras causas.

Las participantes reportaron si ellas fumaron o siempre han fumado, cuánto fumaron, y edades al comienzo y cuando suspendieron el cigarrillo. Las muertes fueron reportadas por los familiares o fueron identificadas buscando en el National Death Index. Las muertes fueron agrupadas en amplias categorías de enfermedad vascular, enfermedad respiratoria, cáncer de pulmón y cánceres relacionados con el cigarrillo (del reporte de los Surgeon General's Report), otros cánceres y otras causas.

Un total de 12.483 muertes se presentaron en la cohorte de estudio: 4.485 (35.9%), 3.602

(28.9%) entre fumadoras actuales y 4.396 (35.2%) entre fumadoras anteriores. Comparadas con las nunca fumadoras, las fumadoras actuales tenían una tasa de aumento de riesgo morir por cualquier causa (RR, 2.81; IC 95%, 2.68-29.6) y el riesgo se incrementó significativamente con el número de cigarrillos fumados. Aproximadamente el 64% de las muertes en las fumadoras actuales y el 28% de muertes en las fumadoras anteriores fueron atribuidos a fumar cigarrillo. En las fumadoras actuales, 69% de muertes vasculares, 90% de enfermedades respiratorias, 95% de cáncer de pulmón y 86% de muertes de enfermedades relacionadas con el cigarrillo. El RR para cánceres relacionados con el cigarrillo fue de 7.25 (IC 95%, 6.43-8.18).

Una reducción del 13% en todas las causas de mortalidad se dio en los primeros cinco años después de la suspensión, disminuyendo al nivel de nunca fumadoras 20 años después de la suspensión. Para cáncer de pulmón, un 21% de reducción de riesgo ocurrió dentro de los primeros cinco años, pero el exceso de riesgo no desapareció por 30 años.

Comentario. Con cerca de 20.000 mujeres seguidas por cerca de 20 años, el NHS se establece como un punto de referencia en la investigación en salud. En general, este poderoso estudio no da datos en muchos tópicos del

cuidado de salud, incluyendo los tópicos de salud relacionados con el cigarrillo. Kenfield y sus colegas usaron este estudio prospectivo para definir más la mortalidad relacionada con el cigarrillo y los efectos de la suspensión del cigarrillo en las mujeres. Los investigadores conformaron nuestro conocimiento de que las fumadoras actuales y antiguas tienen tasas de mortalidad más alta que las nunca fumadoras. En particular, al lado de las sospechas usuales, cánceres conocidos por su relación con el cigarrillo (un riesgo importante para cáncer de pulmón, 8 a 14 veces de riesgo más alto para fumadores), enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar, el estudio demostró que la mortalidad por cáncer de colon se aumentó en fumadoras actuales y antiguas. Podemos agregar ahora el cáncer de colon a la lista de cánceres relacionados con el cigarrillo. Así, el riesgo de cáncer de colon es otra razón para dejar de fumar. “Cuál es el peligro, yo no fumo mucho”. Los hallazgos sugieren que aun los fumadores leves (unos pocos cigarrillos por día) tienen un riesgo aumentado de muerte, principalmente debido a enfermedad cardíaca, comparados con los no fumadores.

Para enfermedad cardíaca, el riesgo no aumenta con cantidad fumada como sí sucedió con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El aumento en riesgo de muerte por enfermedad respiratoria se correlacionó con el número de cigarrillos fumados por día. Las mujeres deben concluir que cualquier cantidad de cigarrillos fumados es mala.

La suspensión del cigarrillo hace la diferencia. Los investigadores encontraron que la suspensión del cigarrillo disminuía el riesgo de

mortalidad en cada enfermedad estudiada. Dentro de los 20 a 30 años de suspensión del cigarrillo, las fumadoras que han suspendido pueden disminuir su riesgo de muerte debido a EPOC y cáncer de pulmón a casi igual nivel que las nunca fumadoras. En el pasado, el dogma estándar fue que el riesgo de las fumadoras previas nunca regresaba al de las nunca fumadoras.

Esta investigación da aun más credibilidad al hecho de que la suspensión del cigarrillo es una de las más importantes intervenciones para vivir una vida sana.

Claramente, como nación, la investigación en enfermedades relacionadas con el cigarrillo y los programas de suspensión de fumar deben ser la prioridad tope de nuestras políticas de salud pública. Yo creo que los mejores programas deben desarrollarse para aumentar la conciencia de los peligros para la salud por el cigarrillo. Debemos enfocar nuestros esfuerzos educativos en los niños de edad escolar puesto que el inicio de fumar puede ocurrir a cualquier edad temprana; cerca de una cuarta parte de los estudiantes de secundaria reportan ser fumadores corrientes. Si no nos esforzamos por hacer la diferencia, seremos testigos del agravamiento de una epidemia de enfermedades relacionadas con el cigarrillo.

Julie R. Brahmer, MD
Assistant Professor of Oncology
Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at
Johns Hopkins
Baltimore, MD

La anovulación, los ciclos altamente variables y los ciclos anovulatorios no predicen los fogajes

Longitudinal changes in hypothalamic and ovarian function in perimenopausal women with anovulatory cycles: Relationship with vasomotor symptoms. Fertil Steril 2008 [Epub ahead of print].

SKURNICK JH, WEISS G, GOLDSMITH LT, SANTORO N, CRAWFORD S., KENFIELD SA, STAMPFER MJ, ROSNER BA, COLDITZ GA.

Nivel de Evidencia: II-1

En mujeres anovulatorias premenopáusicas, a pesar de una progresión hormonal predecible a través de diferentes tipos de ciclos a la menopausia, la pérdida de función ovárica y la retroalimentación pituitaria e hipotalámica son un proceso altamente variable en el cual los patrones de ciclos pueden diferir de año en año y la ovulación puede recurrir. Además, unos ciclos anovulatorios femeninos no predicen la presencia de síntomas vasomotores.

Mujeres anovulatorias en el estudio Daily Hormona Study (n 159, un subestudio de Women's Health Across the Nation Study (SWAN)), el cual consideró en tres visitas los patrones de los ciclos y los síntomas vasomotores en un período de dos años. Las edades promedio fueron 49 ± 2.6 años; a la visita 2, 50 ± 2.6 años; a la visita 3, 51 ± 2.6 años. El objetivo fue determinar si la progresión de la menopausia seguía un curso hormonal predecible a través de tres ciclos de tipo anovulatorio y cómo esto se correlacionaba con los síntomas vasomotores. Los tres tipos de ciclos son: tipo I, estrógenos aumentan con hormona luteinizante (LH) pico/anovulación; tipo 2, estrógenos aumentan sin pico/anovulación; y tipo 3, ausencia de aumento de estrógenos y LH pico/anovulación.

Se midió diariamente FSH, LH, estrógenos y metabolitos de P4 urinarios a través de un ciclo de 50 días. Un diario de síntomas vasomotores fue hecho por las mujeres a través del ciclo, y este mismo protocolo fue empleado en cada visita anual.

La progresión de la menopausia no tuvo un curso sin remisión ni progresivo a través de los tres ciclos. Una mujer con cualquiera de los tres patrones puede revertir a cualquier patrón o regresar a la ovulación. Además, la anovulación no predice la menopausia en un periodo de dos años. Los síntomas vasomotores no se correlacionan clara-

mente con ciclos de tipo anovulatorio. El predictor es fuerte de síntomas vasomotores de haber tenido síntomas en la visita anterior.

Comentario. Los síntomas vasomotores son los más comunes en las mujeres perimenopáusicas.

Su etiología ha sido atribuida a la disminución de postniveles de estrógenos, por eso la popularidad de la terapia hormonal (TH).

Sin embargo, estamos aprendiendo más acerca del papel de los estrógenos en los síntomas relacionados con la menopausia.

Mientras el hipoestrogenismo resulta en atrofia vaginal y es reversado con TH vaginal, Skurnick y col. muestran que los síntomas vasomotores en la perimenopausia no están necesariamente asociados con los niveles de estrógenos. Las mujeres con estrógenos elevados (ciclo tipo 2) también reportaron síntomas vasomotores. Esto es muy importante, porque muchas de esas mujeres van probablemente en busca de tratamiento médico para sus síntomas. ¿Deberían usar TH, u otras terapias como los SSRI? ¿Podrían las pacientes con ciclos tipo 2 tener un riesgo aumentado de complicaciones tales como cáncer de mama o eventos troboembólicos?

Skurnick y col. también establecen las fluctuaciones en los ciclos ovulatorios y anovulatorios durante la perimenopausia. Por lo tanto, las pacientes deben aconsejarse en la necesidad de continuar la anticoncepción a través de la perimenopausia por tanto tiempo como sea necesario.

Muchas preguntas más necesitan ser investigadas acerca del sistema hipotálamo-hipofisiario relacionado con la menopausia.

Assistant Professor
Gynecologic Specialties
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, MD

**Artículos seleccionados por el editor
de *Menopause* en los números de julio-agosto de 2008**

Moriyama CK, Oneda B, Bernardo FR, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the effects of physical exercises and estrogen therapy on health-related quality of life in postmenopausal women. *Menopause* 2008; 15: 613-618.

Este estudio a seis meses, randomizado controlado con placebo, muestra que el ejercicio físico puede reducir los síntomas menopáusicos y aumentar la calidad de vida relacionada con la salud entre mujeres que habían sido hysterectomizadas, independiente de si toman o no terapia hormonal.

Perry CD, Alekel DL, Ritland LM, et al. Centrally located body fat is related to inflammatory markers in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2008; 15: 619-627.

El propósito de este estudio multicéntrico fue identificar si la grasa localizada centralmente y/o la adiposidad general estaban relacionadas con proteína C reactiva, fibrinógeno, factor alfa de necrosis tumoral, interleuquina-6 e interleuquina-1 β en mujeres posmenopáusicas sanas.

Mahady GB, Low Dog T, Barrett ML, et al. United States Pharmacopeia review of the black cohosh case reports of hepatotoxicity. *Menopause* 2008; 15: 628-638.

Este artículo presenta la revisión de seguridad del Black Cohosh de US Pharmacopeia

Dietary Supplements Information Expert Committee. El comité propuso un cauteloso preventivo inserto para la farmacopea de los suplementos dietarios del Black Cohosh.

The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2008; 15: 584-602.

La North American Menopause Society ha hecho importantes adiciones y modificaciones a su declaración de posición del 2007. Se incluyó para explicar y enseñar los conceptos de riesgo.

Vogel VG, Guest Editor. Managing the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Menopause* 2008; 15(Pt 2 of 2): 777-816.

Escritos por seis especialistas en salud de la mujeres y cáncer, estos artículos ayudan a apoyar a los clínicos que están al cuidado de las mujeres adultas, algunas de las cuales podrían tener un riesgo aumentado de cáncer de mama y necesitan consejo acerca de intervenciones, cuando son apropiadas, para disminuir la posibilidad de que ellas desarrollen un cáncer invasivo de mama durante su vida.

Dosis menos frecuentes de hormona paratiroidea aumentan la densidad ósea

Randomized trial of once-weekly parathyroid hormone (1-84) on bone mineral density and remodeling. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2166-2172.

BLACK DM, BOUXSEIN ML, PALERMO L, ET AL, FOR THE PTH ONCE-WEEKLY RESEARCH (POWR) GROUP.

Nivel de Evidencia: I

Este estudio doble ciego, randomizado controlado con placebo, realizado en Maine, encontró que la hormona paratiroidea (PTH) dada semanalmente por once meses de tratamiento, en lugar de la característica y prolongada dosis diaria, aumenta la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres posmenopáusicas con baja DMO. Los resultados sugieren que la dosis diaria puede no ser necesaria para recibir el total de efectos anabólicos y que con menos frecuencia o períodos de más corta duración de uso de PTH pueden ser tan buenos como la PTH diaria por dos años para fortalecer el hueso y reducir el riesgo de fractura, dicen los autores.

El estudio incluyó 50 mujeres entre 45 y 70 años (promedio de edad, 58.2 ± 6.4 años) con T score de DMO entre -1.0 y -2.0.

Las participantes recibieron diariamente inyecciones subcutáneas de 100 μ g de PTH (1-84) o placebo por un mes, seguido de inyecciones semanales por once meses. Ambos grupos recibieron también 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D diariamente. El objetivo primario medido fue el cambio en la DMO de área de la espina lumbar medida por absorciometría de rayos-X duales. Los objetivos secundarios medidos fueron la DMO volumétrica en la columna y la cadera por tomografía axial computarizada, la microarquitectura trabecular ósea vista por resonancia magnética (RM) del radio distal, y marcadores de recambio óseo. El fin del estudio fue determinar si la administración menos frecuente de PTH aumenta la densidad ósea de la columna lumbar.

Comparando con las mujeres tratadas con placebo, la DMO de área de la columna aumentó en 2.1% ($p = 0.03$) y la DMO volumétrica trabecular vertebral en 3.8% ($p = 0.08$) en las mujeres con PTH. La separación del hueso

trabecular y el número, medido por RM, aumentó significativamente en las regiones proximales de radio distal en el grupo que recibía hormona ($p < 0.05$). Hubo tendencia similar para la fracción y grosor óseo en la región proximal después de un mes de PTH diaria, propéptido N-terminal de colágeno tipo I aumentó en 98% en el grupo tratado y disminuyó levemente en el curso de los doce meses.

Comentario. La hormona paratiroidea humana recombinante (HPTH 1-34), de nombre comercial teriparatide Forteo, recibido por aprobación en el 2002, por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de los siguientes grupos de alto riesgo de fractura osteoporótica: mujeres menopáusicas y hombres con osteoporosis hipogonadal primaria. La primera y única terapia metabólica, teriparatida, ofrece una alternativa atractiva en el tratamiento de pacientes con osteoporosis severa o aquellas en las cuales han fallado otras terapias antiosteoporóticas. Los problemas clínicos iniciales en relación con la teriparatida incluyen los costos (aproximadamente \$US 800) mensuales y el requerimiento de dosis inyectables diarias.

El tratamiento de osteoporosis está lleno de pobres tasas de adherencia. Un estudio reveló tasas de adherencia en tres tratamientos populares de osteoporosis de 23% (alendronato), 19.4% (risedronato) y 16.2% (raloxifeno)¹.

Este estudio investigó un intervalo interdosis más largo de PTH. En una revisión de 76 casos estudiados a través de varias áreas terapéuticas, Claxtoin y col. concluyeron simplemente que menos frecuente régimen de dosis mejoraba la adherencia². A pesar de esto, las tasas de adherencia a largo plazo (más de un año) para terapias de osteoporosis continúan siendo subóptimas a menos del 50%³.

Aunque la adherencia con antirresortivos orales antiosteoporóticos es extremadamente baja, la adherencia con teriparatida es bastante alta. Un estudio en el Reino Unido por Arden y col. reportó un 87% de tasa de persistencia a los doce meses con teriparatida⁴. Un estudio por Hadáis y col. en Canadá reportó una alta tasa de adherencia (82%-88%) con teriparatida diario inyectable⁵.

El estudio actual provee algunos datos interesantes y una búsqueda de un posible futuro de la terapia anabólica para osteoporosis. Datos promisorios en este estudio son el mantenimiento de los efectos anabólicos de la PTH inyectable con un intervalo de dosis semanal, aunque con un mes de dosis diaria incluida. Preocupa que la DMO de la columna aumentó pero no hubo efecto en la DMO de la cadera. Además, el grupo de estudio fue más joven y sin osteoporosis severa, lo cual no representa la población típica aprobada por la FDA para la teriparatida. Dado que el estudio no fue diseñado para dar resultados de tratamiento y no hay una aplicación clínica rutinaria de esos hallazgos, los resultados de Black y col. programan el estado para estudios multicéntricos adicionales para determinar la reducción de riesgo de fractura y de intervalos de dosificación óptima de PTH inyectable. Los intervalos de la dosis más largos para el tratamiento de PTH pueden disminuir la exposición de la medicación en el tiempo, aumentando el confort del paciente, y potencialmente los efectos colaterales y el costo del tratamiento, todos tópicos clínicamente relevantes.

Referencias

1. Bocuzzi SJ, Foltz SH, Omar MA, Kahler KH, Gutierrez B. Adherence and persistence associated with the pharmacologic treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16(suppl 3): S24. (Abstract P129).
2. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296-1310.
3. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ. Systematic review and meta-analysis of realworld adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1493-1501.
4. Arden NK, Earl S, Fisher DJ, Cooper C, Carruthers S, Goater M. Persistence with teriparatide in patients with osteoporosis: the UK experience. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1626-1629.
5. Adachi JD, Hanley DA, Lorraine JK, Yu M. Assessing compliance, acceptance, and tolerability of teriparatide in patients with osteoporosis who fractured while on antiresorptive treatment or were intolerant to previous antiresorptive treatment: an 18-month, multicenter, openlabel, prospective study. *Clin Ther* 2007; 29: 2055-2067.

Marjorie R. Jenkins, MD
Associate Professor
Executive Director, Laura W. Bush Institute for Women's Health
Center for Women's Health and Gender-Based Medicine
Texas Tech University Health Sciences Center
Amarillo, TX
Member, NAMS Professional Education Committee

No se encuentra clara diferencia en el riesgo de fractura para varios bisfosfonatos

Relative effectiveness of osteoporosis drugs for preventing nonvertebral fracture. Ann Intern Med 2008; 148: 637-646.

CADARETTE SM, KATZ JN, BROOKHART MA, STURMER T, STEDMAN MR, SOLOMON DH.

Nivel de Evidencia: II-3

Un estudio observacional grande de la efectividad relativa de los tratamientos de osteoporosis para reducir el riesgo de fractura no vertebral encontró poca diferencia entre risedronato, raloxifeno y alendronato. Los recipientes de calcitonina pueden, sin embargo, tener un riesgo mayor que los de alendronato.

El estudio comparó las fracturas no vertebrales que ocurrieron dentro de un año del inicio de la terapia de osteoporosis entre las reclutadas: dos programas grandes de beneficios farmacéuticas estatales (New Jersey y Pennsylvania) para personas de 65 años o más. La cohorte incluyó 34.135 pacientes quienes recibieron bisfosfonatos orales, calcitonina nasal, o raloxifeno entre el 2000 y el 2005. De estas, 96% eran mujeres; la edad promedio fue de 79 años (\pm 6.9 años). El objetivo primario medido fueron las fracturas no vertebrales de cadera, húmero y radio o una dentro de los doce meses de iniciado el tratamiento. Los objetivos secundarios incluyeron fracturas no vertebrales dentro de los 6 a 24 meses de iniciado el tratamiento y fracturas de cadera dentro de los 6, 12 y 24 meses de haber iniciado el tratamiento.

Hubo 1.051 fracturas no vertebrales dentro de los doce meses del inicio del tratamiento. No hubo diferencias mayores en el riesgo de fracturas no vertebrales entre las usuarias de risedronato (RR, 1.01; IC 95%, 0.85-1.21) o raloxifeno (RR, 1.18; IC 95%, 0.96-1.46) y alendronato (RR, 1.40; IC 95%, 1.20-1.63).

Quienes recibieron calcitonina tenían más fracturas no vertebrales que las de alendronato. Los resultados fueron consistentes cuando las tasas de fracturas no vertebrales a 6 y 24 meses se compararon con las tasas de fractura de cadera a 6, 12, 24. Los autores advierten que el ajuste de confusión se limitó a la utilización de datos de

cuidado en salud, y las uniones de confianza de algunas comparaciones fueron muy amplias para descartar diferencias clínicas potenciales importantes entre las drogas estudiadas.

Comentario. Hemos sido afortunados recientemente por ser testigos de la emergencia de nuevas opciones terapéuticas para reducir las fracturas osteoporóticas dentro de la población que envejece. Con el aumento de los costos de los medicamentos, los intentos por encontrar las mejores opciones de esos tratamientos son bienvenidos. Cadarete y col. tratan de llenar este vacío de evidencia con el intento de la comparación de terapias de osteoporosis. Este estudio también pensó medir lo que nosotros más cuidamos –fracturas– en lugar de marcadores subrogados de densidad mineral ósea y las limitaciones resultantes de estos. El tamaño y costo de un estudio randomizado controlado (RCT) para medir fracturas como objetivo primario es usualmente prohibitivo.

Varios factores potenciales de confusión en este estudio deben subrayarse debido a una revisión exigida de datos que no fueron verificados.

Tal vez uno de los factores más importantes que afectan la efectividad de los medicamentos y los resultados es la persistencia de los pacientes para tomárselos, un concepto aparentemente simple que es difícil de medir en estudios observacionales de cohorte.

Numerosos estudios hasta ahora han resaltado la importancia particular de este factor en el manejo de la osteoporosis. Este estudio reconoce que la adherencia y la persistencia no fueron medidas. También, muchos estudios previos han revelado diferencias en los resultados cuando estos medicamentos son usados en el caso de deficiencia de vitamina D y calcio, pero este estudio no toma en cuenta tales potenciales diferencias¹.

En contraste con los resultados del estudio, estudios individuales con raloxifeno, ibandronato y calcitonina no mostraron reducción en las fracturas de cadera. Otro estudio similar, el estudio de cohorte real, encontró pocas fracturas de cadera y no vertebrales en el año siguiente al inicio, entre los usuarios de risedronato y aquellos que tomaron alendronato². También, sorprendentemente, el raloxifeno realizó algo equivalente a los bisfosfonatos en la prevención de fracturas no vertebrales, lo cual no había sido visto en estudios previos. Los autores no solamente fueron participantes más jóvenes y saludables, sino que también más del doble estaban recientemente en concomitancia, lo cual claramente tuerce los resultados de ser atribuibles a un agente por sí mismo. Los autores reconocen las muchas limitaciones de sus conclusiones y la presencia de múltiples, muy fuertes y no reconocidos factores de confusión que podrían influir en estos hallazgos conflictivos.

Adicionalmente, varias opciones terapéuticas importantes no fueron incluidas: TH, ácido zoledrónico, ibandronato y teriparatida. Con los resultados del estudio Women's Health Initiative que mostraron reducción de fracturas, la TH no debe seguir siendo vista como medicación solamente preventiva para osteoporosis. Los beneficios adicionales de TH para un paciente menopáusico sintomático y atrofia vaginal apuntan a la necesidad de considerar al paciente como un todo y no dejar pasar la TH como una opción de tratamiento importante. Un estudio reciente del ácido zoledrónico anual EV nos muestra otro importante resultado a considerar cuando pensemos acerca de la prevención y tratamiento de osteoporosis: una reducción de mortalidad³.

Con la formulación del alendronato genérico ahora disponible, la presión de las compañías de

seguros para escoger este agente menos costoso puede sobrepasar cualquier deseo para el "mejor" agente. Esto aumenta aun más las preguntas acerca de verdaderas comparaciones, puesto que los genéricos pueden tener diferentes bioequivalencias, lo cual aun puede complicar más las cosas al final; estamos dejando de considerar la evidencia hasta hoy y retornando a una consideración individualizada para determinar el mejor régimen de tratamiento para cada paciente.

Referencias

1. Adami S, Isaia G, Luisetto G, et al, for the ICARO Study Group. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1565-1570.
2. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporosis Int* 2007; 18: 25-34.
3. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al, for the HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007; 357: 1799-1809.

Andrea L. Sikon, MD, FACP, CCD
Director of Primary Care Women's Health—
Medicine Institute
Center for Specialized Women's Health
OB/GYN & Women's Health Institute
Cleveland Clinic
Cleveland, OH
Credentialed NAMS Menopause Practitioner
Member, NAMS Professional Education
Committee

Bajos niveles de vitamina D están asociados con un aumento en la mortalidad cardiovascular

Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. Arch Intern Med 2008; 168: 1340-1349.

DOBNIG H, PILZ S, SCHARNAGL H, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

Bajos niveles de 25-hidroxivitamina D (25OHD) y 1,25 dihidroxivitamina D (81,25 OH2-D) están asociados con aumento del riesgo para todas las causas y mortalidad cardiovascular, de acuerdo al estudio Ludwigs-hafen Risk and cardiovascular Health, hecho en el sureste de Alemania.

El estudio prospectivo de cohorte incluyó 3.258 pacientes masculinos y femeninos consecutivos (edad promedio 62 ± 10 años) quienes fueron programados para angiografía coronaria en un mismo centro. Los niveles séricos de 25 OH-D y 1,25-OH2-D fueron determinados y separados en cuartiles para cada mes cuando se tomaron muestras de sangre. Debido a que los niveles de vitamina fluctúan a través del año, los niveles individuales de cada paciente se dividieron en cuartiles con base en 202 a 358 medidas de vitamina D de los pacientes del estudio cada mes.

Los pacientes se siguieron por un promedio de 7.7 años. El objetivo principal fueron todas las causas y mortalidad cardiovascular.

Al final del seguimiento, 737 personas habían muerto, con 463 mujeres de causas cardiovasculares.

Aquellas pacientes en la mitad inferior del rango de vitamina D (los dos más bajos cuartiles de 25OH-D-, 7.6 ng/mL y 13.3 ng/mL) tenían un riesgo de peligro de 1.53 a 2.08 para todas las causas de mortalidad después de ajustar los factores de riesgo cardiovasculares. La relación de los niveles de vitamina D y la mortalidad fue consistente a pesar de comorbilidades, nivel de actividad física, o la clase funcional de la New York Heart Association. Los riesgos de peligro para mortalidad cardiovascular en pacientes en la mitad inferior de los cuartiles de vitamina D fueron de 1.82 a 2.22.

Los bajos niveles de vitamina D se correlacionaron con los marcadores de inflamación, oxidativo y de adhesión celular. Estos incluyen: proteína C reactiva, interleuquina, niveles de fosfolípidos séricos, niveles de glutatión, niveles de molécula de adhesión celular vascular 1, niveles de moléculas de adhesión intercelular 1. Los marcadores de riesgo cardiovascular mejoraron para pacientes en los cuartiles más altos de 25OH-D y 25-OH2-D.

Comentario. A más alta latitud en la cual las personas vivan, mayor será el riesgo de que tengan hipertensión. Vivir a latitudes más altas aumenta el riesgo de deficiencia de vitamina D porque el ángulo del zenit del sol es más oblicuo, causando que la piel produzca menos eficientemente la vitamina D. Cuando los adultos hipertensos se expusieron a la luz del sol en una cámara bronceadora, lo cual aumentó los niveles sanguíneos de 25OH-D (la medida para el estatus de vitamina D) en un 100%, su presión arterial regresó a lo normal. La forma activa de vitamina D, 1,25-OH2-D, disminuye la síntesis renal de la renina, la hormona de la presión sanguínea. Las células del músculo liso vascular y los cardiomiocitos tienen un receptor de vitamina D y 1,25-OH2-D influyen en el músculo vascular liso y en la proliferación de los cardiomiocitos. Además es un potente inmunorregulador, y por lo tanto puede influir en la actividad inflamatoria asociada con arteriosclerosis.

La vitamina D juega un papel importante en la salud cardíaca. Hay varios estudios que reportan que la deficiencia de vitamina D está asociada con falla cardíaca, y paciente deficientes en vitamina D están en mayor riesgo de tener infarto del miocardio. Así, no sorprende que niveles séricos bajos de 25OH-D estuvieran asociados con un aumento en todas las causas y mortalidad cardiovascular. Sin embargo, lo in-

interesante y que necesita ser confirmado es la observación de que los bajos niveles de 1,25-OH₂-D estaban asociados con aumento de la mortalidad cardiovascular y de todas las causas.

A menudo, cuando los pacientes son deficientes en vitamina D (p. ej. niveles de 25(OH)D <20 ng/mL), hay un aumento compensatorio en los niveles de PTH que resultan en un aumento de la producción renal de 1,25(OH)₂-D. Así, los pacientes deficientes en vitamina D a menudo tienen niveles de 1,25(OH)₂D normal o aumentada. Puesto que la 1,25(OH)₂D regula la producción de renina y altera el músculo liso vascular y la función de los cardiomiocitos, es posible que una reducción en la producción renal de 1,25(OH)₂D también incremente la mortalidad cardiovascular. Se sabe que los habitantes de latitudes más altas aumentan el riesgo de desarrollar y morir de cánceres letales, enfermedades autoinmunes y diabetes tipo 2,

todo lo cual pueden aumentar la mortalidad y esto podría explicar el aumento significativo de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas que el autor reporta.

Para tratar la deficiencia de vitamina D, una dosis de 50 000 UI de vitamina D₂ una vez a la semana por ocho semanas seguida de 50.000 UI de vitamina D₂ cada dos semanas después es efectiva y no causa toxicidad. Alternativamente, tomar 1.000 a 2.000 UI de vitamina D por día ayuda a asegurar que niños y adultos permanezcan con vitamina D suficiente por un año.

Michael F. Holick, MD, PhD
Department of Medicine
Section of Endocrinology, Nutrition, and
Diabetes
Vitamin D, Skin and Bone Research Laboratory
Boston University Medical Center
Boston, MA

La suplementación adyuvante de vitamina K no confiere beneficios para la salud ósea

Determinan el efecto de la suplementación de vitamina K por tres años en aditamento a un régimen combinado de calcio y vitamina D en la densidad mineral ósea del cuello femoral entre sujetos mayores.

Fuente: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2008; Advance online publication*

MedWire News: Agregar suplementos de vitamina K a un régimen combinado de calcio y vitamina D no confiere beneficio adicional para los huesos en envejecimiento, informan investigadores.

En su estudio midieron la salud ósea de 452 individuos designados al azar para recibir tabletas efervescentes de multivitaminas todos los días con 500 microgramos de vitamina K más 600 mg de calcio y 400 UI de vitamina D combinados, o una tableta multivitamínica con vitaminas B1, B2, B12, C, E, biotina, folato, niacina, y ácido pantoténico. Durante un total de tres años y a intervalos de seis meses, se evaluó la densidad mineral ósea (DMO) de cuello femoral, columna y cuerpo total.

En los individuos que tomaron los suplementos de vitamina K, las concentraciones de filoquinona en plasma aumentaron marcadamente y los niveles de osteocalcina no carboxilada disminuyeron significativamente, a lo largo del curso de estudio.

Entre todos los individuos, no hubo otros cambios significativos en las mediciones óseas a lo largo del período de tres años, señalan Sarah Booth (Tufts University, Boston, Massachusetts, EE.UU.) y colaboradores.

La DMO de cuerpo total fue similar en los sujetos que tomaron suplementos de vitamina K y los multivitamínicos, en 1.274 y 1.271 g/cm². La DMO de cuello femoral y columna lumbar también fueron similares en los dos grupos.

Independientemente de la forma de suplementación, las concentraciones séricas de N-telopéptidos de enlace cruzado de colágeno tipo I y de osteocalcina total permanecieron iguales a lo largo de los tres años.

“La suplementación de vitamina K... en una dosis obtenible en la dieta no confiere ningún beneficio adicional para la salud ósea en columna o cadera cuando se toma con cantidades recomendadas de calcio y vitamina D”, concluyen los investigadores.

Polimorfismo RIZ1 no asociado con riesgo de fractura en ancianos

Evalúan la relación entre polimorfismos de inserción-delección de prolina del gen de la proteína de interacción retinoblastoma con dedos de zinc y la densidad mineral ósea y el riesgo de fractura en la población holandesa anciana.

Fuente: *Bone 2008; 42: 286-293*

MedWire News: La presencia de inserción-delección de prolina en la posición 704 (Pro704 ins/del) en el exón 7 del gen de la proteína de interacción retinoblastoma con estructura de dedos de zinc (RIZ1) no tiene efecto en la densidad mineral ósea (DMO) o el riesgo de

fractura en individuos ancianos, dicen investigadores holandeses.

André Uitterlinden (del Centro Médico Erasmus, en Róterdam) y colaboradores evaluaron la distribución de los polimorfismos RIZ1 Pro704 Del/Del, Del/Ins, e Ins/Ins en 5.720

sujetos, entre los que 3.348 eran mujeres posmenopáusicas y 2.372 eran hombres ancianos. También midieron la DMO de columna lumbar y cuello femoral y los niveles de estradiol. Luego, estas participantes fueron controladas durante un promedio de 7,4 años.

En general, 374 sujetos tuvieron fracturas vertebrales y 1.219 fracturas no vertebrales.

La frecuencia del alelo de inserción (ins) de prolina entre todos los individuos fue relativamente baja, cerca del 41 por ciento. Tanto en hombres

como en mujeres, no hubo asociación entre cualquiera de los polimorfismos Pro704 y la DMO basal o el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.

El sexo, los niveles de estradiol y los haplotipos del gen del receptor alfa de estrógeno tampoco tuvieron efecto en la DMO y el riesgo de fractura.

Los investigadores concluyen: “Esto sugiere que este polimorfismo desempeña un papel menor, de hacerlo, como determinante genético de la osteoporosis en los sujetos ancianos”.

PERLAS

Desequilibrio oxidativo-antioxidante implicado en la osteoporosis

Investigan la relación entre el estado oxidativo/antioxidante totales y la densidad mineral ósea entre mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

Fuente: *Rheumatology International* 2008; 28:317-321

MedWire News: Las mujeres con osteoporosis tienen un desequilibrio oxidativo que contribuye a una reducida densidad mineral ósea (DMO), pero una dieta rica en alimentos con antioxidantes tales como frutas y vegetales podría ayudar a corregir este desequilibrio, revelan investigadores turcos.

Ozlem Altindag (de la Universidad de Gaziantep, en Turquía) y equipo evaluaron los parámetros oxidativos/antioxidativos de 39 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y 26 controles sanas.

Los investigadores utilizaron nuevos métodos automatizados para medir los niveles en plasma del estado oxidativo (TOS, su acrónimo inglés), mientras que los valores del estado antioxidante total (TAS) fueron utilizados para calcular el índice de estrés oxidativo (OSI).

Las mujeres con osteoporosis presentaron valores de TOS y OSI en plasma más altos que las que no tenían la condición, en 9.1 frente a 7.3 y 6.5

frente a 4.4, respectivamente. Pero el TAS fue marcadamente reducido entre las mujeres osteoporóticas en comparación con las no osteoporóticas, indican los hallazgos del estudio.

Además, el OSI resultó correlacionarse significativa y negativamente con la DMO de columna lumbar y cuello femoral entre todas las mujeres, comentan los investigadores.

Y sugieren que un estado oxidativo elevado podría aumentar la actividad de los osteoclastos y disminuir la de los osteoblastos, que caracteriza a la osteoporosis, vía la producción de especies reactivas al oxígeno (ROS). Pero los antioxidantes podrían tener un efecto protector contra las ROS, controlando in vivo la resorción ósea, comentan los investigadores.

“Por ello, la suplementación de la terapia con una dieta enriquecida con antioxidantes podría ayudar en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para la osteoporosis”, concluyen los investigadores.

La actividad física reduce el estrés de la menopausia

Determinan si la actividad física disminuye el riesgo de síntomas menopáusicos.

Fuente: *Medicine & Science in Sports & Exercise 2007; Advance online publication*

MedWire News: Las mujeres menopáusicas que hacen ejercicio regularmente tienen niveles más bajos de estrés, ansiedad y depresión que sus pares menos activas, muestran los hallazgos de una investigación.

En un estudio de 380 mujeres afroamericanas y blancas, las mujeres posmenopáusicas en los dos tercios superiores de actividad física presentaron niveles más bajos de estrés que las ubicadas en el tercio inferior, con una diferencia de puntajes en la Escala de Estrés Percibido de entre 3.01 y 4.61.

Deborah Nelson (de La Universidad Temple, en Filadelfia, EE.UU.) y colaboradores monitorearon a las mujeres, de 35 a 45 años de edad, a lo largo de un período de ocho años. Las mujeres eran todas premenopáusicas al comienzo del estudio, con el 20 por ciento posmenopáusicas después de ocho años y el 18 por ciento al final de la transición.

Las participantes fueron divididas en tres grupos basados en su nivel de actividad física. El tercio superior era altamente activo y quemaba 1.450 kcal/semana o más, el tercio medio quemaba como mínimo 644 kcal/semana, y el tercio inferior quemaba menos de 644 kcal/semana.

Además de reducir los niveles de estrés, permanecer activa se asoció con menos depresión y ansiedad. Los puntajes en la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos disminuyeron 4.05 puntos entre las mujeres con los niveles más altos en comparación con los más bajos de actividad física, mientras que los puntajes en la Escala de Ansiedad de Zung disminuyeron 5.69 puntos.

Sin embargo, los investigadores informan que la actividad física no se asoció significativamente con síntomas vasomotores, somáticos o psicológicos.

Ingesta de vitamina B no asociada con DMO posmenopáusicas

Investigadores exploran los efectos de la alta ingesta dietaria de folato, vitamina B2, y vitamina B12 en la densidad mineral ósea en mujeres perimenopáusicas.

Fuente: *Calcified Tissue International 2008; Advance online publication*

MedWire News: Una alta ingesta dietaria de folato, pero no de vitamina B2 o B12, podría aumentar la densidad mineral ósea (DMO) posmenopáusicas, sugieren los hallazgos de un estudio.

“En varios estudios se ha asociado el deterioro del estado de vitamina B, según la evaluación de los niveles plasmáticos bajos de vitamina B12 y/o ácido fólico, con la osteoporosis”, comentan L. Rejnmark (del Hospital Universitario de Aarhus, Dinamarca) y colaboradores.

Los investigadores estudiaron los efectos del folato, la vitamina B2 y la vitamina B12 en la DMO en 1.869 mujeres perimenopáusicas de 50 años en promedio, 683 de las cuales experimentaron más de 12 meses de amenorrea.

Las mujeres consumían un promedio de 417 mcg/día de folato, 2.70 mg/día de vitamina B2 y 4.98 mcg/día de vitamina B12 en su dieta más suplementos.

Los hallazgos del estudio no mostraron asociaciones consistentes entre la ingesta de folato, vitamina B2 o vitamina B12 en la DMO en la base. Sin embargo, después de cinco años, hubo una correlación significativa entre la ingesta de folato y una menor DMO en el cuello femoral.

Durante el seguimiento de diez años, 360 mujeres sufrieron una fractura, pero comparadas con 1.440 controles, no hubo asociaciones

entre el riesgo de fractura y las ingestas de folato, vitamina B2 o vitamina B12.

Rejnmark y colaboradores comentan que los efectos potenciales del folato, la vitamina B2 y la vitamina B12 en la DMO podrían haber sido debilitados por los cambios en los niveles de hormonas sexuales dado que las participantes estaban cercanas a la menopausia.

PERLAS

El tratamiento médico de la menopausia muestra diferencias específicas por país

Comparan el tratamiento médico de la menopausia entre áreas urbanas de Líbano, España, EE.UU. y Marruecos.

Fuente: Maturitas 2008; Advance online publication

MedWire News: Los hallazgos provenientes de un estudio internacional muestran que los patrones de recetas y los beneficios percibidos de la TH varían de acuerdo con la región geográfica y la cultura médica local.

Los investigadores entrevistaron a 269 médicos internacionales respecto de los síntomas menopáusicos más comúnmente informados y las prácticas de prescripción de TH. De los médicos, 100 vivían en Beirut, Líbano; 60 en Madrid, España; 59 en Massachussets, EE.UU., y 50 en Rabat, Marruecos.

Los médicos españoles eran más propensos a emitir más de cinco recetas de TH por mes en comparación con los médicos de los otros tres sitios de investigación.

En los cuatro países se informó que los sofocos y los demás síntomas vasomotores

eran la causa de la mayor preocupación. Pero los demás síntomas tales como las interrupciones del sueño y las sudoraciones nocturnas fueron las causas de mayor preocupación para el 54, 63 y el 90 por ciento de las mujeres que vivían en Massachussets, Madrid y Beirut, respectivamente. Las mujeres de Beirut y Madrid informaban más comúnmente problemas relacionados con el aspecto que las mujeres de las otras áreas, mientras que las residentes de Massachussets se preocupaban más por la depresión menopáusica.

Lynnette Sievert (UMass Amherst, Massachussets, EE.UU.) y colaboradores concluyen: “Las prácticas de prescripción y los factores asociados con el (...) tratamiento médico de la menopausia (...) podrían reflejar diferencias en los aspectos culturales de la medicina”.

Polimorfismo en gen FSHR y DAZL no asociados con edad a la menopausia

Evalúan si un polimorfismo en el gen del receptor de la hormona foliculo-estimulante y un polimorfismo nucleótido simple en el gen tipo deleciónado en la azoospermia se asocian con el momento de la menopausia.

Fuente: *Fertility and Sterility 2008; Advance online publication*

MedWire News: La edad a la menopausia natural y la duración de la fertilidad no se pronostican por el genotipo del gen del receptor de la hormona foliculo-estimulante (FSHR) o el polimorfismo nucleótido simple (SNP) del gen tipo deleciónado en la azoospermia (DAZL – “deleted in azoospermia-like”), dicen investigadores.

Algunos polimorfismos DAZL, precisamente un SNP ubicado en la posición 260, han sido asociados con la falla ovárica prematura, y en las mujeres con función ovárica el polimorfismo en el codón 680 del FSHR es un determinante importante de la sensibilidad ovárica a la FSH, explican los investigadores.

Felice Petraglia (del Policlínico “Le Scotte” Viale Bracci de la Universidad de Siena, Siena, Italia) y colaboradores evaluaron la presencia de estos polimorfismos en muestras de sangre

tomadas de 251 mujeres posmenopáusicas de 43 a 85 años de edad.

Con respecto al genotipo del FSHR, no hubo diferencias en los tres genotipos de la edad promedio a la menopausia, en 50 años para los grupos Asn/Asn y Asn/Ser y 51 años en el grupo Ser/Ser. La duración del período de fertilidad también fue similar, en 37, 38 y 39 años, respectivamente.

Para el polimorfismo del DAZL, las mujeres con A/A, A/G, o G/G todas tuvieron la misma edad en la menarca, edad a la menopausia y duración del período fértil.

“Nuestros resultados muestran que el genotipo de FSHR o el SNP de DAZL no predicen la edad a la menopausia natural y la duración de la fertilidad en las mujeres”, concluyen los investigadores.

Calidad de vida después de histerectomía

Issue 1: 22 ene 2008

Fuente: *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2008; 136: 3-8*

¿Qué nos dicen los ensayos aleatorios y controlados acerca de los efectos relativos de la histerectomía histeroscópica y la abdominal en la calidad de vida?

En un trabajo de revisión sistemática a publicarse en *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, especialistas de centros de Nijmegen, Veldhoven y Ámsterdam en Holanda, y de centros de Dundee, en el Reino Unido, y Auckland, Nueva Zelanda, informan su evaluación cualitativa de la calidad de vida después de histerectomía laparoscópica y después de histerectomía abdominal.

Los investigadores identificaron un total de 30 trabajos sobre ensayos aleatorios y controlados que comparaban los dos abordajes a la histerectomía, publicados entre 1994 y 2004. Sólo siete de estos estudios, con 1.450 pacientes, informaron datos completos sobre la salud postoperatoria o la calidad de vida, y sólo cuatro estudios usaron evaluaciones de calidad de vida validadas.

Los investigadores informan que dos de estos cuatro estudios mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento, que indicaban una mejor calidad

de vida después de la histerectomía laparoscópica al principio del período postoperatorio.

El primer estudio (Ellstrom y cols. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 30-4) utilizó el sondeo de salud SF-36 para evaluar un total de 76 pacientes. Las que se sometieron a histerectomía laparoscópica mostraron un nivel de calidad de vida postoperatoria significativamente más alto; tal es lo mostrado en dos de ocho dimensiones de sondeo una semana después de la operación y en cuatro de ocho dimensiones de sondeo tres semanas después de la cirugía.

El segundo estudio (Garry y cols. *BMJ* 2004; 328: 129), el estudio eVALuate de 876 pacientes, halló que la calidad de vida era mejor después de histerectomía laparoscópica, en comparación con la histerectomía abdominal, seis semanas después de la operación en los tres

cuestionarios utilizados —el componente físico del sondeo de salud SF-12, la Escala de Imagen Corporal y el Cuestionario de Actividad Sexual. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los dos enfoques en la calidad de vida un año después de la cirugía.

Los autores del trabajo de revisión comentan que la histerectomía laparoscópica se asocia con una recuperación postoperatoria más rápida, y una reducción en la pérdida de sangre operatoria y en la morbilidad febril, a expensas de un riesgo elevado de lesión al tracto urinario. La información sobre la calidad de vida puede por ende ayudar a tomar decisiones informadas acerca de si los riesgos son superados por los beneficios, y acerca de la mejor forma de llevar a cabo una histerectomía en una paciente en particular.

PERLAS

Las mujeres infértiles tienen actitud positiva hacia la transición menopáusica

Exploran el impacto del embarazo y los antecedentes de parto en las actitudes hacia la menopausia.

Fuente: Menopause 2008; 15: 1-7

MedWire News: Las mujeres que experimentan infertilidad son más propensas que sus pares fértiles a tener una actitud positiva hacia la menopausia (AHM) e informan menos síntomas, revelan investigadores estadounidenses.

Los investigadores evaluaron los resultados reproductivos de 728 mujeres en la transición menopáusica. De estas mujeres, 520 eran parás, 146 nuligrávidas y 62 nulíparas. Todas las mujeres completaron cuestionarios de calidad de vida menopáusica y de fertilidad.

Las mujeres fueron clasificadas como parás si habían tenido uno o más partos vivos, nuligrávidas si no tenían embarazos o partos informados por ellas, y nulíparas si habían experimentado al menos un embarazo pero no pudieron lograr un parto vivo.

Las actitudes hacia la maternidad difirieron entre los grupos. En comparación con las mujeres parás, las que eran nuligrávidas o nulíparas

fueron más de tres veces propensas a sentirse satisfechas con sus resultados reproductivos.

Las variaciones en la AHM dependieron de los resultados de los embarazos y los partos. Las mujeres nuligrávidas tuvieron la AHM más positiva de los tres grupos, mientras que las que eran nulíparas fueron mucho más propensas que las mujeres parás a expresar una AHM negativa.

La presencia de síntomas menopáusicos también varió. Tanto las mujeres nuligrávidas como las nulíparas resultaron la mitad de propensas que las parás a informar sofocos, y la sequedad vaginal fue mucho menos común en las mujeres nuligrávidas que en las parás.

Rachel Hess (de la Universidad de Pittsburg, EE.UU.) y equipo concluyen: “Las mujeres que experimentan infertilidad podrían sentir que la transición menopáusica es un momento de normalidad y por ende podrían ser menos propensas a experimentar síntomas negativos”.

Deficiencia de folato aumenta disminución de DMO posmenopáusica

Investigan si la vinculación de la homocisteína con la densidad mineral ósea en las mujeres posmenopáusicas es una relación directa debida a factores asociados.

Fuente: Bone 2008; 42: 314-320 [not yet available online]

MedWire News: La deficiencia de folato desempeña un papel importante en la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) vertebral en las mujeres postmenopáusicas, muestran los hallazgos de un estudio.

Los niveles elevados de homocisteína se asocian con un alto riesgo de fracturas óseas, pero si este aumento del riesgo se debe a la homocisteína o a niveles reducidos de los factores metabólicos asociados tales como los folatos y la vitamina B12 continúa sin esclarecerse, comentan Angelo Cagnacci y equipo del Policlínico de Modena, en Italia.

Los investigadores determinaron la capacidad de la homocisteína, los folatos, y la vitamina B12 para predecir fracturas vertebrales en 117 mujeres posmenopáusicas sanas con una edad promedio de 54.4 años.

En la primera evaluación, la media de DMO vertebral de las mujeres fue de 1.050 mg/cm², los que disminuyeron a 1.019 mg/cm² en la segunda evaluación cinco años más tarde.

Solamente la reducción de folato se relacionó significativamente con la disminución anual de la DMO vertebral. Las mujeres con los niveles más bajos de folato de 0.25-4.20 ng/ml tuvieron una disminución anual promedio de DMO de 17.8 mg/cm², en comparación con una disminución de sólo 0.27 mg/cm² entre las que tenían los niveles más altos, en 12.24-30.36 ng/ml.

“La evidencia disponible parece indicar que los folatos desempeñan un papel en el metabolismo óseo”, concluyen los investigadores.

“Su mecanismo de acción exacto y su importancia en la patogénesis y en la prevención de las fracturas óseas requiere más elucidación”.

Depresión asociada con obesidad menopáusica

Evalúan la asociación entre la obesidad y la depresión entre mujeres menopáusicas.

Fuente: General Hospital Psychiatry 2008; 30: 32-39

MedWire News: Las mujeres obesas que atraviesan la menopausia son más propensas que sus pares más delgadas a experimentar depresión, informan investigadores.

En su estudio evaluaron la prevalencia de depresión moderada o severa entre 4.641 mujeres de entre 40 y 65 años de edad. La ingesta de calorías y los niveles de ejercicio también fueron evaluados utilizando cuestionarios de actividad física y frecuencia alimentaria.

Las mujeres fueron clasificadas como obesas si tenían un IMC de 30 a 35 kg/m², con

sobrepeso si tenían un IMC de al menos 25 kg/m², y de peso normal si tenían un IMC de 19 a 24.9 kg/m².

Las tasas de depresión aumentaron del 6.5 por ciento entre las mujeres con un IMC de menos de 25 kg/m² al 25.9 por ciento entre las que tenían un IMC de al menos 30 kg/m².

Las mujeres deprimidas también fueron más propensas a ser obesas, con tasas un tercio más altas entre las mujeres con depresión moderada a severa que entre las mujeres no deprimidas.

Una alta ingesta calórica también aumentó el riesgo de depresión y las mujeres con síntomas depresivos fueron significativamente menos proclives a participar en ejercicios moderados o vigorosos.

Gregory Simon (de la Universidad de Minnesota, Miniápolis, EE.UU.) y colaboradores concluyen: “Los enfoques de salud pública para reducir la carga de la obesidad o la depresión deben considerar la fuerte asociación entre las dos condiciones comunes”.

PERLAS

Atrofia vulvovaginal asociada con disfunción sexual posmenopáusica

Evalúan la asociación entre la atrofia vulvovaginal y la disfunción sexual entre mujeres posmenopáusicas sexualmente activas.

Fuente: *Menopause* 2008; 15: 1-6

MedWire News: Las mujeres posmenopáusicas que sufren atrofia vulvovaginal son más propensas que sus pares sanas a experimentar disfunción sexual, sugiere una investigación de Estados Unidos.

La literatura actual sobre la asociación entre la atrofia vulvovaginal y la disfunción sexual es escasa y contradictoria, explican los investigadores.

Dirigidos por Kristen Levine (de la Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill, EE.UU.), el equipo evaluó la incidencia de atrofia vulvovaginal entre 1.480 mujeres posmenopáusicas sexualmente activas.

Se definió atrofia vulvovaginal mediante al menos uno de los siguientes síntomas: sequedad vaginal, prurito, irritación, dolor al orinar, molestias asociadas con la actividad sexual o sangrado durante la relación sexual.

En general, el 57 y 55 por ciento de las mujeres informaron atrofia vulvovaginal y síntomas de disfunción sexual, respectivamente.

Las mujeres con disfunción sexual fueron 3.84 veces más propensas que las que no tenían disfunción a experimentar atrofia vulvovaginal. Las incidencias mensuales de síntomas menopáusicos sin sofocos aumentaron el riesgo de dificultad en el deseo 1.90 veces entre las mujeres con atrofia vulvovaginal.

Quienes sufrían atrofia vulvovaginal fueron 10.09 veces más propensas a experimentar dificultad con la excitación sexual si tenían un nivel más alto de educación, y fueron 2.82 veces más proclives a experimentar trastornos orgásmicos si nunca habían estado embarazadas.

Los investigadores concluyen: “Debido a la gran superposición (...) entre estos dos trastornos (...) las terapias que apuntan a reducir los síntomas de una condición también podrían aliviar los síntomas de la otra”.

Compuestos de estrógenos relacionados con progresión posmenopáusica de CIMT

Investigadores examinan la relación entre las hormonas sexuales endógenas y la progresión del grosor de la intima media de la arteria carótida en mujeres posmenopáusicas.

Fuente: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93: 131-138

MedWire News: El estrógeno y la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG) se asocian con una reducida progresión de aterosclerosis subclínica en las mujeres posmenopáusicas sanas, según han hallado los investigadores.

Éstos informan que para las mujeres que toman estradiol, el perfil hormonal más beneficioso para reducir la progresión del grosor de la intima media de la arteria coronaria (CIMT, su acrónimo inglés) es un elevado estradiol libre y SHBG con una disminución concomitante de testosterona libre.

Roksana Karim (de la Universidad de California del Sur, Los Ángeles, EE.UU.) y colaboradores midieron las hormonas sexuales en muestras de suero recolectadas de 180 mujeres posmenopáusicas que fueron designadas al azar para recibir 17beta-estradiol o placebo como parte del ensayo Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial.

A lo largo de un período de dos años, los cambios de estrona, estradiol total, estradiol libre y SHBG en suero se asociaron inversa-

mente en forma significativa con la progresión de CIMT. También se relacionaron muy inversamente con los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad y positivamente con los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

Por otro lado, los niveles de testosterona libre se relacionaron positivamente con los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad e inversamente con los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

“Nuestros datos avalan el papel mediador de los lípidos en la relación entre los compuestos de estrógeno y SHBG y la progresión reducida de CIMT”, escriben los investigadores.

Y comentan que entre las mujeres que reciben terapia de estradiol, las que tienen niveles de SHBG y testosterona libre invariable tuvieron una progresión promedio de CIMT de 8.53 mcm/año, mientras que la progresión fue 5.45 mcm/año más lenta en las mujeres con elevados niveles de SHBG y disminución de testosterona libre.

Cuestionan la relación de la vitamina D y la DMO en las mujeres posmenopáusicas

Investigan la posible asociación entre la 25-hidroxivitamina D y la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas.

Fuente: *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2008; 26: 86-92

MedWire News: Los niveles de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) no se asocian con la densidad mineral ósea (DMO) en las mujeres posmenopáusicas, sugieren los hallazgos de un estudio.

En su estudio de 245 mujeres posmenopáusicas con un nivel medio de 25(OH)D de 54.4 nmol/l, los investigadores no hallaron asociación entre la 25(OH)D y la DMO, aun cuando la hormona paratiroidea transformada

logarítmicamente (LnPTH) se asoció inversamente con la DMO en el cuello femoral.

Farhad Hosseinpanah y colaboradores de la Universidad de Ciencias Médicas Shaheed Beheshti en Teherán, Irán, midieron la DMO en columna lumbar y cadera en las mujeres, quienes tenían entre 40 y 80 años de edad.

En total, el 5.3 por ciento de las mujeres tenían niveles de 25(OH)D debajo de 25 nmol/l y el 37.6 por ciento tenía niveles entre 25 y 50 nmol/l. Solamente el 24.5 por ciento de las mujeres tenía 25(OH)D normal, definida como niveles arriba de 80 nmol/l. La PTH también se hallaba más alta de lo normal en el 18 por ciento de las mujeres.

Se observó osteoporosis en el cuello femoral en el 11 por ciento de las mujeres, y un 25.3 por ciento de las mujeres eran osteoporósicas en sitios de la columna lumbar.

La 25(OH)D se correlacionó inversamente con LnPTH, pero no hubo asociación entre 25(OH)D y la DMO ni en la columna lumbar ni en el cuello femoral después de controlar la edad, la duración de la menopausia, el índice de masa corporal, el calcio y la LnPTH.

“Parece que el rol de la vitamina D en la salud ósea es menos significativo entre las mujeres posmenopáusicas iniciales sin deficiencia de vitamina D en comparación con las mujeres al final de la menopausia”, concluye el equipo investigador.

PERLAS

El estradiol de dosis ultra-baja mejora parcialmente la función sexual posmenopáusica

Examinan el impacto de parches de estradiol de dosis ultra-baja en dominios de función sexual en mujeres posmenopáusicas.

Fuente: American Journal of Obstetrics & Gynecology 2008; 198: 265.e1-e7

MedWire News: Aunque el estradiol en dosis ultra-baja causa mejorías modestas del dolor y la sequedad vaginal en las mujeres posmenopáusicas, no arroja beneficio en otros dominios de la función sexual, indican los hallazgos de un estudio estadounidense.

Alison Huang, de la Facultad de Medicina de la Universidad de California en San Francisco, y colaboradores examinaron los datos de un ensayo multicéntrico a doble ciego en el que 417 mujeres de 60 a 80 años de edad fueron designadas al azar para recibir un parche transdérmico con 0.014 mg/día de estradiol o placebo.

Para evaluar la función sexual en la base y a los 4, 12 y 24 meses, se utilizaron cuestionarios de auto-gestión. En total, 191 de las mujeres del grupo con estradiol y 185 del grupo con placebo completaron el estudio.

La edad promedio de las participantes era de 67 años y el tiempo promedio desde la última menstruación, 17 años. Las mujeres que recibieron el parche de estradiol experimentaron una importante mejoría promedio de 4.3 puntos en el dolor y la sequedad vaginal en comparación con las que recibieron placebo.

Hubo evidencia de mejorías en los puntajes de frecuencia y calidad del orgasmo con el estradiol pero la diferencia no fue significativa, y no hubo diferencias significativas en otros dominios.

El equipo investigador concluye: “Más investigaciones podrían explicar si estos efectos del tratamiento reflejan diferencias en el papel que desempeña el estrógeno en la modulación de diferentes aspectos de la función sexual en las mujeres posmenopáusicas”.

Melatonina eleva HDL en mujeres peri- y posmenopáusicas

Investigan los efectos de la melatonina en el metabolismo de lípidos en mujeres peri- y posmenopáusicas.

Fuente: *Journal of Pineal Research 2008; Advance online publication*

MedWire News: La melatonina ha mostrado ser promisorio para mejorar el metabolismo de lípidos y prevenir enfermedad cardiovascular en un estudio de mujeres peri- y posmenopáusicas.

“La menopausia se asocia con cambios característicos en el perfil de lípidos”, comentan Hiroshi Tamura (de la Facultad de Medicina de la Universidad de Yamaguchi, Ube, Japón) y colaboradores.

“Las concentraciones séricas de colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos aumentan significativamente, y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) disminuye”.

Los investigadores estudiaron los efectos de la melatonina en el metabolismo de lípidos en 46 mujeres japonesas de 44 años de edad en promedio.

Así hallaron que los niveles nocturnos de melatonina sérica se correlacionaban negativa-

mente con los niveles en suero de colesterol total y de colesterol LDL, y que había una leve correlación positiva entre los niveles de melatonina y colesterol HDL.

Además, en diez mujeres que habían tomado 1 mg/día de melatonina durante un mes, los niveles de colesterol HDL aumentaron significativamente, de 51.3 mg/dl antes del tratamiento a 66.1 mg/dl a posteriori, sin influir en los niveles de colesterol total.

“La melatonina podría influir en el metabolismo del colesterol ejerciendo su acción a través del aumento de los mecanismos de clearance del colesterol endógeno”, sugieren los investigadores.

Y concluyen: “La administración de melatonina podría transformarse en una nueva aplicación médica para mejorar el metabolismo de lípidos y prevenir enfermedad cardiovascular en las mujeres peri- y posmenopáusicas”.

Comprendiendo la decisión femenina de tomar CAM en la menopausia

Investigadores exploran las razones subyacentes a las elecciones de las mujeres de utilizar medicina complementaria y alternativa para la menopausia.

Fuente: *Journal of General Internal Medicine 2008; Advance online publication*

MedWire News: Investigadores han hallado que las decisiones de las mujeres de usar medicina complementaria y alternativa (CAM, su acrónimo inglés) durante la menopausia están determinadas en mayor parte por sus puntos de vista sobre la menopausia y la salud general.

Laura Hill-Sakurai (de la Universidad de California, San Francisco, EE.UU.) y colaboradores identificaron cuatro temas en torno a la decisión de utilizar CAM a partir de entrevistas

semi-estructuradas llevadas a cabo con 44 mujeres menopáusicas de 45 a 60 años de edad.

El primero fue valorar la CAM como “natural”, ya sea respecto de ser más suave que los medicamentos o de desear una respuesta natural a una transición natural.

El segundo fue ver la menopausia como una etapa natural de la vida más que una entidad médica, lo que da lugar a que las mujeres esco-

jan CAM para mejorar la salud general en lugar de tomar medicación.

En tercer lugar, muchas usuarias de CAM se vieron influenciadas por las experiencias personales de su familia, amigas y compañeras de trabajo, o habían utilizado múltiples fuentes de información para saber acerca de la menopausia y escogieron el tratamiento sobre la base de la información que podría ser menospreciada por los médicos.

Finalmente, muchas mujeres escogieron CAM debido a respuestas a temas de salud ya

modeladas que habían desarrollado mucho antes de la menopausia.

“Esta investigación sugiere que compartir la toma de decisiones requiere que los médicos investiguen la comprensión que tienen las pacientes acerca de la menopausia y la CAM”, dice el equipo investigador.

“Los temas que surgieron en esta investigación podrían ser una excelente plataforma para discusiones más amplias de las necesidades y los deseos de las mujeres frente a los síntomas menopáusicos”.

PERLAS

Caminar lentamente aumenta el riesgo de ictus posmenopáusicos

Examinan la contribución de la velocidad a la que se camina al riesgo de accidente isquémico transitorio entre mujeres posmenopáusicas.

Fuente: Stroke 2008; Advance online publication

MedWire News: Entre las mujeres posmenopáusicas, caminar a paso lento es un factor de predicción de riesgo elevado de accidente isquémico transitorio, independientemente de otros factores de riesgo, concluyen investigadores estadounidenses.

Aileen McGinn, del Albert Einstein College of Medicine en Nueva York, y colaboradores estudiaron a 13.408 mujeres posmenopáusicas con una edad promedio de 65 años que participaron en el estudio Women's Health Initiative, todas las cuales no habían padecido ictus en la base.

Durante el seguimiento, hubo 254 accidentes transitorios. Las mujeres con la velocidad de paso más veloz eran mucho más jóvenes, mayormente blancas, más altas, informaban gozar de mejor salud, y tenían un índice de masa corporal (IMC) y una proporción cintura/cadera más bajos que las demás mujeres. Las que camina-

ban más rápidamente también eran menos propensas a tener hipertensión, ser fumadoras al presente, hallarse en tratamiento por diabetes o colesterol alto, o tener antecedentes de artritis o enfermedad coronaria.

El análisis multivariado, el que tomó en cuenta los factores de riesgo conocidos de ictus, mostró que las mujeres en el tercio de caminar más lentamente (menos de 1.06 metros/segundos) tuvieron un aumento significativo del riesgo de accidente isquémico transitorio en comparación con las que caminaban a mayor velocidad (más de 1.24 metros/segundo), con un coeficiente de riesgo de 1.69.

El equipo investigador dice: “Caminar lentamente resultó ser un fuerte factor de predicción de riesgo elevado de accidente isquémico transitorio entre las mujeres posmenopáusicas en este estudio”.

La PTH influye en la pérdida de masa ósea posmenopáusica

Evalúan los niveles de paratohormona antes y después de inducción de hipocalcemia en mujeres jóvenes y posmenopáusicas.

Fuente: Maturitas 2008; 59: 91-94

MedWire News: La paratohormona (PTH) podría afectar la tasa de pérdida de masa ósea durante el período posmenopáusico, dicen investigadores.

Un pequeño aumento en la PTH o su administración exógena en bajas dosis favorece el metabolismo óseo, tornándola un tratamiento satisfactorio para la osteoporosis, comentan F. de Paula (Universidad de San Pablo, Brasil) y colaboradores.

Pero la secreción de PTH continuamente elevada puede aumentar la pérdida de masa ósea y predisponer a las personas a las fracturas, comentan los investigadores.

En su estudio investigaron la respuesta de los niveles de PTH después de inducción de hipocalcemia y su relación con la densidad mineral ósea (DMO) en siete mujeres jóvenes de 30.9 años de edad en promedio y siete muje-

res al final de la menopausia de 64.7 años en promedio.

Las mujeres mayores tenían menos DMO femoral que las mujeres más jóvenes, en 0.690 g/cm² frente a 0.860 g/cm², respectivamente. Los niveles de PTH antes y después de la inducción de hipocalcemia fueron similares en los dos grupos de mujeres. Pero entre las mujeres de más edad, las que tenían una masa ósea normal tuvieron un aumento más elevado en los niveles de PTH en respuesta a la hipocalcemia que las que tenían osteoporosis, con valores picos de 236.0 pg/ml y 134.4 pg/ml, respectivamente.

Los investigadores sugieren que “este patrón de respuesta podría representar un mecanismo de defensa natural para el mantenimiento de la masa ósea dado que la liberación de PTH a estos niveles podría representar un estímulo para la formación de masa ósea”.

Requieren mayor comprensión de la menopausia en áreas rurales

Exploran las necesidades de las mujeres menopáusicas de áreas rurales y el efecto de la condición a través de grupos centralizados y entrevistas.

Fuente: Journal of Advanced Nursing 2008; 61: 503-511

MedWire News: La transición menopáusica tiene un impacto significativo en la vida de las mujeres que viven en áreas rurales que necesitan comprender mejor su condición, concluyen investigadores canadienses, quienes sugieren que las enfermeras pueden ofrecer una atención integral.

Sheri Price y colaboradores del IWK Health Centre en Halifax, Nueva Escocia, llevaron a cabo una serie de sesiones grupales centraliza-

das y entrevistas con 25 mujeres menopáusicas de comunidades rurales durante el año 2006, utilizando transcripciones para realizar un análisis temático.

Las mujeres variaron en edad desde los 43 hasta antes de los 70 años. El equipo halló que las mujeres sentían que necesitaban comprender mejor la intensidad de los síntomas relacionados con la menopausia, incluyendo su bienestar físico y mental.

Las mujeres también informaron cuánto les costaba analizar el volumen y la naturaleza conflictiva de la información suministrada por una variedad de fuentes.

Además dijeron que la menopausia tenía un impacto significativo en sus relaciones personales, y que se respaldaban en el apoyo social y el humor en sus estrategias primarias para hacerle frente.

El equipo investigador dice: “Dado que un gran porcentaje de mujeres en todo el mundo vive en áreas rurales donde los recursos son limitados, es esencial que las enfermeras ofrezcan atención holística y apoyo integral a las mujeres, tanto para aumentar su bienestar a medida que transitan la menopausia como para optimizar su salud a medida que envejecen”.

PERLAS

El peso a los 12 años influye en el riesgo de cáncer de mama posmenopáusico

Exploran el efecto del peso al principio de la adolescencia en el riesgo de cáncer de mama posmenopáusico.

Fuente: *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2008; 17: 374-378

MedWire News: Las niñas que pesan más de lo normal a la edad de 12 años tienen menor riesgo de desarrollar cáncer de mama en la posmenopausia, muestran los hallazgos de un estudio.

Los investigadores también comentan que el efecto fue mayor para los tumores positivos al receptor de estrógeno y negativos al receptor de progesterona, y que la asociación no se vio afectada por los antecedentes familiares de la enfermedad. James Cerhan (Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota, EE.UU.) y colaboradores establecieron el peso relativo a la edad de 12 años de 35.941 mujeres posmenopáusicas que respondieron a cuestionarios enviados por correo como parte del estudio Iowa Women's Health Study en 1986. En total, el 22.5 por ciento informó un peso debajo de lo normal a la edad de 12 años, el 64.3 por ciento

un peso normal y el 13.2 por ciento un peso arriba de lo normal.

Durante el año 2003, hubo 2.503 casos de cáncer de mama posmenopáusico. Las mujeres con peso debajo de lo normal a los 12 años no fueron más o menos propensas que las que tenían peso normal a desarrollar cáncer de mama, mientras que las que pesaron más de lo normal a los 12 años fueron un 15 por ciento menos propensas a desarrollar la patología.

Esta asociación inversa permaneció después de tener en cuenta el índice de masa corporal a los 18 años, comenta el equipo investigador. Cerhan y colaboradores dicen que los mecanismos biológicos para explicar esta asociación ameritan mayor estudio, pero sus hallazgos sugieren que la señalización de estrógeno es poco probable que desempeñe un papel.

Descensos de presión arterial durante sofocos no asociados con cambios cutáneos

Examinan cambios de conductancia vascular cutánea, y el impacto de las reducciones de la presión arterial, durante los sofocos.

Fuente: *Menopause* 2008; 15: 290-295

MedWire News: Los sofocos en las mujeres posmenopáusicas sintomáticas pueden estar acompañados de reducciones significativas de la presión arterial, pero éstas no afectan la conductancia vascular cutánea (CVC), dicen investigadores de Estados Unidos.

Craig Crandall, del Presbyterian Hospital de Dallas, Texas, y colaboradores estudiaron a 12 mujeres posmenopáusicas normotensas y sanas con una edad promedio de 50 años, quienes fueron colocadas en reposo en un laboratorio para el control de la temperatura durante 90 minutos.

Se registró un total de 23 sofocos, los que duraron un promedio de 3.4 minutos.

En cinco mujeres, la presión arterial promedio disminuyó 13 mmHg durante 11 sofocos. Al

analizar a estas mujeres, denominadas “respondientes”, en forma separada, el equipo investigador descubrió que no había diferencias entre las respondientes y las no respondientes en el aumento del ritmo cardíaco durante los sofocos, a incrementos de nueve latidos/minuto y diez latidos/minuto, respectivamente.

Los dos grupos también tuvieron aumentos similares de CVC, en un 15 por ciento para las respondientes y 12 por ciento para las no respondientes en el antebrazo y 24 y 21 por ciento, respectivamente, en el esternón.

El equipo concluye: “La ausencia de una diferencia en el aumento de CVC entre grupos sugiere que la menor presión arterial durante un sofoco en el grupo de respondientes fue poco probable que se debiera a mayores reducciones en la resistencia vascular cutánea”.

Índice de Artículos Volumen 14

	Pág.	No.
EDITORIAL INVITADO		
Reflexión a la luz de la ley de talento humano en salud	7	1
EDITORIALES		
Acerca de las leyes relacionadas con la salud	9	1
Medicina basada en la etiqueta	92	2
Cuál será la tendencia de la terapia hormonal	184	3
La medicina, la política y la salud	288	4
IN MEMORIAM		
Doctor José Gabriel Acuña D.	186	3
ENDOCRINOLOGÍA		
Hiperprolactinemia (HPRL)	10	1
Prolactinomas	94	2
Metabolismo óseo y osteoporosis	187	3
Hiperplasia adrenal congénita no clásica (HAC-NC) en la vida reproductiva de la mujer	290	4
ACTUALIDAD INMEDIATA		
Síntomas menopáusicos incrementados en mujeres afrocolombianas al evaluarlas con la Escala de Puntuación de la Menopausia	17	1
The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): Prevalencia del Síndrome Metabólico en las mujeres posmenopáusicas latinoamericanas	27	1
Nuevos datos sobre terapia hormonal deben llevar a una reevaluación de los lineamientos oficiales: una solicitud para las autoridades de salud	35	1
Principales morbilidades registradas en el estudio internacional de mujeres sobre larga duración de estrógenos luego de la menopausia (WISDOM): un estudio aleatorio controlado de terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas	104	2
Riesgo cardiovascular, menopausia y terapia de reemplazo hormonal. Consenso de expertos. ACM	121	2
Tres años después del WHI. Datos del seguimiento del brazo de estrógenos más progestinas del Women's Health Initiative (WHI)	129	2
Consenso colombiano de síndrome metabólico	199	3
Progestinas y cáncer de seno	211	3
Uso de estrógenos y progestágenos en menopausia	302	4
Los efectos de la tibolona en mujeres posmenopáusicas mayores	332	4

	Pág.	No.
COMUNICACIONES BREVES		
¿Qué hacen los fitosteroles en la hipercolesterolemia?	36	1
MENOPAUSIA AL DÍA		
La NAMS ofrece guías sobre el uso de estrógenos vaginales para el tratamiento de la atrofia vaginal	41	1
Aumento del riesgo para eventos cardiovasculares y trombóticos se vieron con terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas mayores. Resultados del WISDOM	43	1
WHI: el suplemento de calcio y vitamina D puede inhibir ligeramente la ganancia de peso	45	1
Altos niveles de calcio y vitamina D protegen contra el cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas: datos del Womens 'Health Initiative	47	1
La tendencia en la incidencia de cáncer de mama es paralela a los patrones de tamizaje de mamografía y el uso de terapia hormonal	48	1
Baja de la incidencia de cáncer de mama atribuida a la saturación en las tasas de tamizaje con mamografía y reducido uso de hormonas	50	1
Los niveles de triglicéridos se asocian con riesgo de futuros eventos cardiovasculares en las mujeres	52	1
El fitoestrógeno genisteína previene la pérdida de hueso en mujeres posmenopáusicas con osteopenia	54	1
Los niveles hormonales y la densidad mamaria están asociados independientemente con el riesgo de cáncer de mama	56	1
Los SSRI pero no los TCA aumentan la pérdida ósea de la cadera en mujeres mayores	58	1
La densidad ósea total de la cadera es el más confiable predictor de riesgo de fractura	60	1
Los niveles elevados de citoquinas están significativamente asociados con el riesgo de diabetes en las mujeres posmenopáusicas	62	1
La terapia estrogénica no afecta adversamente la composición corporal	63	1
Aumento de la adiposidad y ganancia de peso son fuertes factores de riesgo para soriasis	64	1
El perfil reproductivo afecta los factores de riesgo para ECV	66	1
La terapia hormonal mejora la piel	67	1
El ácido Zoledrónico está asociado con menores tasas de nuevas fracturas y muertes por todas las causas	132	2
El reporte de eventos adversos serios de las drogas está en aumento	133	2
La ooforectomía antes de la menopausia aumenta el riesgo de enfermedad cognitiva	135	2
Microdosis de 17β-estradiol transdérmico alivia		

	Pág.	No.
efectivamente los fogajes	137	2
El uso de anticonceptivos orales no tiene impacto en la mortalidad por cáncer de mama.	139	2
El uso de suplementos de Vitamina E puede reducir el riesgo de tromboembolismo venoso	140	2
Las radiografías panorámicas dentales pueden ser herramientas útiles para el diagnóstico temprano de osteoporosis	142	2
El tamizaje de la densidad ósea en mujeres más jóvenes aumentó la prevención de osteoporosis	144	2
Artículos escogidos por el editor en el número noviembre-diciembre del órgano oficial de NAMS: <i>Menopause</i>	145	2
El test del DNA del papilomavirus humano es más sensible que el PAP test en la detección del cáncer de cérvix	146	2
La terapia hormonal mejora significativamente la función sexual en mujeres posmenopáusicas	147	2
Terapia hormonal combinada por tres o mas años aumenta significativamente el riesgo de cáncer lobular y cáncer ductal de mama	149	2
Un modelo simple estima el riesgo de cáncer de mama tan bien como el modelo de Gail	153	2
Se desarrolló algoritmo para predecir riesgo de fractura de cadera usando factores de riesgo clínicos	155	2
La dieta baja en grasa reduce el riesgo de cáncer de ovario	156	2
Artículos escogidos por el editor de la revista <i>Menopause</i> de los números de enero-febrero 2008	158	2
Estudio del Millón de Mujeres: la mayor IMC aumenta la incidencia de mortalidad por cáncer	226	3
El test de PAP líquido no es más sensible que el test de PAP convencional en el tamizaje y prevención del cáncer cervical	228	3
Las mujeres premenopáusicas con depresión mayor tienen alta prevalencia de baja densidad mineral ósea	230	3
Las mujeres con histerectomía están en un riesgo significativo de bajo funcionamiento físico	232	3
El tiempo de menopausia determina el efecto de los estrógenos sobre la función del endotelio vascular	233	3
Recurrencia del escaso sangrado posmenopáusico en mujeres con endometrio delgado	235	3
Algunos riesgos asociados con estrógenos más progestinas se extienden mas allá de su uso	237	3
Tabletas vaginales de bajas dosis de estradiol alivian los síntomas de atrofia vaginal	239	3
Agregar vitamina D al calcio reduce el riesgo de caídas en las mujeres mayores	240	3
Moderadas dosis de vitamina D2 son tan efectivas como la D3 en mantener los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D	242	3

	Pág.	No.
Desvenlafaxina un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina, alivia los fogajes	244	3
Artículos escogidos por el editor de la revista <i>Menopause</i> de los números de marzo-abril	246	3
La transición menopáusica no esta asociada con el empeoramiento de la incontinencia urinaria	247	3
El estudio Nurses' Health encuentra aumento del riesgo de ACV con la terapia hormonal	248	3
Más propensión a morir por causas diferentes al cáncer entre ciertas sobrevivientes	250	3
Niveles elevados de DHEAS están asociados con mayor función cognitiva	251	3
Lácteos bajos en grasa, calcio en la dieta y vitamina D pueden bajar el riesgo de hipertensión	253	3
El anticuerpo monoclonal denosumab aumenta la densidad mineral ósea	346	4
¿La testosterona mejora la satisfacción sexual en mujeres premenopáusicas?	348	4
La ooforectomía a edad temprana está asociada con riesgo aumentado de síndrome metabólico y riesgo de escore de Framingham	349	4
Uso de alendronato y riesgo de fibrilación atrial	351	4
El ácido fólico y las vitaminas B no disminuyen los eventos cardiovasculares en las mujeres	353	4
Los lípidos predicen enfermedad cardiaca coronaria en mujeres que usan terapia hormonal	355	4
El estudio Nurses' Health reporta reducción de mortalidad con la suspensión del cigarrillo	356	4
La anovulación, los ciclos altamente variables y los ciclos anovulatorios no predicen los fogajes	358	4
Artículos seleccionados por el editor de <i>Menopause</i> en los números de julio-agosto de 2008	359	4
Dosis menos frecuentes de hormona paratiroidea aumentan la densidad ósea	360	4
No se encuentra clara diferencia en el riesgo de fractura para varios bisfosfonatos	362	4
Bajos niveles de vitamina D están asociados con un aumento en la mortalidad cardiovascular	364	4
PERLAS		
El estrógeno beneficia a las mujeres posmenopáusicas más jóvenes	69	1
Calcio dietario mejor para los huesos	69	1
Detección de cáncer de mama reduce patología en estadio más avanzado	70	1
Antidepresivo asociado con pérdida ósea	70	1
Las isoflavonas más el ejercicio benefician a las mujeres posmenopáusicas	71	1

	Pág.	No.
Malignidad de pólipos asociada con la edad y el sangrado	72	1
La edad y la terapia farmacológica afectan el riesgo de primera fractura	72	1
La edad altera el impacto del IMC en el cáncer de mama	73	1
Niveles endocrinos asociados con síntomas menopáusicos	73	1
El ovario posmenopáusico “está hormonalmente activo”	74	1
Pérdida de estrógeno implicada en obesidad posmenopáusica	74	1
Los pólipos endometriales y la menopausia	75	1
Biomarcadores revelan edad reproductiva	76	1
Inflamación implicada en diabetes posmenopáusica	77	1
Cimicífuga mejora síntomas psicológicos menopáusicos	77	1
Los niveles de grasas y antioxidantes aumentan después de la menopausia	159	2
No se priva a obesas de terapias contra cáncer de mama	159	2
ETV por sangrado posmenopáusico “necesita reconsideración”	160	2
La genistéina mejora los factores de riesgo cardiovasculares posmenopáusicos	161	2
Técnicas 3D identifican cáncer endometrial	161	2
La densidad mamográfica no depende de los niveles de hormonas sexuales	162	2
Nuevos conocimientos sobre la depresión y la menopausia	163	2
Menor bienestar con falla ovárica prematura	164	2
Una variante en el receptor de AMH afecta el inicio de la menopausia	164	2
DMO de cadera mejor para predecir fractura osteoporótica	165	2
Mayor riesgo de síndrome metabólico en mujeres posmenopáusicas	166	2
Las MHC podrían ayudar a aliviar los síntomas menopáusicos	166	2
Ataques de pánico posmenopáusicos aumentan riesgo de eventos CV	167	2
La terapia hormonal mejora la capacidad posmenopáusica de ejercitar	168	2
La radioterapia beneficia a las pacientes con cáncer de mama con metástasis a nódulos linfáticos	168	2
Administrador de casos de osteoporosis beneficia a mujeres ancianas	169	2
Asistencia para decisiones sobre mamografías mantiene informadas a las mujeres	170	2
Mujeres susceptibles a muerte y sangrado luego de tratamiento por IM	170	2
La obesidad posmenopáusica aumenta los riesgos para la salud	171	2
El condicionamiento cultural afecta los síntomas menopáusicos	255	3
La edad a la menopausia y el tipo de menopausia influyen en el inicio de los síntomas	255	3

	Pág.	No.
La obesidad posmenopáusica influye en la salud sexual y mental	256	3
El uso temprano de TH protege contra insuficiencia cardíaca posmenopáusica	257	3
Medidas de estilo de vida podrían ayudar a preservar la salud posmenopáusica	257	3
Una dieta rica en soja ayuda a prevenir la aterosclerosis posmenopáusica	258	3
El estradiol influye en la expresión génica vaginal posmenopáusica	259	3
Detectan “oportunidad” para beneficios cognitivos del estrógeno	260	3
TH de dosis ultrabaja aumenta densidad ósea	260	3
La menopausia afecta la composición del tejido conectivo genito-urinario	261	3
TH alivia dolor pectoral posmenopáusico vía péptidos natriuréticos cardíacos	262	3
La acción cardioprotectora del estrógeno podría involucrar péptidos natriuréticos	262	3
HAC afecta tejido óseo y riesgo de subsiguiente fractura	263	3
Suplementación con semillas de linaza no tiene efecto en marcadores de CVD	264	3
Un nuevo modelo predice fractura de cadera posmenopáusica	264	3
Investigan el sangrado posmenopáusico	265	3
La testosterona regula la expresión endometrial posmenopáusica	266	3
La hormona paratiroidea influye en la pérdida ósea menopáusica	267	3
El alcohol y el tabaco influyen en los niveles de estrona posmenopáusicos	267	3
Lo mejor de ORGYN Revista en Línea 2007	268	3
La mala salud ósea y las lesiones predicen el riesgo de fractura a largo plazo	270	3
Ácido úrico: “posible sustituto de resistencia a la insulina en mujeres mayores”	271	3
La suplementación adyuvante de vitamina K no confiere beneficios para la salud ósea	366	4
Polimorfismo RIZ1 no asociado con riesgo de fractura en ancianos	366	4
Desequilibrio oxidativo-antioxidante implicado en la osteoporosis	367	4
La actividad física reduce el estrés de la menopausia	368	4
Ingesta de vitamina B no asociada con DMO posmenopáusica	368	4
El tratamiento médico de la menopausia muestra diferencias específicas por país	369	4
Polimorfismo en gen FSHR y DAZL no asociados con edad a la menopausia	370	4

	Pág.	No.
Calidad de vida después de histerectomía	370	4
Las mujeres infértiles tienen actitud positiva hacia la transición menopáusica	371	4
Deficiencia de folato aumenta disminución de DMO posmenopáusica	372	4
Depresión asociada con obesidad menopáusica	372	4
Atrofia vulvovaginal asociada con disfunción sexual posmenopáusica	373	4
Compuestos de estrógenos relacionados con progresión posmenopáusica de CIMT	374	4
Cuestionan la relación de la vitamina D y la DMO en las mujeres posmenopáusicas	374	4
El estradiol de dosis ultra-baja mejora parcialmente la función sexual posmenopáusica	375	4
Melatonina eleva HDL en mujeres peri- y posmenopáusicas	376	4
Comprendiendo la decisión femenina de tomar CAM en la menopausia	376	4
Caminar lentamente aumenta el riesgo de ictus posmenopáusicos	377	4
La PTH influye en la pérdida de masa ósea posmenopáusica	378	4
Requieren mayor comprensión de la menopausia en áreas rurales	378	4
El peso a los 12 años influye en el riesgo de cáncer de mama posmenopáusicos	379	4
Descensos de presión arterial durante sofocos no asociados con cambios cutáneos	380	4
Cartas al editor	390	4

Índice de Autores

	Pág.	No.		Pág.	No.
Felipe Carlos Petro Prieto	7	1	Helen C. Wilkes	104	2
Gustavo Gómez T.	9-10-27-92		Janet H. Darbyshire	104	2
	94-121		Tom W. Meade	104	2
	184-187-288	1-2-3-4	Hoover Canaval Erazo	121-187	2-3
Álvaro Monterrosa	17	1	Luis Martín Uribe	121	2
Juan E. Blümel	17-27	1	Enrique Melgarejo Rojas	121	2
Peter Chedraui	17	1	William Cárdenas Niño	121	2
M. Royer	27	1	David Vásquez Awad	121	2
C. Castelo-Branco	27	1	Pablo Robles Vergara	121	2
P. A. Chedraui	27	1	Isabel Jáuregui Durán	121	2
L. Danckers	27	1	Fabio Sánchez Escobar	121-290	2-4
A. Bencosme	27	1	Miguel Urina Triana	121	2
D. Navarro	27	1	John Stevenson	129	2
S. Vallejo	27	1	Marcela González	187	3
M. T. Espinoza	27	1	Clara Torres	187	3
H. Izaguirre	27	1	Julián Coronel	187	3
F. Ayala	27	1	Hoover Canaval	187	3
M. Martino	27	1	Miguel Bueno	187	3
E. Ojeda	27	1	Álvaro Cuadros	187	3
W. Onatra	27-121	1-2	Sandra Alfaro	187	3
J. Saavedra	27	1	Arlex Echeverri	187	3
K. Tserotas	27	1	Asociación Colombiana de Endocrinología	199	3
E. Pozzo	27	1	Jorge R. Pasqualini	211	3
V. Manríquez	27	1	Carlos E. Morán Villota	290	4
M. Prada	27	1	Steven R. Cummings	332	4
E. Grandia	27	1	Bruce Ettinger	332	4
C. Zuniga	27	1	Pierre D. Delmas	332	4
D. Lange	27	1	Peter Kenemans	332	4
F. Sayegh	27	1	Victoria Stathopoulos	332	4
Amos Pines	35	1	Pierre Verweij	332	4
David W. Sturdee	35	1	Mirjam Mol-Arts	332	4
Martin Birkheuser	35	1	Lenus Kloosterboer	332	4
Alice MacLennan	35	1	Lori Mosca	332	4
Jaime Urdinola	36	1	M.P.H.	332	4
Madge R. Vickers	104	2	Claus Christiansen	332	4
Alastair H. MacLennan	104	2	John Bilezikian	332	4
Beverly Lawton	104	2	Eduardo Mario Kerzberg	332	4
Deborah Ford	104	2	Susan Johnson	332	4
Jeannett Martin	104	2	Jose Zanchetta	332	4
Sarah K. Meredith	104	2	Diederich E. Grobbee	332	4
Bianca L. DeStavola	104	2	Wilfried Seifert	332	4
Sally Rose	104	2	Richard Eastell	332	4
Anthony Dowell	104	2			

Índice de Palabras Clave

	Pág.	No.		Pág.	No.
Menopausia	17-302	1-4	Calidad de vida	302	4
Raza negra	17	1	Osteoporosis	302	4
Colombia	17	1	Enfermedad cardíaca coronaria	302	4
Síntomas menopáusicos	17	1	Tromboembolismo venoso	302	4
Escala de Puntuación de Menopausia	17	1	ACV	302	4
Síndrome metabólico	27	1	Mortalidad total	302	4
Latinoamérica	27	1	Diabetes mellitus	302	4
Obesidad	27	1	Cáncer endometrial	302	4
Presión sanguínea	27	1	Cáncer de mama	302-332	4
Enfermedad cardiovascular	27	1	Estado de ánimo	302	4
Colesterol	27	1	Depresión	302	4
Dislipidemia	27	1	Demencia	302	4
Hipertensión	27	1	Disminución cognitiva	302	4
Diabetes mellitus tipo 2	27	1	Menopausia prematura	302	4
Progestinas	211	3	Falla ovárica	302	4
Cáncer de seno	211	3	Hormonas bioidénticas	302	4
Estrógenos	211-302	3-4	Posmenopausia	302-332	4
Enzimas	211	3	Iniciativas en salud NAMS	302	4
Terapia de reemplazo hormonal	211-302	3-4	Tibolona	332	4
Perimenopausia	302	4	TH	332	4
Progestágenos	302	4	ECV	332	4
Terapia hormonal	302	4			
Síntomas vasomotores	302	4			
Atrofia vaginal	302	4			
Disfunción sexual y urinaria	302	4			

La medicina basada en la etiqueta

Apreciado Gustavo, tu editorial de la revista Abril-Junio 2008, Volumen 14, No. 2, que tengo en mis manos y el cual he leído más de una vez, me ha llegado al alma porque me ha llevado a recordar aquellos lejanos tiempos en que en mi escuela de Medicina de mi Universidad de Cartagena, mis profesores, formados casi todos en la Escuela francesa, nos enseñaban a sus alumnos la medicina de esa remota época, que comparada con la de hoy, pareciera primitiva.

Pero si bien el conocimiento científico era precario, no así en la enseñanza, con intensidad de la ética, y la etiqueta que recalcan enfáticamente en todo instante, no sólo en lo relacionado con el manejo del paciente, lo cual estaba por encima de todas las cosas, sino en cuanto a las relaciones humanas que nos eran recordadas como elemento fundamental en la formación del profesional médico.

Con sobrada razón el célebre cardiólogo mexicano, médico y educador, científico y humanista, hombre de letras y de artes, fundador del afamado Instituto Nacional de Cardiología Doctor Ignacio Chávez, dijo: *“la preocupación máxima del hombre debe ser el hombre mismo”*. Manifestaba, además, –cito de memoria– en uno de sus tantos escritos, que el médico que no tenía un sentido ético e ignoraba la etiqueta, era un mutilado espiritual.

Tratas de la relación compasiva con el paciente, de la importancia de un saludo, sentarse y preguntarle por su estado de ánimo, que dan mejor resultado que cualquiera de los fármacos que les hayamos de recetar.

En mi corta vida de profesor universitario, cuando tuve la ocasión de enseñarles a los alumnos de noveno semestre de medicina, en la Universidad San Martín de esta ciudad, los recreos los convertíamos en ejercicios relacionados con el trato de los alumnos entre sí, con sus profesores, con los pacientes, con el público en general. En procura de despertarles sentimientos humanos, les recalca, cuánto significa para un paciente angustiado, el ser escuchado con atención, porque con ello se considera persona, se gana uno su confianza y los resultados de cualquier tratamiento son más efectivos.

Les enseñaba ser corteses con todo el mundo sin distinciones de rango dentro del conglomerado, porque tan humano es el portero o la mujer que barre y limpia los pisos con su uniforme, como el administrador o gerente de la empresa; darle los buenos días al que se cruza con uno en el corredor o en el ascensor y, sobre todo, dedicarle unos minutos al colega para intercambiar un apretón de manos.

Caro amigo, en nuestro oficio de atender mujeres menopáusicas, sí que tiene gran relevancia esto de un cálido comportamiento, porque bien lo sabemos de sobra, que no todo se resuelve con hormonas. Nuestras pacientes acuden a nosotros en busca de ser oídas principalmente y, ya relajadas, podemos entrar a considerar cuál ha de ser el tratamiento más adecuado.

Un saludo de tu amigo,

Israel Díaz Rodríguez

CONGRESOS DE ENDOCRINOLOGÍA, ENVEJECIMIENTO Y MENOPAUSIA

9TH ANNUAL DIABETES SYMPOSIUM

December 06, 2008

Hershey, PA, United States

DIABESITY: UPDATE IN DIABETES AND OBESITY

December 06, 2008

New York, NY, United States

DVD - AGING POPULATION: CHALLENGES IN THE PRIMARY CARE SETTING

January 01, 2009 - January 31, 2009

Sarasota, FL, United States

ENDOCRINOLOGY AND RHEUMATOLOGY: THE MOST USEFUL TOPICS IN BOTH SPECIALTIES

January 12, 2009 - January 16, 2009

Sarasota, FL, United States

KEYSTONE SYMPOSIA: OBESITY: NOVEL ASPECTS OF THE REGULATION OF BODY WEIGHT

January 20, 2009 - January 25, 2009

Banff, AB, Canada

KEYSTONE SYMPOSIA: TYPE 2 DIABETES AND INSULIN RESISTANCE (J3)

January 20, 2009 - January 25, 2009

Banff, AB, Canada

ADVANCES IN MEDICINE 2009

January 25, 2009 - January 30, 2009

Miami Beach, FL, United States

ADVANCES IN INTERNAL MEDICINE 2009

February 01, 2009 - February 06, 2009

Park City, UT, United States

DVD - INTERNAL MEDICINE: A CLINICAL REVIEW AND UPDATE

February 01, 2009 - February 28, 2009

Sarasota, FL, United States

GERIATRICS: A PRIMARY CARE APPROACH TO THE AGING POPULATION

February 02, 2009 - February 06, 2009

Sarasota, FL, United States

ADVANCED ENDOCRINOLOGY

February 04, 2009 - February 08, 2009

Singapore, Singapore

IOF OSTEOPOROSIS AND BONE DENSITOMETRY COURSE

February 04, 2009 - February 05, 2009

Singapore, Singapore

CARDIOVASCULAR DISEASE PREVENTION 2009: SEVENTH ANNUAL COMPREHENSIVE SYMPOSIUM

February 05, 2009 - February 07, 2009

Coral Gables, FL, United States

56TH ANNUAL ADVANCED POSTGRADUATE COURSE OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF DIABETES

February 06, 2009 - February 08, 2009

New York, NY, United States

ADVANCED ENDOCRINOLOGY

February 06, 2009 - February 08, 2009

Singapore, Singapore

ADVANCED COURSE IN ENDOCRINOLOGY

February 06, 2009 - February 08, 2009

Singapore, Singapore

SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY CLINICAL CASES MEETING 2009

(IN ASSOCIATION WITH THE RSM)

February 10, 2009

London, England, United Kingdom

KEYSTONE SYMPOSIA: COMPLICATIONS OF DIABETES AND OBESITY (J7)

February 24, 2009 - March 01, 2009

Vancouver, BC, Canada

2ND INTERNATIONAL CONFERENCE ON ADVANCED TECHNOLOGIES & TREATMENTS
FOR DIABETES (ATTD)

February 25, 2009 - February 28, 2009

Athens, Greece

WEST COAST GERIATRIC PSYCHIATRY CONFERENCE

February 25, 2009 - February 28, 2009

San Diego, CA, United States

35TH ANNUAL DIABETES SYMPOSIUM

March 06, 2009

Sacramento, CA, United States

19TH ANNUAL ROTMAN RESEARCH INSTITUTE CONFERENCE - COGNITIVE AGING:

RESEARCH AND PRACTICE

March 08, 2009 - March 10, 2009

Toronto, ON, Canada

12TH MAYO CLINIC ENDOCRINE COURSE
March 16, 2009 - March 20, 2009
Kohala Coast, HI, United States

INTERNAL MEDICINE: A CLINICAL UPDATE
March 16, 2009 - March 20, 2009
Sarasota, FL, United States

SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY BES 2009
March 16, 2009 - March 19, 2009
Harrogate, England, United Kingdom

ADIT - ADVANCES IN DIABETES AND INSULIN THERAPY
March 19, 2009 - March 22, 2009
Mumbai, India

AMWC - ANTI-AGING MEDICINE WORLD CONGRESS & MEDISPA
March 19, 2009 - March 21, 2009
Monte-Carlo, Monaco

VIII CONGRESO COLOMBIANO DE MENOPAUSIA
Marzo 21, 2009- Marzo 24, 2009
Cali, Colombia
www.asomenopausia.com.co
Tels: 57-1-2457093 – 57-2-5144220

13TH PAN ARAB CONFERENCE ON DIABETES PACD13
March 24, 2009 - March 27, 2009
Cairo, Egypt

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, Italy

3RD INTERNATIONAL CONGRESS ON PREDIABETES AND THE METABOLIC SYNDROME
April 01, 2009 - April 04, 2009
Nice, France

DIABETES UPDATE 2009
April 03, 2009
Toronto, ON, Canada

CLINICAL ENDOCRINOLOGY 2009
April 04, 2009 - April 08, 2009
Boston, MA, United States

2008 VERMONT AHEC GERIATRICS CONFERENCE
April 07, 2009
Montpelier, VT, United States

INTERNAL MEDICINE 2009
April 23, 2009 - April 25, 2009
Philadelphia, PA, United States

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

PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES: AN EVIDENCE-BASED APPROACH
April 27, 2009 - May 01, 2009
Sarasota, FL, United States

8TH CONGRESS OF TURKISH GERMAN GYNECOLOGY ASSOCIATION
April 29, 2009 - May 03, 2009
Antalya, Turkey

ECO 2009: 17TH EUROPEAN CONGRESS ON OBESITY
MAY 06, 2009 - MAY 09, 2009
Amsterdam, Netherlands

UPDATE IN INTERNAL MEDICINE
May 06, 2009 - May 08, 2009
Rootstown, OH, United States

AACE 18TH ANNUAL MEETING & CLINICAL CONGRESS
May 13, 2009 - May 17, 2009
Houston, TX, United States

8TH EUROPEAN CONGRESS ON MENOPAUSE (EMAS)
May 16, 2009 - May 20, 2009
London, England, United Kingdom

CONGRESOS CARDIOVASCULARES Y GERIATRÍA

EMERGING THERAPIES FOR METABOLIC DISEASE: DYSLIPIDEMIA, DIABETES,
THYROID DISEASE, AND OSTEOPOROSIS

October 04, 2008 - October 05, 2008

Incline Village, NV, United States

2009 ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY (AGS)

April 29, 2009 - May 03, 2009

Chicago, IL, United States

2010 ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY (AGS)

May 12, 2010 - May 16, 2010

Orlando, FL, United States

2010 ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY (AGS)

May 11, 2011 - May 15, 2011

Landover, MD, United States