

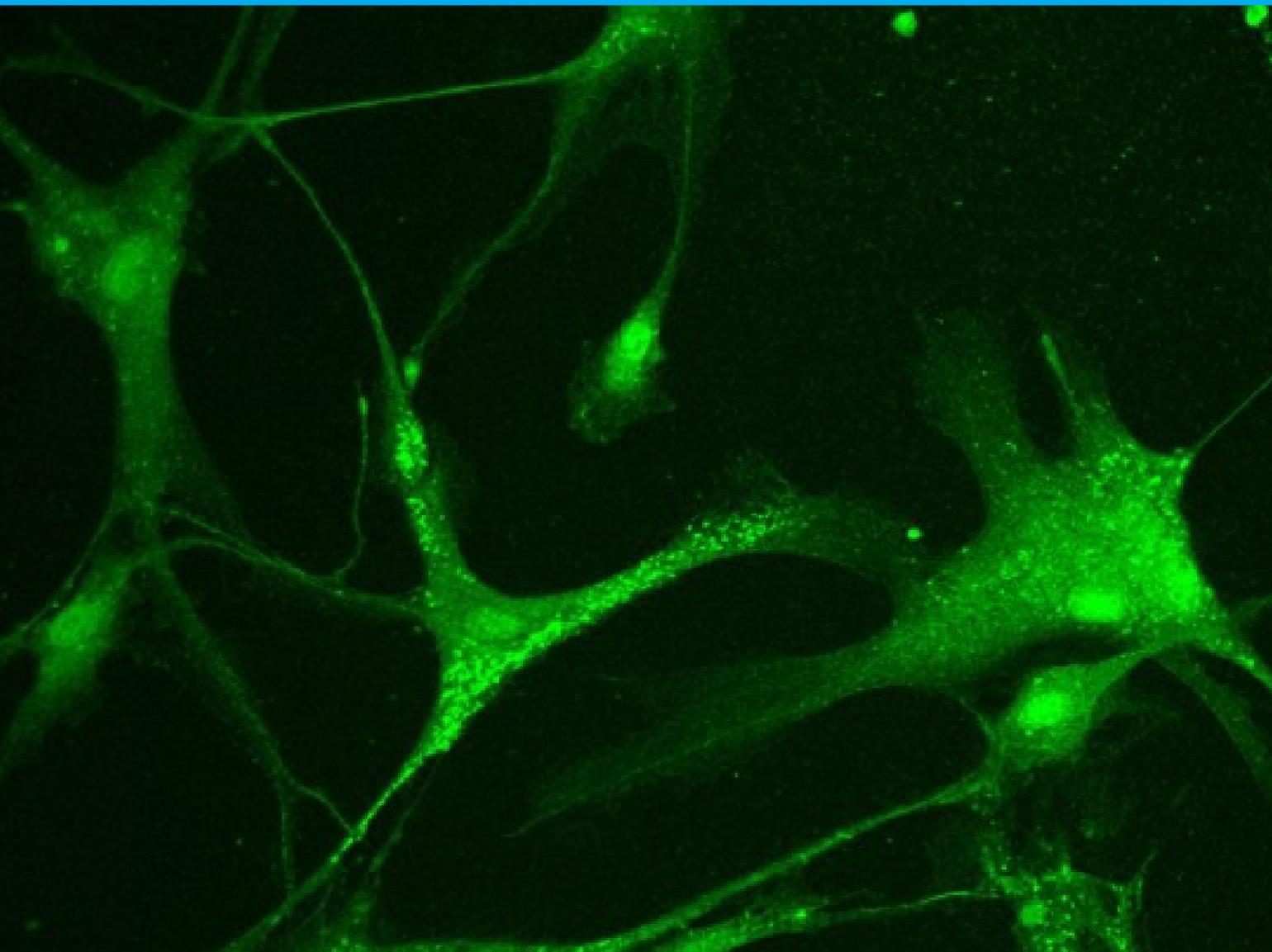


ISSN 0122-3429

VOLUMEN 15 No. 2

ABRIL - JUNIO 2009

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA



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

AÑO

2009 **VOLUMEN** Volumen 15 NO. 2

ARCHIVO

Portada

1-Inicio

2-Tabla de contenido

3-Editorial

4-Receptor de estrogenos

5-Prevención de osteoporosis

6-Menopausia al dia

7-Perlas

8-Cartas al editor

9-Respuesta

10-Congresos

TITULO

Portada

Inicio

Tabla de contenido

Editorial - La Asociación del 2009 al 2011

El receptor de estrógenos: conceptos clínicos, lecciones de biología molecular

Opciones de tratamiento para la prevención de osteoporosis

Menopausia al dia

Perlas

Cartas al editor

Respuesta a las cartas al editor

Congresos

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

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

Volumen 15 - No. 2 - Año 2009
Decimoquinto número - Tercer milenio

Editor - Jefe

Gustavo Gómez T.

Editores Adjuntos

Germán Barón C. Miguel Bueno M.

Director Financiero

David Vásquez Awad

Comité Científico

Sergio A. Alvernia G.	Ginecólogo	Bucaramanga	John Stevenson	Endocrinólogo	UK
Domingo Caraballo G.	Fisiólogo	Bogotá	William Onatra H.	Ginecólogo endocrino	Bogotá
Álvaro Cuadros C.	Ginecólogo	Cali	Héctor Jaime Posso V.	Epidemiólogo	Bogotá
Israel Díaz R.	Ginecólogo	Barranquilla	Gabriel Tovar R.	Ginecólogo endocrino	Bogotá
Hoover Canabal E.	Ginecólogo	Cali	Adolfo Vera D.	Cardiólogo	Cali
Giuseppe Rosano	Internista	Italia	Juan E. Blümer	Endocrinólogo	Chile
Santiago Palacios G.	Ginecólogo	España	J. Christopher Gallagher	Endocrinólogo	EUA
Arturo Zárate T.	Internista endocrino	México	Marco Gambacciani	Ginecólogo endocrino	Italia

Comité Editorial

Gustavo Gómez Tabares, MD	Cali	Luciano Melo P., MD. PhD	Brasil
Gladys E. Canaval E., Enf PhD	Cali	José R. Cifuentes B, MD PhD	Cali
Nilson R. de Melo, MD. PhD	Brasil	Néstor O. Siseles, MD PhD	Argentina

Comité WEB

Director

Germán Barón C.

Hoover Canaval E.	Ginecólogo	Cali	Gustavo Gómez T.	Ginecólogo endocrino	Cali
Fabio Sánchez E.	Ginecólogo	Medellín	Gloria S. Penagos V.	Ginecóloga	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 (2009-2011)

David Vásquez Awad, M.D. - Presidente
Martha Marrugo Flórez, M.D. - Vicepresidenta
Adriana Camero Lascano, M.D. - Secretaria
Javier E. Bonilla Amaya M.D. - Tesorero

Beatriz Sierra Londoño, M.D. - Vocal
Isabel E. Jáuregui Durán, M.D. - Vocal
Fabio Zarama Márquez, M.D. - Vocal
Alfredo Gómez Méndez, M.D. - Fiscal

Juntas Directivas de Capítulos

Capítulo del Atlántico

Martha Marrugo Flórez, M.D. - Presidenta
Ricardo Torrents González, M.D. - Vicepresidente
Rafael Campanella Medina, M.D. - Secretario
Martha Rita de la Hoz, M.D. - Tesorera
Humberto Molinello Blanquicet, M.D. - Vocal
Octavio de la Hoz, M.D. - Vocal
Álvaro González Rubio, M.D. - Fiscal

Capítulo de Bolívar

Martha Patricia Vives García, M.D. - Presidenta
Rogelio Méndez Rodríguez, M.D. - Vicepresidente
Samuel Cantillo Villar, M.D. - Secretario
Jaime Barrios Amaya, M.D. - Tesorero
Janire Buelvas Caparozo, M.D. - Vocal
Irina Sequeda, M.D. - Vocal
Jaime Faciolince Camargo, M.D. - Fiscal

Capítulo de Córdoba

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

Capítulo Norte de Santander

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

Capítulo de Santander

Isabel Eugenia Jáuregui Durán, M.D. - Presidenta
Sergio Augusto Alvernia González, M.D. - Vicepresidente
Irma Moreno Hernández, Lic. - Secretaria
Luisa Salamanca Garzón, M.D. - Tesorera
Miguel Alarcón Nivia, M.D. - Fiscal
Hermes Jaimes Carvajal, M.D. - Vocal
Alberto Camargo Rivera, M.D. - Vocal

Capítulo Eje Cafetero

Carlos A. Valencia A., M.D. - Presidente
César Grajales, M.D. - Vicepresidente
Sandra I. Restrepo, M.D. - Secretaria
Leonel Soto, M.D. - Tesorero
Jaime López, M.D. - Vocal
Héctor J. Hurtado, M.D. - Vocal

Capítulo Valle del Cauca

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

Capítulo de Nariño

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

Capítulo de Antioquia y Chocó

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

Capítulo Bogotá

Adriana P. Camero Lascano, M.D. - Presidenta
Camilo Rueda Beltz, M.D. - Vicepresidente
Jaime Enrique Ruiz Sternberg, M.D. - Secretario
María Fernanda Martínez Flórez, M.D. - Tesorera
Francisco Pardo Vargas, M.D. - 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 Asociación del 2009 al 2011

David Vásquez Awad 109

ENDOCRINOLOGÍA

El receptor de estrógenos: conceptos clínicos, lecciones de biología molecular

Leon Speroff 111

Opciones de tratamiento para la prevención de osteoporosis

Leon Speroff 121

MENOPAUSIA AL DÍA

La testosterona mejora la función sexual en mujeres que no están tomando estrógenos

Davis SR, Moreau M, Kroll R, et al. 139

La ruta y el régimen de TH modifican los efectos sobre el riesgo de IM

Lokkegaard E, Andreassen AH, Jacobsen RK, Nielsen LH, Agger C, Lidegaard O. 141

En los portadores de la mutación BRCA1 no aumentó el riesgo de cáncer de mama con el uso de TH

Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, et al. 143

Nurses' Health Study: estilo de vida sano disminuye la mortalidad en mujeres de edad mediana

Van Dam RM, Li T, Spiegelman D, Franco OH, Hu FB. 145

Ginkgo biloba no previene la demencia

Dekosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, et al. 147

Fumar cigarrillo y fogajes

Cochran CJ, Gallicchio L, Miller SR, Zacur H, Flaws JA. 149

El raloxifeno tiene bajo RR de cáncer endometrial

Demichele A, Troxel AB, Berlin JA, et al. 151

Tabletas vaginales de dosis ultra baja mejoran la atrofia vaginal

Simon J, Nachtigall L, Gut R, et al. 153

Artículos escogidos por el editor de la revista <i>Menopause</i> en el periodo enero-febrero	155
Disminución marcada del riesgo de cáncer de mama después de suspensión de la TEP Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al.	156

PERLAS

Prevención del prolapso de órganos pélvicos	160
Ooforectomía y cardiopatía coronaria	161
Aumentos generacionales en cánceres anal, vulvar y vaginal relacionados con HPV	162
La hierba de San Juan mejoraría la calidad de vida perimenopáusica	163
Uso posmenopáusico de multivitaminas no confiere protección contra cánceres comunes, CVD y mortalidad	164
Revisión de tabaquismo y edad a la menopausia	165
Asociación limitada entre ingesta de flavonoides y riesgo de cáncer ovárico	166
Vacuna contra HPV no aumenta riesgo de síndrome de Guillain Barré	167
DMO no afectada por entrenamiento de resistencia en mujeres premenopáusicas	168
El uso de antidepresivos no altera la densidad mamográfica	169
Menopausia natural y largos períodos de fertilidad asociados con bajo riesgo de enfermedad de Parkinson	170
La menopausia precoz eleva el riesgo de accidente isquémico	171
Potente agonista de receptores de melatonina: posible tratamiento para el insomnio menopáusico	172
La etnia y la edad predicen la progresión de la incontinencia urinaria severa	173

Fluctuación de estradiol y FSH asociada a síntomas depresivos en mujeres posmenopáusicas	174
Procesos de la memoria atencional afectados en la perimenopausia	175
<hr/>	
CARTAS AL EDITOR	176
<hr/>	
CONGRESOS	179
<hr/>	
INDICACIÓN A LOS AUTORES	184
<hr/>	
HOJA DE SUSCRIPCIÓN	185
<hr/>	

Foto de portada:

Células nerviosas derivadas de células mesenquimales de origen de médula ósea y no de embriones. ¿El futuro tratamiento de enfermedades cognitivas?

Autor Stephen Ellitman de Welcome imágenes.

La Asociación del 2009 al 2011

En la asamblea general realizada en la ciudad de Cali el día 21 de marzo de 2009, durante el VIII Congreso Colombiano de Menopausia, fui elegido presidente de la Junta Directiva Nacional de nuestra Asociación. Especialmente significativa la designación ya que se cumplen 15 años de su creación y, siendo aún una sociedad científica muy joven al compararla con otras, tiene en su haber un recorrido que, a lo largo de cinco juntas directivas, deja experiencia enriquecedora y útil que marca un derrotero claro que esta Junta Directiva que presido proyecta continuar con los ajustes necesarios, oportunos y convenientes.

No soplan vientos favorables para las sociedades científicas y menos para la de Menopausia. El daño que produjo el inadecuado manejo del estudio WHI publicado en 2002 y la menos adecuada respuesta por parte de los médicos agremiados y no agremiados, la industria farmacéutica y las asociaciones de pacientes y usuarias, provocó una deserción general y caótica de la terapia de sustitución hormonal, conllevando una pérdida de la calidad de vida de las mujeres mayores y un oscuro panorama en términos de salud global; las finanzas de los laboratorios productores de terapias que acompañan a la menopausia han sido afectadas por la crisis financiera mundial y local y, en este escenario, sufren mucho los apoyos que tradicionalmente se brindan a las sociedades científicas; la creencia –aún generalizada– de que la menopausia, al ser un estado fisiológico, no debe tratarse, genera el erróneo concepto de que tampoco debe acompañarse, ni prevenirse sus secuelas, ni manejarse sus complicaciones, ni fomentar estilos de vida saludables; la presencia protagónica de otras sociedades científicas que se relacionan con la osteoporosis, el riesgo cardiovascular, la salud mental y otras situaciones deletéreas de la mujer madura hacen que nuestra Asociación pierda su imagen de que es la principal responsable de velar por el bienestar y la salud de este grupo humano y los aportantes deben repartir sus inversiones entre varios solicitantes; el desgano –entendible pero no justificado– con que han venido trabajando algunos capítulos que nacieron con mucho ímpetu pero han ido perdiendo entusiasmo y liderazgo en sus regiones; en fin, un buen número de amenazas se cierne sobre nosotros y debemos ser cuidadosos en la toma de decisiones, laboriosos en el trabajo cotidiano, perseverantes en la búsqueda de apoyos y de socios estratégicos y prudentes en el rumbo que queremos darle a la sociedad científica que nos cobija.

Al editorializar este número de la Revista Colombiana de Menopausia, magistralmente dirigida por el expresidente Gustavo Gómez Tabares, quiero, al enviar un fraterno y solidario saludo, mover las fibras de los socios activos para que se unan a mí en esta cruzada con el objetivo de fortalecer nuestra Sociedad.

A las Juntas Directivas de cada Capítulo les pido que trabajen con ahínco, con constancia, con entrega; que no sean Juntas de papel sino protagonistas en sus respectivas regiones de la lucha de las mujeres por un mejor estar; cada zona geográfica tiene su entorno propio y allí los capítulos que lo conocen deben ser actores principales. Por favor, lean en el libro que los Drs. Israel Díaz y William Onatra publicaron a raíz de nuestro 15o. cumpleaños, la historia de cada uno de los capítulos. Miren quiénes los fundaron, cuántos de estos valiosos médicos fundadores han desertado y motívenlos a volver al capítulo. Incrementen el número de afiliados por medio de la persuasión científica y la

amistosa invitación. Organicen eventos académicos para promover nuestros credos. En fin, cada capítulo sabrá cómo promoverse y cómo crecer. Muestran de qué están hechos y de qué son capaces.

Personalmente, veo a la Asociación ante un formidable reto y eso me lleva a sentir aún mayor responsabilidad. Pero ante este desafío, tenemos que ser hábiles al negociar, perseverantes al trabajar y prudentes al decidir.

Trabajar, implementar y promover el concepto de “medicina de género” es una labor que debemos adelantar con los colegas de todas las especialidades, con la industria farmacéutica y con las pacientes. Un ginecólogo debe estar en capacidad de diagnosticar, acompañar y tratar diversas situaciones propias de la menopausia y el envejecimiento, v.g. osteopenia y osteoporosis, dislipidemia, ansiedad y depresión, por solo mencionar algunas. Eso hará que se nos mire como el médico integral de la mujer madura teniendo cuidado, eso sí, de remitir a los especialistas específicos cuando se presenten eventualidades serias.

Adelantar un gran estudio observacional descriptivo en todo el país nos permitirá saber qué población tenemos, con qué características, con qué factores de riesgo, y ese será el primer paso para definir políticas, diseñar estrategias e implementar programas. Es un objetivo claro, concreto y urgente.

Fortalecer la página web nos llevará a contactar más médicos, más mujeres, más estudiantes. Este fortalecimiento involucra aportar a la página y remitir textos, inquietudes, programas de actividades, comentarios, etc. a su director, expresidente Germán Barón. Este fortalecimiento igualmente implica ingresar, al menos una vez por semana, a la página. En la medida que ingresemos, escalaremos en la posibilidad de ser contactados y podremos pensar en “venderla” a la publicidad y convertirla en una fuente de ingresos. Es una meta.

Indexar la revista nos permitirá publicar más y mejores artículos y tener un órgano cumpliendo a cabalidad con la normatividad editorial vigente. Cualquier estudio que se haga en Colombia y que involucre población femenina mayor, debe ser remitido a la dirección de la revista. Sólo así lograremos indexarla, promoverla y “venderla”, convirtiéndola en otra fuente de ingresos. Es otra meta.

Regularizar las finanzas, estructurar los ingresos y egresos, racionalizar los gastos, priorizar las necesidades, aumentar las fuentes de financiación, llevarán a nuestra Asociación a tener seguridad económica, básica para cualquier actividad. Es más que una meta, una necesidad apremiante. Con el sigilo y el cuidado debidos, debemos ver “negocios” en todas las actividades de la Asociación. Todas las acciones y proyectos deben ser rentables o al menos autosostenibles.

Nada será posible sin el concurso de todos. Nada será realizable si cada uno de los miembros y los capítulos no aportamos y nos comprometemos.

En una comunicación que envié a raíz de la elección de nueva Junta Directiva, solicité que, si no estaban dispuestos a aportar, a unir esfuerzos, a trabajar con tesón, no deseaba un solo voto. Es el momento de reclamar la respuesta. Es el momento de honrar el compromiso. Es la hora de las definiciones y las concreciones.

Tengo el tiempo, las ganas, los objetivos claros, las herramientas listas, los más cercanos colaboradores dispuestos. Pero ahora, es el momento de todos. Es el momento de la Asociación Colombiana de Menopausia.

David Vásquez Awad, MD

El receptor de estrógenos: conceptos clínicos, lecciones de biología molecular

Recibido para publicación febrero 15 de 2009. Revisado y aceptado febrero 28 de 2009

LEON SPEROFF *

Objetivos

1. Explicar los mecanismos de acción de los receptores de estrógenos y progesterona.
2. Describir cómo difieren los mecanismos de acción de los estrógenos comparados con los antiestrógenos.
3. Entender cómo el tamoxifen protege contra el cáncer de mama recurrente y como aparece la resistencia al tamoxifeno.
4. Explicar cómo diferentes estrógenos tienen diferentes efectos en diversas células y tejidos.

La estructura molecular y la función de los receptores de hormonas esteroideas

La historia de los estrógenos es una historia reciente. El receptor de estrógenos se descubrió en 1960¹. Pero antes que se descubriera el receptor estrogénico los químicos ya habían desarrollado un antiestrógeno². Este compuesto, llamado MER-25, fue evaluado para el tratamiento del cáncer de mama, pero causó toxicidad neurológica. El tamoxifeno es un miembro de esta clase de compuestos (como el clomifeno) llamados tripheniletlenos.

El tamoxifen se descubrió originalmente como parte de un programa de control de la fertilidad en Imperial Chemical Industries (ICI) en Inglaterra. El primer reporte del tamoxifen, en 1967, indicó su efecto antiestrogénico en el útero de rata³. La excitación inicial sobre su potencial anticonceptivo pasó rápidamente a desilusión cuando se descubrió que el tamoxifen inducía ovulación en mujeres anovulatorias. La

secuencia del receptor de estrógeno (RE) fue reportada en 1986^{4,5}.

Los estrógenos producen respuesta celular regulando la actividad del gen. Esta acción es mediada por un receptor intracelular que afecta primariamente la transcripción del gen, pero también regula los efectos postranscripcionales y eventos no genómicos. El receptor de estrógenos pertenece a una superfamilia de receptores. Esta familia ahora incluye cerca de 50 proteínas, muchas de las cuales son llamadas receptores huérfanos porque un ligado específico en esas proteínas no ha sido identificado⁶.

El receptor de estrógenos (RE)

El RE se origina en un RNA de 6.8 kilobases que contiene 8 exones. Este tiene un peso molecular de aproximadamente 66.000 con 595 aminoácidos. El receptor tiene una vida media de aproximadamente 4-7 horas; así, pues, el RE es una proteína con un metabolismo rápido. Está dividido en 6 regiones, marcadas de la A a la F.

Región A/B: el dominio regulatorio es el más variable, cambiando en tamaño desde 20 aminoácidos en el receptor de la vitamina D, a 600 aminoácidos en el receptor de mineralocorticoides. Contiene la activación de la función de transcripción llamada TAF-1.

Región C: el dominio de unión al DNA, contiene dos dedos de zinc que interactúan con el DNA llevando a la unión con una secuencia en el elemento de respuesta de estrógenos (ERE) GGATC>NNNGATCC.

* Profesor de Obstetricia y Ginecología, Oregon Health & Science University Portland, Oregon. N. del E. Hemos iniciado la publicación de seis artículos enviados a la revista por el Dr. Leon Speroff después de su visita a Cali al VIII Congreso Colombiano de Menopausia realizado en Cali en marzo 21 a 24 de 2009.

Este dominio es responsable por la acción específica del gen y la alta afinidad a la unión del DNA. Además este dominio es responsable por la localización nuclear del receptor.

Región D: el punto principal contiene secuencias necesarias para la localización nuclear, esta señal de localización nuclear debe estar presente en el receptor para permanecer dentro del núcleo en la ausencia de la hormona.

Región E: es el dominio de la unión de la hormona de 251 residuos de aminoácidos (residuos de 302-553) a la mitad del terminal C del receptor. Además de la unión de la hormona, este dominio es responsable de la dimerización y contiene la función de activación-transcripción al llamado TAF-2. Este es también el sitio de unión de las proteínas de choque calientes (Heat shock proteins; específicamente hsp 90); la unión a las HSP previene la dimerización y la unión al DNA.

Región F: es una región terminal de 42 aminoácidos. Esta región modula la transcripción del gen por estrógenos y antiestrógenos, teniendo un papel de influencia en la eficacia antiestrógeno en la supresión de la transcripción estimulada por los estrógenos⁷. La conformación del complejo ligando-receptor es diferente con los estrógenos versus antiestrógenos, y esta conformación es diferente con y sin la región F.

La región F no se requiere para la respuesta de transcripción a los estrógenos; sin embargo, afecta la magnitud del ligando unido a la actividad RE. Se especulaba que esta región afecta la conformación de tal manera que la interacción proteica era influenciada. Así, es apropiado que el efecto del dominio F varía de acuerdo al tipo de célula y contexto proteico. La región F afecta las actividades del TAF-2 y TAF-1 que es lo que se esperaría si el efecto es en la conformación⁸.

La familia de los receptores esteroideos están predominantemente en el núcleo aun cuando no están unidos al ligando, excepto para los receptores de andrógenos y glucocorticoides donde la captación nuclear depende de la unión hormonal. Pero los RE van hacia lo que es llamado lanzadera núcleo citoplasma. Los RE constantemente difunden fuera del núcleo pero son transportados rápidamente de regreso.

Antes de unirse, el receptor es un complejo inactivo que incluye una variedad de proteínas, incluyendo las proteínas de choque calientes (heat shock proteins). De las proteínas de choque caliente, hsp90 parece ser la proteína crítica y muchas de las otras están asociadas con ella. Esta proteína de choque caliente no sólo es importante para mantener un estado inactivo, sino que también causa el desdoblamiento y transporte a través de las membranas. La "activación" o "transformación" es la disociación de la proteína de choque caliente 90⁹.

Imagine el receptor de esteroide no ocupado como un paquete flojo. Un complejo proteico móvil con proteínas de choque calientes. La familia de receptores esteroideos existe en este complejo con proteínas de choque calientes. Y no se pueden unir al DNA hasta que la unión con los ligandos libera las proteínas de choque caliente y permite la dimerización. Los cambios de conformación inducidos por la unión de las hormonas involucran un proceso de disociación para formar una unión más fuerte del receptor.

Los miembros de la subfamilia de receptores de hormonas tiroideas y ácido retinoico no existen en complejos inactivos con proteínas de choque caliente. Ellos pueden formar dímeros y unirse a los elementos de respuesta en el DNA, pero sin ligandos; ellos actúan como represores de la transcripción.

Los RE mutantes pueden ser creados para que no sean capaces de unirse al estradiol. Esos mutantes pueden formar dímeros con un tipo primario de RE, y entonces unirse al ERE (elemento de respuesta de estrógenos), pero no pueden activar la transcripción¹⁰. Esto indica que la transcripción es dependiente de los resultados después de la unión del estradiol al RE, un cambio estructural dependiente de estradiol. La dimerización por sí misma no es suficiente para llevar a la transcripción. Tampoco es la unión del dímero a suficiente DNA.

Pasos en la acción de las hormonas esteroideas:

1. **Unión de la hormona al dominio de unión hormonal, el cual ha estado en estado inactivo por varias proteínas de choque calientes.**

2. **Activación del complejo hormona-receptor, a través de cambios conformacionales, asociados con disociación de la proteína de choque calientes.**
3. **Dimerización del complejo.**
4. **Unión de dímero con el elemento de respuesta hormona relevante en el DNA por el área de los dedos de Zinc del dominio de unión del DNA.**
5. **Estimulación de la transcripción, mediada por la activación de las funciones de transcripción (TAFs).**

El complejo esteroide-receptor regula la cantidad de transcripción de RNA que sale de los genes blanco. Los estrógenos ocupando los RE se unen a los EREs en las regiones laterales⁵ de los genes regulados por los estrógenos. Entonces el complejo ER estabiliza el complejo de transcripción en la secuencia TATA permitiendo eficiente inducción de transcripción de RNA. Esto puede ocurrir por interacción directa del RE con el complejo unido a la secuencia TATA o por interacción con otros factores.

Hay dos mecanismos básicos de respuesta fisiológica a los estrógenos, y operan en tejidos blancos:

1. E más R lleva enlace directo con los sitios de unión del DNA.
2. E más R lleva a interacciones proteicas entre ER y sitios de DNA. Los coactivadores son sustancias en las células que activan las áreas TAF y que es la explicación de diferentes especificidades. Ellos pueden actuar en los receptores o en el DNA.

TAF (Transcripcional Activation Functions) es la parte del receptor que afecta otros factores de transcripción después de la unión con el DNA. La unión de los ligandos produce una conformación que permite a TAF acompañarlo en esa tarea. TAF-1 puede estimular la transcripción en la ausencia de la hormona cuando se fusiona al DNA; sin embargo, promueve la unión a DNA en el receptor intacto.

TAF-2 es afectado por la unión al ligando, y depende de la unión a los estrógenos para una actividad completa. TAF-2 consiste en un nú-

mero de elementos dispersos que son traídos juntos después de la unión de los estrógenos. TAF-1 en el dominio regulatorio es estrógeno independiente. TAF-2 en el dominio de la unión hormonal es activo solo en presencia de estrógenos. Las actividades de TAF-1 y TAF-2 varían de acuerdo a los promotores en las células blanco. Estas áreas pueden actuar independientemente o con uno cualquiera.

Así las actividades diferenciales de los TAF cuentan para diferentes actividades en diferentes células. Las hormonas esteroideas pueden actuar a través de elementos de múltiple respuesta por interacción con factores de transcripción además de la unión de los receptores dimerizados a los elementos de respuesta palindrómicos¹¹.

Las vías del AMP cíclico y proteína quinasas aumentan la actividad transcripcional de los RE. En algunos casos la fosforilación modula la actividad de los receptores; en otros casos, la fosforilación regula la actividad de un factor específico de transcripción que a su turno modula el receptor. Los miembros de la superfamilia de los receptores esteroideo son fosfoproteínas. La fosforilación sigue a la unión de los esteroides y sucede en el citoplasma y el núcleo. Esta fosforilación se cree que aumenta la actividad de complejo esteroide receptor.

La fosforilación de los receptores aumenta la potencia de la transcripción regulada. Factores de crecimiento pueden estimular la fosforilación de las proteínas quinasas que pueden producir activación sinérgica de los genes o aun la actividad de ligandos independientes. La concentración de coactivadores puede afectar la respuesta celular. Una pequeña cantidad de receptores y una gran cantidad de coactivadores en la célula pueden ser responsables de una señal débil.

EGF, IGF-1 y TFG α pueden activar el receptor de estrógenos en la ausencia de estrógenos. Esta respuesta a factores de crecimiento puede ser bloqueada por antiestrógenos puros (sugiriendo que un antiestrógeno fuerte bloquea el receptor en una conformación que resiste las vías de ligandos independientes). El mecanismo exacto de la activación por factores de crecimiento es desconocido, pero se sabe

que un segundo receptor puede activarse por medio de una señal química (una cascada de fosforilación) originado en la membrana plasmática.

Otra explicación para la fuerte respuesta de crecimiento por pequeñas cantidades de esteroides es una relación de retroalimentación positiva. Los estrógenos activan el RE, la expresión génica incluye factores de crecimiento (EGF, GF-1, TGF α , FGF), los factores de crecimiento en una forma autocrina activan posteriormente los RE¹².

A. Segundo receptor de estrógenos

Se han identificado dos receptores estrogénicos, denominados receptores estrogénico alfa (RE α) y receptor estrogénico beta (RE β)¹³⁻¹⁴. El receptor estrogénico α fue descubierto alrededor de 1960, y la secuencia de aminoácidos reportada en 1986^{14,5}. El receptor estrogénico alfa es trasladado de un mRNA de 6.8 kilobases que contiene 8 exons⁶. Tiene un peso molecular de aproximadamente 66.000 con 595 aminoácidos.

El ratón masculino y femenino han sido desarrollados como homocigotos para la disrupción del gene del receptor estrogénico alfa, "ratón sin receptor estrogénico"¹⁵. Ambos sexos con esta falta son infértiles. La espermatogénesis en el macho se reduce y los testículos van progresivamente a la atresia, el resultado del papel de los testículos para estrógenos, debido a que los niveles de gonadotropinas y la esteroidogénesis testicular permanecen normales.

La actividad de salto no se altera, pero la penetración, eyaculación y el comportamiento agresivo se reducen. El ratón femenino con el gen de estrógenos dañado, no ovula, y los ovarios no responden a la estimulación con gonadotropinas. Estos animales femeninos tienen altos niveles de estradiol, testosterona y LH. La síntesis de la unidad FSH β está aumentada, pero la secreción de FSH está en niveles normales indicando diferente sitio de acción de estrógenos e inhibina. El desarrollo uterino es normal (debido a una falta de testosterona en la vida temprana) pero el crecimiento es defectuoso. El desarrollo ductal y alveolar de la glándula mamaria está ausente. El ratón hembra con

ausencia de actividad de receptor estrogénico alfa no muestra un comportamiento sexual receptivo. Esta línea de ratones genéticamente creada demuestra actividades esenciales de receptor de estrógeno alfa.

El relativamente normal desarrollo fetal y el desarrollo temprano sugieren que el receptor estrogénico beta juega un papel primordial en estas funciones. Por ejemplo, la adrenal fetal expresa altos niveles de RE- β y bajos niveles de RE- α ¹⁶. Se ha visto diferencia de expresión de receptores alfa y beta en varios tejidos (por ejemplo cerebro y cardiovascular), resultando en una respuesta diferente y selectiva de estrógenos específicos.

La historia de los estrógenos se complica más por el hecho de que el mismo ligando de estrógenos a los receptores alfa y beta pueden producir efectos opuestos. Por ejemplo, el estradiol puede estimular la transcripción del gen con RE- α y en sitio dado de elemento de respuesta de estrógenos mientras el estradiol puede inhibir el gene de transcripción con RE- β en este mismo sistema¹⁷. Mensajes diferentes y únicos, por lo tanto, pueden determinarse por la combinación específica de: 1) un estrógeno en particular, 2) el receptor alfa o beta, y 3) el elemento de respuesta utilizado.

El receptor de progesterona (RP)

El receptor de progesterona tiene dos formas, A y B. El peso molecular de A es alrededor de 90.000 y de B de 120.000, con 933 aminoácidos, 164 más que el A¹⁸. Así el receptor-B tiene un segmento anterior único (164 aminoácidos referidos como el segmento B opuesto; (BUS: B-upstream segment). El receptor de progesterona se dimeriza al unirse al DNA en tres formas: A/A, B/B y A/B; cada dímero puede actuar de forma diferente.

RP-A y RP-B se expresan aproximadamente en iguales cantidades en las líneas celulares del cáncer de mama y cáncer endometrial. Los estudios indican que los dos receptores pueden ser regulados independientemente; por ejemplo, los niveles relativos difieren en el endometrio durante el ciclo menstrual¹⁹. La especificidad del tejido con RP está influida por cual receptor y

cual dímero, y además, las actividades transcripcionales de A y B dependen de la diferencia de las células blanco, especialmente en el contexto del promotor. Sin embargo, en la mayoría de las células, B es el regulador positivo de los genes reguladores de la respuesta a progesterona y A inhibe la actividad de B.

A no forma un heterodímero con el RE.
A no previene la unión de RE con el DNA.
A no cambia la estructura del RE.

El compete con el RE por una proteína crítica (un factor de transcripción). En este caso A puede inhibir el RE solo en las células que contienen el factor crítico. Sin embargo, los datos están en contra de la inhibición competitiva, indicando que A interactúa con un blanco específico en el DNA que resulta en inhibición de la transcripción cuando el RE interactúa con su objetivo. O el objetivo es la proteína crítica, en lugar de activación transcripcional esencial²⁰.

En el receptor de progesterona, el TAF-1, está localizado en un segmento de 90 aminoácidos justo en la región inicial del dominio de unión del DNA. El TAF-2 está localizado en el dominio de la unión de la hormona.

Un fragmento del BUS-DBD-NLS (desapareciendo el dominio de unión de la hormona) activa la transcripción a niveles comparables a hormona completa del receptor B activado, y mayor que con el receptor A, entonces más allá del TAF-1 solo. En células inapropiadas, TAF-3 conteniendo BUS pueden autónomamente activar la transcripción o pueden sinergizar con otros TAFs²¹.

Antiestrógenos

Un antiestrógeno ideal debe tener las siguientes propiedades:

1. Un compuesto que debe ser un antagonista puro de la proliferación de células de cáncer de mama.
2. El desarrollo de resistencia debe ser raro o requerir una exposición larga.

3. Alta afinidad para los RE para que las dosis terapéuticas se alcancen rápidamente.
4. No interferir con las acciones benéficas de los estrógenos.
5. No efectos tóxicos o carcinógenos.

El tamoxifeno, sin embargo, tiene una variedad de efectos secundarios que indican actividad estrogénica y antiestrogénica. ¿Cómo puede ser el tamoxifeno un agonista y un antagonista de estrógenos?

Mecanismo de acción del tamoxifeno

Las áreas TAF-1 y TAF-2 pueden ambas activar la transcripción, pero TAF-2 activa la transcripción solo cuando se une a estrógenos. Las habilidades de activadores individuales del TAF-1 y TAF-2 dependen del promotor y del contexto celular. La habilidad agonista del tamoxifeno es debida a la activación del TAF-1; su actividad antagonista es debida a la inhibición competitiva de la activación dependiente de estrógenos del TAF-2.

Una proteína asociada a los estrógenos se une al lado derecho del TAF-2. La unión de los estrógenos induce la unión de esta proteína lo cual entonces activa la transcripción. Esta proteína reconoce solo una conformación activada del receptor de estrógenos, el resultado de la unión de estrógenos. El tamoxifeno se unió al área del TAF-2 y no activa este dominio porque, en al menos una explicación, los cambios de conformación no permiten la unión de la proteína asociada a los estrógenos, el factor activador^{22,23}.

La actividad del TAF-2 es pequeña en presencia del tamoxifeno. En las células donde el TAF-1 y el TAF-2 funcionan de manera independiente uno de otro, el tamoxifeno podría ser un antagonista donde el TAF-2 predomina, y un agonista donde el TAF-1 predomine, y en algunas células es posible una actividad mixta²⁴.

Los sitios de contacto de los estrógenos y antiestrógenos con los RE no son idénticos²⁵. Cuando un antiestrógeno se une al RE, los cambios de conformación que se inducen alteran la habilidad del complejo del receptor de estrógenos-antiestrógenos para modular la actividad transcripcional. La relativa actividad an-

tagonista es determinada por la conformación específica alcanzada por el antiestrógeno específico.

Aun pensando que el tamoxifeno pueda bloquear la transcripción estimulada por el estrógeno a muchos genes, su grado de actividad antagonista varía entre diferentes animales, diferentes tipos de células, y con diferentes promotores dentro de células individuales. Estas diferencias son debidas a diferencias en las actividades relativas de los TAFs. Así la extensión por la cual un antiestrógeno inhibe una respuesta mediada por estrógeno depende del grado por el cual la respuesta es mediada por actividad de TAF-o puesta a la actividad de TAF-1, o actividad mixta²⁶.

En algunas líneas celulares el TAF-1 es dominante; en otras, ambos son necesarios. No se han identificado aún células donde el TAF-2 es dominante. Usando mutantes, la función del TAF-1 y la del TAF-2 dependen del contexto del promotor. Con algunos promotores se requieren TAF-1 y TAF-2 para la transcripción; con otros, TAF-1 y TAF-2 pueden funcionar independientemente.

En la mayoría de las células el tipo TAF-1 es demasiado débil para activar la transcripción por sí mismo; pero, claro, hay ahora excepciones conocidas: endometrio, hueso, hígado. En estos tejidos, el contexto promotor es derecho. Tamoxifen es un activador potente de la inducción mediada por RE de promotores que son regulados por el sitio. Los estrógenos no tienen efecto en la transcripción dependiente de TAF-1 en las células mamarias²⁷.

Esta explicación puede no ser la misma para otros agonistas y antagonistas mezclados. El raloxifeno puede activar un gen de respuesta estrogénica a través de un elemento de respuesta separado del ERE, una acción que requiere péptidos activadores específicos²⁸. Los metabolitos de estrógenos también pueden interactuar con diferentes de los clásicos ERE. La última línea es que hay múltiples vías de activación del gen. Los RE, depende del ligando, pueden regular más de un RE. Así, la acción de estrógenos y antiestrógenos en varios tejidos puede reflejar la presencia de diferentes RE.

Tratamiento con tamoxifeno del cáncer de mama

Los tratamientos con tamoxifeno alcanzan su mayor efecto (50% de reducción de la enfermedad recurrente) en tumores RE+, pero también es efectivo en tumores RE-. Más importante es que ahora se reconoció que eventualmente se adquiere resistencia.

¿Por qué es el tamoxifeno un tratamiento efectivo en tumores RE-? Al menos una parte de la acción antiestrogénica del tamoxifeno se deriva de la inhibición competitiva del enlace al RE. Aunque la afinidad del tamoxifeno por el receptor de estrógenos es solamente 2-6% la afinidad del estradiol, la afinidad de su mayor metabolito⁴, hidroxitamoxifeno es 200% comparado con el estradiol.

Sin embargo, junto a la unión con el RE y provista de inhibición competitiva, el tamoxifeno tiene las siguientes acciones:

1. El tamoxifeno y el clomifeno inhiben la actividad de la proteína quinasa C.
2. El tamoxifeno inhibe la fosfodiesterasa calmodulin dependiente del AMPc.
3. El tamoxifeno aumenta la TBG- β 1 y TGF- β 2, como lo hacen las progestinas en células estromales que rodean las células tumorales.

TGF β y células de cáncer de mama:

TGF β inhibe el crecimiento de las células de cáncer de mama. El tamoxifeno estimula la secreción de TGF β en células cancerosas de mama.

Los estrógenos y la insulina disminuyen la secreción de TGF β en células cancerosas de mama. Los efectos anti-crecimiento de TGF β pueden reversarse por los estrógenos:

1. El tamoxifeno disminuye IGF1 e IGF2 en fibroblastos estromales.

Así, pues, los estrógenos disminuyen TGF β y aumentan IGF1 y EGF (epidermal growth factor), y aumentan TGF α ^{29,30}.

Mecanismos de resistencia al tamoxifeno

1. Pérdida de receptores estrogénicos

Generalmente se cree que la expresión de RE no es un fenotipo permanente de las células cancerosas mamarias; así, los tumores cambian de RE positivo a RE negativo. Pero más del 50% de los tumores resistentes retienen REs³¹. De lejos, la respuesta terapéutica del cáncer de mama a la terapia endocrina no es permanente; eventualmente todos los tumores progresan. Así, la experiencia convencional ha sido la progresión asociada con pérdida del control celular y pérdida de la expresión de RE. Sin embargo:

1. La correlación entre enfermedad metastásica y estado de RE negativo no es fuerte. Indudablemente la enfermedad metastásica con células RE positivos y RE negativos primaria ha sido reportada.
2. La tasa de expresión es casi la misma en enfermedad in situ que en enfermedad invasiva.
3. La mayoría de las células mamarias normales son RE negativos.
4. In vitro, las líneas celulares mantienen su estatus de receptor.
5. Los tumores resistentes al tamoxifeno no pierden la expresión de RE.

La importancia de esto es que la resistencia es un cambio metabólico, no una diferenciación severa potencialmente incontrolable³².

2. RE variantes y mutantes

Estudios de tumores de mama en pacientes resistentes al tamoxifeno indican que la mayoría expresan RE de un tipo rutinario normal; muy pocos RE mutantes han sido descritos.

LA MUTACIÓN EN TUMORES DE MAMA RESISTENTES ES INFRECUENTE Y NO PARECE QUE CUENTE PARA LA RESISTENCIA³³.

3. Cambios en coactivadores

Si una célula cancerosa de mama comenzó a expresar estos factores en una forma

similar al endometrio o el hueso, entonces podría ocurrir una acción agonista^{22,23}.

4. Intercambio en las vías de señales

Debido al sinergismo entre los RE y las vías de proteína quinasa, la estimulación de la vía de proteína quinasa puede cambiar un mensaje antagonista a uno agonista.

Los activadores de proteína quinasa sinergizan con los estrógenos en una activación transcripcional mediada por RE. Este mecanismo parece ser operante a través de la fosforilación de RE o proteínas relacionadas en la transcripción mediada por RE. La activación de esta fosforilación de proteína quinasa activa la actividad agonista de los antiestrógenos parecidos al clomifeno. Además, la falta de respuesta de antiestrógeno puro a esta fosforilación puede ser parte de la razón de su mayor eficacia.

La resistencia puede ser debida a cambios en la interpretación del complejo RE-tamoxifeno y su balance agonista/antagonista. Esto puede ser el resultado de intercambio con otras vías de señales²⁵. La estimulación de la vía de señal de la vía de proteína quinasa A, activa la función agonista del tamoxifeno. La activación de la vía del proteína quinasa contribuye al desarrollo de resistencia³⁴.

5. Unión a otras proteínas

La prevención de acción por unión a otras proteínas, tales como sitios de enlace de antiestrógenos, proteínas microsomales que se unen al tamoxifeno con alta afinidad pero no se unen a estrógenos³⁵.

6. Transporte celular diferencial

Sobre expresión de bomba del flujo transmembrana que excreta compuestos de las células.

7. Metabolismo diferencial

Cambios en la farmacología y metabolismo de tamoxifeno tales como la adquisición de la habilidad de metabolizar el antagonista a una mayor actividad

agonista. Algunos cánceres de mama desarrollan tumores que regresan cuando el tamoxifeno se suspende. Sin embargo, los metabolitos estrogénicos del tamoxifeno se han reportado solo en un estudio de pacientes de tumores resistentes³⁸.

Los antiestrogénicos puros

La unión con antiestrógenos puros inhibe la unión del DNA. Debido a que el sitio responsable de la dimerización compite con el sitio de la unión de la hormona, se cree que los antiestrógenos puros interfieren estrictamente con la dimerización, y así inhibe el enlace con el DNA. Además, estos compuestos aumentan el recambio de RE, y esta acción contribuye a su efectividad antiestrogénica. Los receptores de estrógenos y progesterona salen del núcleo pero rápidamente son devueltos a él. Cuando esta vía se daña, los receptores son degradados en el citoplasma más rápidamente. Agentes que inhiben la dimerización inhiben la traslocación nuclear y así aumenta la degradación citoplasmática. La vida media de los RE cuando son ocupados por estradiol es alrededor de cinco horas; cuando son ocupados por un antiestrógeno puro es menos de una hora. Este mecanismo puede ser debido a la interferencia con la localización nuclear ejercida por la región principal. Así los receptores nuevamente sintetizados no pueden ser eficientemente transportados dentro del núcleo y los del núcleo se van a filtrar al citoplasma.

Otro posible mecanismo relaciona una proteína ligadora para los factores similares a la insulina. En una línea de células de cáncer de mama, ICI 182 780 inhibieron el crecimiento y aumentaron la transcripción del gene de IGFBP-3. El estradiol hizo lo contrario. En el útero, el tamoxifeno y los estrógenos suprimieron la producción de IGFBP, mientras el antagonista de ICI aumentó marcadamente la IGFBP y causó involución uterina³⁷.

Debido a que estos agentes funcionan de una manera diferente que el tamoxifeno, no es sorprendente que los tumores resistentes al tamoxifeno respondan a estos agentes³⁸.

Nuevas drogas

Las nuevas drogas pertenecen a una o dos clases: o son análogos de tamoxifeno o pertenecen a la clase de antiestrógenos puros. Los análogos del tamoxifeno, tales como el raloxifeno y droloxifeno, tienen actividades antiestrogénicas en el útero y en la mama³⁹⁻⁴¹.

Los inhibidores de aromatasas han demostrado ser más efectivos que el tamoxifeno como tratamiento adyuvante para cáncer de mama, con pocos efectos secundarios⁴².

¿Es un estrógeno un estrógeno?

Composición del PREMARIN

	%
Estrona	49.3
Equilin	22.4
17 α -Dihidroequinil	13.8
17 α -estradiol	4.5
δ 8,9 Dehidroestrone	3.5
Equilenin	2.2
17 β -Dihidroequinil	1.7
17 α -Dihidroequinil	1.7
17 β -Estradiol	0.9
17 β -Dihidroequinil	0.5

El Premarin^R es más potente que el sulfato de estrona, y lo más potente puede ser debido a sus dos mayores componentes, sulfato de estrona y sulfato de equilin. Los estrógenos estimulan el crecimiento debido a los resultados de la actividad autocrina y paracrina de factores de crecimiento más los clásicos efectos endocrinos directos sobre las células. Además, los estrógenos pueden modular el crecimiento regulando la actividad de otros factores de transcripción; por ejemplo TAF-1 en genes relacionados con crecimiento. Y todos los efectos de los estrógenos afectan estos mecanismos de una manera similar.

Debido a la compleja interactividad involucrada en la respuesta génica, la respuesta biológica fina (clínica) de un estrógeno específico es ahora mejor vista como impredecible hasta que sea probada en estudios clínicos apropiados.

Referencias

1. Jensen EV, Jacobson HI. Basic guides to the mechanism of estrogen action. *Recent Prog Hor Res* 1962; 18: 387-314.
2. Lerner L, Holtaus FJ, Jr, Thompson CRA. A non-steroidal estrogen antagonist 1-(*p*-2-diethylaminoethoxyphenyl)-1-phenyl-2-*p*-methoxyphenyl ethanol. *Endocrinology* 1958; 63: 295-318.
3. Harper MJK, Walpole AL. A new derivative of triphenylethylene: effect on implantation and mode of action in rats. *J Reprod Fertil* 1967; 13: 101-119.
4. Green S, Walter P, Greene G, et al. Cloning of the human oestrogen receptor cDNA. *J Steroid Biochem* 1986; 24: 77-83.
5. Greene GL, Gilna P, Walterfield M, Baker A, Hort Y, Shine J. Sequence and expression of human estrogen receptor cDNA. *Science* 1986; 231:1150-1154.
6. Parker MG. Structure and function of the oestrogen receptor. *J Neuroendocrinol* 1993; 5: 223-228.
7. Teutsch G, Nique F, Lemoine G, et al. General structure-activity correlations of anti-hormones. *Ann NY Acad Sci* 1995; 761: 5-28.
8. Montano MM, Müller V, Trobaugh A, Katzenellenbogen BS. The carboxy-terminal F domain of the human estrogen receptor: role in the transcriptional activity of the receptor and the effectiveness of antiestrogens as estrogen antagonists. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 814-825.
9. Parker MG. Structure and function of estrogen receptors. *Vitamins Hormones* 1995; 51: 267-287.
10. Zhuang Y, Katzenellenbogen BS, Shapiro DJ. Estrogen receptor mutants which do not bind 17 β -estradiol dimerize and bind to the estrogen response element *in vivo*. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 457-466.
11. Hyder SM, Shipley GL, Stancel GM. Estrogen action in target cells: selective requirements for activation of different hormone response elements. *Mol Cell Endocrinol* 1995; 112: 35-43.
12. O'Malley BW, Schrader WT, Mani S, et al. An alternative ligand-independent pathway for activation of steroid receptors. *Recent Prog Hor Res* 1995; 50: 333-347.
13. Kuiper G, Enmark E, Pelto-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson J. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5925-30.
14. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER-b: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Letters* 1996; 392: 49-53.
15. Lindzey J, Korach KS. Developmental and physiological effects of estrogen receptor gene disruption in mice. *Trends Endocrinol Metab* 1997; 8:137-145.
16. Brandenberger AW, Tee MK, Lee JY, Chao V, Jaffe RB. Tissue distribution of estrogen receptors alpha (ER-a) and beta (ER-b) mRNA in the midgestational human fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3509-3512.
17. Paech K, Webb P, Kuiper GG, et al. Differential ligand activation of estrogen receptors ERalpha and ERbeta at AP1 sites. *Science* 1997; 277: 1508-1510.
18. Read LD, Katzenellenbogen BS. Characterization and regulation of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Cancer Treat Res* 1992; 61: 277-299.
19. Feil PD, Clarke CL, Satyaswaroop PG. Progesterone-mediated changes in progesterone receptor forms in the normal human endometrium. *Endocrinology* 1988;123: 2506-2513.
20. Wen DXL, Xu Y-F, Mais DE, Goldman ME, McDonnell DP. The A and B isoforms of the human progesterone receptor operate through distinct signaling pathways within target cells. *Mol Cellular Biol* 1994; 14: 8356-8364.
21. Sartorius CA, Melville MY, Hovland AR, Tung L, Takimoto GS, Horwitz KB. A third transactivation function (AF-3) of human progesterone receptors located in the unique N-terminal segment of the B-isoform. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 1347-1360.
22. Halachmi S, Marden E, Martin G, MacKay H, Abbondanza C, Brown M. Estrogen receptor-associated proteins: possible mediators of hormone-induced transcription. *Science* 1994; 264: 1455-1458.
23. Landel CC, Kushner PJ, Greene GL. The interaction of human estrogen receptor with DNA is modulated by receptor-associated proteins. *Mol Endocrinology* 1994; 8: 1407-1419.

24. Berry M, Metzger D, Chambon P. Role of the two activating domains of the oestrogen receptor in the cell type and promoter context dependent agonistic activity of the antiestrogen 4-hydroxytamoxifen. *EMBO* 1990; 9: 2811-2818.
25. Katzenellenbogen BS, Montano MM, Le Goff P, et al. Antiestrogens: mechanisms and actions in target cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53: 387-393.
26. Tzukerman MT, Esty A, Santisomere D, et al. Human estrogen receptor transactivational capacity is determined by both cellular and promoter context and mediated by two functionally distinct intramolecular regions. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 21-30.
27. Webb P, Lopex GN, Uht RM, Kushner PJ. Tamoxifen activation of the estrogen receptor/AP-1 pathway: potential origin for the cell-specific estrogen-like effects of antiestrogens. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 443-456.
28. Yang NN, Venugopalan M, Hardikar S, Glasebrook A. Identification of an estrogen response element activated by metabolites of 17 β -estradiol and raloxifene. *Science* 1996; 273: 1222-1224.
29. Colletta AA, Benson JR, Baum M. Alternative mechanisms of action of anti-oestrogens. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 31: 5-9.
30. Murphy LC. Antiestrogen action and growth factor regulation. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 31: 61-71.
31. Encarnación CA, Ciocca DR, McGuire WL, Clark GM, Fuqua SAW, Osborne CK. Measurement of steroid hormone receptors in breast cancer patients on tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 26: 237-246.
32. Robertson JFR. Oestrogen receptor: a stable phenotype in breast cancer. *Br J Cancer* 1996; 73: 5-12.
33. Mahfoudi A, Roulet E, Dauvois S, Parker MG, Wahli W. Specific mutations in the estrogen receptor change the properties of antiestrogens to full agonists. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4206-4210.
34. Fujimoto N, Katzenellenbogen BS. Alteration in the agonist/antagonist balance of antiestrogens by activation of protein kinase A signaling pathways in breast cancer cells: antiestrogen selectivity and promoter dependence. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 296-304.
35. Pavlik EJ, Nelson K, Srinivasan S, et al. Resistance to tamoxifen with persisting sensitivity to estrogen: possible mediation by excessive antiestrogen binding site activity. *Cancer* 1992; 52: 4106-4112.
36. Wiebe VJ, Osborne CK, McGuire WL, DeGregorio MW. Identification of estrogenic tamoxifen metabolite(s) in tamoxifen-resistant breast tumors. *J Clin Oncol* 1992; 10: 990-994.
37. Huynh H, Yang X, Pollak M. Estradiol and antiestrogens regulate a growth inhibitory insulin-like growth factor binding protein-3 autocrine loop in human breast cancer cells. *J Biol Chem* 1996; 271: 1016-1021.
38. Howell A, DeFriend D, Robertson J, Blamey R, Walton P. Response to a specific antiestrogen (ICI 182780) in tamoxifen-resistant breast cancer. *Lancet* 1995; 345: 29-30.
39. Jordan VC. Alternate antiestrogens and approaches to the prevention of breast cancer. *J Cellular Biochem* 1995; Suppl 22: 51-57.
40. Hasman M, Rattel B, Löser R. Preclinical data for droloxifene. *Cancer Letters* 1994; 84: 101-116.
41. Geisler J, Haarstad H, Gundersen S, Raabe N, Kvinnsland S, Lønning PE. Influence of treatment with the anti-oestrogen 3-hydroxytamoxifen (droloxifene) on plasma sex hormone levels in postmenopausal patients with breast cancer. *J Endocrinology* 1995; 146: 359-363.
42. The ATAC (Arimidex TAOiCTG. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-2139.

Opciones de tratamiento para la prevención de osteoporosis

Recibido para publicación febrero 15 de 2009. Revisado y aceptado febrero 28 de 2009

LEON SPEROFF*

Objetivos instruccionales

1. Conocer los diferentes tratamientos para la prevención de osteoporosis.
2. Ser capaz de comparar los efectos en la densidad ósea y en el riesgo de fractura de los estrógenos, alendronatos, raloxifeno y tibolona.
3. Identificar las desventajas conocidas y potenciales asociadas con cada tratamiento.

Introducción

Del 13% al 15% de las mujeres en EUA, 4 a 6 millones tienen osteoporosis, y otros 13 a 17 millones de mujeres tienen osteopenia^{1,2}. En 1998 hubo 1,5 millones de fracturas relacionadas con osteoporosis a un costo de 13 billones de dólares.

Medición de la densidad ósea

Hay un aumento del riesgo de fractura del 50% al 100% por cada desviación estándar disminuida en la masa ósea (aproximadamente 0.1 g/cm de masa ósea)³. Medidas de masa ósea más baja en la cadera son aún más predictivas⁴. Aunque la baja densidad ósea predice confiablemente el riesgo de fractura, el aumento en la densidad ósea en respuesta al tratamiento, no demuestra una correlación directa con la reducción de fracturas. Por lo tanto unos pocos puntos de diferencia en porcentaje alcanzado por varios tratamientos tienen poco significado clínico.

La impresionante correlación entre el riesgo de fractura y la baja densidad ósea ha generado la pregunta de cuál es el valor del tamizaje para

osteoporosis. Medidas de densidad ósea son ciertamente útiles cuando una mujer individualmente requiere la información para tomar una decisión informada acerca de la terapia hormonal. Indudablemente, la decisión de usar terapia hormonal y un mejor tratamiento manteniendo un programa hormonal, están ligados al conocimiento del paciente de sus mediciones de densidad ósea⁵⁻⁶. Debido a que las fumadoras tienen niveles de estrógenos más bajos en la terapia estrogénica, es valioso documentar el impacto del tratamiento en la densidad ósea para considerar si la dosis es adecuada. Las pacientes que han recibido por largo tiempo corticoides, tiroxina, anticonvulsivantes, o tratamiento con heparina necesitan mediciones de masa ósea.

Resumen de razones para medir la masa ósea

1. Ayudar a la paciente a tomar decisiones acerca de la terapia hormonal.
2. En la medición de la respuesta a la terapia en pacientes seleccionadas, por ejemplo fumadoras y mujeres con desórdenes de la ingesta.
3. Medir la masa ósea en pacientes que han sido tratados por largo tiempo con gluco-corticoides, hormona tiroidea, anticonvulsivantes o heparina.
4. Confirmar el diagnóstico y medir la severidad de la osteoporosis para hacer decisiones terapéuticas y monitorear la eficiencia de la terapia.
5. Medir la masa ósea en mujeres posmenopáusicas que se presenten con

* Professor of Obstetrics and Gynecology, Oregon Health & Science University - Portland, Oregon.

fracturas, que padecen uno o más factores de riesgo para osteoporosis o que tienen más de 65 años de edad.

Sin embargo, no todas las mujeres con baja DMO tienen aumento de la fragilidad y viceversa. La edad, historia de fractura temprana y la historia materna de fractura, todas, independientemente, predicen fractura. Por lo tanto es una buena razón para ampliar la indicación de tratamiento más allá de la baja DMO.

Indicaciones de tratamiento

Mujeres con densidad ósea -2.5 o menos.

Historia de fractura por fragilidad antes de los 40 años de edad.

Historia materna de fractura de cadera.

Tratamiento con medicación antihueso.

Inmovilización prolongada.

Cambios en el estilo de vida

El estilo de vida puede tener efectos benéficos en la densidad ósea. La actividad física (que soporte peso), tan poco como 30 minutos diarios por tres días a la semana, incrementa el contenido mineral del hueso en mujeres mayores⁷. Para ser efectivo, el ejercicio debe ejercer peso en el hueso, especialmente la columna⁸. Sólo caminar puede no ser suficiente. Aunque se camine de manera enérgica se alcanza un aumento significativo de la densidad ósea sólo en el calcáneo, el sitio sujeto al estrés cuando se camina¹⁰. Sin embargo, caminar rápido y enérgico puede disminuir la tasa de pérdida ósea en la cadera¹¹. En otras palabras, el sostenimiento de peso es mejor para la columna que el caminar normal, aunque el trotar puede ayudar a la masa ósea de la cadera. Las actividades que son benéficas son correr, entrenamiento con peso, aeróbicos, subir escaleras y deportes diferentes a la natación. Los efectos del ejercicio de sostenimiento de peso sobre la densidad ósea son aditivos cuando se combinan con terapia hormonal¹². Aunque caminar normal tiene poco impacto en la densidad ósea, es razonable esperar que caminar tenga un efecto benéfico global en el riesgo de fractura. Caminar mejora el estatus cardiovascular de los pacientes y reduce

la masa corporal. Estos cambios más el ejercicio mejoran la estabilidad y el riesgo de caídas. Por esta razón, caminar aun después de ajustar para densidad ósea está asociado con una reducción del riesgo de fractura¹³.

El impacto del ejercicio en el hueso es significativamente menor que el alcanzado por la terapia hormonal¹⁴. Las mujeres requieren una combinación completa de terapia farmacológica, suplementación de calcio y ejercicio en aras de minimizar el riesgo de fracturas. Para cada uno de estos, el impacto benéfico es tanto como que se prolongue la terapia.

Los clínicos deberían siempre recordar que la exposición excesiva a cantidad de hormonas tiroideas y glucocorticoides está asociada con osteoporosis y aumento de la tasa de fracturas. La pérdida ósea asociada al tratamiento con glucocorticoides se previene significativamente con estrógenos/progestágenos como también con terapia con alendronatos¹⁵⁻¹⁷ y los efectos de excesiva hormona tiroidea pueden ser evitados con monitorización anual de dosis con niveles de TSH. Se debe ofrecer tratamiento específico para pacientes que usan anticonvulsivantes.

Suplementación con calcio

Ha habido bastante confusión sobre si la suplementación con calcio por sí misma puede ofrecer protección contra la osteoporosis posmenopáusica. Esto se debe parcialmente al hecho de que los estudios de calcio han sido realizados en mujeres que estaban en un período muy temprano de la posmenopausia, en el centro de la pérdida rápida de calcio asociado con la deficiencia estrogénica, y este efecto de los estrógenos sobrepasa cualquier respuesta al calcio. Los estudios que involucran mujeres en un estado posterior a este estado temprano del período menopáusico definitivamente indican un impacto positivo a la suplementación con calcio¹⁸⁻²⁰. Un suplemento diario de 500 mg de calcio y 700 UI de Vitamina D3 (Colecalciferol) aumenta la densidad ósea en un período de tres años y reduce las fracturas vertebrales²⁰.

La absorción de calcio disminuye con la edad por una reducción en la vitamina D biológicamente activa y está muy afectada en la posmenopausia. Un balance positivo de calcio

es obligatorio para alcanzar protección adecuada contra la osteoporosis. La suplementación con calcio (1000 mg por día) reduce la pérdida ósea y disminuye las fracturas, especialmente en individuos con baja ingesta diaria²¹. Sin embargo, los estrógenos actúan para mejorar la absorción de calcio (aumentando los niveles de 1,25 dihidroxivitamina D) y hacen posible utilizar suplemento efectivo de calcio en dosis bajas. Con el propósito de mantener en cero el balance de calcio, las mujeres con terapia estrogénica requieren de un total de 1.000 mg de calcio elemental por día²¹⁻²³. Debido a que el promedio de mujeres recibe cerca de 500 mg de calcio en su dieta, el mínimo de suplemento diario de calcio son unos 500 mg adicionales. Las mujeres que no reciben estrógenos requieren un suplemento diario de calcio de al menos 1.000 mg. El impacto benéfico de los estrógenos en el hueso se reduce en ausencia de la suplementación con calcio²⁴.

Mejorar la ingesta de calcio en la adolescencia resulta en un aumento significativo de la densidad ósea y la masa esquelética, dando protección contra la osteoporosis más tarde en la vida²⁵⁻²⁶. La suplementación de calcio es de lejos más importante en la adolescencia que en la vida reproductiva, cuando la formación de hueso es mínima. Antes de los 25 años, durante los años de acumulación de hueso, la ingesta diaria de calcio debe ser de 1500 mg²¹. Esta cantidad es también recomendada durante el embarazo y la lactancia. La mayoría del calcio proviene de productos lácteos; apoyarse en otros alimentos no es fácil porque se requiere de ingesta de altos volúmenes de otros alimentos para proporcionar la misma cantidad de calcio que las servidas diariamente de productos lácteos.

En el WHI, las mujeres que fueron adherentes a la suplementación con calcio en mujeres de 60 años y mayores tenían reducción significativa de fracturas; y la reducción mayor ocurría en aquellas mujeres que combinaban calcio más vitamina D y terapia hormonal²⁷.

Suplementación con vitamina D

Se recomienda que a los individuos mayores de 70 se les agreguen 800 mU unidades de vitamina D a la suplementación con calcio. Un

estudio grande, randomizado, en Finlandia, documentó una tasa reducida de fracturas en mujeres viejas recibiendo suplemento de vitamina D2 (por inyección IM anual) y en Francia, el suplemento de calcio y vitamina D3 redujo el número de fracturas de cadera en un 43%²⁸⁻²⁹. En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, el tratamiento con calcitrol (vitamina D) produjo una reducción de tres veces en fracturas vertebrales³⁰. Y finalmente, la suplementación con 400 UI de vitamina D3 en mujeres de 70 años o mayores mejoró los marcadores de metabolismo de vitamina D y calcio que las observadas en adultos jóvenes, y la densidad mineral femoral en el cuello femoral aumentó³¹. Debido a que la vitamina D adecuada y activa depende de la generación cutánea mediada por exposición al sol, las mujeres que viven en sitios oscuros durante los meses de invierno son deficientes relativas de vitamina D y pierden hueso³². En áreas extremas del norte y sur, la luz del sol en invierno es inadecuada para estimular la activación dérmica. El suplemento con vitamina D es recomendado para esas mujeres también. Si no hay seguridad de suplementación con vitamina D, los niveles de 25 hidroxivitamina D debe ser medidos; niveles por debajo de 30 ng/ml son anormales³³. El beneficio de la vitamina D es claro en mujeres mayores, y la falta de efectos secundarios con baja dosis no anima a recomendar la suplementación con vitamina D como parte del programa general para la prevención de osteoporosis en mujeres jóvenes. Pero teniendo en mente que la respuesta efectiva a la vitamina D requiere de una adecuada ingesta de calcio, para mantener los niveles óptimos de 25 hidroxivitamina D en suero, se recomienda ahora que hombres y mujeres, de 60 o más años, necesitan un suplemento de 800 UI a 1000 UI de vitamina D diariamente^{34,35}.

Una precaución acerca de vitaminas: la ingesta excesiva de vitamina A, y específicamente retinol, se ha reportado como asociada a un aumento de fracturas de cadera en mujeres que no usan terapia hormonal en el Nurse's Health Study; debería evitarse obtener 800 UI de vitamina D tomando más de una tableta de multivitaminas diariamente³⁶.

Terapia hormonal posmenopáusicas

La terapia hormonal posmenopáusicas (TH) efectivamente reduce el número de fracturas osteoporóticas, fue la conclusión ahora documentada por estudios randomizados controlados con placebo³¹⁻³⁹. En el WHI (Women's Health Initiative) el resultado de fracturas basado en un promedio de seguimiento de 5.6 años, comparándolo con el grupo placebo, que el tratamiento con 0.625 mg diarios de estrógenos equinos conjugados, EEC, más 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona, AMP (resultados similares fueron reportados en el brazo de solo estrógenos del estudio clínico)^{39,40}.

WHI- Resultado de fracturas

	Casos	Placebo	RR
Fracturas osteoporóticas	733	896	0.76 (0.69-0.83)
Fracturas de columna	41	60	0.65 (0.46-0.92)
Fracturas de cadera	52	73	0.67 (0.47-0.96)
Fracturas brazo-muñeca	189	245	0.71 (0.59-0.85)

Hay razones para creer que el impacto de la terapia hormonal es mayor que el reportado por WHI. Los estimados por el Kaplan-Meier del impacto de la terapia hormonal indicó que la reducción de fracturas continuaba en el tiempo. Sugiriendo que un efecto muy poderoso se podría alcanzar con el tratamiento de larga duración. Además, las fracturas vertebrales incluyeron solamente las clínicamente sintomáticas (sabiendo que representan cerca de un tercio de las fracturas vertebrales); de nuevo el efecto global fue probablemente mayor si todas las fracturas vertebrales se hubieran incluido. El efecto benéfico fue alcanzado aun cuando el uso de bisfosfonatos aumentó de 1% basal a cerca de 6% en el grupo de estrógenos-progestina y 10% en el grupo placebo. El efecto pudo haber sido mayor si el bisfosfonato no se les

hubiera prescrito por los médicos participantes. La reducción en las fracturas fue también subestimada porque las participantes del WHI no fueron seleccionadas para obtener un grupo de mujeres de alto riesgo para fracturas, sino por el contrario, estas mujeres en general estaban a bajo riesgo de fracturas. El reporte dijo que la terapia hormonal disminuye el riesgo de fractura de cadera en un 60% entre mujeres con adecuada ingesta de calcio de base, pero no en aquellas con una baja ingesta. Esto demuestra la importancia de enfatizar a los pacientes las consecuencias de una inadecuada ingesta de calcio y vitamina D. El impacto de la terapia hormonal fue mayor en mujeres delgadas como uno espera. **Así, los resultados del WHI nos muestran evidencia clínica de una terapia que protege contra las fracturas en una población no seleccionada para tener osteoporosis.**

La terapia estrogénica estabiliza el proceso de osteoporosis o previene que este ocurra. Al lado de inhibir la actividad de resorción osteoclástica, los estrógenos aumentan la absorción intestinal de calcio, aumentan la 1.25 dihidroxivitamina D (la forma activa de la vitamina D), aumentan la conservación renal de calcio y apoyan la supervivencia del osteoclasto. Con la terapia de estrógenos uno puede esperar una disminución del 50% al 60% en las fracturas del brazo y la cadera^{41,44} y cuando los estrógenos se suplementan con calcio, se observó una reducción del 80% en las fracturas vertebrales por compresión⁴⁵. Esta reducción se ve primariamente en pacientes que toman estrógenos por más de cinco años^{46,47}. **La protección contra las fracturas disminuye con la edad, y se necesita uso de estrógenos por largo tiempo para la máxima reducción de fracturas después de los 75 años de edad.**

Debido a que la mayoría de las fracturas osteoporóticas ocurren tarde en la vida, mujeres y clínicos deben entender que del uso de estrógenos a corto plazo inmediatamente después de la menopausia no se puede esperar protección contra las fracturas en la séptima o en la octava década de la vida. Alguna protección a largo plazo se alcanza con el uso de estrógenos de siete a diez años después de la menopausia, pero el impacto es mínimo des-

pués de los 75 años de vida⁴⁸. En un estudio de cohorte prospectivo de mujeres de 65 años de edad o más, en las mujeres que suspendieron el uso de estrógenos, y en aquellas mayores de 75 años de edad y que habían suspendido los estrógenos aun se había usado estrógenos por más de 10 años, no hubo un sustancial efecto en el riesgo de fracturas⁴⁹. El impacto efectivo de los estrógenos requiere el inicio dentro de los cinco años de la menopausia y utilizarlo hasta los años mayores. El efecto protector de los estrógenos se disipa rápidamente después de que se suspende el tratamiento puesto que la suspensión es seguida de una rápida pérdida ósea. En el período de tres a cinco años después de la suspensión del tratamiento, ya sea por la menopausia o después de la suspensión de la terapia estrogénica, hay una acelerada pérdida de hueso⁵⁰⁻⁵⁴. El estudio PEPI, sin embargo, encontró que esta tasa de pérdida ósea fue comparable con la de las mujeres que no estaban en terapia hormonal⁵⁵. Pero en un estudio caso-control suizo se dice que la mayoría del efecto benéfico de la terapia hormonal se perdió a los cinco años después de suspender el tratamiento⁴⁴. Un estudio americano randomizado concluyó que las mujeres más viejas que suspendieron las hormonas perdieron más densidad ósea que lo ganado mientras las tomaban⁵⁶. *La máxima protección contra las fracturas osteoporóticas, por lo tanto, requiere terapia por largo tiempo, protección por largo tiempo requiere diez o más años de tratamiento, y la protección contra fracturas se pierde después de cinco años de suspensión del tratamiento*^{57,58}. La dosis estándar de estrógenos administrada transdérmicamente (50 ug) protege contra fracturas como también las dosis orales⁴⁴. Un estudio randomizado de mujeres con terapia de liberación transdérmica de 50 ug de estradiol y estrógenos orales demostró que ambos protegen igual contra la pérdida ósea posmenopáusica⁵⁹.

Por muchos años se creyó que la terapia con estrógenos podría prevenir o disminuir la pérdida ósea, pero no produce ganancia de densidad ósea. Estudios modernos indican que este no es el caso. Por ejemplo, en el estudio PEPI, al final de tres años, las mujeres recibiendo tratamiento hormonal habían experimentado una ganancia de cerca del 5% en DMO en la

columna y 2% en la cadera comparado con aproximadamente una pérdida del 2% en el grupo placebo⁶³. *¿Por cuánto tiempo continúa la ganancia de hueso?* En un estudio con seguimiento a diez años en mujeres que recibían terapia de estrógenos y progestina, la densidad ósea de la columna aumentó establemente, alcanzando un nivel de 13% sobre la línea de base en un período de tiempo de diez años⁶¹. En otro estudio de cohorte, las usuarias de hormonas experimentaron una pérdida de hueso en la cadera en un período de diez años; sin embargo, la incidencia de fracturas vertebrales, de cadera y muñeca se redujo significativamente en las usuarias de hormonas⁶².

El efecto de iniciar el tratamiento tarde en la vida es un tema de controversia. La idea de posponer el tratamiento para prevenir la osteoporosis hasta tarde en la vida tiene sus méritos. Los cambios de densidad ósea en los primeros años posmenopáusicos no tienen mayor efecto en las fracturas tarde en la vida, excepto en los individuos que ya tienen baja densidad ósea. Esto pasa en solamente el 5% de las mujeres en sus primeros años posmenopáusicos, y la mayoría de este 5% van a tener factores de riesgo como fumar, fracturas a edad joven, delgadez, o consumo excesivo de alcohol. Ha sido demostrado el impacto positivo de la terapia hormonal en el hueso que tiene lugar en mujeres mayores de 65 años de edad, y aun en mujeres mayores de 75.^{46-49,63-65}. Este es un fuerte argumento a favor de tratar mujeres muy viejas que nunca han tomado estrógenos. Se ha documentado que el uso de estrógenos entre los 65 y 74 años de edad protege contra fracturas⁴³. Sin embargo, un estudio de una cohorte grande no pudo detectar impacto significativo en fracturas no vertebrales⁴⁹. En un análisis posterior de esta misma cohorte, se observó alguna reducción en el riesgo de fractura en mujeres que comenzaron terapia después de los 60 años, pero una reducción estadísticamente significativa se presentó solamente en aquellas que comenzaron tratamiento antes de los 60 años y permanecían con él⁶⁶. *Hasta que tengamos mejores datos, debemos continuar promoviendo el inicio temprano y prolongado de terapia hormonal con el objetivo de máxima protección contra las fracturas osteoporóticas.*

Estudios han demostrado que una dosis de 0.625 mg de estrógenos conjugados es necesaria para preservar la densidad ósea⁶². El criterio convencional ha establecido que se requieren niveles sanguíneos de 40-60 pg/ml de estradiol para protección de pérdida ósea^{68,69}. Ahora sabemos que cualquier cantidad de estrógenos puede tener impacto, aunque es muy posible que algunos grados de protección se pierden cuando las dosis son menores que el equivalente a 0.625 mg de estrógenos conjugados. La tasa de pérdida ósea y la incidencia de fracturas vertebrales y de cadera están inversamente relacionadas con los niveles circulantes de estrógenos en mujeres mayores^{70,71}. Niveles de estradiol tan bajos como 10 pg/ml tienen un impacto benéfico en la densidad ósea y las tasas de fracturas comparados con niveles por debajo de 5 pg/ml. **Así, pues, cualquier incremento en estrógenos, aun dentro del rango posmenopáusico usual, puede ejercer un efecto positivo.**

Esto explica cómo un efecto positivo sobre el hueso se observó aún con la utilización de anillo vaginal que libera muy pequeñas cantidades de estrógenos con mínima absorción sistémica⁷².

El Women's Health Osteoporosis, Progestin, Estrogen (HOPE) reclutó 800 mujeres posmenopáusicas en una evaluación dosis-respuesta de estrógenos conjugados y acetato de medroxi-progesterona. La dosis más baja, 0.3 mg de estrógenos conjugados solos o con 1.5 mg de AMP, produjo una ganancia de densidad ósea⁷³. Una preocupación con dosis más bajas es la posibilidad de que haya un significativamente mayor número de no respondedoras. Sin embargo, una dosis más baja de estrógenos puede ser más aceptable (pocos efectos secundarios) en mujeres mayores. Las pacientes que elijan ser tratadas con dosis más bajas deben tener un seguimiento de la respuesta con medidas de densidad ósea o marcadores bioquímicos urinarios.

La adición de testosterona a un programa de terapia estrogénica se ha reportado que no provee beneficios adicionales de impacto en el hueso o en el alivio de los síntomas vasomotores^{74,75}. Otros han demostrado un mayor aumento en la densidad ósea con una combinación

estrógenos-andrógenos comparada con estrógenos solos, aunque se alcancen mayores niveles de estrógenos sanguíneos que los asociados con terapia hormonal posmenopáusica⁷⁶. En otro estudio, solo una dosis muy farmacológica de metiltesterona agregó a la densidad ósea alcanzada con estrógenos solos⁷⁷.

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son efectivos en la prevención de la pérdida ósea, aumentando la apoptosis de los osteoclastos e inhibiendo la resorción ósea. Los bisfosfonatos se unen al mineral óseo donde permanecen por años, haciendo el hueso menos susceptible a la acción de los osteoclastos. La primera generación de bisfosfonatos (etidronato) también inhibía la mineralización del hueso, y por lo tanto se necesitaba una terapia intermitente. La segunda generación de bisfosfonatos permite la formación ósea mientras se inhibe la reabsorción y esto hace posible que se use la terapia continua en lugar de la intermitente. Alendronato (Fosamax) y risedronatos (Actonel) son los dos productos más comúnmente usados para prevención y tratamiento de osteoporosis.

Los bisfosfonatos deben ser tomados con el estómago vacío, con bastante agua y al menos 30 minutos antes de cualquier alimento o líquido para alcanzar una absorción adecuada. La falta de estar de pie por al menos 30 minutos y hasta después de la ingesta de la primera comida después de la ingestión del bifosfonato puede resultar en una injuria esofágica, tal como esofagitis, úlcera esofágica y erosiones esofágicas con sangrado⁷⁸.

Problemas altos gastrointestinales en los estudios clínicos (con sujetos cuidadosamente instruidos y monitorizados) son similares cuando se compara el alendronato con el placebo, indicando que un uso impropio es la culpa^{79,80}.

El risedronato, 5 mg día, es tan efectivo como el alendronato para la prevención de pérdida ósea, y provee protección similar contra las fracturas y es mejor tolerado⁸¹⁻⁸⁵.

El mecanismo para las reacciones gastrointestinales es una interferencia con el proceso normal de cicatrización que repara el trauma

asociado con comer. Con exposición menos frecuente, se permite que esta cicatrización se haga normalmente. La administración periódica con eficacia ósea equivalente es posible debido a la alta afinidad de los bisfosfonatos con el hueso. Así, la administración semanal de alendronato y risedronato, cada uno a dosis de 35 mg para prevención y 70 mg para tratamiento, reduce los efectos colaterales y produce un aumento similar en la densidad ósea, comparado con el régimen diario⁸⁶⁻⁹⁰.

En mujeres con osteoporosis, la administración de alendronato (10 mg/día) reduce el riesgo

de todas las subsecuentes fracturas en un 30% y fracturas vertebrales en 50% en tres a cuatro años de tratamiento⁹¹⁻⁹³. En mujeres posmenopáusicas normales, el alendronato aumenta la densidad ósea en la columna y la cadera, y la dosis de 5 mg (la dosis preferida para la prevención) fue más efectiva que 2.5 mg^{94,96}. De los datos derivados de un promedio de seguimiento de 4.432 mujeres por 4.2 años, una reducción estadísticamente significativa de fracturas fue demostrada solamente en mujeres con T escore inicial de -2.5 o menos, una reducción de 36% en todas las fracturas y un 50% de reducción en fracturas vertebrales.

Efecto de alendronato en el riesgo de fractura

T escore	Fracturas vertebrales	Todas las fracturas
< - 2.5	0.50(0.31-0.82)	0.64(0.50-0.82)
-2.5 a -2.0	0.54 (0.28-1.04)	1.03 (0.77-1.38)
-2.0 a -1.6	0.82 (0.32-2.07)	1.44 (0.82-1.60)

Hay importantes interpretaciones de estos datos. El tratamiento obviamente beneficia a mujeres que ya tienen DMO baja o fractura vertebral previa. Si el alendronato beneficia a las mujeres que no tienen osteoporosis, se necesita más de cuatro años para observar el efecto. Esta es una predicción razonable. El risedronato reduce las fracturas vertebrales y de cadera en mujeres con osteoporosis con un impacto similar al alendronato^{83,97}. Después de cinco años de tratamiento con risedronato, el riesgo de nuevas fracturas vertebrales disminuye en un 59%; una mejoría de 49% sobre la reducción después de tres años⁹⁶.

El estudio EPIC (Early Postmenopausal Intervention Cohort) concluyó que en un período de cuatro años el alendronato y la terapia hormonal en EUA producía resultados similares sobre la DMO. El mayor aumento notado en Europa con la terapia hormonal probablemente refleja el uso de progestinas derivadas de la 19 nortestosterona, las cuales se sabe que tienen un efecto aditivo sobre la densidad ósea cuando se combinan con estrógenos. La combinación de la terapia hormonal con los bifosfonatos

produce una ganancia en la densidad ósea. Las mujeres que estaban tomando terapia hormonal también recibían alendronatos (10 mg) por un año, la ganancia de densidad ósea fluctuaba entre 0.9% en el cuello femoral y 2.6% en la columna⁹⁹. En mujeres con osteopenia, la terapia con alendronato 10 mg y 0.625 mg de estrógenos conjugados producía un 1% a 2% de mayor ganancia de densidad ósea en un período de dos años de tratamiento; similares resultados se reportaron con un estudio de un año con risedronato^{100,101}. Pero eso no significa que esta diferencia se trasladara en la diferencia de incidencia de fracturas más tarde en la vida. Indudablemente, no parece. Además, hay una preocupación teórica de que la sobresupresión de resorción puede a lo último hacer huesos más frágiles.

La adherencia con alendronatos ha sido sobrestimada en los estudios clínicos. Es bien conocido que las participantes en estudios clínicos están mejor motivadas, más apoyadas y se comportan mejor. En el Kaiser Permanent Medical Care Program en California, cerca de una tercera parte de las pacientes tenían sínto-

mas relacionadas con acidez y una de ocho requería tratamiento¹⁰². Cerca del 50% de los pacientes no cumplían las indicaciones y cerca del 50% discontinuaban la terapia en un año^{102,103}. En Massachussets, la adherencia a un año después de iniciada la terapia con estrógenos o alendronatos fue similar, cerca del 70%¹⁰⁴. Las mediciones de densidad ósea se recomiendan para medir la adherencia y dar motivación para continuar. Los programas con buen soporte de los pacientes han reportado adherencia a largo plazo con terapia hormonal: 65% a 7.5 años en una población australiana y 61% a 7 años en el Reino Unido^{105,106}.

Debido a los aparentes beneficios asociados con la terapia con alendronatos, los estudios clínicos fueron suspendidos después de cuatro años, aunque el seguimiento ha indicado persistente ganancia de DMO a través de diez años¹⁰⁷. Después de la suspensión, la pérdida ósea aparece, pero es muy gradual. ¿Es el alendronato verdaderamente suprimido e inactivado por el proceso de remodelamiento? Hay alguna evidencia de que el alendronato ya en el hueso puede recircular cuando el hueso conteniendo alendronato es remodelado¹⁰⁸. Así, tal vez el tratamiento a largo plazo es innecesario, pero la duración óptima del tratamiento no ha sido establecida. Los beneficios esqueléticos han sido más o menos mantenidos después de la suspensión, comparado con los grupos placebo, pero no se sabe cuánto tiempo, y si esto podría contribuir a la protección contra fractura^{109,110}. Comparando la pérdida ósea después de la suspensión del tratamiento, comienza un rápida pérdida ósea después de estrógenos y raloxifeno, pero un efecto residual de densidad ósea se mantiene por más de siete años después que el alendronato es suspendido¹¹¹⁻¹¹⁴. Sin embargo, se recomienda que se continúe el tratamiento,

pues la pérdida de hueso después de la suspensión eventualmente puede ser significativa¹¹⁵. El ácido zoledrónico (zoledronato) es un bifosfonato que ha demostrado reducir el recambio óseo cuando se administra endovenoso una vez al año¹¹⁶.

Resultados con raloxifeno

Los agonistas-antagonistas de estrógenos pueden tener acciones selectivas en órganos blancos específicos. El raloxifeno no ejerce efecto proliferativo en el endometrio pero produce respuesta favorable en el hueso y los lípidos^{117,118}. Los caminos en la remodelación ósea producida por el raloxifeno son consistentes con el efecto agonista de los estrógenos¹¹⁹. Como con la terapia estrogénica, la suspensión del raloxifeno es seguida de un nuevo inicio de la pérdida ósea¹¹¹.

El aumento en la densidad ósea asociada con el raloxifeno es menos que el visto con alendronato¹²⁰⁻¹²². El estudio MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) de administración de raloxifeno a mujeres osteoporóticas reportó resultados de cuatro años de seguimiento¹²³.

Mujeres con bajo T score tienen aproximadamente un 50% de reducción en fracturas vertebrales con tratamiento con raloxifeno, y con fracturas vertebrales previas cerca del 35%. Sin embargo, no ha habido evidencia de reducción de fracturas en cadera o muñeca después de ocho años de seguimiento. Aunque la reducción en las fracturas vertebrales es similar a la vista con alendronato y estrógenos, ¿por qué no hay disminución de las fracturas de cadera, a pesar que la respuesta de la densidad ósea es ligeramente menor que la asociada con alendronato?

Resultados de cuatro años de raloxifeno

	Fracturas vertebrales	Fracturas no vertebrales
Bajo T score	0.51 (0.35-0.73)	0.91 (0.72-1.15)
Fractura vertebral previa	0.65 (0.55-0.81)	0.91 (0.79-1.06)
Total	0.64 (0.53-0.75)	0.93 (0.81-1.06)

Hay al menos dos posibles explicaciones. El estudio no fue de suficiente duración para demostrar un impacto en la población que fue relativamente joven para fracturas de cadera. O un impacto más débil en la densidad ósea produce un menor efecto en la cadera, que tiene una combinación de hueso cortical y trabecular que responde menos comparada con la columna con su gran contenido de hueso trabecular. Como el alendronato, no tenemos datos de fractura en mujeres tratadas con raloxifeno quienes originalmente tenían densidades óseas normales

Una reducción en las fracturas vertebrales equivalente a la de los estrógenos o bifosfonatos a pesar de un menor aumento en la densidad ósea es fuerte evidencia de que la reducción del riesgo de fractura no es simplemente reflexión de la densidad ósea. Así unos pocos puntos de porcentaje de diferencia comparando las densidades óseas entre las dos terapias no se traslada a una diferencia en la protección contra fracturas. Por esta razón, los datos de fractura son importantes, y no podemos concluir que pequeñas diferencias predigan menores o mayores efectos en la protección contra fracturas. Otro ejemplo es la gran ganancia de densidad ósea asociada con la combinación de tratamiento con alendronato y estrógenos; esta ganancia grande no es necesariamente significativa a una mayor protección contra fracturas.

Tibolona

La tibolona es un esteroide, relacionado con la familia de los 19 nortestosterona, que es efectiva para el tratamiento del hueso y los fogajes a dosis de 2.5 mg por día^{124,125}. Una dosis más baja de 1.25 mg diario también da protección ósea, pero es menos efectiva y hay más sangrado vaginal.

La tibolona se metaboliza en tres isómeros esteroideos con propiedades estrogénicas, progestagénicas y androgénicas. Los metabolitos difieren de sus actividades y dominancia de acuerdo al órgano blanco. Así mismo la tibolona provee acción estrogénica en el hueso y los fogajes, pero el índice atrofia el

endometrio¹²⁵. En el endometrio, la tibolona se convierte localmente (por la 3 beta hidroxisteroide dehidrogenasa-isomerasa endometrial) a su isómero Delta 4 progestacional, explicando su efecto no proliferativo en el endometrio¹²⁷.

Su impacto benéfico sobre el hueso (dosis 3.5 mg) es comparable o aun mejor que la dosis de terapia hormonal estándar¹²⁸. En un estudio randomizado, la tibolona aumenta la densidad ósea en tres años en contraste con 0.625 mg de estrógenos conjugados y 10 mg de acetato de medroxiprogesterona en un régimen secuencial, en la cual la densidad ósea se mantuvo después de un aumento limitado a los primeros seis meses¹²⁹. La tibolona tiene un efecto estrogénico en la vagina, y las mujeres reportan mejoría de los síntomas de sequedad vaginal y dispareunia y aumento del disfrute sexual y la libido^{130,131}. Una mayor ventaja de la tibolona (2,5 mg diario) es su baja incidencia de sangrado vaginal (10-20%)¹²⁶. En un estudio randomizado comparando tibolona con terapia combinada estrógenos-progestinas, hubo menos dolor mamario y 50% menos sangrado y manchado con tibolona¹³². Debido a que la tibolona inhibe la proliferación de las células mamarias in vitro, es posible que estudios futuros vayan a indicar que la tibolona ofrece alguna protección contra el cáncer de mama.

Tibolona y sistema cardiovascular

Aunque una reducción por corto tiempo de chal es una consecuencia indeseable, el impacto a largo plazo no ha sido bien estudiado¹³³. El efecto no favorable sobre las lipoproteínas es acompañado por efectos benéficos en factores de coagulación consistente en aumento de la fibrinólisis y no cambios en la coagulación^{134,135}. En general es posible que alguna actividad favorable en el sistema cardiovascular sea conservada. Experimentalmente, la tibolona reduce los signos de isquemia y prolonga el tiempo a angina en una manera similar a los estrógenos¹³⁶. La tibolona también tiene un impacto benéfico en estudios a corto plazo en la resistencia a la insulina en mujeres normales con diabetes no insulina dependiente^{137,138}. La tibolona no tiene efecto en la presión arterial¹³⁹.

Opciones de tratamiento. Resumen

Reafirmamos que hay datos disponibles de prevención de osteoporosis y fracturas relacionadas con osteoporosis, con la terapia hormonal y alendronato. La ausencia de efecto en las fracturas de cadera después de tres años de raloxifeno causa preocupación. Para tibolona y fitoestrógenos, no hay datos de fracturas. Basados en la respuesta de la densidad ósea, podemos predecir que tibolona podría tener un impacto en la incidencia de fracturas. Debemos tener en mente que los datos de fracturas asociadas con alendronatos se derivan de mujeres con osteoporosis.

La calcitonina regula el calcio del plasma inhibiendo la resorción ósea y puede ser usada en pacientes en quienes la terapia hormonal está contraindicada. Dada en inyección subcutánea en una dosis de 100 UI diarias a mujeres con menopausia temprana tiene el mismo efecto que los estrógenos en la conservación de la densidad ósea¹⁴⁰. Estudios con calcitonina de salmón de liberación intranasal (200 UI diarias) indican que puede ser igualmente efectiva¹⁴¹. La calcitonina de salmón en aerosol nasal redujo el riesgo de fracturas en un 33%¹⁴². El tratamiento con calcitonina puede combinarse con vitamina D y suplemento de calcio. Las desventajas son el alto costo y las potenciales reacciones inmunológicas a la calcitonina no humana. La calcitonina humana está disponible, pero la calcitonina recombinante de salmón es más potente. Una preparación oral estará próximamente disponible.

Manejo en las que no responden a terapia hormonal

Hay un porcentaje de mujeres en terapia hormonal (5% a 10%), dependiendo de la adherencia al tratamiento, quienes continúan perdiendo hueso y experimentando fracturas^{60,62,145}. Es importante medir la densidad ósea en mujeres tratadas cuando están en su sexta década de edad para detectar las pobres respondedoras. En promedio, hay cerca del 10% al 15% de mujeres con pérdida de hueso a pesar de haberseles prescrito terapia hormonal. Un estudio clínico terminado a cinco años reportó una prevalencia de pobre respuesta basada en la densidad ósea de 11% en la columna y 26% en la cadera¹⁴⁷. Como se esperaba, fumar y el bajo peso fueron hallazgos comunes entre las pobres respondedoras, pero las características más impresionantes fueron niveles de estradiol bajo y FSH alta. Es apenas lógico que haya un grupo de mujeres quienes metabolizan y aclaran estrógenos administrados a una tasa mayor, y por lo tanto requieren de dosis más altas para un efecto protector sostenido en el hueso. Indudablemente, se han documentado considerables variaciones en los niveles de estradiol en individuos que reciben terapia hormonal oral y transdérmica^{148,149}. Presentaciones en el mercado por casas farmacéuticas dan niveles promedio, sugiriendo niveles estables y mantenimiento plano de sangre; sin embargo, los rangos, que son amplios, no se revelan. Una ayuda para la individualización de la terapia hormonal es determinar la dosis apropiada para el objetivo

Dos años de efectos óseos en mujeres con osteoporosis ^{51,52,54,56,121,125,142-145}

	Placebo	E/P	Bisfosfonatos	Raloxifeno	Tibolona	Calcitonina	Soya
DMO col.	-5%	+6%	+ 5-6%	+2-3%	+5-6%	+2-3%	?
DMO fémur	-5%	+6%	+4-5%	+2-3%	+4-5%	?	?
Fracturas ver.	-50%	-48%	-47%	?	-33%	?	?
Fracturas cad.	-55%	-51%	0	?	?	?	?

deseado; en el caso del hueso, los niveles mínimos de estradiol se deben dar de 40-60 pg/mL, y un rango práctico para las muestras de sangre durante las horas de oficina de un paciente tomando su medicación en la noche debe ser 50-100 pg/mL.

Como los clínicos y la industria farmacéutica promueven bajas dosis de estrógenos con la atractiva noción de que menos es más seguro, debe esperarse una alta tasa de pobres respondedoras medida por la densidad ósea. Estamos sugiriendo que, una vez una pobre respondedora sea detectada por la medición de densidad ósea, se indica una medición de estrógenos, utilizando la concentración de estradiol en sangre. Posteriormente podemos enfatizar que la apropiada detección e investigación conformarán que una relativa dosis de bajos niveles de estradiol es la causa de la mayoría de los casos de pobre respuesta. Las medidas de pH vaginal en las paredes laterales de la vagina son muy simples y baratas. Ha sido impresionante en mi experiencia y la de otros cómo un pH ácido (menos de 4.5) se correlaciona con la administración de estrógenos^{150,151}. Este podría ser el mejor método para medir lo adecuado de la terapia estrogénica. La medición de citología vaginal no es útil. La mucosa vaginal es muy sensible a los estrógenos para permitir una medición de dosis-respuesta.

La medida de densidad ósea puede también detectar individuos que están respondiendo pobremente a los bisfosfonatos o al raloxifeno. Dos consideraciones debemos tener en mente. Primero, establecer que la ingesta apropiada de la medicación se esté practicando con buena aceptación. Segundo, descartar otra causa de pérdida ósea y estar seguros de que la suplementación con calcio y vitamina D es adecuada.

En una mujer en quien se demuestra pérdida ósea a pesar de recibir terapia hormonal, se recomiendan los siguientes pasos:

- Chequear la adherencia y medir niveles de estrógenos en sangre: ajustar la dosis de acuerdo a los títulos de estradiol.
- Descartar otras causas de pérdida ósea: Desórdenes alimenticios.

Enfermedades crónicas: renal y hepática.

Desórdenes endocrinos: exceso de glucocorticoides.

Hipertiroidismo.

Deficiencia estrogénica.

Hiperparatiroidismo.

- Nutricional: deficiencias de calcio, fósforo y vitamina D.
- Agregar un bifosfonato si la pobre respuesta continúa a pesar de mantener los niveles sanguíneos de estradiol en el rango de los 50-100 pg/mL.
- Seguir con mediciones de marcadores de densidad ósea.

Referencias

1. National Osteoporosis Foundation. <http://www.nof.org> 1999.
2. Looker AC, Orwoll ES, Johnston Jr CC, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1761-1768.
3. Johnston CC, Jr., Slemenda CW, Melton III LJ. Clinical use of bone densitometry. *New Engl J Med* 1991; 324: 1105.
4. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993; 341: 72.
5. Rubin SM, Cummings SR. Results of bone densitometry affect women's decisions about taking measures to prevent fractures. *Ann Int Med* 1992; 116: 990.
6. Silverman SL, Greenwald M, Klein RA, Drinkwater BL. Effect of bone density information on decisions about hormone replacement therapy: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 321-325.
7. Chow RK, Harrison JE, Brown CF, Hajek V. Physical fitness effect on bone mass in postmenopausal women. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67: 231.
8. Dalsky G, Stocke KS, Ehsani AA, Slatopolsky E, Lee WC, Birjes J, Jr. Weight-bearing exercise training and lumbar bone mineral content in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1988; 108: 824.

9. Cavanagh DJ, Cann CE. Brisk walking does not stop bone loss in postmenopausal women. *Bone* 1988; 9: 201.
10. Brooke-Wavell K, Jones PRM, Hardman AE. Brisk walking reduces calcaneal bone loss in post-menopausal women. *Clin Sci* 1997; 92: 75-80.
11. Ebrahim S, Thompson PW, Baskaran V, Evans K. Randomized placebo-controlled trial of brisk walking in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Age Ageing* 1997; 26: 253-260.
12. Kohrt WM, Snead DB, Slatopolsky E, Birge Jr SJ. Additive effects of weight-bearing exercise and estrogen on bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1303-1311.
13. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *New Engl J Med* 1995; 332: 767-773.
14. Prince RL, Smith M, Dick IM, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis: a comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *New Engl J Med* 1991; 325: 1189-1195.
15. Lukert BP, Johnson BE, Robinson RG. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1063.
16. Hall GM, Daniels M, Doyle DV, Spector TD. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1499-1505.
17. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *New Engl J Med* 1998; 339: 292-299.
18. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 1995; 98: 331-335.
19. Recker RR, Hinders S, Davies KM, et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1961-1966.
20. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *New Engl J Med* 1997; 337: 670-676.
21. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. Optimal calcium intake. *JAMA* 1994; 272: 1942.
22. Hasling C, Charles P, Jensen FT, Mosekilde L. Calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis: the influence of dietary calcium and net absorbed calcium. *J Bone Min Res* 1990; 5: 939.
23. Heaney RP, Recker RR. Distribution of calcium absorption in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 299.
24. Ettinger B, Genant HK, Steiger P, Madvig P. Low-dosage micronized 17b-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 479.
25. Lloyd T, Andon MB, Rollings N, et al. Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. *JAMA* 1993; 270: 841.
26. Cadogan J, Eastell R, Jones N, Barker ME. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. *Br Med J* 1997; 315: 1255-1260.
27. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *New Engl J Med* 2006; 354: 684-696.
28. Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, et al. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 105.
29. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *New Engl J Med* 1992; 327: 1637.
30. Tilyard MW, Spears GFS, Thomson J, Dovey S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *New Engl J Med* 1992; 326: 357.
31. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, et al. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1052.
32. Rosen CJ, Morrison A, Zhou H, et al. Elderly women in northern New England exhibit seasonal changes in bone mineral density and

- calciotropic hormones. *Bone Mineral* 1994; 25: 83.
33. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *New Engl J Med* 1998; 338: 777-783.
 34. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-373.
 35. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 713-716.
 36. Feskanich D, Singh V, Willett WC, Colditz GA. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287: 47-54.
 37. Komulainen MH, Kröger H, Tuppurainen MT, et al. HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. *Maturitas* 1998; 31: 45-54.
 38. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sørensen OH, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women – results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 2000; 36: 181-193.
 39. Cauley J, 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.
 40. 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: 1707-1712.
 41. Weiss NC, Ure CL, Ballard JH, Williams AR, Daling JR. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen. *New Engl J Med* 1980; 303: 1195.
 42. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med* 1985; 102: 319.
 43. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PWF, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogen in postmenopausal women: the Framingham Study. *New Engl J Med* 1987; 317: 1169.
 44. Michaëlsson K, Baron JA, Farahmand BY, et al. Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study. *Br Med J* 1998; 316: 1858-1863.
 45. Riggs BL, Seeman E, Hodgson SF, Taves DR, O'Fallon WM. Effect of the fluoride/calcium regimen on vertebral fracture occurrence in postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med* 1982; 306: 446.
 46. Quigley MET, Martin PL, Burnier AM, Brooks P. Estrogen therapy arrests bone loss in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1516.
 47. Lafferty FW, Fiske ME. Postmenopausal estrogen replacement: a long-term cohort study. *Am J Med* 1994; 97: 66.
 48. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PWF, Anderson JJ. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *New Engl J Med* 1993; 329: 1141-1146.
 49. Cauley JA, Seeley DG, Enbsrud K, et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 9-16.
 50. Lindsay R, MacLean A, Kraszewski A, Clark AC, Garwood J. Bone response to termination of estrogen treatment. *Lancet* 1978; i: 1325.
 51. Horsman A, Nordin BEC, Crilly RG. Effect on bone of withdrawal of estrogen therapy. *Lancet* 1979; ii: 33.
 52. Christiansen C, Christiansen MS, Transbol IB. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981; i: 459.
 53. Trémollières FA, Pouilles JM, Ribot C. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with significant vertebral bone loss in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 385-390.
 54. Sornay-Rendu E, Garnero P, Munoz F, Duboeuf F, Delmas PD. Effect of withdrawal of hormone replacement therapy on bone mass and bone turnover: the OFELY study. *Bone* 2003; 33: 159-166.
 55. Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E, 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; 25: 665-672.
56. 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.
 57. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density. The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1997; 277: 543-547.
 58. 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.
 59. Stevenson JC, Cust MP, Gangar KF, Hillard TC, Lees B, Whitehead MI. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy on bone density in spine and proximal femur in postmenopausal women. *Lancet* 1990; 336: 1327.
 60. 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.
 61. Eiken P, Kolthoff N, Nielsen SP. Effect of 10 years' hormone replacement therapy on bone mineral content in postmenopausal women. *Bone* 1996; 19: 191S-193S.
 62. Nelson HD, Rizzo J, Harris E, et al. Osteoporosis and fractures in postmenopausal women using estrogens. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2278-2284.
 63. Naessén T, Persson I, Thor L, Mallmin H, Ljunghall S, Bergstrom R. Maintained bone density at advanced ages after long-term treatment with low-dose estradiol implants. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 454.
 64. Armamento-Villareal R, Civitelli R. Estrogen action on the bone mass of postmenopausal women is dependent on body mass and initial bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 776.
 65. Villareal DT, Binder EF, Williams DB, Schechtman KB, Yarasheski KE, Kohrt WM. Bone mineral density response to estrogen replacement in frail elderly women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 815-820.
 66. Cauley JA, Zmuda JM, Ensrud KE, Bauer DC, Ettinger B, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Timing of estrogen replacement therapy for optimal osteoporosis prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5700-5705.
 67. Lindsay R, Hart DM, Clark DM. The minimum effective dose of estrogen for postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 759.
 68. O'Connell MB. Pharmacokinetic and pharmacologic variation between different estrogen products. *J Clin Pharmacol* 1995; 35(Suppl 9): 18S-24S.
 69. Reginster JY, Sarlet N, Deroisy R, Albert A, Gaspard U, Franchimont P. Minimal levels of serum estradiol prevent postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 340-343.
 70. Ettinger B, Pressman A, Sklarin P, Bauer DC, Cauley JA, Cummings SR. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: The Study of Osteoporotic Fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2239-2243.
 71. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *New Engl J Med* 1998; 339: 733-38.
 72. Naessen T, Berglund L, Ulmsten U. Bone loss in elderly women prevented by ultralow doses of parenteral 17beta-estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 115-119.
 73. 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.
 74. Garnett T, Studd J, Watson N, Savvas M, Leather A. The effects of plasma estradiol levels on increases in vertebral and femoral bone density following therapy with estradiol and estradiol with testosterone implants. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 968-972f.

75. Watts NB, Notelovitz M, Timmons MC, Addison WA, Wiita B, Downey LJ. Comparison of oral estrogens and estrogens plus androgens on bone mineral density, menopausal symptoms, and lipid-lipoprotein profiles in surgical menopause. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 529-537.
76. Davis SR, McCloud P, Strauss BJG, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 1995; 21: 227-36.
77. Barrett-Conner E, Young RH, Notelovitz M, et al. A two-year, double-blind comparison of estrogen-androgen and conjugated estrogens in surgically menopausal women. Effects on bone mineral density, symptoms and lipid profiles. *J Reprod Med* 1999; 44: 1012-1020.
78. de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *New Engl J Med* 1996; 335: 1016-1021.
79. Bauer DC, Black D, Ensrud K, et al. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the Fracture Intervention Trial. *Arch Intern Med* 2000; 28: 517-525.
80. Lowe CE, Depew WT, Vanner SJ, Paterson WG, Meddings JB. Upper gastrointestinal toxicity of alendronate. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 634-640.
81. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston CC, Jr. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 396-402.
82. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized, controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1344-1352.
83. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *New Eng J Med* 2001; 344: 333-340.
84. Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, Gerlinger C, Heithecker R. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5: 124-134.
85. Fogelman I, Ribot C, Smith R, et al. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1895-1900.
86. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging* 2000; 12: 1-12.
87. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 103-111.
88. Luckey MM, Gilchrist N, Bone HG, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 35 milligrams once weekly and 5 milligrams daily in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 711-721.
89. Blumel JE, Castelo-Branco C, de la Cuadra G, Maciver L, Moreno M, Haya J. Alendronate daily, weekly in conventional tablets and weekly in enteric tablets: preliminary study on the effects in bone turnover markers and incidence of side effects. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23: 278-281.
90. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G, III., et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Mineral Res* 2002; 17: 1988-1996.
91. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-1541.
92. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. *JAMA* 1997; 277: 1159-1164.
93. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118-4124.
94. Hosking D, Chilvers CED, Christiansen C, et al. Prevention of bone loss with alendronate

- in postmenopausal women under 60 years of age. *New Engl J Med* 1998; 338: 485-492.
95. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 253-261.
 96. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-2082.
 97. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83-91.
 98. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003; 32: 120-126.
 99. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3076-3081.
 100. Greenspan S, Bankhurst A, Bell N, et al. Effects of alendronate and estrogen, alone or in combination, on bone mass and turnover in postmenopausal osteoporosis (abstract). *Bone* 1998; 23(Suppl 5): S174.
 101. Harris ST, Eriksen EF, Davidson M, et al. Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1890-1897.
 102. Ettinger B, Pressman A, Schein J. Clinic visits and hospital admissions for care of acid-related upper gastrointestinal disorders in women using alendronate for osteoporosis. *Am J Manag Care* 1998; 4: 1377-1382.
 103. Faulkner DL, Lucy LM, Heath H, Minshall ME, Muchmore DB. A claims data assessment of patient compliance with alendronate (abstract). *Osteoporos Int* 1998; 8(Suppl 3): 21.
 104. Yood RA, Emani S, Reed JI, Lewis BE, Charpentier M, Lydick E. Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14: 965-968.
 105. MacLennan AH, Wilson DH, Taylor AW. Hormone replacement therapy use over a decade in an Australian population. *Climacteric* 2002; 5: 351-356.
 106. Steel SA, Albertazzi P, Howarth EM, Purdie DW. Factors affecting long-term adherence to hormone replacement therapy after screening for osteoporosis. *Climacteric* 2003; 6: 96-103.
 107. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *New Engl J Med* 2004; 350: 1189-1199.
 108. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action and clinical use in osteoporosis: an update. *Horm Metab Res* 1997; 29: 145-150.
 109. Stock JL, Bell NH, Chesnut CH, III., et al. Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am J Med* 1997; 103: 291-297.
 110. Bjarnason NH, Delmas PD, Mitlak BH, et al. Raloxifene maintains favourable effects on bone mineral density, bone turnover and serum lipids without endometrial stimulation in postmenopausal women. 3-Year study results (abstract). *Osteoporos Int* 1998; 8(Suppl 3): 11.
 111. Neele SJ, Evertz R, De Valk-De Roo GW, Roos JC, Netelenbos JC. Effect of 1 year of discontinuation of raloxifene or estrogen therapy on bone mineral density after 5 years of treatment in healthy postmenopausal women. *Bone* 2002; 30: 599-603.
 112. 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.
 113. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3109-3115.
 114. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Ravn P, Christiansen C. Alendronate has a residual

- effect on bone mass in postmenopausal Danish women up to 7 years after treatment withdrawal. *Bone* 2003; 33: 301-307.
115. Orr-Walker B, Wattie DJ, Evans MC, Reid IR. Effects of prolonged bisphosphonate therapy and its discontinuation on bone mineral density in post-menopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 87-92.
 116. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *New Eng J Med* 2002; 346: 653-661.
 117. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Neild JA, Harper KD, Arnaud C. A controlled trial of raloxifene (LY139481) HCl: impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 835-842.
 118. Boss SM, Huster WJ, Neild JA, Glant MD, Eisenhut CC, Draper MW. Effects of raloxifene hydrochloride on the endometrium of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1458-1464.
 119. Heaney RP, Draper MW. Raloxifene and estrogen: comparative bone-remodeling kinetics. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3425-3429.
 120. Meunier PJ, Vignot E, Garnero P, et al. Treatment of postmenopausal women with osteoporosis or low bone density with raloxifene. Raloxifene Study Group. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 330-336.
 121. Bjarnason NH, Sarkar S, Duong T, Mitlak B, Delmas PD, Christiansen C. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 922-930.
 122. Sambrook PN, Geusens P, Ribot C, et al. Alendronate produces greater effects than raloxifene on bone density and bone turnover in postmenopausal women with low bone density: results of EFFECT (Efficacy of FOSAMAX® versus EVISTA® Comparison Trial) International. *J Int Med* 2004; 255: 503-511.
 123. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609-3617.
 124. Ross LA, Alder EM. Tibolone and climacteric symptoms. *Maturitas* 1995; 21: 127-36.
 125. 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.
 126. Ginsburg J, Prelevic G, Butler D, Okolo S. Clinical experience with tibolone (Livial) over 8 years. *Maturitas* 1995; 21: 71-76.
 127. Tang B, Markiewicz L, Kloosterboer HJ, Gurbide E. Human endometrial 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase can locally reduce intrinsic estrogenic/progestagenic activity ratios of a steroidal drug (Org OD 14). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45: 345-351.
 128. Lippuner K, Haenggi W, Birkhaeuser MH, Casez J-P, Jaeger P. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17b-estradiol and dihydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 806-812.
 129. Thiébaud D, Bigler JM, Renteria S, et al. A 3-year study of prevention of postmenopausal bone loss: conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone. *Climacteric* 1998; 1: 202-210.
 130. Rymer J, Chapman MG, Fogelman I, Wilson POG. A study of the effect of tibolone on the vagina in postmenopausal women. *Maturitas* 1994; 18: 127-133.
 131. Nathorst-Böös J, Hammar M. Effect on sexual life — a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas* 1997; 26: 15-20.
 132. Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 904-911.
 133. Farish E, Barnes JF, Rolton HA, Spowart K, Fletcher CD, Hart DM. Effects of tibolone on lipoprotein(a) and HDL subfractions. *Maturitas* 1994; 20: 215-219.

134. Parkin DE, Smith D, Al Azzawi F, Lindsay R, Hart DM. Effects of long-term ORG OD 14 administration on blood coagulation in climacteric women. *Maturitas* 1987; 9: 95-101.
135. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Coelingh Bennink HJT, Christiansen C. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1752-1756.
136. Lloyd GWL, Patel NR, McGing EA, Cooper AF, Kamalvand K, Jackson G. Acute effects of hormone replacement with tibolone on myocardial ischaemia in women with angina. *Int J Clin Pract* 1998; 52: 155-157.
137. Cagnacci A, Mallus E, Tuveri F, Cirillo R, Setteneri AM, Melis GB. Effects of tibolone on glucose and lipid metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 251-253.
138. Prelevic GM, Beljic T, Balint-Peric L, Ginsburg J. Metabolic effects of tibolone in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Maturitas* 1998; 28: 271-276.
139. Feher MD, Cox A, Levy A, Mayne P, Lant AF. Short term blood pressure and metabolic effects of tibolone in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 281-283.
140. MacIntyre I, Stevenson JC, Whitehead MI, Wimalawansa SJ, Banks LM, Healy MJ. Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. *Lancet* 1988; i: 900.
141. Fioretti P, Gambacciani M, Taponco F, Melis GB, Capelli N, Spinetti. Effects of continuous and cyclic nasal calcitonin administration in ovariectomized women. *Maturitas* 1992; 15: 225-232.
142. Chesnut CH, III., Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109: 267-276.
143. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *New Engl J Med* 1997; 337: 1641-1647.
144. Studd J, Arnala I, Kicovic PM, Zamblera D, Kröger H, Holland N. A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 574-579.
145. 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.
146. Hillard TC, Whicraft SJ, Marsh MS, et al. Long-term effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 1994; 4: 341-348.
147. Komulainen M, Kroger H, Tuppurainen MT, Heikkinen AM, Honkanen RJ, Saarikoski S. Identification of early postmenopausal women with no bone response to HRT: results of a five-year clinical trial. *Osteoporos Int* 2000; 11: 211-218.
148. Gavalier JS. Thoughts on individualizing hormone replacement therapy based on the postmenopausal health disparities study data. *J Women's Health* 2003; 12: 757-768.
149. Kraemer GR, Kraemer RR, Ogden BW, Kilpatrick RE, Gimpel TL, Castracane VD. Variability of serum estrogens among postmenopausal women treated with the same transdermal estrogen therapy and the effect on androgens and sex hormone binding globulin. *Fertil Steril* 2003; 79: 534-542.
150. Notelovitz M. Estrogen therapy in management of problems associated with urogenital aging: a simple diagnostic test and the effect of the route of hormone administration. *Maturitas* 1995; 22(Suppl): S31-S33.
151. Roy S, Caillouette JC, Roy T, Faden JS. Vaginal pH is similar to FSH for menopause diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1272-1277.

- 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 (por ejemplo, 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.

La testosterona mejora la función sexual en mujeres que no están tomando estrógenos

Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. N Engl J Med 2008; 359: 2005-2017.

DAVIS SR, MOREAU M, KROLL R, ET AL, FOR THE APHRODITE STUDY TEAM

Nivel de Evidencia: I

La terapia con un parche de testosterona colocada en el abdomen y liberando 300 ug diarios da algunos beneficios en mujeres posmenopáusicas con desorden de deseo sexual hipoactivo (HSDD) en quienes no están usando terapia estrogénica (TE) o terapia de estrógenos más progestinas (TEP), de acuerdo con este estudio randomizado doble ciego controlado con placebo. La fase III del estudio Research Study of Female Sexual Dysfunction of Women on Testosterone without Estrogen se inició para determinar la eficacia y seguridad de los parches de testosterona en mujeres posmenopáusicas quienes no recibían estrógenos y estuvieran sufriendo de HSDD e incluyó mujeres de 65 centros en los Estados Unidos, Canadá, Australia, el Reino Unido y Suecia. El estudio se hizo por 52 semanas e incluyó a 814 mujeres posmenopáusicas sanas (entre 20 y 70 años) quienes se asignaron por randomización a recibir un parche que libera 150 ug o 300 ug de testosterona por día o placebo.

Las participantes se vieron al inicio y luego cada 6, 12, 24, 36 y 52 semanas. La eficacia se midió a través de la respuesta de las mujeres en actividad sexual por 24 semanas y sus puntajes en la escala Profile of Female Sexual Function and a Personal.

Distress que fueron completados basalmente y a las semanas 12 y 24. Los eventos adversos fueron medidos en cada visita a través de las 52 semanas. Algunas mujeres continuaron el tratamiento por un segundo año para dar datos adicionales de seguridad. El objetivo primario fue el cambio en la semana 24 en la frecuencia de episodios de satisfacción sexual en un periodo de cuatro semanas.

Los puntajes basales para frecuencia y eventos de satisfacción sexual y dolor fueron similares en ambos grupos. A la semana 24, el aumento en la frecuencia y los eventos satisfactorios en cuatro semanas fue significativamente mayor en el grupo con el parche de 300 ug/día, con un aumento de 2.1 episodios frente a 0.7 episodios para el placebo; $p < 0.001$. Hubo un aumento en episodios satisfactorios de 1.2 en cuatro semanas para el grupo con 150 ug/día de testosterona. Ambos grupos recibiendo testosterona, tenían un aumento significativo del puntaje de deseo sexual y disminuyó el puntaje de dolor en la semana 24; la incidencia global de eventos adversos entre los grupos fue similar, con incidencia de eventos androgénicos en mamas con un puntaje alto en el grupo de 300 ug/día, principalmente el aumento del crecimiento del vello. Hubo cáncer de mama en tres mujeres en el grupo de testosterona en la semana 52 y en

una mujer que recibía adicionalmente hormona en la fase de extensión.

Comentario. Estudios clínicos anteriores (típicamente los últimos tres a seis meses) con testosterona exógena han sido bien hechos. La mayoría de los estudios muestran una modesta mejoría en el deseo, la respuesta sexual y la frecuencia de orgasmo como también en el número de episodios de satisfacción sexual (un objetivo requerido por la Food and Drug Administration [FDA] como evidencia de eficacia).

La corta duración de esos estudios se preocupó por el potencial de efectos adversos serios. Los estudios se han restringido a mujeres posmenopáusicas tomando TE o TEP.

Aquí Davis y col. prueban la terapia de testosterona en mujeres posmenopáusicas presumiblemente deficientes de estrógenos, durante dos años. La eficacia se mostró en mujeres con menopausia natural pero no en aquellas con menopausia quirúrgica (probablemente por la falta de poder estadístico).

Es razonable preguntar si el aumento absoluto de los episodios de satisfacción sexual de 2.1 por mes (1.4 más eventos por mes que en el grupo placebo) fue de valor. El artículo no indica si a las mujeres se les preguntó si esto fue importante o significativo para ellas. Los datos sugieren que probablemente sí. El promedio de esos episodios casi doblaron en el grupo de dosis alta (84% frente a 28% para placebo).

Todas las pacientes tuvieron reacción en el sitio de aplicación (49.5%-52.8%, lo cual es alto) y varios eventos androgénicos (acné, alopecia, cambios en la voz) en menos del 8% en cada grupo. Un poco más de la mitad completaron las 52 semanas. Las razones para el abandono estaban bien explicadas. Su aumento de vello indeseable fue significativamente más común con 300 ug/día de testosterona (19.9% frente a 10.5% en el grupo placebo).

Preocupante los cuatro casos de cáncer de mama. En los grupos recibiendo testosterona incluyendo un caso detectado tres meses más tarde después de terminado el período de extensión, frente a cero en el grupo placebo. Esto podría ser debido al azar, y aun así es preocupante y no debe ser ignorado. Los hallazgos

sugieren la necesidad de ser cuidadosos hasta que hayamos entendido acerca de los posibles vínculos de la testosterona con el cáncer de mama y hasta que seamos mejores en predecir cuáles pacientes pueden tener más efectos negativos.

La testosterona transdérmica está disponible en Europa para el uso en mujeres con posmenopausia quirúrgica quienes tienen síntomas persistentes de HSDD a pesar de una terapia TE adecuada. Sin embargo, la FDA en los EUA está preocupada por los potenciales efectos adversos a largo plazo. El riesgo de cáncer de mama y la acción detrimental en la fisiología de la lipoproteínas con riesgo cardiovascular no conocido, como también los efectos secundarios androgénicos (bien documentados aquí), han sido los mayores problemas. El reporte del perfil de los lípidos en este estudio aún no es definitivo. La concentración de lipoproteínas pequeñas y densas es el mejor predictor de eventos, pero no se midieron. La industria farmacéutica financió y analizó este estudio multicéntrico.

Debido a la falta de aprobación de los parches de testosterona en los EUA para mujeres, compuestos preparados en las farmacias para testosterona transdérmica se prescriben a menudo. Si esta opción es escogida, se recomienda imperativamente una total descripción y documentación de los productos de no marca acerca de los riesgos conocidos y no conocidos. Con la preocupación del cáncer de mama y la necesidad de estudios con mayor número de mujeres reclutadas para responder esta preocupación, es recomendable que la FDA continúe siendo muy conservadora sobre este tema.

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

La ruta y el régimen de TH modifican los efectos sobre el riesgo de IM

HT regimen and route modify effect on MI risk EurHeart J 2008; 29: 2660-2668.

LOKKEGAARD E, ANDREASEN AH, JACOBSEN RK, NIELSEN LH, AGGER C, LIDEGAARD O. HORMONE THERAPY AND RISK OF MYOCARDIAL INFARCTION: A NATIONAL REGISTER STUDY.

Nivel de Evidencia: II-2

El tipo de régimen y ruta de administración de la terapia hormonal (TH) puede modificar la influencia de la TH en el riesgo de infarto del miocardio (IM), pero en general no hay asociación entre la TH y el riesgo de IM, establece un estudio danés: el estudio Danish Sex Hormone Register Study: el riesgo de IM asociado con la TH usando el registro de información en todas las mujeres danesas sanas entre 51 y 69 años desde 1995 al 2001, lo cual incluyó 6.998.098 mujeres.

La información extraída de los registros incluyó edades, diagnóstico a la hospitalización, causas de muerte, prescripciones reembolsadas y el nivel de educación. Información detallada de los productos hormonales prescritos, la dosis diaria y la forma de administración fueron recolectadas. El estudio midió la incidencia de la duración del uso de TH, tipo de régimen, ruta de administración, tipo de progestágeno y dosis de estrógenos sobre el riesgo de IM.

Comparado con las no usuarias, el RR global (RR) para IM con el uso actual de TH fue de 1.03 (IC 95%, 0.95-1.11). El riesgo para IM en usuarias actuales se incrementó entre las mujeres de 51 a 54 años de edad (RR, 1.24; IC 95%, 1.02-1.51), pero el riesgo con el uso actual de TH disminuyó con el aumento de la edad. En mujeres entre 60 a 69 años, el RR para IM con el uso actual de TH fue de 0.92 (IC 95%, 0.80-1.06). En general, el RR para IM con el uso anterior de TH fue de 0.81 (IC 95%, 0.71-0.93). Comparado con las nunca usuarias, el riesgo de acuerdo a la duración del uso fue de 1.06 para uso por corto tiempo (menor de un año), 1.03 para término medio (uno a cuatro años) y 0.99 para uso a largo plazo (más de cuatro años) de uso.

El riesgo más alto para IM se encontró con la terapia combinada estrógenos-progestágenos

(TEP) (RR, 1.35; IC 95%, 1.18-1.53), y no se encontró un exceso de riesgo con la TEP o tibolona. Hubo disminución del riesgo para IM con estrógenos dérmicos sin oposición (RR, 0.62; IC 95%, 0.42-0.93) significativamente menor que para estrógenos orales sin oposición ($p = 0.04$).

Para TEP, no hubo diferencia en riesgo entre el tratamiento oral o transdérmico. Los estrógenos vaginales se asociaron con una disminución significativa del riesgo de IM (RR, 0.56; IC 95%, 0.44-0.71). No hubo aumento del riesgo de IM con aumento de la dosis de estrógenos, y no hubo indicación de un efecto sobre el riesgo para los diferentes tipos de progestágenos.

Comentario. Este estudio nos recuerda qué hacemos y qué no hacemos acerca del efecto de los estrógenos en el riesgo cardiovascular. Primero, es importante saber que este estudio fue una revisión de una base de datos y no un estudio prospectivo. Los investigadores trabajaron con una base de datos muy extensa e hicieron un excelente trabajo identificando los puntos potenciales con el grupo de datos. Cuando se compararon con los datos del Women's Health Initiative (WHI) hay acuerdo, sugiriendo que podemos confiar en esta información.

Para el grupo de estrógenos sin oposición, el RR fue de 0.94 comparado con 0.95 para el WHI.

Para el régimen de TEP, el RR total fue de 1.35 comparado con 1.24 del WHI. El WHI y el Heart an Estrogen/progestin replacement Study (HERS) nos da información acerca de un tipo particular de TH y un método particular de administración (oral). Es importante entender que esto no se puede trasladar a otros regímenes o rutas de administración. Fue muy interesante

que los investigadores encontraran un más bajo riesgo de IM asociado con la aplicación dérmica, especialmente de estrógenos sin oposición. Además ellos no encontraron aumento del riesgo para mujeres con factor de riesgo cardiovascular pre-existente tales como diabetes, hiperlipidemia o hipertensión. Esto estuvo en contraste con un trabajo anterior del mismo grupo.

Finalmente y lo más interesante de este análisis, es que los investigadores fueron capaces de ajustar para mujeres que tenían ooforectomía bilateral a una edad temprana y por lo tanto tal vez a un riesgo mayor para IM quienes se habrían beneficiado más de la TH. Excluyendo esas mujeres, los investigadores puntualizan que no necesariamente disminuiría el riesgo estimado por el efecto protector. Basados en esta evaluación, los datos no soportan una hipótesis para reducción del riesgo cardiovascular con TH en la perimenopausia.

Entre más aprendemos acerca de la TH y el riesgo cardiovascular, más complejo se vuelve el tema. Los estudios como el de Lokkegaard y col. sólo apoyan la necesidad de más estudios randomizados y controlados con diferentes preparaciones, regímenes y sistemas de liberación de TH. Además, la TH debe continuar usándose en cortos períodos cuando esté indicada para el alivio de los síntomas.

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

En los portadores de la mutación BRCA1 no aumentó el riesgo de cáncer de mama con el uso de TH

Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 1361-1367.

EISEN A, LUBINSKI J, GRONWALD J, ET AL, AND THE HEREDITARY BREAST CANCER CLINICAL STUDY GROUP.

Nivel de evidencia: II-2

El uso de la terapia hormonal (TH) no está asociado con un aumento del riesgo para cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con mutación de BRCA1, es lo que este estudio sugiere. De hecho los investigadores encontraron una disminución del riesgo con uso de TH en esta pequeña cohorte con la mutación. Las participantes fueron sacadas de una cohorte más grande del estudio Hereditary Breast Cancer Clinical, un estudio prospectivo que evalúa los modificadores no genéticos del riesgo de cáncer en los portadores de las mutaciones BRCA1 y BRCA2. Los casos fueron diagnosticados con cáncer invasivo de mama después de llegar a la menopausia. Los controles habían experimentado la menopausia y no habían tenido cáncer de mama. Los casos y controles fueron apareados por años de nacimiento, edad de la menopausia y tipo de menopausia; 236 grupos apareados con mutación BRCA1 se generaron. Un cuestionario se administró a cada mujer obteniendo información de historia médica y reproductiva y uso pasado y actual de TH (promedio de edad, 58.2 años; rango, 32-85). El estudio analizó si el uso de TH después de menopausia quirúrgica o natural está asociado con riesgo subsecuente para cáncer de mama en mujeres con mutación BRCA1.

Más controles que casos habían usado TH (29% frente a 20%); el promedio de duración fue 3.7 años para los controles y 4 años para los casos. Comparadas con las nunca usuarias, las mujeres que habían usado TH tenían un menor riesgo para cáncer de mama (RR 0.58; IC 95%, 0.35-0.96; $p = 0.03$). No hubo modificación del RR por la duración del uso, y la asociación fue similar para las usuarias anteriores y las actuales. Los resultados también fueron similares para mujeres que habían ido a menopausia quirúrgica en comparación con la menopausia natural. Para

mujeres que usaron solo estrógenos, hubo una asociación inversa con el riesgo de cáncer de mama (RR, 0.51; IC 95%, 0.27-0.98; $p = 0.04$). Los resultados fueron similares con estrógenos más progestágenos (RR, 0.66; IC 95%, 0.34-1.27; $p = 0.21$). Sorprendentemente, el uso de TH fue reportado en 12% de pacientes con tumores receptores estrógenos positivos (RE+) y solamente en 23% de mujeres con tumores RE-. El estatus de los receptores de estrógenos estuvo disponible en el 44% de las pacientes.

Comentario. Hay un creciente cuerpo de evidencia que sugiere que la pérdida prematura de la función ovárica causada por ooforectomía bilateral realizada antes de la menopausia natural está asociada con varios desarrollos negativos incluyendo un aumento del riesgo de muerte prematura, enfermedad cardiovascular, daño cognitivo o demencia, parkinsonismo, osteoporosis y fracturas óseas, disminución del bienestar psicológico y disminución de la función sexual.

Después de recibir el resultado de un test genético positivo, el 68% de las mujeres en los EUA y 54% de las mujeres en Canadá con BRCA1 o BRCA2 con mutación han ido a ooforectomía¹. La cirugía se ha asociado con reducción del riesgo del 50% o más para cáncer de mama y 80% para cáncer ovárico o peritoneal. Algunas mujeres podrían estar reacias a la ooforectomía premenopáusica debido a los efectos adversos de la menopausia quirúrgica y están preocupadas si deben tomar TH para aliviar los síntomas, y por lo tanto su riesgo de cáncer de mama se podría aumentar.

La mayoría de los cánceres de mama asociados a BRCA1 en este estudio (68%) fueron RE-; si los efectos adversos de la TH fueran limitados sólo a los cánceres RE+, entonces no se podría esperar ver un efecto agudo o de similar magni-

tud en las portadoras de la mutación. También puede ser que el uso de TH proteja contra los estados tempranos del desarrollo del cáncer, lo que resultaría en una disminución de la incidencia de cáncer en la vida más tardía. Los estudios publicados muestran que en una población no portadora, la incidencia aumentada de riesgo de cáncer de mama asociado con TH parece ser más fuerte en los cánceres RE+ que en los RE-².

Si la TH fuera un factor de riesgo para cáncer de mama RE+ en las portadoras de la mutación BRCA1 también, uno podría esperar que una mayor proporción de mujeres con cáncer RE+ hubieran usado TH que las mujeres con cánceres RE-. Esto no se vio, y estos hallazgos sugieren que el uso de TH menopáusica no está asociado con un aumento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres con mutación BRCA1, pero el número de casos conocidos de tener RE+ es muy pequeño para sacar conclusiones definitivas.

Puede ser también que el uso de TH protege contra los estados tempranos del desarrollo del cáncer y esto se refleja en una disminución de la incidencia de cáncer de mama más tarde en la vida. Si la TH promueve el crecimiento de cánceres existentes RE+ pero protege contra el desarrollo de estados tempranos de nuevos cánceres (RE+ y RE-) entonces se podría esperar que la TH proteja contra los cánceres de mama en las portadoras de la mutación BRCA1 (quienes son principalmente RE-).

Los escritores del editorial han explicado que los resultados presentados por Eisen y col. acerca del uso de TH en las portadoras de la mutación BRCA1 dan alguna evidencia de seguridad pero son insuficientes para realizar un informe de rutina en la práctica clínica³. La decisión acerca de la TH menopáusica en mujeres a un incrementado riesgo de cáncer de mama es compleja. El actual inserto en la TH identifica los síntomas climatéricos como la principal indicación del uso de TH a las dosis más bajas y la más corta duración consistente con las metas terapéuticas. No sabemos cuántas mujeres posmenopáusicas con mutaciones BRCA1 tiene limitados sus síntomas a fogajes, problemas vaginales/vulvares, y/o disfunción sexual que no pueden ser manejadas usando terapias no hormonales, ni sabemos cómo definir los términos “límites” como añadir para el uso de TH.

Eisen y col. dicen que no es posible recomendar una duración óptima de TH, pero algunos expertos (p. ej., la National Comprehensive Cancer Network) han sugerido que en corto tiempo de terapias de “reemplazo hormonal” puede ser prescrito hasta la menopausia natural (p. ej., edad 50-54)⁴. Después de esa edad, se debe considerar el uso de tamoxifen para la reducción del riesgo de cáncer de mama. En los modelos matemáticos la ooforectomía profiláctica alarga la expectativa de vida en mujeres con mutaciones de BRCA1/2, sin importar si es usada TH después de la ooforectomía. Mujeres con mutaciones BRCA1/2 quienes van a ooforectomía profiláctica después de completar su familia deben decidir acerca del uso de TH por corto tiempo basadas en los temas de calidad de vida más que en la expectativa de vida, y considerar discontinuar el tratamiento en el tiempo esperado de la menopausia, aproximadamente a los 51 años.

Victor G. Vogel, MD, MHS
Associate Investigator
Magee-Womens Research Institute
Professor, Medicine and Epidemiology
University of Pittsburgh
Co-Director, University of Pittsburgh Cancer
Institute Biochemoprevention Program
Director, UPCI/Magee-Womens Hospital Breast
Cancer Prevention Program

Referencias

1. Metcalfe KA, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski J, et al. International variation in rates of uptake of preventive options in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Int J Cancer* 2008; 122: 2017-2022.
2. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356: 1670-1674.
3. Chlebowski RT, Prentice RL. Menopausal hormone therapy in *BRCA1* mutation carriers: uncertainty and caution. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1341-1343.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf. Accessed December 10, 2008.

Nurses' Health Study: estilo de vida sano disminuye la mortalidad en mujeres de edad mediana

Combined impact of lifestyle factors on mortality: prospective cohort study in US women. BMJ 2008 [Epub ahead of print].

VAN DAM RM, LI T, SPIEGELMAN D, FRANCO OH, HU FB.

Nivel de evidencia: II-2

Siguiendo un estilo de vida saludable baja marcadamente la mortalidad en mujeres de edad mediana, encontró el estudio prospectivo Nurses' Health (NHS), el cual examinó la combinación de factores de estilo de vida en relación con el cáncer, cardiovascular y todas las causas de mortalidad durante 24 años de seguimiento. Las 77.782 mujeres (entre 34 y 59 años al comenzar el estudio) inicialmente completaron un cuestionario sobre factores conocidos o sospechados de enfermedad y que no tenían enfermedad cardiovascular o cáncer. Ellas fueron seguidas con cuestionarios bianuales sobre estilo de vida y condiciones de salud. El riesgo de mortalidad fue el principal objetivo medido en relación con cinco factores de estilo de vida: fumar; sobrepeso; poca, moderada o vigorosa actividad física; no, poca o moderada ingesta de alcohol; y baja calidad de la dieta. Los riesgos atribuidos a la proporción de muertes durante el seguimiento, evitables por la adherencia a estilo de vida saludable, también fueron medidos.

La dieta fue seguida con cuestionarios de frecuencia de alimentos, y lo saludable de las dietas se midió por un score de comida sana. Se investigó para historia de enfermedad, fumar, frecuencia de actividad física e índice de masa corporal (IMC) en los cuestionarios bianuales. Las muertes fueron reportadas por parientes más próximos, autoridades postales, a través de la búsqueda de los que no responden en el Índice Nacional de Mortalidad. Las causas de muerte fueron determinadas a través de historia clínica. Hubo 8.882 muertes con 1.790 de enfermedad cardiovascular y 4.527 de cáncer.

Fumar, alto IMC, poca actividad física y bajo puntaje en dieta saludable estuvieron asociados con aumento de mortalidad cardiovascular, por cáncer y por todas las causas. Leve consumo de

alcohol se asoció con más bajo riesgo cardiovascular. Cada factor de estilo de vida independiente y significativamente predijo mortalidad, y la mortalidad aumentó con el incremento de los factores de riesgo. El riesgo combinado para los cinco factores comparado con ninguno fue de 8.17 (IC 95%, 4.96-13.47) para mortalidad cardiovascular, 3.26 (IC 95%, 2.45-4.34) para mortalidad por cáncer y 4.31 (IC 95%, 3.51-5.31) para todas las causas de mortalidad. Los riesgos atribuibles a la población para todas las causas de mortalidad por esos cinco factores fueron 51% para mujeres jóvenes y 63% para mujeres mayores.

Comentario. Por más de 30 años, el NHS ha dado cantidad de datos recogidos de un estudio observacional bien diseñado. Ciertamente las contribuciones de este estudio grande de cohortes han generado una impresionante historia por la base de datos, identificando una multitud de comportamientos promotores de salud y causantes de enfermedad en las enfermeras participantes en el estudio.

Aunque el estudio puede ser criticado por algunos por metodología no aleatorizada, el tamaño de la muestra (77.782 participantes en este reporte), el hecho de que el 90% de las enfermeras participantes hayan respondido al cuestionario y los hallazgos de que esta cohorte refleja los comportamientos de estilo de vida de la población general, todos sirven de soporte de la confiabilidad de los datos.

Los últimos hallazgos recientemente publicados no son conceptos "nuevos" y no van a crear un momento "aahhh" para los clínicos, o aun el público en general. La conclusión válida el conocimiento actual: "como clínicos", repetidamente compartimos esas indicaciones de estilo de vida con nuestros pacientes, aplaudiendo las que son adoptadas rápidamente por

el paciente que resultan en una mejoría de los resultados de salud, y nos sentimos frustrados con la población que desea la “píldora mágica” en lugar de alterar su comportamiento.

Este es un estudio más, del que debemos compartir fuertemente los resultados con nuestros pacientes: parar de fumar, perder peso, aumentar la actividad y consumir una dieta saludable. Aun alterando solo un factor de estilo de vida se asocia con una disminución del riesgo de mortalidad, pero alternando comportamientos combinados, tiene aún más grande impacto en beneficios de expectativa de vida. Entonces, más allá de esta información, ¿qué le pediríamos a los médicos cuando se presenten con estos datos? Identificar los componentes que consistentemente motivan a esos clientes que escojan alterar sus estilos de vida y alcanzar los objetivos de salud.

La parte frustrante de mi práctica a través de los años ha sido admitir que el conocimiento no

siempre cambia el comportamiento. Aún en esta cohorte de enfermeras conscientes y conocedoras de la salud, los comportamientos promotores de salud no se implementaron entre este gran grupo. Me gustaría ver una investigación posterior para identificar factores motivacionales intrínsecos y extrínsecos que lleven a las enfermeras a desarrollar apropiados comportamientos de salud. Tal vez, entonces, más mujeres podrían alcanzar buena salud como más clínicos estarían equipados con herramientas para motivar a sus pacientes.

Diane Todd Pace, PhD, FNP-BC, FAANP
Assistant Dean/Faculty Practice
Assistant Professor
Family Nurse Practitioner
University of Tennessee Health Science Center/
College of Nursing
Member, NAMS Board of Trustees
Credentialed NAMS Menopause Practitioner

Ginkgo biloba no previene la demencia

Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 300: 2253-2262. Released January 27, 2009

DEKOSKY ST, WILLIAMSON JD, FITZPATRICK AL, ET AL, FOR THE GINKGO EVALUATION OF MEMORY (GEM) STUDY INVESTIGATORS.

Nivel de evidencia: I

Contenido: Ginkgo biloba es usado ampliamente por sus efectos potenciales sobre la memoria y el estado cognitivo. Al momento, no hay estudios clínicos poderosos que midan el efecto de G. biloba sobre la incidencia de demencia.

Objetivo: determinar la efectividad del Ginkgo biloba frente a placebo en la reducción de la incidencia de todas las causas de demencia y enfermedad de Alzheimer (EA) en individuos viejos con estado cognitivo normal y otros con alteración leve (MCI).

Diseño, lugar y participantes: estudio clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en cinco centros médicos académicos en el centro de los Estados Unidos entre el 2000 y el 2008 con un seguimiento promedio de 6.1 años. Trescientos sesenta y nueve voluntarios de 75 años o mayores con estado cognitivo normal (n 2587) o MCI (n 482) entraron al estudio y fueron evaluados cada seis meses para demencia incidental.

Intervención: dos dosis diarias de 120 mg de extractos de G. biloba (n 1545) o placebo (n 1524).

Principales objetivos medidos: demencia incidental y EA determinada por un consenso de panel de expertos.

Resultados: quinientos veintitrés individuos desarrollaron demencia (246 recibiendo placebo y 277 recibiendo G. biloba) con 92% de casos de demencia clasificados como posible o probable EA, o EA con evidencia de enfermedad vascular cerebral. Las tasas de abandono y pérdidas de seguimiento fueron bajas (6.3%) y el perfil de efectos adversos fue similar en ambos grupos. La tasa global de demencia fue de 3.3 por 100 personas al año en las participantes

asignadas a G. biloba y 2.9 por 100 personas al año en el grupo placebo.

El RR para G. biloba comparada con el placebo para todas las causas de demencia fue de 1.12 (IC 95%, 0.94-1.33; p = 0.21) y para EA, 1.16 (IC 95%, 0.97-1.39; p = 0.11). G. biloba tampoco tiene efecto en la tasa de progresión de demencia en las participantes con MCI (RR, 1.13; IC 95%, 0.85-1.50; p = 0.39).

Conclusiones: en este estudio, G. biloba a 120 mg dos veces al día no fue efectivo en la reducción de la incidencia global de demencia o incidencia de EA en individuos viejos con estado cognitivo normal o aquellos con MCI.

Comentario: el G. biloba es un suplemento alimentario ampliamente usado, extraído de hojas del árbol de G. biloba y su popularidad se extiende desde que tenemos memoria. La acción antioxidante, entre otras, ha sido invocada por sus efectos inotrópicos.

El estudio GEM se diseñó para medir si el G. biloba oral podría prevenir la demencia en adultos mayores sanos quienes eran cognitivamente normales (n 2 587) o quienes tenían criterios para MCI (n 482). Dado este enfoque primario sobre la demencia incidental, el estudio se restringió a hombres y mujeres de al menos 75 años de edad de base (promedio 79 años). Este bien diseñado estudio, randomizado y controlado con placebo, fue adecuadamente emponderado para detectar reducciones en el riesgo de demencia de al menos el 25%. No hubo pérdida diferencial de seguimiento, y el estado cognitivo se conoció en el 94% de los participantes al final del estudio. Hubo procedimientos válidos para detectar y diagnosticar demencia.

En un período de seguimiento de seis años, a un total de 523 participantes se le adjudicó

como desarrollando demencia, representando el 17.9% en el grupo de G. biloba y 16.1% en el grupo placebo. El HR global, una medida de riesgo relativo, fue de 1.12; este pequeño aumento nominal no fue estadísticamente significativo. Similares diferencias no significantes se encontraron en subgrupos de análisis de participantes cognitivamente normales y de participantes con MCI y cuando el objetivo se restringió a EA incidental (92% de todos los casos) en lugar de todas las causas de demencia. Para EA el RR fue de 1.16. Como se esperaba, las participantes del estudio con al menos un gen con alelo de lipoproteína E4 fueron más proclives a desarrollar demencia durante el estudio; los efectos del G. biloba, sin embargo, fueron similares a aquellos con o sin este factor de riesgo genético. El G. biloba no se asoció con un exceso de eventos adversos serios y la mortalidad global no se afectó.

Otros resultados cognitivos, incluyendo efectos en la memoria, no fueron dados en DeKosky y col.; presumiblemente ellos los publicarán después. Los resultados de estudios anteriores de G. biloba sobre objetivos cognitivos son inconsistentes. En 1997, un estudio de 12 meses de G. biloba en pacientes con demencia sugirieron una modesta mejoría de función cognitiva y social¹, mientras en 2002, un estudio de seis semanas en voluntarios cognitivamente viejos no mostró beneficios cognitivos². Una reciente revisión de Cochrane concluyó: “la evidencia de que Ginkgo tenga beneficios predictibles y clínicamente significativos para

personas con demencia o daño cognitivo es inconsistente y no convincente”³.

Otros estudios clínicos de G. biloba para efectos cognitivos están en desarrollo, pero los hallazgos del estudio GEM refuerzan la aparente fertilidad de esta preparación herbácea cuando es usada por adultos mayores para la prevención de la demencia.

Victor W. Henderson, MD, MS
Departments of Health Research & Policy
(Epidemiology)
and of Neurology & Neurological Sciences
Stanford University
Stanford, CA
Member, NAMS Board of Trustees
Credentialed NAMS Menopause Practitioner

Referencias

1. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group. *JAMA* 1997; 278: 1327-1332.
2. Solomon PR, Adams F, Silver A, Zimmer J, DeVeaux R. Ginkgo for memory enhancement: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 835-840.
3. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18(2): CD003120.

Fumar cigarrillo y fogajes

Cigarette smoking, androgen levels, and hot flushes in midlife women. Obstet Gynecol 2008; 112: 1037-1044.
COCHRAN CJ, GALLICCHIO L, MILLER SR, ZACUR H, FLAWS JA.

Nivel de evidencia: II-2

Abstract copyright © 2008 Lippincott Williams & Wilkins. All rights reserved. Used with permission.

Objetivo: probar la hipótesis de que el fumar cigarrillo está asociado con los fogajes a través de un mecanismo relacionado con los niveles de andrógenos, niveles de progesterona, niveles de globulina ligadora de hormonas sexuales o la relación de andrógenos y estrógenos.

Métodos: mujeres con y sin fogajes se reclutaron en Baltimore Maryland, y alrededores. Las mujeres estaban entre 45 y 54 años de edad, con al menos tres períodos menstruales en los 12 meses previos, y no eran posmenopáusicas. Las participantes del estudio completaron un cuestionario y dieron una muestra de sangre para mediciones hormonales.

Resultados: las fumadoras actuales tenían significativamente más altos los niveles de androstendiona que las nunca fumadoras. Las fumadoras actuales tenían significativamente más bajos los niveles de progesterona comparadas con las no fumadoras. Anteriores y actuales fumadoras tenían RR de experimentar fogajes comparadas con no fumadoras (anteriores RR, 1.41; IC 95%, 0.99-2.01; actuales RR, 2.43; IC 95%, 1.28-4.62). Esta asociación, sin embargo, no se atenuó al agregar hormonas al modelo de fumadora y fogajes.

Conclusión: fumar cigarrillo está asociado con fogajes a través de un mecanismo que no involucra alteraciones en los niveles hormonales o sus relaciones.

Comentario: los síntomas vasomotores se presentan en el 80% al 90% de mujeres alrededor de la menopausia, hay vías confiables de documentar los fogajes y los factores que influyen en la frecuencia y severidad de los fogajes han sido determinados científicamente. Parece que otras cosas diferentes a la

terapia hormonal consistentemente han estado siendo utilizadas por médicos e investigadores para aliviar los síntomas vasomotores. Por lo tanto este estudio es interesante al darnos un mejor entendimiento de esta importante asociación.

Mientras nosotros hemos aprendido bastante sobre la sintomatología vasomotora en los años recientes, aún basamos muchas opiniones en evidencia anecdótica, exigiendo la necesidad de investigación posterior que nos proporcione conocimiento basado en las evidencias en esas áreas. Un clásico ejemplo es la creencia de que el alto índice de masa corporal (IMC) puede ser protector contra los síntomas vasomotores debido a asociación con altos niveles de estrógenos. Sin embargo, los resultados de estudios más recientes, incluyendo este reporte, han mostrado que mujeres con alto IMC tienden a tener más frecuencia de fogajes. En lugar de un efecto mediado por hormonas, el hallazgo es aparentemente basado en mecanismos termorreguladores.

Similarmente, mucha gente ha asumido que la incidencia más alta de síntomas vasomotores en fumadoras es debida a la habilidad de los cigarrillos que bajan los niveles de estrógenos. Al lado de documentar niveles normales de estrógenos, los cambios hormonales significativos en este estudio (androstendiona aumentada, aumento de la relación andrógenos/estrógenos y la disminución de progesterona), cuando se analizaron, no atenuaron el efecto de fumar en los fogajes. De manera similar el papel del IMC como factor de riesgo, este hallazgo sugiere que la influencia de fumar cigarrillo sobre los fogajes no está mediada hormonalmente. Los autores hipotetizan que la nicotina puede directamente estimular receptores en el hipotálamo.

Cochran y col. tienen varias limitaciones importantes, incluyendo la colección histórica

retrospectiva de los datos, el test único de laboratorio y la dificultad de correlacionar los efectos temporales de factores de riesgo. Como muchos estudios interesantes, dejamos muchas preguntas sin respuestas. Esto es, sin embargo, la naturaleza de la investigación, y a través de esto hemos aprendido información importante acerca de un factor común y bien reconocido para los síntomas.

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

El raloxifeno tiene bajo RR de cáncer endometrial

Impact of raloxifene or tamoxifen use on endometrial cancer risk: a population-based case-control study. J Clin Oncol 2008; 26 :4151-4159.

DEMICHELE A, TROXEL AB, BERLIN JA, ET AL.

Nivel de evidencia: II-2

Abstract copyright © 2008 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved. Used with permission.

Propósito: el raloxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama en mujeres con osteoporosis, y ambos, raloxifeno y tamoxifeno previenen el cáncer de mama en mujeres en alto riesgo. Sin embargo, en vitro, el raloxifeno no comparte el efecto proestrogénico del tamoxifeno en el endometrio. Estudios aleatorizados de estos compuestos han dado información limitada acerca del riesgo de cáncer endometrial en la población general. Pensamos comparar los riesgos de cáncer endometrial asociados con raloxifeno, tamoxifeno, y no usuarios de un modulador selectivo de receptores estrógenos (SERM) en la población general y caracterizar los tumores endometriales que se presenten en estos grupos.

Métodos: realizamos un estudio caso-control de mujeres blancas y afroamericanas entre 50 y 79 años de edad en el área de Philadelphia. Las pacientes fueron diagnosticadas con cáncer de endometrio entre julio de 1999 y junio de 2002.

Los controles fueron identificados a través de marcación digital al azar.

Resultados: analizamos 547 casos y 1.410 controles. Entre los casos, 3.3% habían tomado raloxifeno; 2.4% habían tomado tamoxifeno. Después de ajustar para otros factores de riesgo, los RR para cáncer endometrial entre las usuarias de raloxifeno fueron 50% de las no usuarias (RR, 0.50; IC 95% 0.29-0.85), mientras las usuarias de tamoxifeno tenían tres veces los RR de desarrollar cáncer de endometrio comparadas con las usuarias de raloxifeno (RR 3.0; IC 95%, 1.3-6.9).

Los tumores endometriales en las usuarias de raloxifeno tenían un perfil histológico más

favorable y fueron predominantemente estado I y de bajo grado de la International Federation of Gynecology and Obstetrics.

Conclusión: las usuarias de raloxifeno tenían RR significativamente menores de cáncer endometrial comparadas con usuarias de tamoxifeno y las no usuarias de SERMs, sugiriendo el papel preventivo del raloxifeno en la prevención de cáncer endometrial y la individualización de la terapia con SERM.

Comentario: este estudio confirma en un ambiente clínico lo que previamente se encontró en la biología molecular; hay diferencias sutiles en la acción agonista y antagonista de los SERMs en el mismo o en tejidos diferentes^{2,3}. Un SERM puede tener una actividad estrogénica agonista en el hueso y ser también un estrógeno antagonista en el endometrio. Los dos SERMs bajo investigación, el tamoxifeno y el raloxifeno, han mostrado tener actividad agonista estrogénica en la densidad mineral ósea^{4,5}.

Sin embargo, la ventaja del tamoxifeno es su uso como antiestrógeno para intervención terapéutica en mujeres con cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos (RE+)⁶. El estudio subsecuente de tamoxifeno y raloxifeno (Study of Tamoxifen and Raloxifen, STAR) mostró que ambos compuestos reducían significativamente el riesgo de cáncer de mama RE+ en un 50% en mujeres con un riesgo alto de desarrollar cáncer de mama. La diferencia notable en el estudio STAR fue de que parece que hay menos casos de cáncer de endometrio en el grupo de mujeres que usaron raloxifeno comparadas con las de tamoxifeno, y que los cánceres con tamoxifeno tuvieron tendencia a ser sarcomas en lugar de adenocarcinomas⁷.

El presente estudio de DeMichele y col. indica que el raloxifeno causa alrededor de 50% menos ocurrencia de adenocarcinoma de endometrio, mientras el tamoxifeno aumentó

ese riesgo por un factor de tres. Estos datos son similares a los hallazgos en el modelo de roedores en los que el raloxifeno tiene una mínima cantidad de actividad RE agonista en el útero de la ooforectomizada, y que este hallazgo es mayor comparado con el bazedoxifeno, otro SERM⁸. El tamoxifeno en humanos tiene una actividad agonista de RE en situaciones relacionadas con bajos niveles de estrógenos endógenos, como durante la menopausia¹. La interacción entre el SERM individual y los RE no solo altera específicamente la configuración de la molécula ligando-receptor, sino que tiene implicaciones significantes en el cambio de activadores y correpresores nucleares⁹. Por lo tanto, nos es inapropiado encontrar que, entre SERMs, uno tiene un resultado clínico diferente que otro en tejidos blanco específico.

El mensaje para llevar a casa para los clínicos es que el raloxifeno tiene menos efectos endometriales (cáncer) que el tamoxifeno y podría ser la terapia preferida para mujeres con riesgo de cáncer de mama y en mujeres posmenopáusicas que requieren un SERM para la preservación del hueso.

David F. Archer, MD
 Director, CONRAD Clinical Research Center
 Eastern Virginia Medical School
 Norfolk, VA
 Credentialed NAMS Menopause Practitioner 5

Referencias

1. McDonnell DP, Chang CY, Norris JD. Capitalizing on the complexities of estrogen receptor pharmacology in the quest for the perfect SERM. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 949: 16-35.
2. Kharode Y, Bodine PV, Miller CP, Lyttle CR, Komm BS. The pairing of a selective estrogen receptor modulator, bazedoxifene, with conjugated estrogens as a new paradigm for the treatment of menopausal symptoms and osteoporosis prevention. *Endocrinology* 2008; 149: 6084-6091.
3. Peano BJ, Crabtree JS, Komm BS, Winneker RC, Harris HA. Effects of various SERMs with or without conjugated estrogens on mouse mammary gland. *Endocrinology* 2008 Nov 20 [Epub ahead of print].
4. Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 852-856.
5. 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. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637-645.
6. Fisher B, Constantino 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.
7. Vogel VG, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727-2741.
8. Komm BS, Kharode YP, Bodine PV, Harris HA, Miller CP, Lyttle CR. Bazedoxifene acetate: a selective estrogen receptor modulator with improved selectivity. *Endocrinology* 2005; 146: 3999-4008.
9. Smith CL, O'Malley BW. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev* 2004; 25: 45-71.

Tabletas vaginales de dosis ultra baja mejoran la atrofia vaginal

Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet. Obstet Gynecol 2008; 112: 1053-1060.

SIMON J, NACHTIGALL L, GUT R, ET AL.

Nivel de evidencia: I

Abstract copyright © 2008 Lippincott Williams & Wilkins. All rights reserved. Used with permission

Objetivo: evaluar la eficacia de tabletas vaginales con dosis ultra bajas de 10 microgramos de 17β estradiol (E2) para el tratamiento de la atrofia vaginal.

Métodos: mujeres posmenopáusicas (n 309) se asignaron randomizadamente a tabletas vaginales de 10 microgramos de E2 y placebo por 52 semanas en un estudio multicéntrico, doble ciego. Objetivos primarios de eficacia incluyeron cambios de la línea de base a la semana 12 de la citología vaginal, el pH vaginal y el puntaje de síntomas urogenitales más molestos.

La clasificación de la salud vaginal fue una medida secundaria de eficacia. Las medidas de seguridad incluyeron biopsia de endometrio y registro de eventos adversos.

Resultados: a la semana 12, los cambios sobre la línea de base de 10 microgramos de E2 comparados con el placebo demostraron una mejoría significativa del índice de maduración vaginal (proporción de células para basales: 37% comparado con 9%; células superficiales 13% comparadas con 4%; células intermedias 24% comparado con 5%; $p < 0.001$), índice de maduración (25 comparado con 6.5, $p < 0.001$), grado de salud vaginal (0; 91 comparado con 0.51, $p < 0.001$) grado de pH vaginal 1.3 comparado con 0.4, $p < 0.001$ y puntaje de síntomas más molestos (1.23 comparado con 0.87, $p = 0.03$). Para cada componente del índice de maduración vaginal, valor de maduración vaginal, grado de salud vaginal, y pH vaginal, el efecto del tratamiento fue estadísticamente diferente del placebo después de dos semanas de tratamiento. Para la mayoría de los síntomas molestos, el efecto del tratamiento se volvió

aparente³ después de cuatro semanas y alcanzó significancia estadística a las ocho semanas de terapia.

Todos los efectos de tratamiento fueron estadísticamente significantes a la semana 52 de tratamiento. No hubo mayores hallazgos de seguridad acerca de medidas físicas, ginecológicas o de laboratorio.

Conclusión: después de 12 semanas de tratamiento, tabletas vaginales de dosis ultra bajas de 10 microgramos de E2, comparadas con placebo, demostraron una mejoría estadísticamente significativa para los objetivos primarios: citología vaginal y pH y la mayoría del puntaje de síntomas urinarios molestos.

Comentario: este estudio bien diseñado, compara 10 ug de tabletas vaginales de estradiol con placebo. Un estudio anterior de ultra bajas dosis de estrógenos vaginal comparó tabletas vaginales de 10 ug y 25 ug de estradiol frente a placebo¹. Juntos, estos dos estudios han evaluado la efectividad de tabletas de 10 ug en más de 200 sujetos. Aunque hay diferencias en cómo la sintomatología vaginal fue medida (puntaje compuesto de síntomas vaginales 1 frente a los síntomas más molestos), ambos encontraron eficacia con la tableta vaginal de 10 ug. Una fortaleza del estudio de Simón y col. es el diseño y tiempo de seguimiento: un total de 52 semanas con eficacia probada. La seguridad no fue un objetivo programado pero se reportaron los eventos adversos. Un sujeto en el grupo de E2 vaginal desarrolló un adenocarcinoma endometrial estado II. Los autores reportaron que no se hizo biopsia basal de endometrio en este sujeto y que era improbable que un adenocarcinoma estado II se hubiera desarrollado en tan poco intervalo de tiempo. Debido al largo tiempo de seguimiento, un reporte más detallado de biopsia endometrial de tamizaje y objetivo final hubiera sido una información valiosa.

La sequedad vaginal es el mayor síntoma de la mujer posmenopáusica con deficiencia estrogénica. La deficiencia estrogénica del tejido vaginal lo hace delgado, pálido y frágil, llevando a incomodidad y disconformidad. Para la mujer sexualmente activa con atrofia vaginal, el coito puede producir dolor y sangrado.

La terapia estrogénica sistémica no es efectiva en el 100% para resolver los síntomas de la atrofia vaginal². Un meta-análisis indicó que la terapia vaginal fue más efectiva que la terapia oral sistémica para los síntomas de atrofia vaginal². En las mujeres posmenopáusicas con síntomas vaginales, molestos, hay un tratamiento efectivo de bajo riesgo con estrógenos locales vaginales.

Tan solo el 25% de las mujeres buscan tratamiento médico para la atrofia vaginal³, y es importante para la práctica clínica preguntar acerca de esos síntomas en cada visita anual y tratarlo correctamente.

Actualmente, la tableta de baja dosis aprobada por la FDA es el Vagifem de 25 ug. Aunque hay una pequeña demora en alcanzar la total eficacia con tabletas de 10 ug comparadas con las prescritas actualmente de 25 ug,² parece que las dosis más bajas de estrógenos vaginales son efectivas y pueden ser una opción de tratamiento en el futuro. Además, esta experiencia clínica –junto con algunos estudios publicados– muestra preferencia de los óvulos vaginales sobre las cremas vaginales³. Basados en estos y otros hallazgos de investigación, la pregunta

puede ser qué tan bajo vamos y cuáles son los beneficios a largo plazo.

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

Referencias

1. Bachmann G, Lobo RA, Gut R, Nachtigall L, Notelovitz M. Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 67-76.
2. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 722-727.
3. 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: 355-369.

Artículos escogidos por el editor de la revista *Menopause* en el periodo enero-febrero

- **Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009; 16: 15-23.**

En un estudio basado en una cohorte poblacional, la ooforectomía bilateral realizada antes de los 45 años de edad se asoció con aumento de la mortalidad cardiovascular, especialmente con mortalidad cardíaca. Sin embargo, el tratamiento con estrógenos reduce el riesgo.
- **Urquhart DM, Bell R, Cicuttini FM, Cui J, Forbes A, Davis SR. Low back pain and disability in communitybased women: prevalence and associated factors. *Menopause* 2009; 16: 24-29.**

Alto índice de masa corporal y la presencia de dolor fueron factores independientemente asociados con dolor de espalda baja e incapacidad. Estos resultados sugieren que estrategias destinadas a reducir efectivamente el dolor y teniendo como blanco aquellos con sobrepeso puede ser importante en reducir la incapacidad a largo plazo del dolor de espalda.
- **Labrie F, Cusan L, Gomez JL, et al. Effect of one-week treatment with vaginal estrogen preparations on serum estrogen levels in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16: 30-36.**

Siguiendo la administración diaria de tabletas intravaginales de 25 Hg estradiol o 1 g (0.625) de estrógenos conjugados por siete días, se midió estradiol sérico por espectrometría de masa por la primera vez en un período de 24 horas. El estradiol se incrementó aproximadamente cinco veces por los preparados de estrógenos vaginales en mujeres posmenopáusicas con atrofia vaginal.
- **Verhoeven MO, Van Der Mooren MJ, Teerlink T, Verheijen RHM, Scheffer PG, Kenemans P. The influence of physiological and surgical menopause on coronary heart disease risk markers. *Menopause* 2009; 16: 37-49.**

El perfil de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria (ECC) fue afectado desfavorablemente por la menopausia quirúrgica y la natural, según investigaciones de tres diferentes estudios. Los cambios en la mayoría de marcadores de riesgo de ECC fueron pequeños, a pesar de los cambios sustanciales en los parámetros hormonales.
- **Hale GE, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause* 2009; 16: 50-59.**

Marcada elevación de E2 en ciclos ovulatorios, episodios ovulatorios fuera de fase y pobre función luteal se encontró en la tercera fase de la transición menopáusica y en la mitad de la transición tardía de los ciclos ovulatorios, causando marcada variabilidad en la longitud de los ciclos.
- **Asbury EA, Kanji N, Ernst E, Barbir M, Collins P. Autogenic training to manage symptomology in women with chest pain and normal coronary arteries. *Menopause* 2009; 16: 60-65.**

Dolor torácico en presencia de arterias coronarias angiográficamente normales y un test de estrés positivo para isquemia miocárdica, el síndrome X cardíaco, es una condición debilitante con pocas opciones de tratamiento. Un entrenamiento autogénico, una terapia de relajación, se ha mostrado que mejoran la sintomatología entre pacientes de la población femenina.

Disminución marcada del riesgo de cáncer de mama después de suspensión de la TEP

Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. N Engl J Med 2009;360:573-587.

CHLEBOWSKI RT, KULLER LH, PRENTICE RL, ET AL, FOR THE WHI INVESTIGATORS.

Nivel de Evidencia I

Antecedentes: después de la liberación del reporte del Women's Health Initiative (WHI) de estrógenos más progestinas, el uso de terapia hormonal posmenopáusica en los EUA disminuyó sustancialmente. Subsecuentemente, la incidencia de cáncer de mama también cayó, sugiriendo una relación causa-efecto entre el tratamiento hormonal y el cáncer de mama. Sin embargo, la causa de la disminución permanece en controversia.

Métodos: analizamos los resultados del estudio clínico randomizado WHI –en el que un grupo recibió 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados, EEC, más 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona, AMP, y diariamente y otro grupo recibió placebo– y examinamos la tendencia temporal en el diagnóstico del cáncer de mama en la cohorte del estudio WHI observacional. Factores de riesgo para cáncer de mama, frecuencia de mamografía e incidencia de tiempo específico para cáncer de mama se estudiaron con relación al uso de la combinación hormonal.

Resultados: en el estudio clínico, hubo menos diagnósticos de cáncer de mama en el grupo que recibía estrógenos más progestinas que en el grupo placebo en los dos años iniciales del estudio, pero el número de diagnósticos aumentó en el curso del periodo de intervención de cinco a seis años; el elevado riesgo disminuyó rápidamente después de que ambos grupos suspendieron la toma de las píldoras, a pesar de una frecuencia similar en las mamografías. En el estudio observacional, la incidencia inicial de cáncer de mama fue cerca de dos veces más alta que en el grupo que estaba recibiendo hormonas menopáusicas como en el grupo placebo, pero la diferencia en incidencia cayó rápidamente en un

periodo de dos años, coincidiendo con las reducciones año por año en el uso de la combinación hormonal. Durante este periodo las diferencias en la frecuencia de mamografías entre los dos grupos no cambiaron.

Conclusiones: el aumento del riesgo de cáncer de mama asociado con el uso de estrógenos más progestina disminuyó marcadamente después de la suspensión de la terapia hormonal combinada y no se relacionó con la frecuencia de las mamografías.

Comentario 1

Este reporte del WHI no es el primero acerca del cambio en la prevalencia del cáncer de mama que ocurrió después de la publicación inicial del WHI en el 2002, pero es de valor porque documenta que el cambio no se atribuyó solamente al uso de mamografía.

Permanecen algunas preguntas: ¿Por qué no se observó un cambio similar en la prevalencia en algunos países que experimentaron la misma disminución en el uso de la TEP después del 2002?, y ¿por qué la disminución de la prevalencia del cáncer de mama actual comenzó antes del 2002? Desde mi punto de vista, la falla de encontrar una disminución en algunas poblaciones es probablemente secundaria a problemas de métodos, y la disminución que comenzó antes del 2002 se correlaciona con una disminución en el uso de mamografía. La disminución después del 2002 ha sido observada en mujeres en quienes el tamizaje de mamografía no se cambió, y hay suficiente número de reportes consistentes que concluyen que la prevalencia de cáncer de mama disminuyó desde el 2002, reflejando principalmente una disminución en los tumores con receptores de estrógenos positivos, y reflejando la disminución de uso de TEP. En la más reciente actualización de los datos del Surveillance Epidemiology and End

Result, una disminución significativa del 3% de tasa de cáncer de mama ocurrió en el periodo del 2001 al 2005¹.

La discusión en este informe del WHI es balanceada y termina con una conclusión razonable. Lo mismo no se puede decir acerca de los artículos que aparecieron en los periódicos de US basados en los comunicados de prensa del WHI que siguieron a la presentación oral de los datos en el Breast Cancer Symposium de diciembre 13 de 2008. Los artículos anunciaron que el uso de hormonas por cinco años doblaba el riesgo de cáncer de mama, y subrayaban los “peligros” de este tratamiento. El autor mayor, Ronald Chlebowski, fue interrogado acerca de si comenzar o no un tratamiento con TEP y dijo: “eso cambia el balance”. No se trata de trasladar los números en casos actuales, el riesgo atribuible, y la implicación fue firme: TEP causa cáncer de mama.

Pero esos datos no prueban la causalidad. No hay nada nuevo en este reporte que pudiera cambiar la práctica clínica. Una interpretación adecuada que conviene al paciente es que la TEP no aumenta o disminuye la incidencia de cáncer de mama; mejor, los rápidos cambios en la incidencia pueden ser debidos a los cambios en la prevalencia del diagnóstico.

La pregunta sin resolver permanece: ¿La TEP causa un aumento en el cáncer de mama o los datos epidemiológicos reflejan un impacto de la TEP en un tumor preexistente? El hecho más notable de esos reportes recientes es el corto periodo latente entre la suspensión de la TEP y la reducción de la prevalencia. Esto es consistente con los hallazgos uniformes en todos los estudios de un aumento del riesgo de cáncer de mama sólo en usuarias actuales, con una rápida disminución después de la suspensión del tratamiento. Estos efectos de la TEP están en consonancia con los múltiples reportes de mejor pronóstico en usuarias de TEP diagnosticadas con cáncer de mama debido a tumores más diferenciados, explicado como un impacto en tumores preexistentes.

La rapidez de los efectos hormonales documentados en los datos epidemiológicos sólo tiene sentido, me parece, por la relación de la

TEP con tumores preexistentes. Si la TEP afecta tumores preexistentes uno podría esperar tumores pequeños e indetectables que dejan de avanzar (al menos temporalmente) cuando la mujer suspende la TEP (y así estar debajo del límite de detección). Si este es el caso, aparece una pregunta importante de gran preocupación: ¿Cuántos de esos tumores preexistentes dejan de crecer? ¿Cuántos de ellos se pueden curar por mecanismos de defensa? ¿Cuántos de ellos pueden emerger más tarde en un estado mayor y un grado de enfermedad con peor pronóstico? Sólo el tiempo lo dirá, pero es posible que la demora en el diagnóstico pueda cambiar a otro posible efecto dañino de la publicidad asociada al WHI.

Leon Speroff, MD

Professor of Obstetrics and Gynecology
Oregon Health & Science University
Portland, OR

Member, NAMS Board of Trustees
Credentialed NAMS Menopause Practitioner

Referencias

1. Surveillance Epidemiology and End Results. Trends in Breast Cancer Rates. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Accessed February 5, 2009.

Comentario 2

El WHI recientemente actualizó los datos de resultados del riesgo del cáncer de mama después de la suspensión del brazo de TEP. Resultados totales fueron publicados después de la fase de intervención en el 2008¹. Con un seguimiento promedio de 2.4 años en esta fase, todavía se veía un aumento no significativo de riesgo de cáncer de mama (RR, 1.27; IC 95%, 0.91-1.78) con posible disminución de la tendencia en el riesgo de cáncer en el seguimiento. En contraste, la mayoría de otros estudios epidemiológicos grandes no han mostrado un aumento del riesgo de cáncer de mama con el uso anterior de terapia hormonal, TH, aunque no todos esos estudios reportaron resultados separados para usuarios anteriores de estrógenos solos y TEP^{2,3}.

Este nuevo reporte es un análisis más detallado del resultado de cáncer de mama y tam-

bién saca datos de la cohorte observacional del WHI. Los RRs para intervalos de seis meses se calcularon para la fase de intervención y de no intervención del estudio clínico. En un análisis de intención de tratar, no hubo diferencias en las curvas de los RR en el tiempo, comparando las fases de intervención y no intervención ($p = 0.28$). Sin embargo, después de ajustar por adherencia contando los no adherentes, hubo una diferencia estadísticamente significativa en las curvas con RR aumentando en el tiempo para mujeres que usan TEP, pero disminuyen después de la suspensión ($p = 0.005$).

Aunque los cánceres de mama parecieron disminuir más en el brazo de intervención comparado con el placebo, las tasas de mamografía fueron similares en ambos brazos. Durante la fase postintervención, tanto las biopsias de mama como las mamografías con anomalías fueron más comunes en el brazo de TEP comparado con placebo. Resultados similares para las tasas de incidencia de cáncer de mama se vieron usando los datos observacionales, aunque las tasas de mamografías fueron mayores entre las mujeres que usaron TH comparadas con las que no la usaron.

Después de que los resultados del WHI fueran liberados en el 2002, hubo una gran disminución del uso de TH en los EUA⁴. Varios investigadores han reportado una disminución de las tasas de cáncer de mama en EUA correlacionado con los reportes de los resultados del estudio clínico WHI⁵. Dada la asociación temporal, se especuló que esta disminución en la incidencia de cáncer de mama puede ser debida a la amplia suspensión de la TH, aunque otros investigadores notaron que hubo concomitantemente una disminución de la utilización de la mamografía, lo cual podría explicar los cambios⁶. Sin embargo, las tasas de mamografías fueron similares en los brazos de intervención del estudio WHI y fueron estables en el tiempo para las mujeres en el estudio observacional, por lo que parece improbable que los solos cambios en la utilización de mamografía puedan explicar la reciente disminución de las tasas de cáncer de mama. Otros también han comentado que la rápida tasa de disminución en las tasas de cáncer de mama con la suspensión no tienen una explicación

biológicamente plausible, debido a que el cáncer de mama normalmente tiene varios años para desarrollarse y el aumento de la incidencia de cáncer de mama sólo se ve en periodos largos de uso. Es posible, sin embargo, que la suspensión de la TEP pueda influir rápidamente en el crecimiento de tumores sensibles a la hormona en la misma manera que el tamoxifen y los inhibidores de aromatasas pueden causar regresión del tumor en mujeres con metástasis de cáncer de mama después de sólo unos pocos meses de tratamiento.

Desde la fase postintervención del brazo del WHI se tienen sólo 2.4 años de seguimiento; los resultados aún son demasiado preliminares para saber la verdad del tiempo del curso para cambios en el riesgo de cáncer de mama. Además, cambios en la tendencia en el tiempo sólo fueron estadísticamente significantes después del ajuste de la adherencia. El ajuste para adherencia no se hace rutinariamente en estudios randomizados, pues esto puede violar el esquema de randomización original y es contrario a la rutina de análisis de intención de tratar. Finalmente, se debería anotar que estos resultados se podrían aplicar sólo a las mujeres que estén tomando TEP. El WHI no vio un aumento del riesgo de cáncer de mama en el brazo de estrógenos solos después de un seguimiento de 6.8 años⁷.

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

Referencias

1. 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.
2. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of

- 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059. [Erratum in: *Lancet* 1997; 350: 1484]
3. Beral V, for the Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the 4 Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
 4. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004; 291: 47-53.
 5. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356: 1670-1674.
 6. Ponti A, Rosso S, Zanetti R, Ricceri F, Tomatis M, Segnan N. Re: Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1817-1818; author reply 1819.
 7. 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.

Prevención del prolapso de órganos pélvicos

Issue 03: 24 feb 2009

Fuente: American Journal of Obstetrics & Gynecology 2009; in press

Un nuevo estudio de los síntomas y el riesgo de prolapso de órganos pélvicos (POP) en una población general blanca han identificado factores de riesgo que proporcionan a las mujeres “información crucial” y la posibilidad de prevenir el POP.

El estudio cruzado se centralizó en mujeres de 45 a 85 años de edad en la pequeña ciudad de Brielle, cerca de Róterdam, en Holanda. Dado que estudios anteriores indicaron que los factores étnicos (genéticos) y de estilo de vida podrían ser importantes en el desarrollo de POP, en este estudio se evitó el sesgo de la selección cultural.

Un cuestionario validado enviado por correo a 2.979 mujeres obtuvo 1.869 respuestas (62.7 por ciento). Se consideró que las mujeres tenían POP sintomático si respondían afirmativamente a la pregunta “¿Ve o siente un bulto vaginal?”. La prevalencia de POP sintomático fue del 11.4 por ciento.

Al informar sus resultados en un trabajo que será publicado en *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, los investigadores (Sliker-ten Hove y cols.) dicen que no hallaron diferencias significativas entre las mujeres sintomáticas y las asintomáticas en términos de paridad, incontinencia urinaria de esfuerzo o incontinencia fecal. Un análisis multivariado reveló que casi la mitad (46 por ciento) de todos los casos de POP puede explicarse a través de los síntomas previos de POP durante el embarazo, un historial materno de POP y el trabajo físico pesado.

El factor de riesgo de predisposición más importante fue el antecedente materno de POP, para el que el coeficiente de probabilidad (OR) multivariado fue 1.67 (intervalo de confianza

del 95% 1.10-2.54). Los síntomas de POP durante el embarazo mostraron por primera vez “incitar” fuertemente el riesgo de POP, con un OR multivariado de 2.06 (intervalo de confianza del 95 por ciento 1.42-3); y en línea con los hallazgos previos, el trabajo físico pesado fue un factor de riesgo “promotor” (OR multivariado 1.48, intervalo de confianza del 95 por ciento 0.98-2.23).

Debido a que en los próximos 30 años se prevé que un número creciente de mujeres buscará atención médica, los investigadores dicen que es importante identificar posibles formas de prevenir el POP. No obstante, estudios previos revelaron que los factores de riesgo más importantes de POP eran la paridad y el envejecimiento, y por ende la prevención del POP pareció imposible.

Uno de los factores de riesgo identificados en este estudio –el trabajo físico pesado– es modificable. “Esta es información crucial”, dicen los investigadores, “especialmente para las mujeres con alto riesgo debido a una madre con POP y síntomas de POP durante la gestación”. Las mujeres deberían saber que levantar bultos pesados podría aumentar el riesgo de POP y adaptar sus actividades diarias en consecuencia.

Los investigadores advierten que se necesitan más estudios para desarrollar estrategias de prevención como la fisioterapia e intervenciones de estilo de vida, pero sugieren que el entrenamiento de los músculos del piso pélvico es una posibilidad. Y concluyen que “en el asesoramiento, los médicos deberían centrarse en informar a las mujeres (embarazadas) los factores de riesgo para que se den cuenta de otras exposiciones para ellas mismas y para sus hijas”.

Ooforectomía y cardiopatía coronaria

Issue 03: 24 feb 2009

Fuente: American Journal of Obstetrics & Gynecology 2009; 200: 140e1-e9.

La evidencia disponible relacionada con el efecto de la ooforectomía bilateral en el subsiguiente riesgo de cardiopatía coronaria (CHD) no es concluyente, de acuerdo con una nueva revisión.

Investigadores de la Universidad de California, San Francisco, EE.UU., realizaron una revisión sistemática de la literatura médica para esclarecer la asociación entre la ooforectomía bilateral y la CHD.

La revisión fue motivada por el hecho de notar que, aunque existe un posible mecanismo por el cual la ooforectomía bilateral podría aumentar el riesgo de CHD (la deficiencia de estrógeno precoz podría acelerar el desarrollo de aterosclerosis), la evidencia epidemiológica ha sido conflictiva. Algunos estudios han informado tasas más altas de eventos coronarios fatales y no fatales entre las mujeres que previamente habían sido sometidas a ooforectomía bilateral, mientras que otros estudios no hallaron dicha asociación.

Para averiguar más, los investigadores revisaron un total de 1.956 citas relevantes y 74 artículos completos. Para ser incluidos en su revisión, los estudios aptos debían tener diseños de cohortes, casos y controles, transversales o de ensayos clínicos con la ooforectomía bilateral como variable de predicción al momento de la histerectomía.

Los estudios aptos también debían tener como mínimo uno de cuatro grupos de comparación definidos: mujeres con histerectomía y conservación de ovarios, mujeres naturalmente menopáusicas, mujeres premenopáusicas, o mujeres sin histerectomía previa ni ooforectomía bilateral cuyo estado menopáusico fuera desconocido o no reportado. El resultado primario debían ser eventos de CHD definidos como infarto de miocardio no fatal o CHD fatal.

Los investigadores identificaron siete estudios que reunían los criterios de inclusión. És-

tos eran cinco estudios de cohorte, un estudio transversal, y un estudio de casos y controles.

En su nuevo trabajo de la revista *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, los investigadores presentan los detalles y hallazgos completos de los siete estudios (y también, a los fines de su integridad, de estudios similares que fueron excluidos principalmente debido a grupos de comparación no aptos).

En general, cuatro de los estudios mostraron un aumento del riesgo de CHD en las mujeres que habían sido sometidas a ooforectomía bilateral, pero solamente en determinados subgrupos (tales como los de mujeres de grupos etarios más jóvenes en comparación con grupos de mayor edad) o en modelos multivariados no completamente ajustados. En los restantes tres estudios no se observó aumento del riesgo de eventos de CHD después de la ooforectomía bilateral, en ninguno de los grupos o subgrupos de estudio.

Los investigadores señalaron que los datos observacionales tenían limitaciones significativas, y que la gran heterogeneidad de los modelos multivariados generada en los estudios “impidió la formulación de una conclusión unificada sobre el riesgo de ooforectomía bilateral”.

Los investigadores concluyen su trabajo diciendo: “El objetivo de esta revisión fue proporcionar datos precisos para una práctica clínica informada para las mujeres que están considerando la opción de una ooforectomía bilateral por elección concomitante con una histerectomía. Desafortunadamente, la actual evidencia sobre la ooforectomía bilateral y la CHD excluye la posibilidad de una recomendación definitiva”. Los investigadores sugieren que se necesitan ensayos aleatorios para brindar una mayor comprensión más definitiva sobre la asociación entre la ooforectomía bilateral y los riesgos de CHD de modo tal de contribuir al asesoramiento de las mujeres.

Aumentos generacionales en cánceres anal, vulvar y vaginal relacionados con HPV

Analizan tendencias temporales y generacionales en la incidencia de cáncer anal y otros cánceres relacionados con el virus de papiloma humano en el sudeste de Inglaterra.

Fuente: *British Journal of Cancer* 2009; 100: 527-531

MedWire News: un estudio del Reino Unido ha descubierto que la incidencia de cáncer anal ha aumentado tanto para los hombres como para las mujeres nacidos desde 1940 en adelante, y se observaron patrones generacionales similares para el cáncer de vulva y de vagina.

“Los patrones generacionales observados en las tasas de las cohortes presentes en este trabajo [...] son compatibles con la hipótesis de que los cambios en las prácticas sexuales son un factor importante de contribución a los aumentos de cánceres anogenitales además del de cuello uterino”, comentan David Robinson (King’s College London, R.U.) y colaboradores.

Los investigadores identificaron pacientes diagnosticados entre 1960 y 2004 con cáncer de ano, vulva, vagina, cuello del útero o de pene del Thames Cancer Registry.

En su investigación hallaron un aumento continuo en las tasas temporales de cáncer anal tanto en hombres como en mujeres, con aumen-

tos de 0.79 a 1.06 cada 100.000 hombres y 0.45 a 1.18 cada 100.000 mujeres de 1960-1964 a 2000-2004, respectivamente.

Las tasas de las cohortes de cáncer vaginal también aumentaron a lo largo de las generaciones recientes, de 0.42 a 0.82 cada 100.000 para las incluidas en las cohortes de 1940 y 1960, respectivamente. El patrón es similar para el cáncer vulvar –con tasas de 1.65 que aumentaron a 2.51 cada 100.000 para las nacidas en la década de 1960.

Robinson y cols. dicen que la drástica caída en las tasas periódicas de cáncer de cuello uterino entre 1985-1990 y 2000-2004 (12.68 a 6.66 cada 100.000) refleja la introducción del programa de detección del National Health Service alrededor de 1988.

“Los programas de vacunación contra el virus de papiloma humano [...] también podrían ayudar a reducir la incidencia de cánceres en estos otros sitios”, dijo Robinson.

La hierba de San Juan mejoraría la calidad de vida perimenopáusica

Fuente: Menopause 2009; Advance online publication

Evalúan el efecto del extracto de hierba de San Juan en los síntomas y la calidad de vida de mujeres perimenopáusicas sintomáticas.

MedWire News: un estudio sugiere que los puntajes de trastornos del sueño y de la escala de Calidad de Vida Específica de la Menopausia (MENQOL) mejoran después del tratamiento con extracto de hierba de San Juan.

Sylvie Dodin (Laval University, Québec, Canadá) y colaboradores designaron al azar a 47 mujeres perimenopáusicas sintomáticas, de 40 a 65 años de edad, que experimentaban tres o más sofocos por día, para que recibieran 900 mg de hierba de San Juan o placebo. Las mujeres llevaron registros diarios por semana para registrar la frecuencia e intensidad de los sofocos.

Los investigadores hallaron que después de 12 semanas de tratamiento, las mujeres que recibieron hierba de San Juan experimentaron reducciones no significativas de 2.3 y 3.8 (desde 6.9 y 11.5 basales) en la frecuencia de los

sofocos diarios y el puntaje de sofocos, respectivamente, en comparación con el placebo (reducciones de 1 y 1.8 desde 7.7 y 14.3 basales, respectivamente).

Además, el 50 por ciento de 22 mujeres en el grupo con hierba de San Juan –aunque sólo el 23 por ciento del grupo con placebo– informaron una mejoría del 30 por ciento en el número de sofocos.

Se observó una reducción clínicamente significativa en los puntajes de trastorno del sueño y de MENQOL a los tres meses en comparación con la base entre las mujeres que recibieron hierba de San Juan, a saber, mejorías vasomotoras, físicas y de aspectos psicosociales.

La hierba de San Juan “podría mejorar la calidad de vida en formas que resultan importantes para las mujeres perimenopáusicas sintomáticas, pero estos resultados deben ser confirmados por un ensayo clínico mayor”, concluye el equipo investigador.

Uso posmenopáusico de multivitaminas no confiere protección contra cánceres comunes, CVD y mortalidad

Examinan las asociaciones entre el uso de multivitaminas y el riesgo de cáncer, enfermedad cardiovascular y mortalidad en mujeres posmenopáusicas.

Fuente: Archives of Internal Medicine 2009; 169: 294-304

MedWire News: un estudio proporciona evidencias convincentes de que no existe asociación general entre el uso de multivitaminas y los cánceres comunes, enfermedad cardiovascular (CVD) y muerte en las mujeres posmenopáusicas.

“Lo que este trabajo muestra es que el uso de multivitaminas no parece hacer tanta diferencia en esta población”, dijo Sylvia Wassertheil-Smoller (Yeshiva University, New York, EE.UU.). “No confiere un beneficio adicional, pero tampoco hace daño”.

El estudio incluyó a 161.808 mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años de edad que tomaron parte en los ensayos clínicos y estudio de observación Women’s Health Study.

Los investigadores hallaron que el 41.5 por ciento de las mujeres usaron multivitaminas, más comúnmente formulaciones que incluían tanto multivitaminas como minerales.

Durante aproximadamente ocho años de seguimiento, se informaron 9.619 casos de cáncer

de mama, colorrectal, endometrial, renal, de vejiga, estómago, pulmón u ovárico, mientras que ocurrieron 8.751 eventos CVD y 9.865 muertes.

No se hallaron asociaciones entre el uso de multivitaminas y cualquiera de estos cánceres, CVD y mortalidad.

Las multivitaminas para el estrés fueron los únicos suplementos para los que se sugirió una asociación cardiovascular protectora (coeficiente de riesgo [HR] = 0.75 de infarto del miocardio). Se observó una reducción similar en el riesgo de cáncer endometrial para el uso de multivitaminas en las mujeres mayores de 70 años (HR = 0.73).

“Sin resultados definitivos de un ensayo aleatorizado y controlado, los suplementos de multivitaminas probablemente no desempeñen un papel importante en los esfuerzos de prevención [de las enfermedades crónicas]”, concluye el equipo investigador.

Revisión de tabaquismo y edad a la menopausia

Issue 01: 27 ene 2009

Fuente: Maturitas 2008; 61: 287-298.

Una importante revisión sistemática –dada a conocer por los autores como “la más abarcadora nunca antes realizada”– ha examinado qué se sabe hoy sobre la relación entre el tabaquismo y la edad a la menopausia natural.

Los investigadores, de centros de Río de Janeiro, Brasil, decidieron revisar las asociaciones entre el hábito de fumar, su duración y su intensidad, con la edad a la menopausia. Después de identificar inicialmente 1.325 artículos relevantes en bases de datos de literatura, finalmente analizaron información de 96 artículos que daban a conocer los resultados de 109 estudios.

Al describir sus hallazgos en un trabajo publicado en la actual edición de la revista *Maturitas*, los investigadores informan que había datos coherentes en términos del efecto del hábito de fumar habitualmente. En 33 de los 34 estudios de grupos y en la totalidad de los 13 estudios prospectivos que presentaban resultados en la forma de media o mediana etaria a la menopausia, la edad era menor al momento de la menopausia entre las fumadoras que entre las no fumadoras. Las fumadoras habituales tenían hasta 5.5 años menos a la menopausia, aunque esta cifra de 5.5 años fue un valor atípico –en la mayoría de los estudios las fumadoras tenían cerca de uno a dos años menos.

Los investigadores hallaron que el hábito de fumar en el pasado también tendió a asociarse con tener menos edad a la menopausia, aunque a un menor extremo que el hábito de fumar habitualmente. Los investigadores sugieren que este resultado “proporciona respaldo para la

hipótesis de que el posible efecto biológico directo de fumar en los folículos ováricos no es irreversible”, un hallazgo que de confirmarse “constituiría más aliento para que las mujeres dejen de fumar”.

En su trabajo señalan que la dimensión total de la muestra involucrada en relación con el hábito de fumar presente y pasado fue 65.252, y que “una estimación sumaria de un meta-análisis sería probable que tuviera significación estadística”.

Contrariamente al hábito de fumar actual y pasado, no hubo evidencia clara de que la duración del hábito ni la cantidad de cigarrillos fumados tuviera una asociación significativa con la edad a la menopausia, según informan los investigadores.

Después de revisar las distintas hipótesis de los efectos biológicos del tabaquismo que podrían dar lugar a una menopausia natural más temprana (incluyendo una concentración máxima demorada o no existente de LH en la mitad del ciclo menstrual, y menor reserva ovárica), los investigadores concluyen que sus hallazgos “permiten arribar a la conclusión de que el hábito de fumar se asocia inversamente con la edad a la menopausia”. Aunque los estudios revisados eran metodológicamente muy diferentes los unos de los otros, hubo una gran uniformidad en sus resultados.

Por el contrario –continúan diciendo– las asociaciones entre la duración y la envergadura del hábito de fumar, y la edad a la menopausia “son menos coherentes y generalmente de menor magnitud”.

Asociación limitada entre ingesta de flavonoides y riesgo de cáncer ovárico

Examinan la asociación entre la ingesta de cinco flavonoides comunes y el riesgo de cáncer ovárico epitelial en un gran estudio poblacional.

Fuente: International Journal of Cancer 2008; Advance online publication

MedWire News: un estudio no ha encontrado evidencia de una asociación entre la ingesta total de flavonoides y el riesgo de cáncer ovárico, en disputa con reportes de asociaciones significativas de estudios recientes.

Margaret Gates (de la Facultad de Medicina de Harvard, Boston, Massachusetts, EE.UU.) y colaboradores explican que “aunque los resultados de los estudios previos sobre la ingesta de flavonoides y el riesgo de cáncer ovárico son alentadores, la mayoría de estos estudios fueron pequeños a moderados en cuanto a su volumen”, lo que instó a los investigadores a examinar esta asociación en un gran estudio poblacional de casos y controles.

Los investigadores calcularon la ingesta de cinco flavonoides dietarios comunes (miricetina, kampfrol, quercetina, luteolina y apigenina) de 1.141 casos de cáncer ovárico epitelial y 1.183 controles coincidentes en la frecuencia utilizando información obtenida de cuestionarios sobre frecuencia alimenticia en dos estudios de cinco años.

Los investigadores no hallaron asociación entre la ingesta total de flavonoides y el riesgo de cáncer ovárico, tal lo mostrado por un riesgo relativo (RR) ajustado por variables múltiples de 1.06 para el quintilo superior versus el quintilo inferior de ingesta total de flavonoides (27.5 vs 6.0 mg/día, respectivamente).

Cuando Gates y cols. analizaron cada flavonoide individual, sólo la ingesta de apigenina se asoció con una disminución significativa dudosa en el riesgo (RR = 0.79) para el quintilo superior frente al inferior [0.70 vs. 0.03 mg/día], y esta asociación fue significativa después de controlar la ingesta de los otros cuatro flavonoides (RR comparable = 0.72).

El equipo concluye que se necesitan más estudios para caracterizar los períodos potencialmente beneficiosos de exposición a los flavonoides, y para determinar qué flavonoides, si acaso alguno, actúan para inhibir la carcinogénesis ovárica.

Vacuna contra HPV no aumenta riesgo de síndrome de Guillain-Barré

Determinan las tasas y características del síndrome de Guillain-Barré después de la vacunación contra el virus de papiloma humano 6/11/16/18 en Estados Unidos.

Fuente: 61st American Academy of Neurology Annual Meeting; Seattle, Washington, USA: 25 April - 2 May 2009

MedWire News: los resultados de un estudio que serán presentados en la 61ª Reunión Anual de la American Academy of Neurology sugieren que la incidencia de síndrome de Guillain-Barré (GBS) después de la vacunación contra el virus de papiloma humano (HPV) es comparable a la incidencia en la población general.

Guillain-Barré es un trastorno que potencialmente constituye una amenaza para la vida y que causa debilidad y cosquilleo muscular que pueden progresar a parálisis, y que ocurre cuando el sistema inmunológico del cuerpo ataca el sistema nervioso periférico.

Nizar Souayah (Universidad de Medicina y Odontología de Nueva Jersey, Newark, EE.UU.) halló 36 casos (media etaria 17 años) de GBS reportados después de la vacunación contra el HPV-6/11/16/18 en EE.UU. durante los años 2006-2008, después de una búsqueda en el Sistema de Reporte de Eventos Adversos de Vacunas.

Los investigadores hallaron que el inicio del GBS ocurrió en el curso de las seis semanas después de la vacunación en el 75 por ciento de las mujeres. En el 60 por ciento de los casos de GBS, la vacuna contra el HPV fue la única administrada para ese momento, mientras que el resto recibió la vacuna junto con otras.

“La incidencia de GBS [posterior a la vacuna contra el HPV-6/11/16/18] es aproximadamente de siete cada millón, mientras que es de entre cuatro y 10 cada millón en la población general”, dicen los investigadores.

“Nuestros resultados muestran que Guillain-Barré no está ocurriendo más a menudo después de la vacunación contra el HPV de lo que sucede en la población general”, dijo Souayah.

No obstante, el investigador advirtió que “el hecho de que la mayoría de los casos ocurriera dentro de las seis semanas de la vacunación amerita un cuidadoso monitoreo para controlar cualquier caso adicional y el análisis continuo”.

DMO no afectada por entrenamiento de resistencia en mujeres premenopáusicas

Examinan el efecto de un entrenamiento de fuerza de nueve meses en la densidad mineral ósea en mujeres premenopáusicas.

Fuente: Joint Bone Spine 2009; Advance online publication

MedWire News: un estudio sugiere que el entrenamiento de fuerza a lo largo de nueve meses no da lugar a cambios significativos en la densidad mineral ósea (DMO) corporal total o regional en las mujeres premenopáusicas.

“Los estudios previos han mostrado efectos inconstantes del entrenamiento de resistencia en la DMO en las mujeres premenopáusicas”, comentan Jasvinder Singh (Minneapolis VA Medical Center, Minnesota, EE.UU.) y colaboradores.

En total, 54 mujeres premenopáusicas de 30 a 50 años de edad fueron designadas al azar para realizar entrenamiento supervisado de fuerza dos veces por semana (50 minutos por sesión) durante 15 semanas seguidas de 24 semanas de entrenamiento sin supervisión o asignadas a un grupo sin intervención (grupo control).

Los investigadores hallaron que en la base, ambos grupos tenían una DMO similar, pero el

grupo con tratamiento tenía menor peso corporal (-7.1 kg), y mayores energía (+259 kJ/día) e ingesta de calcio (+232 mg/día) en la base.

“Nuestros resultados no mostraron un efecto significativo del entrenamiento de fuerza en la DMO total corporal o regional”, dijeron Singh y colaboradores.

A pesar de no haber diferencias significativas entre los grupos, el de intervención sí tuvo un aumento significativo de la DMO de columna con respecto a la base (+2.2 por ciento), mientras que el grupo control no tuvo cambio.

“Si cambios geométricos óseos evaluados con las nuevas tecnologías muestran que estos pequeños y no significativos aumentos de la DMO se traducen en grandes aumentos en la fuerza ósea, el entrenamiento de fuerza podría convertirse en una intervención rentable para aumentar la DMO y prevenir la osteoporosis”, concluye el equipo investigador.

El uso de antidepresivos no altera la densidad mamográfica

Examinan si el uso de antidepresivos se asocia con cambios en la densidad de las mamas en la mamografía en mujeres posmenopáusicas.

Fuente: Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 2009; 18: 676-679

MedWire News: un estudio sugiere que el inicio, continuidad o abandono de los antidepresivos a lo largo de un período de dos años no se asocia con cambios en las categorías de densidad mamaria del Reporte y Sistema de Datos de Imágenes de Mamas (BI-RADS).

“La ausencia de una asociación entre el uso de antidepresivos y la densidad mamaria coincide con los estudios recientes que no sugieren una relación entre el uso de antidepresivos y el riesgo de cáncer de mama”, dicen Jessica Chubak (Group Health Center for Health Studies, Seattle, Washington, EE.UU.) y colaboradores.

Los investigadores estudiaron a 29.284 mujeres a las que se les realizó dos mamogramas de detección de rutina separados a los 9 y 28 meses durante 1996-2006. Las mujeres fueron categorizadas como se detalla a continuación: iniciantes (sin uso de antidepresivos antes del primer mamograma pero con inicio antes del segundo), continuadoras (uso de antidepresivos en todos los puntos), mujeres que abandonaron

(uso de antidepresivos antes del primer mamograma pero sin administración en el curso de los seis meses del segundo) y no usuarias.

Chubak y colaboradores no hallaron diferencias estadísticamente significativas de densidad en cualesquiera de los mamogramas entre todos los grupos, con coeficientes de probabilidad de una asociación entre el inicio de cualquier antidepresivo y el aumento de densidad mamográfica que permanecieron iguales (coeficientes de probabilidad = 1.08, 0.98 y 0.96 de BI-RADS de 1, 2 y 3, respectivamente).

Erin Bowles y Diana Buist (Group Health Center for Health Studies), ambos co-autores del estudio, dijeron a MedWire News que “este estudio no proporciona ninguna implicación clínica sobre el riesgo de cáncer de mama”.

Pero advierten que “es posible que la densidad mamaria clasificada utilizando las categorías BI-RADS no sea lo suficientemente sensible para cambiar [en la densidad mamaria] en asociación con el uso de antidepresivos”.

Menopausia natural y largos períodos de fertilidad asociados con bajo riesgo de enfermedad de Parkinson

Determinan la asociación de factores reproductivos y el uso de terapia hormonal en el desarrollo de parkinsonismo en mujeres posmenopáusicas.

Fuente: 61st American Academy of Neurology Annual Meeting; Seattle, Washington, USA: 25 April - 2 May 2009

MedWire News: los resultados de un estudio que serán presentados en la 61ª Reunión Anual de la American Academy of Neurology sugieren que entre las mujeres con menopausia natural, los períodos de fertilidad superiores a 39 años se asocian con un menor riesgo de enfermedad de Parkinson (PD, su acrónimo inglés).

Investigadores han planteado la hipótesis de una posible influencia hormonal en la PD, dado que es más frecuentemente diagnosticada en las mujeres que en los hombres.

Rachel Saunders (Albert Einstein College of Medicine de Nueva York, EE.UU.) y colaboradores analizaron los registros de 83.482 mujeres que participaron en el Estudio de Observación del “Women’s Health Initiative”.

Los investigadores hallaron que entre las 73.973 mujeres con menopausia natural, las que tuvieron un período de fertilidad superior a

los 39 años, en comparación con una duración menor a 33 años, tenían un riesgo menor de PD (coeficiente de riesgo [HR] = 0.76).

Los resultados del estudio también mostraron que las mujeres que tuvieron cuatro o más embarazos se hallaban en mayor riesgo de PD que las mujeres que tuvieron tres o menos (HR = 1.20).

“Es preciso investigar más para explicar por qué las mujeres con cuatro o más embarazos están en riesgo elevado en comparación con las que tuvieron menos embarazos”, comentó Saunders-Pullman.

Y concluyó: “Estos hallazgos sugieren que un período más largo de exposición a las propias hormonas del cuerpo podría ayudar a proteger las células cerebrales que son afectadas por la enfermedad de Parkinson”.

La menopausia precoz eleva el riesgo de accidente isquémico

Investigan el efecto de la edad a la menopausia natural en el riesgo de ictus isquémico en la cohorte del "Framingham Heart Study".

Fuente: Stroke 2009; Advance online publication

MedWire News: las mujeres que llegan a la menopausia antes de los 42 años de edad están en alto riesgo de sufrir posteriormente ictus, de acuerdo con los hallazgos del Framingham Heart Study.

El Framingham Heart Study incluyó a 1.430 mujeres que no sufrieron ictus hasta la edad de 60 años, que experimentaron menopausia natural y que no usaron estrógeno antes de la menopausia. A lo largo de un promedio de 22 años, 234 de estas mujeres sufrieron un ictus isquémico.

La edad promedio de las mujeres a la menopausia fue de 49 años. Después de controlar los factores de confusión, las 56 mujeres que experimentaron menopausia precoz (antes de los 42 años) tuvieron 2.03 veces más probabi-

lidades de sufrir ictus que las que experimentaron la menopausia más tarde.

Contrariamente, las mujeres que experimentaron la menopausia a los 42-54 años ($n = 1.299$) y a los 55 años o más ($n = 75$) tuvieron reducciones respectivas del 50 y del 69 por ciento en el riesgo de ictus en relación con las mujeres con menopausia precoz.

“Aunque las mujeres con menopausia antes de los 42 años representan un pequeño subgrupo de la población total, los datos de este estudio sugieren que del cuatro al cinco por ciento de los ictus en todas las mujeres pueden atribuirse a este factor de riesgo”, dicen la investigadora principal Lynda Lisabeth (University of Michigan School of Public Health, Ann Arbor, EE.UU.) y colaboradores.

Potente agonista de receptores de melatonina: posible tratamiento para el insomnio menopáusico

Evalúan el efecto de un agonista selectivo de los receptores de melatonina sumamente potente para el tratamiento del insomnio menopáusico.

Fuente: Menopause International 2009; 15: 13-18

MedWire News: los hallazgos de un estudio sugieren que ramelteon, un agonista de los receptores de la melatonina hasta 17 veces más potente que la melatonina, es un enfoque no hormonal efectivo para el tratamiento del insomnio en las mujeres posmenopáusicas.

Además de los estudios que mostraron una mejor calidad de sueño con la melatonina en las mujeres perimenopáusicas, “se ha documentado una profunda caída de la melatonina relacionada con la edad en las mujeres con hasta 15 años posmenopáusicas”, dicen Roseanne Dobkin (Facultad de Medicina UMDNJ–Robert Wood Johnson, Nueva Jersey, EE.UU.) y colaboradores.

Los investigadores reclutaron a dos mujeres perimenopáusicas y a 18 posmenopáusicas con una media etaria de 52 años con insomnio para el ensayo abierto y prospectivo de seis semanas con 8 mg de ramelteon.

El análisis de los diarios de sueño-vigilia reveló que la latencia media hasta el inicio del sueño y el tiempo total de sueño (TTS) fueron significativamente mejores desde los 46 a los 24 min y de los 336 a los 420 min, respectivamente. De modo similar, la eficiencia del sueño y el número de interrupciones del sueño nocturno y

sofocos mostraron mejoría después del tratamiento, pero el tiempo de vigilia después del inicio del sueño (WASO, su acrónimo inglés) permaneció inalterado.

Dobkin y cols. dicen que la reducción de la latencia del sueño y la mejoría del TTS son “comparables a los efectos observados en ensayos de hipnóticos sedantes para el insomnio menopáusico”.

Además, las mediciones referidas por las pacientes revelaron mejorías en la calidad del sueño y el deterioro, el funcionamiento diurno, la calidad de vida y el estado de ánimo.

Ramelteon fue bien tolerado y no se observó evidencia de rebote al suspenderlo. En total, el 40 por ciento de las mujeres informaron efectos secundarios, principalmente cefalea y somnolencia, aunque éstas resolvieron típicamente en dos a cinco días.

Los investigadores dicen que se necesitan estudios más grandes para continuar evaluando la eficacia del ramelteon, y que su efecto no significativo en el WASO podría ser una limitación de su uso en las mujeres menopáusicas cuyo insomnio les hace despertar en la mitad de la noche.

La etnia y la edad predicen la progresión de la incontinencia urinaria severa

Determinan la incidencia, remisión y factores de predicción de cambio en la incontinencia urinaria en una muestra de mujeres étnicamente diversas de 50 años o más.

Fuente: International Urogynecology Journal 2009; Advance online publication

MedWire News: los resultados de un estudio sugieren que la etnia y la edad predicen la progresión de la incontinencia urinaria severa (IUSV) en las mujeres de 50 años o más, mientras que la edad y el índice de masa corporal (IMC) son factores de predicción de mejoría.

Yuko Komesu (University of New Mexico, Albuquerque, EE.UU.) y colaboradores evaluaron a 11.591 mujeres con información de cuatro años de seguimiento de su incontinencia proveniente del estudio "Health and Retirement Study". Los investigadores hallaron un incidencia acumulativa a cuatro años y remisión de cualquier (C)IU del 12,7 al 33,8 por ciento y del 40,2 al 33,3 por ciento, respectivamente, entre las mujeres en la quinta a la novena década de vida.

En total, se incluyeron 11.341 mujeres para análisis de incidencia y remisión de IUSV. Los

resultados siguieron el mismo patrón de edad que con CIU, con una progresión y mejoría a cuatro años correspondientes del 4,4 al 22,8 por ciento y del 56,3 al 16,7 por ciento.

Los factores de predicción de mejoría en la IUSV fueron la edad, con un coeficiente de probabilidad (OR) de la novena frente a la quinta década de 6,06, que disminuyó a 1,21 para la sexta década, y la etnia con OR para las mujeres negras e hispánicas comparadas con las mujeres blancas de 0,57 y 0,67, respectivamente.

"Esto sugiere que la raza podría ejercer un efecto protector contra la progresión de la IUSV", comentan los investigadores.

Además, las mujeres muy obesas con un IMC de 35 kg/m² o más fueron la mitad de propensas a experimentar mejoría de su IUSV en comparación con las mujeres con un IMC normal.

Fluctuación de estradiol y FSH asociada a síntomas depresivos en mujeres posmenopáusicas

Determinan si las concentraciones absolutas o cambiantes de estradiol se asocian con la depresión en las mujeres posmenopáusicas.

Fuente: Menopause 2009; Advance online publication

MedWire News: un estudio muestra que la disminución de las concentraciones de estradiol y el aumento de la FSH durante la menopausia se asocian significativamente con la depresión incidental en las mujeres posmenopáusicas.

El hallazgo de que el riesgo de síntomas depresivos se asocia solamente con los cambios en el estradiol y la FSH, más que con las concentraciones absolutas de estas hormonas, está respaldado por investigaciones anteriores.

“Nuestros resultados sugieren un probable papel del estrógeno en la depresión más adelante y abre la posibilidad de que la modulación de las concentraciones de estradiol pudieran usarse como herramienta terapéutica”, dicen Joanne Ryan (Universidad de Melbourne, Australia) y colaboradores.

Su estudio se basó en un análisis de datos recopilados de 138 mujeres posmenopáusicas evaluadas por síntomas depresivos en el 11° y 13° año del Proyecto de Salud de Melbourne en

la Madurez Femenina –un estudio poblacional de mujeres controladas hasta la transición menopáusica.

Las mujeres con disminución del estradiol sérico total a lo largo del período de dos años tuvieron un aumento de dos veces del riesgo de síntomas depresivos en comparación con las mujeres que no experimentaron cambios. También se asociaron con los síntomas depresivos grandes aumentos de las concentraciones de FSH (= 9 UI/l) que confirieron un aumento de 2,6 veces del riesgo.

“Estas asociaciones fueron independientes de otros factores que se relacionan tanto con la depresión como de las concentraciones hormonales”, dicen los investigadores.

Además, no se encontraron asociaciones significativas entre los síntomas de depresión y las concentraciones absolutas de globulina de unión a hormonas sexuales, testosterona o el índice de andrógenos libres.

Procesos de la memoria atencional afectados en la perimenopausia

Examinan la relación entre trastornos perimenopáusicos de la memoria y el desempeño en pruebas neuropsicológicas objetivas.

Fuente: Menopause 2009; Advance online publication.

MedWire News: los resultados de un estudio sugieren que la pérdida de la memoria subjetiva informada en la perimenopausia podría reflejar una perturbación en el proceso de la memoria atencional en oposición a la verdadera pérdida de memoria retentiva.

En el estudio, 24 mujeres perimenopáusicas de 40 a 57 años completaron cuestionarios que evaluaban el estado de ánimo, la ansiedad, los síntomas menopáusicos, la salud y la función de la memoria subjetiva. Las mujeres también recibieron una batería de pruebas cognitivas que incluían mediciones de la memoria de atención, de trabajo y verbal.

En total, el 79 por ciento de las mujeres informaron cierto grado de pérdida de la memoria, con el 46 por ciento que manifestó que la pérdida era como mínimo de una severidad moderada.

Los investigadores hallaron que los trastornos de la memoria se asociaban con la memoria de codificación y de trabajo así como con síntomas depresivos, síntomas somáticos y trastor-

nos del sueño. No se observó asociación entre los trastornos de la memoria y el rendimiento en las pruebas de memoria retentiva.

Además, la memoria de codificación y de trabajo se asociaron con síntomas depresivos, con las mujeres que tenían trastornos de la memoria significativos que se desempeñaron peor en las pruebas de codificación comparadas con las mujeres que tenían pocos trastornos.

“Los análisis de regresión revelaron que los síntomas depresivos predecían mejor los trastornos de la memoria, mientras que el desempeño en la codificación se predecía por los síntomas depresivos y las concentraciones de estrógeno”, dicen Miriam Weber y Mark Mapstone, ambos del Centro Médico de la Universidad de Rochester en Nueva York, EE.UU.

Los investigadores agregan que “las asociaciones causales [pérdida de la memoria subjetiva, desempeño objetivo, estado de ánimo y hormonas] no fueron establecidas”, e instan a que un estudio longitudinal a gran escala aborde estos factores.

Los Congresos

Cada vez se va haciendo más difícil la financiación de los Congresos de las Sociedades científicas nacionales, pues la fuente principal de los costos que ellos conllevan, es asumida por la industria farmacéutica, y ésta argumenta que la situación para ellos se ha tornado complicada debido a la crisis económica mundial.

Así las cosas, considero que llegó la hora de buscar otras fuentes; de lo contrario, estaríamos, más pronto que tarde, condenados a llevarlos a cabo con muchísimas restricciones como lo es la de privarnos de traer profesionales extranjeros de reconocida trayectoria científica que son quienes están día a día investigando, ayudados por sus estados de origen a través de instituciones o de grandes fundaciones que ponen sus dineros al servicio de la ciencia.

Pero es que ni siquiera se podrá movilizar a los conferencistas nacionales, dados los altos costos del transporte en avión y la estancia de cuatro o cinco días de hotel.

Los médicos cada vez asistirán menos, lo que va en detrimento de ellos en particular y de la comunidad en general que se priva de los conocimientos renovados de aquellos profesionales que le prestan sus servicios científicos.

Si a esta situación no le buscamos remedio oportuno, se nos ahondará más y más el abismo a donde iremos a parar, o sea restricción en el tiempo y lugar de los congresos, los cuales se verían limitados y, desde luego, condenados a convertirse en reuniones de unos pocos profesionales a nivel local.

Hoy, hay muchos médicos de las diferentes especialidades expertos en finanzas ya que han complementado los estudios médicos con el de administradores de hospitales; en nuestra Asociación de seguro hay muchos.

Vamos, pues, a elaborar ideas; no tengamos miedo a lanzarlas; aunque parezcan traídas de los cabellos algunas, otras, percibidas como locas, soñemos tal como lo recomiendan John Grinder y Richard Bandler, par de genios creadores de la Programación Neurolingüística (PNL). Ellos nos dicen que un buen proyecto debe pasar por tres fases a saber: en la primera, actúa el Soñador que expone todas las ideas que deben servir como una visión global del trabajo o proyecto a realizarse. Seguida esta fase por la del Realista, o sea la fase del análisis mediante la cual se plantean todas la ideas de la fase anterior y se descartan del proyecto aquellas que no sirvan a este. Por último entra la fase del crítico que debe evaluar qué le hace falta al proyecto y qué puntos de vista no fueron tenidos en cuenta.

Al respecto se me ocurren dos propuestas. La primera sería crear un fondo con los dineros que se le reparten a los capítulos al final de cada congreso; este dinero no sería tocado en un término de tres a cuatro años y, una vez cumplido este plazo, sólo se retirarían los intereses para fines específicos: en este caso, los congresos. Este es el sistema que usa la Fundación Rotaria para sostener las becas que reparte en todo el mundo.

La segunda propuesta ya sería más elaborada por expertos, a través de un congresista que presente un proyecto consistente en que el Estado, mediante el ministerio de Asistencia Social, asigne partidas para esta clase de eventos que tienen que ver mucho con la salud de la mujer.

Como estas ideas más, deben salir muchas, y alguna habrá de tener sentido para ser considerada por las directivas de la Asociación o por un Comité que ésta tenga a bien crear con el único propósito de analizar y criticar constructivamente todo el material que se le envíe.

Queda abierta la discusión.

Israel Díaz
Ginecólogo - Barranquilla

Doctor
Gustavo Gómez Tabares
Editor Jefe
Revista colombiana de Menopausia
Cali, Colombia

Respetado Dr. Gómez:

Acabo de leer su editorial del ejemplar de enero-marzo 2009 (“La crisis económica mundial da para todo”), y quiero confesarle que no entendí su posición frente a la industria farmacéutica: Por un lado critica duramente a las casas que apoyan la educación médica continua, “consienten a grupitos de médicos” y al “médico vendedor”; pero por otro lado, agradece a las casas farmacéuticas que colaboran con relativa generosidad “consiguiendo unos pesitos” para cosas como la realización del Congreso anual de Menopausia y la misma circulación de la Revista Colombiana de Menopausia.

En un país donde la academia (Universidades, Facultades de Medicina, Sociedades Científicas) no aporta dinero para la educación médica continua de sus asociados y miembros, solo el apoyo de la Industria Farmacéutica hace posible la actualización de los profesionales de la salud, patrocinando eventos, llevando médicos a congresos nacionales e internacionales, pagando el costo de traer conferencistas extranjeros, etc., etc.

Creo que la Sociedad Colombiana de Menopausia y su Editor deberían sentar posiciones menos ambiguas y más claras al respecto, porque sus asociados debemos saber a qué atenernos con respecto a la realización de futuros eventos que podrían verse comprometidos en su financiación por parte de quienes hasta ahora han venido patrocinándolos.

Cordialmente,

Dr. Luis Martin Uribe
Médico Ginecólogo Endocrinólogo
Miembro Sociedad Colombiana de Menopausia.

RESPUESTA

Doctor

Luis Martín Uribe

Ginecólogo endocrinólogo

Miembro Sociedad Colombiana de Menopausia.

Gracias por escribir al editor. Es una muestra de su interés en la revista y en las acciones de la asociación. Las opiniones del editor jefe de la revista no son necesariamente compartidas con la asociación y pueden divergir; sin embargo, hay una comunicación permanente entre las directivas de la asociación y las de la revista. Evidentemente en cada reunión de junta se invita al editor a participar.

Las opiniones acerca de las casas farmacéuticas han sido tocadas por el editor en muchas ocasiones en sus editoriales. Todas relativas a la relación de los médicos con la “industria”.

Son temas que se han ido dando a través de mi relación como líder de opinión, y “negociador” en muchos eventos académicos, en las cuales la posición de la industria ha llegado a términos verdaderamente preocupantes, por decir lo menos. Se han declarado abiertamente que para ellos es mejor “consentir” a unos médicos que apoyar un evento científico que posiblemente no les dé los réditos económicos deseados. Y en verdad lo hacen permanentemente.

Recientemente una casa farmacéutica que no quiso colaborar con el congreso de menopausia de Cali se llevó un grupo grande de médicos para Cuba, sin ninguna disculpa académica, sólo a consentirlos y con mensajes subliminales, como es de esperar, para una inversión como esa. Pero ellos son libres de hacer lo que quieran en mercadeo, y al parecer, con los médicos.

Del congreso de menopausia de Cali, aún no se ha acabado de recoger los, en general pírricos, aportes de la industria. Todavía se debe el pasaje de los conferencistas extranjeros (Leon Speroff y Marco Gambacciani) que ellos compraron. De mi cuenta hice la transferencia a ellos porque me dio pena, después del trabajo que habían hecho para, como lo decía en el editorial que Ud. menciona, hacer el mejor congreso de menopausia a pesar de la crisis. Y es que ya sabíamos que los laboratorios no estaban dispuestos a aportar para un evento científico en el que posiblemente no creían. Los que participaron después del congreso estaban felices por lo bueno del congreso. Pero algunos laboratorios con cinco o seis productos de la especialidad, ofrecían sumas irrisorias en proporción al número de productos que el médico les “vende”, y que aceptamos en aras de hacer educación médica continuada; a otros definitivamente no les aceptamos los “centavos” que ofrecieron para el evento. Hay una lista de laboratorios que la sociedad decidió no hacer pública para no entrar en conflictos molestos y de repercusiones en el futuro.

Y finalmente, mi opinión muy personal es que para el médico que es al final de cuentas el “vendedor” de las casas farmacéuticas, la “obligación” de estas es invertir en la educación médica a toda la comunidad médica y no hacer el favor de invitar a “unos amigos” que nos “prescriben” muy bien (comprobado por las fotocopias tomadas de las fórmulas en las farmacias; el famoso “close up”). La relación industria-médicos no es de favores o consentimientos sino de obligaciones de mantener al médico informado éticamente y obligaciones del médico de no prescribir por los favores que les hagan o los negocios que le ofrezcan, sino por la información ética que se obtenga en los eventos científicos con profesores bien informados y científicamente avalados.

Un abrazo cordial.

Gustavo Gómez Tabares
Editor Jefe

CONGRESOS GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

INTERNATIONAL WORKSHOP ON THE MOLECULAR PHARMACOLOGY
AND THERAPEUTICS OF BONE DISEASE

July 06, 2009 - July 08, 2009

Oxford, England, United Kingdom

ACOG CODING WORKSHOP

July 10, 2009 - July 12, 2009

Baltimore, MD, United States

3RD INTERNATIONAL CONSULTATION ON SEXUAL MEDICINE

July 10, 2009 - July 13, 2009

Paris, France

MODERN ENDOCRINOLOGY: AN UPDATE & REFRESHER FOR THE PRIMARY CARE PHYSICIAN

July 10, 2009 - July 17, 2009

Seattle, WA, United States

INNOVATIONS IN GYNECOLOGY

July 10, 2009

Nashville, TN, United States

GYNECOLOGIC LAPAROSCOPY

July 10, 2009 - July 11, 2009

Vancouver, BC, Canada

22ND ANNUAL IN VITRO FERTILIZATION
AND EMBRYO TRANSFER A COMPREHENSIVE UPDATE - 2009

July 12, 2009 - July 15, 2009

Santa Barbara, CA, United States

RECONSTRUCTIVE VAGINAL SURGERY

July 12, 2009 - July 13, 2009

Vancouver, BC, Canada

TECHNIQUES & APPLICATIONS OF MOLECULAR BIOLOGY

July 13, 2009 - July 16, 2009

Coventry, England, United Kingdom

BASIC OBSTETRIC ULTRASOUND
July 13, 2009
Cambridgeshire, England, United Kingdom

SEMINAR ON LEGAL-MEDICAL ISSUES
July 15, 2009 - July 28, 2009
Harwich, England, United Kingdom

WOMEN'S HEALTH WITH A FOCUS ON PRE- AND POST- REPRODUCTION ISSUES
July 15, 2009 - July 28, 2009
Rotterdam, Netherlands

SOCIETY FOR THE STUDY OF REPRODUCTION: 42ND ANNUAL MEETING
July 18, 2009 - July 22, 2009
Pittsburgh, PA, United States

50TH ANNUAL SHORT COURSE ON MEDICAL AND EXPERIMENTAL MAMMALIAN GENETICS
July 19, 2009 - July 31, 2009
Bar Harbor, ME, United States

SEMINAR ON LEGAL-MEDICAL ISSUES
July 20, 2009 - August 02, 2009
Barcelona, Spain

UROLOGY UPDATE FOR THE NON-UROLOGIST
July 25, 2009 - August 01, 2009
Miami, FL, United States

INTENSE BREAST MRI WITH PET SCREENING AND MAMMOGRAPHY CORRELATION
July 29, 2009
Seattle, WA, United States

COMPREHENSIVE COLPOSCOPY
July 30, 2009 - August 02, 2009
Providence, RI, United States

PSYCHIATRIC MANAGEMENT FROM THE NURSERY TO THE NURSING HOME:
CONTROVERSIES IN CLINICAL CARE
August 01, 2009 - August 05, 2009
Bayonne, NJ, United States

THE SOUTHWEST FERTILITY FORUM 21ST ANNUAL TEXAS ART SOCIETY MEETING
August 01, 2009 - August 02, 2009
Austin, TX, United States

14TH CONGRESS OF INDONESIAN SOCIETY OF OBSTETRICIAN AND GYNECOLOGISTS
August 03, 2009 - August 09, 2009
Surabaya, Indonesia

43RD SINGAPORE-MALAYSIA CONGRESS OF MEDICINE
August 06, 2009 - August 08, 2009
Singapore, Singapore

ACOG CODING WORKSHOP
August 07, 2009 - August 09, 2009
Kansas City, MO, United States

15TH ANNUAL PERSPECTIVES IN BREAST CANCER
August 21, 2009 - August 22, 2009
New York, NY, United States

ADVANCED LIFE SUPPORT IN OBSTETRICS (ALSO)
August 22, 2009
Albuquerque, NM, United States

POSTGRADUATE COURSE DIAGNOSTIC BREAST PATHOLOGY
August 26, 2009 - August 28, 2009
Graz, Austria

CONGRESO INTERNACIONAL DE CONTROVERSIAS EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA
Agosto 27, 2009 - Agosto 28, 2009
Buenos Aires, Argentina

REAWAKENING THE EXCITEMENT OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
August 27, 2009 - August 29, 2009
La Jolla, CA, United States

8TH GERMAN CONGRESS OF ENDOMETRIOSIS
September 16, 2009 - September 19, 2009
Muenster, Germany

CONGRESO COLOMBIANO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA FECOLSOG
MAYO 20, 2010 - MAYO 23, 2010
CALI, COLOMBIA

CONGRESOS DIABETES

INTERNATIONAL WORKSHOP ON THE MOLECULAR PHARMACOLOGY
AND THERAPEUTICS OF BONE DISEASE

July 02, 2009 - July 04, 2009

Oxford, England, United Kingdom

5TH ANNUAL DIABETES CONFERENCE

July 31, 2009 - August 02, 2009

College Station, TX, United States

DIABETES AND THE HEART

August 06, 2009 - August 07, 2009

Cleveland, OH, United States

DIABETES AND ALZHEIMER'S DEMENTIA/COGNITIVE DISORDERS

September 10, 2009

Columbus, OH, United States

CONGRESOS ENDOCRINOLOGÍA

MODERN ENDOCRINOLOGY: AN UPDATE & REFRESHER

FOR THE PRIMARY CARE PHYSICIAN

July 10, 2009 - July 17, 2009

Seattle, WA, United States

CLINICAL ENDOCRINOLOGY FOR PRIMARY CARE PHYSICIANS

August 28, 2009 - August 30, 2009

Monterey, CA, United States

CLINICAL ENDOCRINOLOGY FOR PRIMARY CARE PHYSICIANS

September 11, 2009 - September 13, 2009

CHICAGO, IL, UNITED STATES

8TH GERMAN CONGRESS OF ENDOMETRIOSIS

September 16, 2009 - September 19, 2009

Muenster, Germany

NORTH AMERICAN NEURO-ENDOCRINE TUMOR
SOCIETY ANNUAL CONFERENCE
October 02, 2009 - October 03, 2009
Houston, TX, United States

EMAA2009: 5TH EUROPEAN MASTERS IN AESTHETIC & ANTI-AGING MEDICINE
October 02, 2009 - October 03, 2009
Paris, France

ENDOCRINOLOGY 2009: NEW AND FUTURE THERAPIES FOR OBESITY, DIABETES, AND
CARDIOVASCULAR DISEASE
October 03, 2009 - October 04, 2009
Monterey, CA, United States

2009 CARDIOMETABOLIC HEALTH CONGRESS (CMHC)
October 07, 2009 - October 10, 2009
Boston, MA, United States

THE ESE 6TH POSTGRADUATE COURSE IN CLINICAL ENDOCRINOLOGY
October 08, 2009 - October 10, 2009
Valletta, Malta

4TH ANNUAL FRONTIERS OF CLINICAL INVESTIGATION SYMPOSIUM: METABOLISM 2009
October 08, 2009 - October 10, 2009
La Jolla, CA, United States

8TH INTERNATIONAL CONGRESS ON ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM
October 27, 2009 - October 30, 2009
TEHRAN, IRAN, ISLAMIC REPUBLIC OF

ENDO 2010
June 19, 2010 - June 22, 2010
San Diego, CA, United States

7TH INTERNATIONAL CONGRESS ON NEUROENDOCRINOLOGY
July 10, 2010 - July 15, 2010
Rouen, France

14TH ASIA-OCEANIA CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY
December 02, 2010 - December 05, 2010
Kuala Lumpur, Malaysia