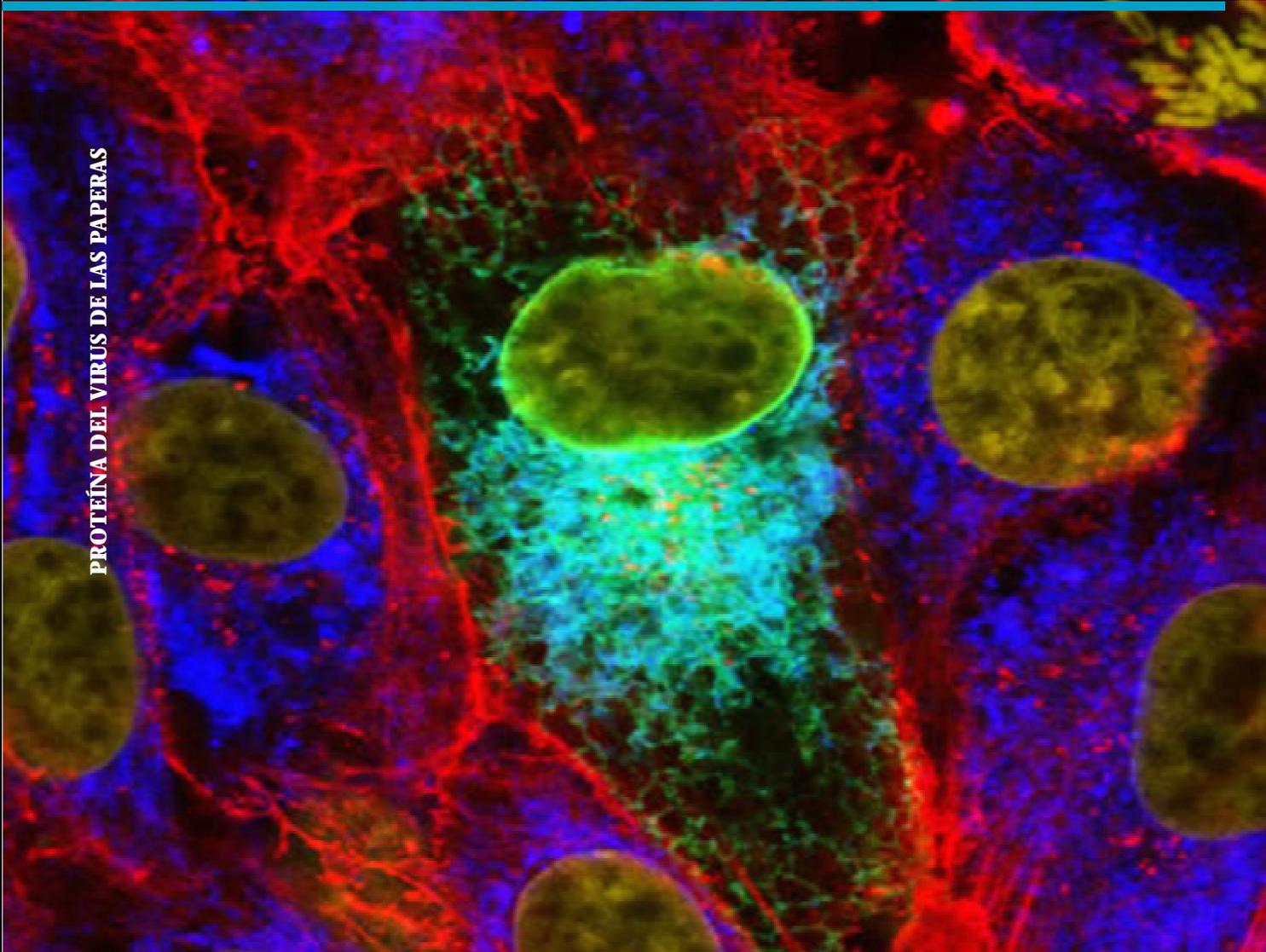




REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

PROTEÍNA DEL VIRUS DE LAS PAPERAS



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

AÑO

2009 **VOLUMEN** Volumen 15 NO. 3

ARCHIVO

Portada

1-Inicio

2-Tabla de contenido

3-Editorial

4-Cancer de mama

5-Enfermedad cardiovascular

6-Dieta rica en grasa

7-Actualidad inmediata

8-Menopausia al día

9-Perlas

TITULO

Portada

Inicio

Tabla de contenido

Editorial - Acerca de la presidencial
gripe AH1N1

Terapia hormonal posmenopáusica y el
riesgo de cáncer de mama: una opinión
diferente

Enfermedad cardiovascular y terapia
hormonal posmenopáusica

Efecto de la dieta rica en grasa (1%)
sobre el perfil lipídico en conejas
ovariectomizadas. I parte

Seguridad y eficacia de tibolona en
pacientes con cáncer de mama con
síntomas vasomotores: un estudio
doble enmascarado, aleatorio, de no
inferioridad

Menopausia al día

Perlas

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

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

Volumen 15 - No. 3 - Año 2009
Decimoquinto número - Tercermilenio

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 Canaval 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

Enrique Herrera Castañeda, M.D. - Presidente
Hoover Canaval Erazo, M.D. - Vicepresidente
Clara H. Torres Contreras, M.D. - Secretaria
Álvaro J. Cuadros Caro, M.D. - Tesorero
Óscar J. Arana Navarra, M.D. - Fiscal
Sandra P. Alfaro Barragán, M.D. - Vocal
Támara S. Cantillo Hernández, M.D. - Vocal

Capítulo de Nariño

Andrés Ricaurte Sossa, M.D. - Presidente
Filipo Vladimir Morán, M.D. - Vicepresidente
José Mancuso, M.D. - Secretario
Óscar Médicis, M.D. - Tesorero
Edgardo Benavides, M.D. - Fiscal
Jorge Ortiz Delgado, M.D. - Vocal

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.: 2 690788 - Fax: (571) 2685308
E-mail: ediguada@yahoo.es - Bogotá, D.C., Colombia

CONTENIDO

EDITORIAL

Acerca de la presidencial gripe AH1N1

Gustavo Gómez Tabares 193

ENDOCRINOLOGÍA

Terapia hormonal posmenopáusica y el riesgo de cáncer de mama: una opinión diferente

Leon Speroff 195

Enfermedad cardiovascular y terapia hormonal posmenopáusica

Leon Speroff 204

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Efecto de la dieta rica en grasa (1%) sobre el perfil lipídico en conejas ovariectomizadas. I parte

Onatra W, Mendoza R, Lenis C, Forero G, Rodríguez A, Peña E, Laverde G, Gallego C, Esquinas PC, Zúñiga M, Ruiz A, Ríos MT. 219

ACTUALIDAD INMEDIATA

Seguridad y eficacia de tibolona en pacientes con cáncer de mama con síntomas vasomotores: un estudio doble enmascarado, aleatorio, de no inferioridad

Peter Kenemans, Nigel J Bundred, Jean-Michel Foidart, Ernst Kubista, Bo von Schoultz, Piero Sismondi, Rena Vassilopoulou-Sellin, Cheng Har Yip, Jan Egberts, Mirjam Mol-Arts, Roel Mulder, Steve van Os, Matthias W Beckmann 236

MENOPAUSIA AL DÍA

¿La terapia hormonal disminuye el riesgo de cáncer de colon?

Johnson JR, Lacey JV JR, Lazovich D, et al. 255

Uso de alendronato a largo plazo y aumento de osteoclastos

Weinstein RS, Roberson PK, Manolagas SC. 256

Tratando la incontinencia urinaria con pérdida de peso

Subak LL, Wing R, West DS, et al. 258

Artículos escogidos por el editor de la revista *Menopause* en el periodo marzo-abril

260

| | |
|---|-----|
| El ejercicio induce calidad de vida (CDV) | 261 |
| Martin Ck, Church TS, Thompson AM, Earnest CP, Blair SN. | |
| ¿Afectan los micronutrientes la pérdida de peso? | 262 |
| Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. | |
| Depresión y enfermedad cardiaca coronaria | 264 |
| Whang W, Kubzansky LD, Kawachi I, et al. | |
| Frecuencia cardiaca en reposo como predictor de eventos coronarios | 265 |
| Hsia J, Larson JC, Ockene JK, et al. | |
| Artículos escogidos por el editor de la revista <i>Menopausia</i> en el periodo mayo-junio | 267 |
| Conservación del ovario vs. ooforectomía en el NHS | 268 |
| Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. | |
| ¿La depresión afecta los síntomas menopáusicos? | 269 |
| Reed SD, Ludman EJ, Newton KM, et al. | |
| Tamizaje para cáncer de ovario: no hay bases para ser optimista | 271 |
| Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, et al. | |
| Niveles de homocisteína asociados a fracturas de cadera | 272 |
| Leboff MS, Narweker R, Lacroix A, et al. | |

PERLAS

| | |
|---|-----|
| Potente agonista de receptores de melatonina: posible tratamiento para el insomnio menopáusico | 274 |
| La etnia y la edad predicen la progresión de la incontinencia urinaria severa | 275 |
| Fluctuación de estradiol y FSH asociada a síntomas depresivos en mujeres posmenopáusicas | 276 |
| Procesos de la memoria atencional afectados en la perimenopausia | 277 |
| ¿Cuándo es apropiada la evaluación ósea? | 278 |
| Consumo de carnes rojas asociado con riesgo elevado de cáncer endometrial | 279 |
| Uso de terapia hormonal posmenopáusicas podría disminuir riesgo de diabetes | 280 |

| | |
|---|-----|
| La acupuntura sería inefectiva para tratar los sofocos menopáusicos | 281 |
| Vibración de cuerpo completo más entrenamiento de resistencia reduce grasa corporal en mujeres posmenopáusicas | 282 |
| Denosumab reduce riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas | 283 |
| Expresión génica podría diferenciar tipos de cáncer ovárico | 284 |
| Peluqueras enfrentan mayor riesgo de falla ovárica precoz | 285 |
| Pacientes con SIDA en riesgo de cánceres asociados con HPV | 286 |
| Preservación ovárica “viable” para algunas pacientes con cáncer endometrial | 287 |
| Disminución de AMH e inhibina B precede a menopausia precoz en diabéticas Tipo 1 | 288 |
| Régimen de TSEC protege el endometrio e impide la pérdida ósea en la menopausia | 289 |
| <hr/> | |
| CONGRESOS | 288 |
| <hr/> | |
| INDICACIÓN A LOS AUTORES | 290 |
| <hr/> | |
| HOJA DE SUSCRIPCIÓN | 291 |
| <hr/> | |

Foto de portada:

Proteína del virus de las paperas

Proteína del virus de las paperas dentro de la célula. El virus (turquesa) está dentro del retículo endoplásmico, una región de procesamiento de proteínas y está relacionada con la efectividad de la infección en la gente.

Viendo como trabajan los virus se pueden hacer más eficaces vacunas.

Las diferentes células son delineadas en rojo, el cual tiñe el esqueleto interno de las células.

Confocal micrograph by Paul Duprex.

Acerca de la presidencial gripe AH1N1

La gripa porcina o H1N1 ha atacado a dos presidentes latinoamericanos, el de Costa Rica Oscar Arias, y a nuestro presidente y reconocido estadista latinoamericano Álvaro Uribe. En este último apareció después de reunirse con sus heterólogos (no homólogos) latinoamericanos. La de Arias también coincidió con las rondas para implementar el tratado de San José en el conflicto de Honduras. Ambos guardaron cama, se dedicaron a gobernar por computador, internet y blackberry, y luego salieron a sus puestos. La pregunta es ¿dónde agarraron ese virus? ¿Es el estrés al que estuvieron sometidos el que les bajó las defensas y el virus se aprovechó? Pensando más maquiavélicamente, ¿fueron infectados a propósito en el medio hostil en que se desenvolvían?

Pero, bueno, ese es un aspecto del tema. El otro aspecto es que desde hace tiempo circulan rumores de que se ha exagerado en el cuento o, peor aun, que hay intereses detrás de él. Qué tal lo que hizo el presidente mejicano, que fue interpretado como una cortina de humo para muchos problemas que ha tenido en los últimos tiempos, incluyendo el tema común con nosotros del narcoterrorismo. Los efectos políticos y económicos fueron enormes. ¡Varios países prohibieron ir a Méjico! ¡Le costó el 1% de baja del PIB del país!

Pero el tema más candente y grave es que, se dice, hay intereses económicos claros y que detrás de esto hay una larga historia de acontecimientos y manipulaciones. Acaba de anunciarse la segunda edición del libro *La mafia médica* (ediciones Vesica Piscis) de la médica canadiense Ghislaine Saint Pierre Lanctôt considerada como una de las grandes personalidades que se atreve a denunciar que el sistema médico vive de la enfermedad, y no de la salud. “Un sistema que está montado como un monumental negocio, pues no olvidemos que la industria farmacéutica es la segunda que más dinero mueve en el planeta.” En una entrevista en internet, plantea, según su punto de vista, cuáles serían las razones para que algunos laboratorios farmacéuticos difundieran y aterrorizaran a la población y los gobiernos, con la complicidad de otros gobiernos, de –primero– la gripe aviar (H5N1) y luego la gripe porcina (H1N1).¹

Un profesor de la universidad (del Valle) hizo circular un video que apareció en You-tube² acerca de la “Operación Pandemia”. Hecho en Argentina por Julián Alterini, en el que se describe una especie de complot para difundir a la opinión pública el tema de la gripe porcina (o H1N1, para de nuevo, por cuestiones económicas, no se estigmatice la carne de cerdo) con una buena dosis de infundir miedo. Lo que relata el video es las coincidencias con relación a estadísticas, sitios, hechos, personajes y empresas que el autor al menos quiere conectar con la difusión, según él exagerada, de la presencia de una enfermedad que puede producir réditos de miles de millones de dólares para personas, gobiernos y empresas en particular.

Hay afirmaciones en el video, de que en 1997 el presidente Bush pronosticó la muerte de dos millones de estadounidenses por el virus AH1N1 y solicitó un presupuesto millonario del cual 1 200 000 000 (20 000 000 de dosis) era para compra de un antiviral (Tamiflu). Méjico, y muchos países, incluyendo Colombia, se “aprovisionaron” de millones de cajas de Tamiflu. Además del presidente y algunos de sus súbditos que la adquirieron (la gripe porcina), ¿cuántos casos han sido

reportados en Colombia? Las estadísticas del Ministerio de Protección Social reportan a agosto de 2009, 507 casos confirmados y 29 muertes.³ ¡En un país de 45 millones de habitantes!

Por coincidencia, el que posteriormente fue el ministro de defensa de Bush (Donald Rumsfeld) era en ese entonces el presidente de la junta directiva del laboratorio que fabrica el producto (GILEAD) y que luego le cedió la marca a otro laboratorio (Roche) con la condición de que recibiera el 10% de las ventas. Al 30 de junio del 2009 había habido 382 muertes de los 2 000 000 pronosticados por Bush, comparadas con 15 090 muertes por otras causas de enfermedades respiratorias comunes. ¿Cuántas de las millones de dosis de Tamiflu se han utilizado? (preguntan los autores).

Además se plantean los efectos colaterales de la droga antiviral; desde convulsiones hasta cuadriplejia han sido reportadas. Uno de los acompañantes del presidente en la gira por el sur y en adquisición de la gripe viral, públicamente dijo no querer tomar Tamiflu y mejor se dedicó a los remedios caseros.

Lo cierto es que en nuestra profesión se mueven intereses económicos muy grandes que influyen a veces en las decisiones médicas que tomamos, ya sea por influencia directa sobre nosotros (lavado de cerebro, gratificaciones, etc.), presión de la comunidad (podría ser el caso de la “operación pandemia”) o “espíritu empresarial” de muchos colegas que ven “donde pone las garzas” desde el punto de vista económico.

Lo bueno de todo esto es que nos hace ser más críticos, más científicos, más pensantes en cuanto estemos enfrentados a cuidar la salud de la comunidad y del paciente en particular y sin ir a caer en paranoia, tratar de no dejarnos manipular ni caer en la trama del dinero bastante y fácil.

Nadie puede negar que la enfermedad existe, pero comparada con enfermedades corrientes que causan morbilidad y mortalidad severas (diarrea, enfermedades respiratorias comunes p. ej.) que no tienen publicidad, esta sobredimensionada y debemos estar alerta, hacer uso de los métodos de prevención y evitar el contagio, pero no debemos seguir el juego de alarmar, crear paranoia y porque no, entrar en el juego que hipotéticamente esta planteado.

Gustavo Gómez Tabares
Editor Jefe

Referencias

1. <http://www.athanor.es/suscripciones/reportajes/Ghislaine-Lanctot-62.pdf>
2. Julian Alterini. http://www.youtube.com/watch_popup?v=gKwk8Kq8QXA
3. <http://www.minproteccionsocial.gov.co/VBeContent/NewsDetail.asp?ID=18898&IDCompany=3>

Terapia hormonal posmenopáusica y el riesgo de cáncer de mama: una opinión diferente

Recibido para publicación julio 9 de 2009. Revisado y aceptado agosto 12 de 2009

LEON SPEROFF*

Objetivos instruccionales

1. Revisar el impacto de los recientes datos del Women's Health Initiative (WHI).
2. Identificar el riesgo de cáncer de mama asociado con tratamiento hormonal exógeno.
3. Explicar por qué la exposición a estrógenos-progestinas puede ser benéfica.

La más importante pregunta sin respuesta es si la terapia hormonal posmenopáusica inicia el crecimiento de nuevos cánceres de mama o si los resultados epidemiológicos reflejan un impacto de tumores preexistente. Observaciones que favorecen un impacto sobre tumores preexistentes incluyen: 1) En los estudios que reportan un aumento del riesgo, la evidencia aparece con relativa rapidez, dentro de unos pocos años; 2) El regreso de los riesgos de peligro en el brazo de estrógenos-progestinas casi a 1 en el año 6, y en los datos observacionales un regreso a la línea de base inmediatamente después de discontinuar la terapia; 3) No hay diferencia en los cánceres invasivos de mama en los brazos de tratamiento y placebo del WHI; y 4) Gran cantidad de literatura documentando bajo grado y estado de la enfermedad en las usuarias de hormonas, resultan en mejores tasas de supervivencia. El WHI está de acuerdo con la evidencia convincente en la literatura de que la terapia hormonal posmenopáusica no aumenta el riesgo de cáncer de mama más allá de los ya asociados con reconocidos factores de riesgo, tales como una historia familiar positiva¹.

El conocimiento convencional

En la década pasada, un gran número de estudios casos-controles y de cohorte indicaban un pequeño aumento del riesgo de cáncer de mama con la terapia hormonal posmenopáusica. En general, la mayoría de estos estudios indicaban un mayor riesgo asociado con estrógenos-progestinas comparados con tratamiento de estrógenos solos. La impresión de que la exposición a estrógenos-progestinas fuera más dañina fue reforzada cuando los clínicos confrontaron con resultados en los dos brazos suspendidos del WHI.

El segundo reporte del WHI sobre cáncer de mama en el brazo de estrógenos progestinas resultó en pequeños cambios de los riesgos relativos publicados en el reporte inicial.² El cáncer de mama invasivo se aumentó: 199 casos en el grupo tratado y 150 en el grupo placebo (RR 1.24 IC 1.01-1.54).² Sin embargo, en la última actualización, después de ajustar para múltiples factores reconocidos de influir en el riesgo de cáncer de mama, el RR fue 1.20, y los índices de confianza incluyen el 1 (0.94-1.53).³ El aumento se concentró en mujeres que usaban hormonas antes de entrar en el estudio. A pesar de lo grande de este estudio y la randomización, hay diferencias en el grupo placebo; una incidencia más baja de cáncer de mama por año en las usuarias previas comparadas con mujeres sin exposición previa, más diferencias en usuarias previas de factores de riesgo asociados con cáncer de mama tales como fumar, uso de alcohol y baja densidad

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

ósea. Sin embargo, la impresión continúa siendo un mayor aumento en cáncer de mama en el brazo de estrógenos-progestinas comparado con el brazo de solo estrógenos.

Los resultados actualizados, en el suspendido brazo de solo estrógenos del WHI, no detectaron un aumento del riesgo de cáncer de mama asociado con la terapia hormonal; indudablemente, el grupo adherente al tratamiento demostró reducción estadísticamente significativa en el cáncer de mama invasivo (RR 0.67; IC 0.47-0.97). Esta notable diferencia entre los dos brazos suspendidos permite a muchos concluir que los resultados indican un efecto adverso de la exposición a progestinas, o más directo, que no hay aumento del riesgo después de cinco años de uso de solo estrógenos en contraste con un aumento del riesgo con estrógenos-progestinas.

No se puede enfatizar muy fuerte, en mi opinión, que no es apropiado comparar los dos brazos cancelados del WHI y concluir que las diferencias reflejan el efecto de la exposición a progestinas. Aún los investigadores del WHI previenen a los clínicos de evitar comparar los dos brazos del estudio porque las participantes en ellos difieren considerablemente.⁵ Con relación a los riesgos de cáncer de mama, las mujeres en el brazo de solo estrógenos tenían una mayor tasa de exposición previa a hormonas y por más largo tiempo de duración de uso. Es posible que más temprano y el mayor uso de terapia hormonal antes de la participación en el estudio identifique aquellos individuos con tumores preexistentes quienes fueron entonces excluidas de participar, resultando en la incidencia más baja de cáncer de mama en el grupo tratado. Los resultados de cáncer de mama en el WHI no nos permiten contestar la importante pregunta si la exposición a estrógenos-progestinas tenía un riesgo mayor de cáncer de mama o si los tumores preexistentes responden diferente a varios regímenes de hormonas, resultando en diferencias en los reportes epidemiológicos.

Una opinión diferente

Estudios recientes apoyan la conclusión de que el riesgo relativo de cáncer de mama es

mayor en usuarias de combinaciones de estrógenos y progestinas. El efecto se circunscribe a tumores RE+/RP+, principalmente cánceres lobulares. ¿Esta conclusión refleja una detección temprana de tumores mejor diferenciados, una consecuencia de una favorable respuesta de tumores preexistentes a la exposición de estrógenos-progestinas?

Casi cada estudio que ha reportado un aumento en el riesgo de cáncer de mama con terapia hormonal posmenopáusica ha encontrado el aumento en pocos años. Recordemos que aunque el tiempo de desarrollo de cáncer de mama es muy variable, en general, un tumor dobla su tamaño cada 100 días. Una célula maligna necesita aproximadamente siete años para ser detectable por mamografía y diez años para crecer hasta que se detecta clínicamente una masa de 1 cm; pero para este tiempo un tumor de 1 cm ya ha progresado a través de duplicarse 30 a 40 veces en tamaño, lo cual se estima estar asociado con enfermedad fatal.⁶ El rápido hallazgo de un aumento de riesgo en pocos años sugiere que los estudios epidemiológicos están detectando tumores preexistentes.

Las estadísticas de cáncer de los EUA han indicado una rápida disminución de la prevalencia inmediatamente después de la publicación alrededor de los reportes del WHI. Los datos nacionales revelan un 7% de disminución de cáncer de mama en el 2003, más grande en mujeres entre 50 y 69 años de edad y la mayoría con tumores RE+. El cáncer de mama disminuyó 10% en el programa Northern en los años 2003 y 2004.⁸ Esto es consistente con los hallazgos uniformes en estudios de cohorte casos controles de un aumento del riesgo de cáncer de mama solo en usuarias actuales, con una rápida reducción después de la suspensión del tratamiento. Los reportes americanos más bien reflejan cánceres existentes justo antes del límite de detección en el 2002 que mostró una disminución o una detención en el crecimiento. Otras explicaciones no deben descartarse, tales como una disminución en la prevalencia de tamizaje mamográfico. Sin embargo, un impacto de tumores existentes es apoyado por el otro lado de la moneda, aparente en estadísticas de cáncer de mama derivadas del área de Ginebra, Suiza. Comenzando en 1997, el pico de incidencia de

cáncer de mama en el área de Ginebra se movió al grupo de mujeres jóvenes (60-64 años), con un aumento que se presentó solo en estado I y II de la enfermedad con tumores con RE+ en usuarias de hormonas.⁹

Estudios viejos sobre el contenido de receptores estrogénicos en cánceres de mama diagnosticados en usuarias de hormonas fueron limitados por el pequeño número de pacientes. Además, estudios recientes examinando el estatus de receptores estrogénicos tienden a ser más exactos en las medidas del estatus del receptor. En el estudio Nurse's Health, el uso de terapia hormonal posmenopáusica se ha asociado con un aumento significativo de los cánceres RE+/RP+, pero no en la enfermedad con estrógenos negativos.¹⁰ Esta relación, mayor en mujeres delgadas, fue más fuerte, observada más pronto con el uso de estrógenos-progestinas, un aumento significativo con cinco o menos años de uso combinado y no aumentó con uso de cinco años o menos de estrógenos solos. En una cohorte de mujeres del área de Lund, Suiza, un aumento del riesgo de cáncer de mama se reportó solo en usuarias de estrógenos-progestina combinados continuos, y este aumento fue observado dentro de los dos años de uso.¹¹ Otros estudios epidemiológicos han reportado similar riesgo mayor en usuarias actuales de estrógenos-progestinas combinados continuos, concentrados en enfermedad con receptores estrogénicos positivos.¹²⁻¹⁶ Indudablemente, el uso de terapia hormonal es el mayor predictor de enfermedad de receptores estrogénicos positivos.¹⁷ En un estudio retrospectivo del programa Northern California Kaiser, se encontró que solo las usuarias actuales de combinación de estrógenos-progestinas aumentó de la diferencia de tumores positivos para receptores de estrógenos.¹⁸

Un estudio de cohorte francés comparó la terapia de estrógenos combinada con progesterona micronizada o progestinas sintéticas.^{19,20} No hubo aumento aparente de riesgo de cáncer de mama con progesterona micronizada pero un riesgo estadísticamente significativo de 1.69 se calculó para progestinas sintéticas. Los autores arguyeron que sus datos indicaban, por lo tanto, que los estrógenos combinados con progesterona eran más seguros. Sin embargo, el riesgo con progestinas

sintéticas fue significativamente mayor no solo con menos de dos años de uso, sino también con un año de exposición. Si la terapia hormonal afecta a tumores preexistentes, es posible que progestinas sintéticas más potentes tengan un beneficio mayor en el impacto dirigido a una detección más temprana en este estudio francés.

Estudios *in vitro* usando análisis por micro ensayos han determinado la red de genes regulados "up" y "down" por estrógenos.²¹ Los genes que son regulados por arriba por estrógenos son regulados por abajo por el tratamiento estrógenos-progestinas.²² Comparando las usuarias con las no usuarias de hormonas, 276 genes fueron activados por la exposición a hormonas (11 de 13 mujeres usaron estrógenos-progestinas,² dos estrógenos solos). Todas las pacientes en este grupo estuvieron libres de recurrencia cinco años después del diagnóstico. En una cohorte de 131 mujeres, aquellas pacientes que mostraban perfil genético asociado a la exposición de estrógenos-progestinas, preferencialmente se beneficiaron con el tratamiento de tamoxifén.²² Este estudio sueco encontró que el uso de estrógenos progestinas alteró el perfil de expresión genética solo en cánceres con receptores de estrógenos positivos. Entre los genes regulados muchos fueron relacionados con DNA reparado o regulación del ciclo celular. Por ejemplo, el gen p63, relacionado en diferenciación tumoral, estaba sobreexpresado en usuarias de estrógenos. Reportes previos han encontrado este gen expresado en tejido normal, expresado parcialmente en hiperplasia ductal y no expresado en cánceres invasivos.²³

El receptor de progesterona es inducido por los estrógenos a nivel transcripcional y disminuido por progestinas a nivel transcripcional y translacional (probablemente a través de fosforilación del receptor).²⁴ El receptor de progesterona (en una forma similar al receptor de estrógenos) tiene dos formas mayores, llamados receptores A y B.²⁵ Las dos formas se expresan en un solo gen, una consecuencia de transcripción de dos promotores diferentes, en un complejo sistema de regulación de transcripción.²⁶

Los agentes progestacionales pueden elegir una variedad de respuestas determinadas por la producción de tejido blanco y la actividad de

dos formas de receptores con dimerización como AA y BB (homodímeros) o AB (heterodímeros). Los RP-A y RP-B se expresan en varias cantidades en líneas celulares de cáncer de mama y cáncer de endometrio. Los estudios indican que los dos receptores pueden regularse independientemente, es decir, los niveles relativos difieren en el endometrio durante el ciclo menstrual.²⁷ La especificidad tisular en el receptor de progesterona está influenciada por cuál receptor y cuál dímero es activo, y además, las actividades transcripcionales de RP-A y RP-B dependen de las diferencias de las células blanco, especialmente en el contexto del promotor. En la mayoría de las células, RP-B es el regulador positivo de los genes de respuesta progesterona, y RP-A inhibe la actividad de RP-B. Así, la regresión de la actividad transcripcional del receptor estrogénico humano (como también la transcripción gluco-corticoide y mineralocorticoide y de andrógenos) es dependiente de la expresión de RP-A.^{28,29} Los receptores de progesterona RP-A y RP-B tienen diferentes funciones moleculares, afectando diferentes genes, y, por lo tanto, la respuesta del tejido blanco a la progesterona va a ser influenciada por la expresión diferencial de cada receptor y la relación de concentración, como también el contexto del tejido blanco de proteínas de adaptación.^{30,31}

Las células mamarias RP-A positivas muestran un crecimiento más agresivo, y las isoformas RP-A son dominantes en ausencia de progesterona. Aun sin sus ligandos, los RP-A pueden ejercer regulación génica en las líneas celulares mamarias de receptores estrogénicas positivos.³² En la ausencia de progesterona los RP-A regulan por arriba los genes conocidos como que están asociados con invasión y pobre pronóstico, incluyendo esos genes que promueven resistencia a la apoptosis. En la presencia de progesterona, el RP-B es un fuerte regulador de la transcripción genética. Las mamas de mujeres normales expresan igual cantidad de RP-A y RP-B.

El exceso de RP-A y el cáncer de mama están relacionados. Los tumores positivos para receptores de estrógenos con una alta tasa de recurrencia son ricos en isoformas de RP-A. Cuando los cánceres de mama son menos dife-

renciados, los tumores metastáticos llegan a ser dominantes con RP-A y RP-B. Los tumores ricos en RP-A con una baja relación RP-A/RP-B son peores y responden menos bien al tamoxifeno.³³ El exceso de RP-A está también presente en tejido mamario de mujeres con mutaciones BRCA.³⁴

Así, los receptores de progesterona no son marcadores pasivos de actividad estrogénica. Los tumores RE+/RP+ son bien diferenciados y tienen mejor pronóstico. De la ausencia de progesterona, los RP-A sin ligandos pueden influir adversamente en la biología celular de los tumores positivos para RE. Las células ricas en RP-A tienen más tendencia a ser invasivos, pobremente diferenciados y agresivos. En macacos, los niveles mamarios de RP-A no cambiaron después de tres años de tratamiento con estrógenos conjugados solos.³⁵ El tratamiento con estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona produjo una disminución de los niveles de RP-A, produciendo 10 veces más cambios benéficos en la relación RP-A y RP-B. Es posible que la exposición de un tumor positivo para RE a tratamiento estrógenos-progestina puede prevenir una no favorable relación RP-A/RP-B, promoviendo la acción benéfica de RP-B. Además, las progestinas pueden activar los receptores androgénicos, un factor que ha sido demostrado que inhibe el crecimiento y causa apoptosis en las células cancerosas mamarias.^{36,37}

Al contrario que en el endometrio, la proliferación celular en la mama normal y en los tumores RE+ alcanza su pico durante la fase lútea progesterona dominante del ciclo menstrual.³⁸⁻⁴¹ Esta observación ha sido la fuerza directora detrás del argumento de que la progesterona (progestinas) es el mayor mitógeno en la mama. Sin embargo, los estudios no apoyan un mayor papel para una influencia progestacional adversa. En modelos animales, los estrógenos son los mayores inductores de proliferación y no la progesterona. Indudablemente la evidencia indica que el aumento de la duración de la exposición, la progesterona puede limitar el crecimiento epitelial mamario como lo hace el epitelio endometrial.⁴²⁻⁴⁴ Estudios in vitro de células epiteliales de tejido mamario normal revelan que las progestinas inhiben la

proliferación.⁴⁵ La historia con especímenes de tejido mamario humano removido después de que los pacientes han sido tratados con estrógenos-progestinas es más confusa, indicando de una parte que las progestinas inhiben en vivo la proliferación inducida por los estrógenos,^{42,44,46} y por otra parte, los marcadores de proliferación epitelial y estromal fueron mayores en mujeres tratadas con estrógenos-progestinas.^{47,48} Sin embargo, las progestinas han demostrado que disminuyen la expresión de una proteína anti-apoptótica,⁴⁹ y la apoptosis en el tejido mamario es mayor en la fase lútea que en la fase folicular.⁵⁰

En el modelo posmenopáusico del macaco, la mayor proliferación celular se observó después de 30 meses de tratamiento con estrógenos-progestinas comparado con estrógenos solos.⁵¹ En este mismo modelo, la administración de progesterona no produjo diferencias en los marcadores de proliferación, pero al agregarle acetato de medroxiprogesterona a los estrógenos aumentó la proliferación mamaria cerca del 50% comparado con el placebo.^{52,53} Sin embargo, en este estudio de dos meses, la administración de progesterona inexplicablemente bajó los niveles sanguíneos de estradiol y estrona en 30 a 50%, en contraste, al no efecto con acetato de medroxiprogesterona. Así, los resultados en el tejido pueden reflejar diferencias de estrógenos, y no diferencias en progestinas. Sin embargo, los experimentos en micos no detectan un efecto benéfico del acetato de medroxiprogesterona: un estudio de dos años reportó más bajos niveles de p53, un gen supresor, y bajos los niveles de caspasa-3, una enzima relacionada con apoptosis.⁵⁴ De manera interesante en este experimento, el tejido estromal demostró un aumento de la actividad de caspasa-3 y actividad apoptótica; tal vez cambios paracrinos en tejidos adyacentes pueden hacer una contribución benéfica al tejido mamario alveolar y ductal.

Aunque esta no es una historia uniforme, es posible que el efecto favorable en el tejido de las progestinas es una mejor diferenciación y detección temprana de tumores preexistentes. Una imprevista cantidad de datos se puede encontrar en dos estudios americanos. Una cohorte retrospectiva en el programa Southern California Kaiser encontró una reducción en la

mortalidad por cáncer de mama que fue significativa solo entre mujeres con cáncer de mama que fueron usuarias de estrógenos-progestinas, pero no de estrógenos solos.⁵⁶ Se encontró un aumento de cánceres receptores estrogénicos positivos de bajo grado, y bajo estadio, solo en usuarias actuales de estrógenos-progestinas en un estudio importante por su tamaño: 374.465 mujeres tamizadas en seis centros de mamografía.⁵⁶ Estos datos son consistentes con un efecto benéfico de tratamiento de estrógenos-progestinas.

Cáncer de mama: conclusión

La pregunta más importante sin respuesta acerca del cáncer de mama es si la terapia hormonal posmenopáusica inicia el crecimiento de nuevos cánceres de mama o si los resultados epidemiológicos reflejan un impacto en tumores preexistentes. Un resumen del amplio rango de evidencia apoya un efecto favorable del tratamiento de estrógenos-progestinas en tumores preexistentes.

Observación que favorece el efecto hormonal en tumores preexistentes:

1. Estudios epidemiológicos encuentran un riesgo aumentado dentro de pocos años de exposición.
2. Los cánceres de mama asociados con la terapia estrógenos-progestinas son positivos para receptores estrogénicos, bajo grado, más bajo estadio de la enfermedad y mejores tasas de supervivencia.
3. Estudios epidemiológicos encuentran un aumento del riesgo solo en usuarias actuales; cinco años después de la suspensión del riesgo regresa a la línea de base.
4. Una reciente disminución rápida en la prevalencia de cáncer de mama coincide con una disminución del uso de terapia estrógenos-progestinas.

Evidencia que apoya el impacto benéfico de la progestina sobre tumores preexistentes:

5. Un aumento de los tumores receptor de estrógenos positivos se ve más pronto con el tratamiento estrógenos-progestinas, y un riesgo mayor es observado con uso continuo de estrógenos progestinas.

6. Los genes regulados por arriba por estrógenos son regulados por abajo por la terapia estrógenos-progestinas.
7. Los genes que son activados por estrógenos-progestinas están involucrados en reparación de DNA y regulación del ciclo celular.
8. Las progestinas disminuyen los niveles de PR-A en tejido mamario, causando un cambio benéfico en la relación PR-A:PR-B que está asociado a mejor diferenciación y pronóstico.
9. Una reducción en casos de mortalidad por cáncer de mama se reportó con el uso de progestinas, y no con el uso de estrógenos solos.

La terapia hormonal posmenopáusica está asociada con un pequeño aumento en el riesgo de cáncer de mama o afecta los tumores preexistentes. Hay evidencia suficiente en la literatura para considerar seriamente un efecto en tumores preexistentes y que, contrario a la creencia prevalente, la exposición a estrógenos-progestinas causa una mayor diferenciación y detección temprana de tumores preexistentes, resultando en un mejor pronóstico. Claro que aun pequeños aumentos en el riesgo de cáncer de mama son miedos para ser contemplados por los pacientes. Es de ayuda recordar que el riesgo de cáncer de pulmón asociado con fumar (es un riesgo relativo de 10-20), una magnitud de riesgo que da perspectiva sobre el posible riesgo asociado con terapia hormonal. Es también importante puntualizar que el riesgo reportado con la terapia hormonal es aun menor que el asociado con reconocidos factores de riesgo como una historia familiar positiva, tener sobrepeso después de la menopausia e ingesta de alcohol. En mi punto de vista, debido a que la literatura es suficientemente fuerte, es apropiado compartir con el paciente una explicación alterna para los reportes epidemiológicos acerca del cáncer de mama y la terapia hormonal posmenopáusica. Ayuda enfatizar la posibilidad de que los estudios reflejen un efecto de la terapia hormonal en tumores preexistentes y que las usuarias de hormonas, quienes desarrollan cáncer de mama, tienen un riesgo reducido de morir por cáncer de mama debido a que sus

tumores son mejor diferenciados, más localizados y más pequeños. Los diferentes resultados reportados por el WHI acerca de las características de los tumores son un rompecabezas y pueden reflejar la edad mayor de las participantes o variación en el diagnóstico y manejo.

Conclusión

Es tiempo de colocar al WHI en su sitio, de acuerdo con 20 años de investigadores buscando el impacto de la terapia hormonal posmenopáusica en la salud:

ECC: posible protección en mujeres posmenopáusicas jóvenes.

ACV: no aumentó en mujeres jóvenes posmenopáusicas.

TROMBOSIS VENOSA: aumentó en el primer año de uso.

CÁNCER: pequeño aumento del riesgo de cáncer de mama o un efecto sobre tumores preexistentes.

OSTEOPOROSIS: reducción de fracturas.

DIABETES: reducción de nueva enfermedad.

Referencias

1. Scheele F, Burger CW, Kenemans P. Postmenopausal hormone replacement in the woman with a reproductive risk factor for breast cancer. *Maturitas* 1999; 33:191-196.
2. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289:3243-3253.
3. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55:103-115.
4. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295:1647-1657.
5. Stefanick ML, Cochrane BB, Hsia J, Barad DH, Liu JH, Johnson SR. The Women's Health

- Initiative postmenopausal hormone trials: overview and baseline characteristics of participants. *Ann Epidemiol* 2003; 13:S78-S86.
6. Wertheimer MD, Costanza ME, Dodson TF, D'Orsi C, Pastides H, Zapka JG. Increasing the effort toward breast cancer detection. *JAMA* 1986; 255:1311-1315.
 7. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *New Engl J Med* 2007; 356:1670-1674.
 8. Clarke CA, Glaser SL, Uratsu CS, Selby JV, Kushi LH, Herrinton LJ. Recent declines in hormone therapy utilization and breast cancer incidence: clinical and population-based evidence. *J Clin Oncol* 2006; 24:e49-e50.
 9. Bouchardy C, Morabia A, Verkooijen HM, Fioretta G, Wespi Y, Schäfer P. Remarkable change in age-specific breast cancer incidence in the Swiss canton of Geneva and its possible relation with the use of hormone replacement therapy. *BMC Cancer* 2006; 6:78-85.
 10. Chen WY, Hankinson SE, Schnitt SJ, Rosner BA, Holmes MD, Colditz GA. Association of hormone replacement therapy to estrogen and progesterone receptor status in invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101:1490-1500.
 11. Jernström H, Bendahl P-O, Lidfeldt J, Nerbrand C, Agardh C-D, Samsioe G. A prospective study of different types of hormone replacement therapy use and the risk of subsequent breast cancer: the women's health in the Lund area (WHILA) study (Sweden). *Cancer Causes Control* 2003; 14:673-680.
 12. Porch JV, Lee IM, Cook NR, Rexrode KM, Buring JE. Estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk: the Women's Health Study (United States). *Cancer Causes and Control* 2002; 13:847-854.
 13. Olsson HL, Ingvar C, Bladstrom A. Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden. *Cancer* 2003; 97:1387-1392.
 14. Tjønneland A, Christensen J, Thomsen BL, et al. Hormone replacement therapy in relation to breast carcinoma incidence rate ratios. A prospective Danish cohort study. *Cancer* 2004; 100:2328-2337.
 15. Stahlberg C, Pedersen AT, Andersen ZJ, et al. Breast cancer with different prognostic characteristics developing in Danish women using hormone replacement therapy. *Br J Cancer* 2004; 91:644-650.
 16. Stahlberg C, Pedersen AT, Lyng E, et al. Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. *Int J Cancer* 2004; 109:721-727.
 17. Hwang ES, Chew T, Shiboski S, Farren G, Benz CC, Wrensch M. Risk factors for estrogen receptor-positive disease. *Arch Surg* 2005; 140:58-62.
 18. Kumar AS, Cureton E, Shim V, et al. Type and duration of exogenous hormone use affects breast cancer histology. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:695-703.
 19. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114:448-454.
 20. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*, 2008; 107:103-111.
 21. Frasor J, Danes JM, Komm B, Chang KC, Lyttle CR, Katzenellenbogen BS. Profiling of estrogen up- and down-regulated gene expression in human breast cancer cells: insights into gene networks and pathways underlying estrogenic control of proliferation and cell phenotype. *Endocrinology* 2003; 144:4562-4574.
 22. Hall P, Ploner A, Bjöhle J, et al. Hormone-replacement therapy influences gene expression profiles and is associated with breast-cancer prognosis: a cohort study. *BMC Medicine* 2006; 4:16-29.
 23. Wang X, Mori I, Tang W, et al. p63 expression in normal, hyperplastic and malignant breast tissues. *Breast Cancer* 2002; 9:216-219.
 24. Horwitz KB, Tung L, Takimoto GS. Novel mechanisms of antiprogestin action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53:9-17.
 25. Read LD, Katzenellenbogen BS. Characterization and regulation of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Cancer Treat Res* 1992; 61:277-299.
 26. Kastner P, Krust A, Turcotte B, et al. Two distinct estrogen-regulated promoters

generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO J* 1990; 9:1603-1614.

27. Feil PD, Clarke CL, Satyaswaroop PG. Progesterin-mediated changes in progesterone receptor forms in the normal human endometrium. *Endocrinology* 1988; 123:2506-2513.
28. McDonnell DP, Goldman ME. RU486 exerts antiestrogenic activities through a novel progesterone receptor A form-mediated mechanism. *J Biol Chem* 1994; 269:11945-11949.
29. McDonnell DP, Shahbaz MM, Vegeto E, O'Malley BW. The human progesterone receptor A-form functions as a transcriptional modulator of mineralocorticoid receptor transcriptional activity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 48:425-432.
30. Richer JK, Jacobsen BM, Manning NG, Abel MG, Wolf DM, Horwitz KB. Differential gene regulation by the two progesterone receptor isoforms in human breast cancer cells. *J Biol Chem* 2002; 277:5209-5218.
31. Giangrande PH, Kimbrel EA, Edwards DP, McDonnell DP. The opposing transcriptional activities of the two isoforms of the human progesterone receptor are due to differential cofactor binding. *Molec Cellular Biol* 2000; 20:3102-3115.
32. Jacobsen BM, Schittone SA, Richer JK, Horwitz KB. Progesterone-independent effects of human progesterone-receptors (PRs) in estrogen receptor-positive breast cancer: PR isoform-specific gene regulation and tumor biology. *Molecular Endocrinology* 2005; 19:574-587.
33. Hopp TA, Weiss HL, Hilsenbeck SG, et al. Breast cancer patients with progesterone receptor rich PR-A-rich tumors have poorer disease-free survival rates. *Clin Cancer Res* 2004; 10:2751-2760.
34. Mote PA, Leary JA, Avery KA, et al. Germ-line mutations in BRCA1 or BRCA2 in the normal breast are associated with altered expression of estrogen-responsive proteins and the predominance of progesterone receptor A. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 39:236-248.
35. Isaksson E, Wang H, Sahlin L, von Schoultz B, Cline JM, von Schoultz E. Effects of long-term HRT and tamoxifen on the expression of progesterone receptors A and B in breast tissue from surgically postmenopausal cynomolgus macaques. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79:233-239.
36. Toth-Fejel S, Cheek J, Calhoun K, Muller P, Pommier RF. Estrogen and androgen receptors as comediators of breast cancer cell proliferation: providing a new therapeutic tool. *Arch Surg* 2004; 139:50-54.
37. Garreau JR, Muller P, Pommier R, Pommier S. Transgenic introduction of androgen receptor into estrogen-receptor-, progesterone-receptor-, and androgen-receptor-negative breast cancer cells renders them responsive to hormonal manipulation. *Am J Surg* 2006; 191:576-580.
38. Key TJA, Pike MC. The role of oestrogens and progestogens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24:29-43.
39. Henderson BE, Ross RK, Judd HL, Krailo MD, Pike MC. Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk? *Cancer* 1985; 56:1206-1208.
40. Anderson TJ, Ferguson DJP, Raab GM. Cell turnover in the "resting" human breast: influence of parity, contraceptive pill, age and laterality. *Br J Cancer* 1982; 46:376-382.
41. Ménard S, Casalini P, Agresti R, Pilotti S, Balsari A. Proliferation of breast carcinoma during menstrual phases. *Lancet* 1998; 352:148-149.
42. Chang K-J, Lee TTY, Linarez-Cruz G, Fournier S, de Lignières B. Influences of percutaneous administration of estradiol and progesterone on human breast epithelial cell cycle in vivo. *Fertil Steril* 1995; 63:785-91.
43. Laidlaw IJ, Clarke RB, Howell A, Owen AW, Potten CS, Anderson E. The proliferation of normal human breast tissue implanted into athymic nude mice is stimulated by estrogen but not progesterone. *Endocrinology* 1996; 136:164-171.
44. Foidart J-M, Colin C, Denoo X, et al. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells. *Fertil Steril* 1998; 69:963-969.
45. Gompel A, Malet C, Spritzer P, Lalardrie J-P, Kuttent F, Mauvais-Jarvis P. Progesterin effect

- on cell proliferation and 17-hydroxysteroid dehydrogenase activity in normal human breast cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:1174-1180.
46. Conner P, Christow A, Kersemaekers W, et al. A comparative study of breast cell proliferation during hormone replacement therapy: effects of tibolone and continuous combined estrogen-progestogen treatment. *Climacteric* 2004; 7:50-58.
 47. Hofseth LJ, Raafat AM, Oscuch JR, Pathak DR, Slomski CA, Haslam SZ. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4559-4565.
 48. Hofling M, Hirschberg AL, Skoog L, Tani E, Hägerström T, von Schoultz B. Testosterone inhibits estrogen/progestogen-induced breast cell proliferation in postmenopausal women. *Menopause* 2007; 14:183-162.
 49. Gompel A, Somai S, Chaouat M, et al. Hormonal regulation of apoptosis in breast cells and tissues. *Steroids* 2000; 65:593-598.
 50. Stute P, Wood CE, Kaplan JR, Cline JM. Cyclic changes in the mammary gland of cynomolgus macaques. *Fertil Steril* 2004; 82(Suppl 3):1160-1170.
 51. Cline JM, Soderqvist G, von Schoultz E, Skoog L, von Schoultz B. Effects of hormone replacement therapy on the mammary gland of surgically postmenopausal cynomolgus macaques. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:93-100.
 52. Wood CE, Sitruk-Ware RL, Tsong Y-Y, Register TC, Lees CJ, Cline JM. Effects of estradiol with oral or intravaginal progesterone on risk markers for breast cancer in a postmenopausal monkey model. *Menopause* 2007; 14:1-9.
 53. Wood CE, Sitruk-Ware RL, Tsong Y-Y, Register TC, Lees CJ, Cline JM. Effects of estradiol with micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on risk markers for breast cancer in postmenopausal monkeys. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101:125-134.
 54. Conner P, Register TC, Skoog L, Tani E, von Schoultz B, Cline JM. Expression of p53 and markers for apoptosis in breast tissue during long-term hormone therapy in cynomolgus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:58-63.
 55. Chen W, Petitti DB, Geiger AM. Mortality following development of breast cancer while using oestrogen or oestrogen plus progestin: a computer record-linkage study. *Br J Cancer* 2005; 93:392-398.
 56. Kerlikowske K, Miglioretti DL, Ballard-Barbash R, et al. Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. *J Clin Oncol* 2003; 21:4314-4321.

Enfermedad cardiovascular y terapia hormonal posmenopáusica

Recibido para publicación julio 9 de 2009. Revisado y aceptado agosto 12 de 2009

LEON SPEROFF*

Objetivos instruccionales

1. Revisar el impacto clínico de los ensayos clínicos randomizados recientes.
2. Entender las limitaciones de los resultados de los ensayos clínicos.

El Women's Health Initiative (WHI) fue organizado por el National Institute of Health (NIH) en 1992 para estudiar la salud de la mujer posmenopáusica y se programó para completarse en el 2007.¹ De 1993 a 1998, el WHI reclutó 161.809 mujeres entre 50 y 79 años con 40 centros clínicos. Los mayores componentes del WHI son: 1) Dos estudios randomizados de terapia hormonal posmenopáusica programados para concluir en el 2005. 2) Un estudio de modificación dietaria que randomiza 48.000 mujeres a una dieta sostenida baja en grasa y una dieta autodeterminada. 3) Un estudio de suplementación de calcio más vitamina D y 4) Un estudio observacional. Uno de los estudios randomizados de terapia posmenopáusica, el brazo combinado de estrógenos-progestinas (diariamente 0.625 mg de EEC y 2.5 mg de > AMP), randomizó 16.608 mujeres a terapia o placebo. El otro estudio hormonal, el brazo de estrógenos solos (diariamente 0.625 mg de EEC), randomizó 10.739 mujeres histerectomizadas a tratamiento o placebo.

En mayo 31 del 2002, el Comité de Datos y Monitoría de Seguridad (DMSB, en inglés)¹ suspende el brazo de estrógenos-progestinas;² continúa el brazo de estrógenos solos en mujeres histerectomizadas. El brazo de estrógenos-progestinas fue suspendido después de cinco años de seguimiento por un aumento estadísti-

camente significativo de cáncer invasivo de mama y un aumento de eventos cardiovasculares.² Los parámetros estadísticos para beneficio o daño se establecieron en 1997 al principio del estudio. Cuando el aumento en el cáncer de mama excedió los límites preestablecidos, la DBSM se obligó a recomendar la suspensión de este brazo del estudio.

En marzo 2 del 2004, el instituto de Herat, Lung y Blood del INH de EUA canceló el brazo de estrógenos solos (0.625 mg de EEC) del Women's Health Initiative, WHI. Este brazo del WHI incluyó 10.739 mujeres posmenopáusicas histerectomizadas quienes habían completado 6.8 años de seguimiento. El DSMB del WHI hizo su última revisión periódica del estudio en diciembre del 2003. La DSMB no fue unánime en su decisión; algunos querían que se suspendiera el estudio y otros querían que el estudio continuara después de mandar una carta a los participantes, describiéndoles los hallazgos. Aunque ninguno de los hallazgos había cruzado los parámetros predeterminados, la NIH tomó la decisión de suspender el estudio en febrero de 2004. La decisión se basó en los siguientes resultados:³

- Un aumento del riesgo de ACV similar al reportado en el cancelado estudio de estrógenos-progestinas del WHI.
- Ni aumento ni disminución de la enfermedad cardíaca coronaria.
- Una tendencia hacia el aumento de riesgo de probable demencia y/o leve trastorno cognitivo.
- Una reducción en las fracturas de cadera.
- No aumento del cáncer de mama.

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

Con la excepción del cáncer de mama, los resultados en el brazo de estrógenos fueron esencialmente idénticos al brazo de estrógenos-progestinas del estudio. Indudablemente, los resultados con cáncer de mama en el brazo de estrógenos solos actualmente indicaron una disminución del riesgo que fue escasamente no significativo estadísticamente. Pero hay que tener en cuenta, que el aumento del cáncer de mama en el brazo de estrógenos-progestinas fue también pequeño, que el poder estadístico del brazo de estrógenos solos no es grande (5.869 participantes menos), y la población de los dos brazos no es comparable. Indudablemente, las poblaciones de los dos brazos clínicos randomizados del WHI no son idénticas.⁴ Considerando los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, las mujeres en el brazo de estrógenos solos fueron más obesas, menos activas, y con mayor preexistencia de enfermedad cardiovascular. El brazo de estrógenos solos también difirió con relación a los factores de riesgo para cáncer de mama: más embarazos tempranos y ooforectomía bilateral y más duración de terapia hormonal previa. Por lo tanto, fueron dos estudios diferentes con dos pobla-

ciones y tratamientos diferentes, haciendo comparaciones directas inapropiadas.

Los resultados publicados del WHI están de acuerdo con los datos de cohorte y casos controles de más de 20 años, con excepción de los resultados cardiovasculares. La pregunta clínica crítica es la siguiente: es real el pequeño aumento de los eventos cardiovasculares reportados en el WHI o ¿hay otras explicaciones para los resultados reportados? Esta es una pregunta muy importante porque el aumento reportado no fue muy grande, y un pequeño cambio en el número de casos puede cambiar las conclusiones.

Los resultados actualizados en el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) en el suspendido brazo de estrógenos-progestinas del WHI reflejaron la adjudicación central del diagnóstico cardíaco en contraste con el reporte inicial que descansa en el diagnóstico local.⁵ El reporte final cubrió un promedio de 5.6 años de seguimiento, comparado con 5.2 años en el reporte inicial. Basados en estos datos, podría haber un aumento de seis casos de ECC por 10.000 mujeres por año en el grupo de tratamiento.

WHI- Resultados generales de enfermedad cardíaca coronaria

| | Estrógenos progestinas (8.506) Casos | Placebo (8.102) Casos | RR | IC |
|-------------|---|--------------------------------------|-----------|-------------|
| ECC | 188 | 147 | 1.24 | (1-1.54) |
| IM no fatal | 151 | 114 | 1.28 | (1-1.63) |
| Muertes ECC | 39 | 34 | 1.10 | (0.70-1.75) |

WHI- Resultado de acuerdo a los años de seguimiento

| Año | Estrógenos-progestinas | Placebo | RR | (IC) |
|------------|-------------------------------|----------------|-----------|-------------|
| 1 | 42 | 23 | 1.81 | (1.09-3.01) |
| 2 | 38 | 28 | 1.34 | (0.82-2.18) |
| 3 | 19 | 15 | 1.27 | (0.64-2.50) |
| 4 | 32 | 25 | 1.25 | (0.74-1.12) |
| 5 | 29 | 19 | 1.45 | (0.81-2.59) |
| 6 o más | 28 | 37 | 0.70 | (0.42-1.14) |

La adjudicación central está en desacuerdo con el 10% del diagnóstico de infarto del miocardio y 3% de muertes debidas a ECC. Este pequeño grado de desacuerdo cambió la fortaleza de las conclusiones, comparando con el reporte inicial² con el reporte actualizado. Indudablemente, los resultados generales por definición no alcanzaron significancia estadística en el reporte de seguimiento, y solo los resultados del primer año fueron estadísticamente significantes en el análisis de años por año, una conclusión basada en una diferencia de solo 19 casos. En todos los reportes del WHI, el análisis de intento de tratar se ajustó a múltiples resultados, el ajuste de Bonferroni.

Todos los resultados ajustados no fueron estadísticamente significantes. Es difícil entender el significado clínico de esta manipulación, pero lo que más se cree es que esto indica una conclusión matemática levemente más baja que la presentada en los datos no ajustados. Esto,

claro está, podría debilitar el poder de los resultados reportados.

Hay que considerar también la posibilidad de sesgos de diagnóstico. 40.5% del grupo de estrógenos-progestinas en el WHI (cerca de 5.000 de los 8.500 en el grupo tratado), en contraste con 6.8% en el grupo placebo, fueron no ciegos por sangrado vaginal. ¿Qué impactó a los clínicos en el manejo y diagnóstico final cuando dijo que el paciente que con el estudio WHI experimentó un sangrado vaginal? Este problema afecta los datos no solo con relación a la enfermedad cardiovascular sino también para cáncer de mama. El no ciego no fue un problema en el brazo de estrógenos solos del WHI y no se reportó un aumento de la ECC. ¿Sería porque no hubo sesgos de diagnóstico en el brazo de estrógenos solos?

Las características de las participantes se conocen ahora muy bien:

| | Brazo de estrógenos-progestinas | Brazo de estrógenos solos |
|---|--|----------------------------------|
| Promedio de edad | 63.3 años | 63.6 años |
| Tasa de abandono | 42% | 53.8% |
| Tasa de Ingreso (comienzan uso de hormonas) | 6.2% | 5.7% |

1. Las mujeres en el brazo de estrógenos-progestinas fueron en promedio 14 años posmenopáusicas, y parece que esta característica estuvo presente en el brazo de solo estrógenos porque la dispersión de edad fue similar.³ Las mujeres con síntomas menopáusicos significantes fueron excluidas del estudio para evitar una excesiva tasa de abandono en el grupo placebo. Las mujeres que habían estado en terapia hormonal (cerca de 25% de las participantes en el brazo de estrógenos-progestinas y 35% en el brazo de solo estrógenos) y luego fueron a un período de “lavado” de tres meses y experimentaron síntomas menopáusicos fueron animadas a que no participaran (cerca del 12.5% de las participantes en el grupo de estrógenos-progestinas reportaron síntomas

vasomotores al entrar, pero un tanto tenían que ser asignadas al grupo placebo, sus síntomas parece que no tenían un mayor efecto). Esta exclusión significa que solamente una pequeño número de mujeres en el WHI estaban cerca de su edad de menopausia (cerca del 16.5% de las participantes en el brazo estrógenos-progestinas fueron de menos de cinco años de menopausia). Por ejemplo, hubo solo un total de 574 mujeres quienes estaban en la edad de 50 a 54 años en el grupo de estrógenos-progestinas.⁶

En el tiempo de los estudios, las participantes descontinúan su medicación a una tasa consistentemente creciente, de tal manera que al término cerca de la mitad no eran adherentes al tratamiento. Los investigadores del WHI argu-

yen que la alta tasa de abandono podría llevar a una sobrestimación de los efectos adversos; sin embargo, esto no podría ser el caso si la duración más prolongada del tratamiento ejerce un efecto benéfico. Por ejemplo, un estudio caso control en UK reencontró una reducción significativa en el riesgo de infarto del miocardio solo con el uso de terapia hormonal por más de 5 años.⁷ Indudablemente, una tendencia por una emergente protección contra la enfermedad cardíaca coronaria se observó en ambos brazos del WHI con un aumento de la duración del tratamiento. Análisis de submuestras en el WHI revelaron que el grupo tratado tenía una reducción mayor en el colesterol total, el LDL-C, glucosa y niveles de insulina y un mayor aumento del HDL-C y triglicéridos. En un intento de ligar esos hallazgos con el test de tendencia reveló una favorable disminución del

riesgo relativo en el tiempo, el cual fue estadísticamente significativo. Sin embargo, este análisis fue alterado por la disminución de número en el tiempo, y la conclusión no fue tan fuerte.

Análisis de subgrupos en el brazo de estrógenos-progestinas (características demográficas y clínicas, marcadores inflamatorios y de coagulación, perfil lipídico) usaron un estudio nicho caso-control con 205 casos de infarto del miocardio y muerte cardíaca y 513 controles. No se encontraron patrones que distingan la diferencia entre los grupos tratados y placebo, excepto las mujeres con niveles elevados de LDL-C que tenían un mayor riesgo de eventos coronarios con el tratamiento (el test de interacción fue significativo, el actual riesgo de peligro no alcanzó significancia estadística).

WHI-ECC Resultados en subgrupos selectos en el brazo de estrógenos-progestinas

| Edad | Estrógenos-progestinas Casos | Placebo Casos | RR | IC |
|---------------------------------|---------------------------------|------------------|------|-----------|
| 50-59 | 37 | 27 | 1.27 | 0.75-2.20 |
| 60-69 | 75 | 68 | 1.05 | 0.70-1.80 |
| 70-79 | 76 | 52 | 1.44 | 0.90-2.00 |
| Años de menopausia | | | | |
| <10 | 31 | 34 | 0.89 | 0.50-1.50 |
| 10-19 | 63 | 51 | 1.22 | 0.80-1.80 |
| 20+ | 74 | 44 | 1.71 | 1.20-2.50 |
| Fogajes (en menores de 60 años) | | | | |
| Sí | 17 | 17 | 0.95 | 0.50-1.80 |
| No | 15 | 9 | 1.98 | 0.90-4.30 |

En el análisis de subgrupos, solamente las mujeres que tuvieron 20 años o más de menopausia tenían aumento estadísticamente significativo de riesgo de ECC (1.71; IC 1.20-2.50). Excluyendo este grupo del resto de las participantes, la ECC ahora se ve como en una prevalencia idéntica

comparando los grupos de tratamiento y placebo. No es apropiado concluir, basados en el WHI, que la terapia hormonal aumenta el riesgo de eventos coronarios en todas las mujeres menopáusicas; esta conclusión puede ser solamente aplicada a un grupo específico de mujeres

mayores. Indudablemente, los datos del brazo de solo estrógenos sugirieron que las mujeres más jóvenes experimentaban un riesgo reducido de de ECC con el tratamiento de estrógenos.³

El WHI concluyó que la terapia hormonal no “es una intervención primaria viable”, basando esta conclusión en los resultados globales del WHI, incluyendo la ECC, ACV, trombosis venosa y cáncer de mama. Sin embargo, el WHI no estudió una población de mujeres posmenopáusicas jóvenes en orden de establecer que la terapia hormonal no ejerce un efecto preventivo primario en el riesgo de ECC. Esto no es para decir que en el caso de prevención primaria de ECC por la terapia hormonal no merece controversia. Sin embargo, al mismo tiempo, el tema no está definido, y tal vez nunca habrá un estudio grande de una población adecuada.

Permanece aun una consideración importante. El tratamiento con estatinas (y tal vez tratamiento con aspirina) baja el riesgo de ECC y disminuye la progresión de arteriosclerosis. La inducción de estabilización de la placa ateromatosa por las estatinas se alcanza relativamente rápido, dentro de tres meses.⁸ Y la terapia estrogénica, se ha documentado, no tiene efecto en la arteriosclerosis cuando el estudio de los sujetos han sido tratados con estatina.^{9,10} El estudio HERS (ver después) analizó el uso de estatinas y descubrió que el nuevo uso de estatinas era mayor en el grupo placebo.¹¹ No hubo ni un aumento ni disminución de eventos coronarios después del ajuste para nuevo uso de estatinas, indicando que el resultado general nulo con la terapia hormonaza no fue debido al nuevo uso de estatinas. Sin embargo, el uso de estatina atenuó el aumento de eventos asociados con el uso de terapia hormonal en el primer año y es posible que la pequeña diferencia reportada en el WHI (solo 19 casos de diferencia entre las usuarias de estrógenos-progestinas y el grupo placebo en el primer del WHI) refleja el uso de estatinas en el brazo placebo. Un análisis del uso de estatina en el WHI puede ser un problema porque en ambos el estudio HERS y el WHI, el uso de estatinas no fue randomizado, y no hubo estandarización de la droga estatina y la dosis. El estudio apro-

piado requeriría randomización y estandarización del tratamiento. El tratamiento con estatina reduce el riesgo de eventos coronarios en aproximadamente 30% (mayor en individuos de alto riesgo) en hombres y mujeres, ejerciendo una prevención primaria y secundaria.^{12,13} El aumento del uso de estatinas, especialmente en mujeres mayores que no son usuarias de hormonas, hace difícil tener un verdadero grupo placebo en estudios de enfermedad cardíaca coronaria.

¿Podrá comenzar la terapia hormonal en o cerca de la menopausia, y mantenida por una relativa y larga duración, proveer protección contra la enfermedad arterial coronaria (prevención primaria)?

El diseño del brazo suspendido del WHI no permite contestar esa pregunta. Como se vio previamente, las mujeres con síntomas menopáusicos significativos fueron excluidas del estudio para evitar una excesiva tasa de abandonos en el grupo placebo. El WHI trata este problema puntualizando que los radios de eventos cardiovasculares en los grupos tratados y placebo fueran los mismos cuando se estudian por décadas de edad, 50, 60 y 70. Sin embargo, esto no fue un análisis crítico. Hasta que los resultados sean analizados de acuerdo a los años de menopausia, los resultados parecen estar limitados a muy pequeños números de mujeres en sus años iniciales de menopausia. Además, la alta tasa de abandono en estos ensayos clínicos hereda el poder estadístico para la medición año por año del tratamiento con nuevas estatinas o aspirina.

Hay un pequeño estudio de prevención primaria de 199 mujeres posmenopáusicas sanas randomizadas a 1 mg de estradiol o placebo, y seguida por dos años midiendo por ultrasonido los cambios en el grosor de intima media de la arteria carótida.⁹ Las mujeres recibiendo estradiol tenían una pequeña disminución en el grosor de la intima media en contraste con un marcado aumento en el grupo placebo. Interesante, en esas participantes tomando medicación antilípídica, no hubo diferencia comparando el grupo tratamiento con placebo (ambos grupos tenían una pequeña disminución en el grosor), que las drogas antilípídicas y el tratamiento

con estrógenos tenían efectos benéficos similares sobre la arteriosclerosis y no fueron aditivos. Ha habido otros dos estudios con ultrasonido similares. Un estudio holandés de dos años no alcanzó diferencia con significancia estadística comparada con el grupo placebo, pero los resultados fueron alterados por una alta tasa de abandono y problemas de seguimiento.¹⁴ Un estudio alemán que no encontró efecto de la terapia hormonal reclutó mujeres quienes ya tenían aumento del gozo de la vida íntima, y la duración del estudio fue solo un año.¹⁵

El WHI y ACV. El WHI reportó un aumento global en el brazo estrógenos-progestinas y ACV isquémico (1.44; IC 1.09-1.90) pero no un aumento en ACV fatales.²⁻¹⁶ El aumento de ACVs no fatales en el brazo de solo estrógenos del WHI fue de magnitud similar (1.39; IC 1.05-1.84).³ Un estudio randomizado, doble ciego controlado con placebo de prevención secundaria (el estudio WEST) de 1 mg diario de terapia con estradiol se realizó en mujeres posmenopáusicas después de un ACV isquémico reciente (90 días) o un ataque isquémico transitorio (25% de las mujeres).¹⁷ Después de un promedio de 2.8 años de seguimiento, (rango 16-50 meses), no hubo diferencia en el riesgo de ACV recurrente o muerte comparando el grupo de tratamiento con el grupo placebo (1.1; IC 0.8-1.4). No hubo diferencias significantes comparando los grupos de tratamiento y placebo en ninguno de los objetivos medidos, incluyendo muerte o ACV no fatal, muerte coronaria, infarto miocárdico no fatal, o ataque isquémico transitorio. El estudio WEST analizó retrospectivamente el tiempo en curso de eventos cerebrovasculares y encontró un aumento significativo de riesgo de ACV a los seis meses (2.3; IC 1.1-5.0) basado en 21 ACVs en el grupo de estradiol y 9 ACV en el grupo placebo. En un análisis post hoc, el estudio HERS no encontró diferencia en el riesgo de ACV comparando el grupo de tratamiento (con estrógenos y progestinas diarias) y el grupo placebo.¹⁸

La mayor limitación del estudio WEST fue la reducida adherencia con el tratamiento debido a los problemas asociados con el tratamiento de

estrógenos sin oposición. En un período de tres años, 116 mujeres en el grupo de estradiol suspendieron el tratamiento (34%) comparado con 79 en el grupo placebo (24%).

Sin embargo el significado clínico es definido: no debe darse tratamiento de estrógenos a los pacientes después de un evento vascular con la expectativa de que se puede prevenir eventos vasculares recurrentes con la iniciación de tratamiento estrogénico. Sin embargo, esta recomendación es dirigida específicamente a mujeres con enfermedad vascular existente.

Como el brazo de estrógenos-progestinas en el WHI, es razonable esperar que los resultados en ACV y demencia/estado cognitivo en el brazo de estrógenos solos, se refleje el efecto de esta dosis de estrógenos dada a un grupo de mujeres mayores, con muchos años de menopausia. El brazo de estrógenos solos tenía más mujeres obesas con enfermedad cardíaca preexistente; ¿fue el resultado de ACV observado en mujeres muy viejas con enfermedad ya existente? En el suspendido brazo de estrógenos-progestinas, el único aumento de demencia fue en el grupo de mujeres de 75 años o más cuando comenzaban el tratamiento, y la demencia fue de origen vascular y no de Alzheimer. Debido a que las edades en ambos grupos son comparables, parece que el resultado de demencia es el mismo, un efecto en mujeres muy viejas quienes tenían arteriosclerosis importante.

Los estudios clínicos randomizados de prevención secundaria

El estudio Heart and Estrogen-progestin Replacement (HERS) fue randomizado, doble ciego, controlado con placebo diseñado para determinar si el tratamiento diario con 0.625 mg de EEC y 2.5 mg de AMP podría reducir los eventos de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) en mujeres con enfermedad coronaria preexistente.¹⁹⁻²¹ 2.763 mujeres (promedio 66.7 años de edad) se reclutaron en 20 centros clínicos de EUA y se randomizaron a tratamiento y placebo comenzando en febrero de 1993 y terminando en julio de 1998. En total, hubo 172 infartos del miocardio, IM y muertes coronarias en el grupo de hormonas y 176 en el grupo placebo; obviamente no hay diferencia.

HERS- Riesgo de eventos cardíacos

| Año | Estrógenos-progestinas Casos | Placebo Casos | RR | IC |
|-----|---------------------------------|------------------|------|-----------|
| 1 | 57 | 38 | 1.52 | 1.01-2.29 |
| 2 | 47 | 48 | 1.00 | 0.67-1.49 |
| 3 | 35 | 41 | 0.87 | 0.55-1.37 |
| 4 | 33 | 49 | 0.67 | 0.43-1.04 |
| 5 | | | 1.06 | 0.69-1.62 |
| 6 | | | 0.98 | 0.72-1.34 |

De las 2.763 mujeres posmenopáusicas en el estudio HERS, 2.321 (93%) estuvieron de acuerdo en seguir una evaluación adicional de seguimiento. El estudio original¹⁹ duró 4.1 años, el promedio de extensión de seguimiento llegó a 2.7 años, para un promedio total de 6.8 años. Al comienzo del período de seguimiento, el promedio de edad de las participantes fue de 71 años (67 al inicio y 74 al cierre). Los investigadores no pudieron detectar diferencias significativas en las tasas de eventos coronarios o eventos cardiovasculares secundarios al comparar el grupo de tratamiento con el grupo placebo. No hubo tendencia estadística para un efecto benéfico de la terapia hormonal con mayor duración del tratamiento. Debido a la ausencia de diferencia, el período de seguimiento, programado para cuatro años, fue terminado más temprano.

El reporte original del HERS indicó un aumento dos a tres veces mayor de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en el grupo de tratamiento. En el período de seguimiento, no hubo un mayor aumento estadísticamente significativo de la trombosis venosa profunda. No hubo reducción de embolismo pulmonar, pero el número de eventos fue muy pequeño para dar seguridad a las medidas. Las tasas de eventos de trombosis venosa fueron de 5.9 por 1.000 mujeres año de tratamiento y 2.8 en el grupo placebo. En total, hubo un aumento de 48% de riesgo de cirugía del tracto biliar en el grupo de tratamiento, seis más casos por 1.000 mujeres por año comparado con placebo.

El período adicional de seguimiento no fue ciego, pacientes y médicos podían escoger con-

tinuar o discontinuar, o iniciar terapia hormonal u otra terapia. El uso de hormonas en el grupo original tratado en el HERS disminuyó de 81% desde un año a 45% durante el sexto año (y 11% usaban otras preparaciones diferentes a la original de 0.625 mg de EEC y 2.5 mg de AMP). Durante el sexto año, 8% del grupo placebo estaba recibiendo terapia hormonal. Raloxifeno o tamoxifeno también se había iniciado, 3% en el grupo de hormona y 4% en el grupo placebo. Los investigadores reconocieron este problema coincidiendo en que su poder de detectar un beneficio en aumento fue erogado por los cambios de tratamiento; sin embargo, sus análisis indicaron una habilidad de detectar al menos 18% de reducción en el riesgo cardíaco.

De base, el uso de estatinas (y aspirina) tuvo esencialmente una prevalencia igual en el grupo tratado y los grupos placebo (cerca del 40% de los sujetos usaron estatinas y 80% usaron aspirina). Sin embargo, más mujeres en el grupo placebo comenzaron tratamiento con estatinas, tanto que al final del período de seguimiento, el 69% frente al 65% de diferencia comparando placebo con tratamiento fue estadísticamente significativa. Los autores estudiaron este factor potencial de confusión ajustando la diferencia en el uso de estatinas (como también otros factores de confusión) y concluyeron que los análisis ajustados fueron esencialmente idénticos a los análisis originales. Sin embargo, no se hizo mención al hecho de que el porcentaje del uso de estatinas es imprevistamente alto. ¿Cuándo algo del efecto benéfico de los estrógenos se pierde debido al impacto de la terapia de estatinas? Indudablemente en un estudio de preven-

ción primaria, la inhibición de arteriosclerosis con tratamiento estrogénico se observó solo en mujeres que no recibían estatinas.⁹ Los investigadores del HERS compararon los eventos de ECC en el grupo de hormonas con el grupo placebo en mujeres que no usaban estatinas o aspirina y no encontraron diferencia, pero la explicación posible e importante de la falta de efecto benéfico de los estrógenos en el HERS no se puede contestar por el análisis de los datos del HERS porque el tratamiento de estatina y aspirina no fueron randomizados, y el número de eventos en mujeres sin estatinas o aspirina fue muy bajo.

El análisis por intención de tratar compara todos los individuos en el grupo tratado con todos en el grupo placebo, sin importar la adherencia individual o la terminación del estudio. Los proponentes arguyen que este es el mejor método de análisis en los estudios clínicos porque refleja todo el impacto de la randomización. Los oponentes dicen que este método es intuitivamente errado; ¿cómo puede ser el beneficio del tratamiento a largo plazo si al medirse los sujetos que reciben el tratamiento por un corto período de tiempo son incluidos? El estudio HERS II es un análisis “como tratado”, enfocándose en mujeres con 80% o más de adherencia y encontró riesgo de peligros (como riesgo relativo) similares a aquellos en el análisis de intento de tratar. Sin embargo, el riesgo de peligro en el análisis como tratado para eventos de ECC primaria en el HERS II fue más bajo, aunque no estadísticamente significativo (RR 0.81; IC 0.52-1.32). Los eventos fueron menos en el análisis como tratado porque solo el 37% de los eventos calificaban. El ajuste para el uso de estatinas fue realizado solo en el análisis de intento de tratar (solo un efecto trivial en los hallazgos); los resultados del estudio clínico reflejan los canales de intento de tratar (comprometido por una dificultad en detectar los efectos a largo plazo) y el análisis como tratado (comprometido por los pocos eventos debido a la adherencia y los problemas de abandono).

Cada esfuerzo por encontrar una característica definida que pudiera identificar los pacientes susceptibles para la posibilidad de riesgo aumentado de eventos cardíacos en el primer año de tratamiento hormonal en el estudio HERS

falló en identificar el grupo de mujeres de alto riesgo.²² Un nuevo enfoque es identificar las variaciones genéticas en el receptor de estrógenos que pueda predecir la respuesta benéfica o adversa a la terapia hormonal.²³⁻²⁴ Por lo tanto una pregunta sin respuesta permanece: si el aumento reportado en eventos cardiovasculares temprano después de la iniciación de la terapia hormonal refleja un riesgo verdadero de la terapia hormonal o el efecto de eventos reducidos en el grupo placebo debido al nuevo inicio de tratamiento con estatinas (y aspirina), o un efecto limitado a mujeres con significativa enfermedad arterial coronaria preexistente.

Otros estudios de prevención secundaria

Los resultados de un estudio multicéntrico (the Estrogens Replacement and Arteriosclerosis Trial, ERA) examinaron los efectos de la terapia hormonal posmenopáusica en la progresión de la arteriosclerosis coronaria medida por angiografía.²⁵ Un total de 309 mujeres se randomizaron a recibir estrógenos sin oposición 0.625 mg de EEC por día, una combinación diaria de 0.625 mg de EEC y 2.5 mg de AMP o placebo. En un período de 3.5 años de tratamiento, la angiografía no detectó ninguna diferencia en la progresión de la enfermedad en ninguno de los grupos. Las mujeres en este estudio tenían documentada enfermedad cardíaca al entrar al estudio y un grupo de ellas fue relativamente viejo (promedio 65.8 años). La mitad había tenido un infarto de miocardio previo. No hubo un aumento en los eventos cardíacos en ninguno de los tres grupos de tratamiento.

El estudio ERA se unió al estudio HERS en no demostrar efecto preventivo secundario de la terapia hormonal posmenopáusica en mujeres viejas con enfermedad cardíaca coronaria significativa. Comparando los dos estudios, sin embargo, hay una observación importante. El estudio ERA tenía solo un grupo de estrógenos solos y la ausencia de diferencia entre el brazo de solo estrógenos y el de estrógenos-progestinas arguye contra el efecto negativo debido a la administración diaria de acetato de medroxiprogesterona.

Al menos otros tres estudios de prevención secundaria en mujeres con ECC fallan en demos-

trar un impacto benéfico de la terapia hormonal.²⁶⁻²⁸ Esos diferentes estudios prueban los estrógenos conjugados orales, el valerato de estradiol oral, y el estradiol transdérmico combinado con AMP o noretindrona. Los resultados de los estudios de prevención secundaria en mujeres viejas con enfermedad cardíaca coronaria establecida son uniformemente consistentes en no hallar efectos benéficos de la terapia hormonal, y los datos indican que diferentes estrógenos y diferentes progestinas comparten similitudes.

Enfermedad cardiovascular. Conclusiones

El WHI concluyó (y muchos individuos y organizaciones lo hicieron también) que la terapia hormonal no es una intervención viable para prevención primaria de ECC. No podemos reñir con la conclusión de que la terapia hormonal posmenopáusica no reduce o retrasa la progresión de enfermedad cardíaca coronaria. Sin embargo, el WHI no estudió la población adecuada en el período de tiempo adecuado para establecer que la terapia hormonal no ejerce un efecto preventivo primario en el riesgo de ECC.

Los resultados de estudios de prevención secundaria dan bases razonablemente sólidas para no recomendar la terapia hormonal posmenopáusica para mujeres con arteriosclerosis existente en la anticipación de prevenir futuros eventos cardiovasculares. Los resultados también indican que no hay necesidad de evitar el uso de acetato de medroxiprogesterona, porque no hay diferencia observada en la comparación de mujeres tratadas con estrógenos solos o con estrógenos más progestinas.

El resultado cardiovascular en los últimos años coloca un tema de actualidad. El tema es: se

necesita un endotelio sano para responder a estrógenos. Evidencia experimental en el macaco indica que los efectos benéficos del tratamiento hormonal se disminuyen progresivamente con el aumento de osteoporosis.²⁹ En las mujeres posmenopáusicas, el efecto vasodilatador de los estrógenos se disipa con la edad.³⁰ En el tiempo, el endotelio se relaciona con endometriosis y es demasiado tarde para que los estrógenos ejerzan su efecto benéfico. Los informes de los estudios clínicos argumentan que el enfoque óptimo de la terapia hormonal posmenopáusica es comenzar el tratamiento cerca del inicio de la menopausia, evitando un período significativo de niveles estrogénicos bajos antes de comenzar la terapia. Y continúa habiendo buenas razones (una combinación de datos biológicos y acuerdo uniforme en estudios observacionales grandes) para creer que la terapia hormonal puede tener un efecto benéfico en la prevención primaria de la enfermedad cardíaca coronaria.

Trombosis venosa. Los resultados de múltiples estudios indican que la terapia hormonal posmenopáusica aumenta el riesgo de trombosis venosa alrededor de dos veces en el primer año de tratamiento, una conclusión apoyada por los resultados reportados del cancelado brazo de estrógenos-progestinas del WHI.³¹

En el brazo de estrógenos solos del WHI, se observó un pequeño aumento en la trombosis venosa profunda (1.47; IC 1.06-2.06), y un aumento en el embolismo pulmonar no fue estadísticamente significativo (1.37; IC 0.90-2.07)³². El riesgo mayor fue en el primer año de exposición, en mujeres mayores y en las mujeres con sobrepeso. Indudablemente, no hubo aumento estadísticamente significativo en las mujeres posmenopáusicas más jóvenes.

WHI-Resultados tromboembólicos venosos

| | Estrógenos-progestinas Casos | Placebo Casos | RR | IC |
|---------------------------|---------------------------------|------------------|------|-----------|
| Trombosis venosa profunda | 167 | 76 | 2.06 | 1.57-2.70 |
| Embolismo pulmonar | 79 | 31 | 2.13 | 1.39-3.25 |
| TEV total | 151 | 67 | 2.11 | 1.58-2.82 |

Este riesgo se reduce con el uso de estatinas y bajas dosis de aspirina.¹¹⁻³³ Aunque no se sabe si el uso de aspirina y estatinas puede proteger completamente contra el aumento de riesgo asociado con la terapia hormonal. **Se debe enfatizar que el riesgo parece que se aplica a las nuevas usuarias de hormonas; mujeres que han estado en terapia hormonal pueden estar seguras de que la evidencia indica que el aumento de riesgo de trombosis venosa se concentra en los dos años iniciales de tratamiento. El riesgo actual es muy bajo por la baja frecuencia de este evento. Si el riesgo relativo se incrementa dos veces, eso incrementaría la incidencia de tromboembolismo venoso en alrededor de dos casos por 10.000 mujeres por año de uso de hormonas. Además, la trombosis venosa se acompaña con un riesgo muy bajo de mortalidad, alrededor del 1%, y la mayoría de los casos fatales han sido por tromboembolismo asociado con trauma, cirugía o una enfermedad mayor.**

Los clínicos han argumentado que la administración transdérmica de estrógenos es más segura con relación al riesgo de tromboembolismo venoso, considerando el efecto del primer paso en el hígado como factor importante en el impacto protrombótico de los estrógenos orales. Por ejemplo, se ha reportado que la administración oral de estrógenos comparada con la administración transdérmica en transsexuales hombre-mujer se asocia con un mayor estado protrombótico y riesgo de trombosis venosa; sin embargo, este efecto puede ser al menos parcialmente atribuido a una mayor diferencia en la dosis de estrógenos.³⁴ Podría ser mejor tener evidencia sin influencia de la dosis, y para este propósito, podemos considerar la respuesta de la resistencia de la proteína C activada, reconocida como un marcador de riesgo de trombosis venosa. En un estudio randomizado, el tratamiento con estrógenos orales aumentó la resistencia a la proteína C activada, pero los estrógenos transdérmicos no fueron diferentes que el placebo.³⁵ Otro estudio randomizado encontró que ambas rutas de administración aumentó la resistencia de la proteína C reactiva; sin embargo, el aumento con estrógenos orales fue cuatro veces mayor comparado con estrógenos transdérmicos.³⁶ Un es-

tudio francés de casos-controles concluyó que había un aumento de cuatro veces de tromboembolismo venoso en usuarias de estrógenos orales pero no aumentó el riesgo con estrógenos transdérmicos.³⁷

La evidencia ahora apoya, por lo tanto, la idea de que la administración de estrógenos transdérmicos no tiene el mismo riesgo de tromboembolismo venoso que los que han sido reportados para estrógenos orales.

Ocasionalmente la terapia hormonal posmenopáusica debe ser considerada en una paciente que ha experimentado un episodio de trombosis venosa. Un estudio randomizado consideró el riesgo de tromboembolismo venoso recurrente en mujeres con episodios previos que han sido tratados con un régimen oral; fue cancelado después de un año cuando ocho mujeres en el grupo tratado desarrollaron trombosis venosa recurrente comparada con una en el grupo placebo.³⁸ Las ocho mujeres fueron estudiadas retrospectivamente, y seis de ellas tenían una susceptibilidad hereditaria de trombosis venosa. El número no fue grande, pero los resultados son un fuerte argumento para las recomendaciones detalladas en el capítulo de los anticonceptivos orales. No hubo argumento de que anomalías hereditarias en el esquema de coagulación aumenten el riesgo de tromboembolismo venoso. La evidencia es mixta para trombosis arterial, pero la mayoría de la evidencia falla en encontrar una asociación entre defectos específicos hereditarios (trombofilia) y trombosis arterial, aunque esto todavía no está definido.³⁹⁻⁴²

Si un paciente tiene una historia familiar fuerte (padres o hermanos) o un episodio previo de tromboembolismo idiopático, se debe tener una evaluación para buscar una anomalía en el sistema de coagulación antes de exponer a la paciente a terapia hormonal exógena. Se recomiendan mediciones, y resultados anormales requieren interconsulta con hematólogo para ver el pronóstico y el tratamiento profiláctico. La lista de laboratorio es larga, y, debido a que este es un campo dinámico y cambiante, el mejor consejo y la consulta con el hematólogo. Cuando se hace un diagnóstico de una condición congénita, se debe examinar los otros miembros de la familia.

Si un paciente tiene una predisposición genética para trombosis venosa o si es considerada ser de alto riesgo para tromboembolismo venoso, el clínico y el paciente pueden considerar una combinación de terapia hormonal (preferible transdérmica) y anticoagulación crónica, de acuerdo con un hematólogo, escogiendo entre las opciones de estatinas, bajas dosis de aspirina (75 a 162 mg) o bajas dosis de warfarina. El raloxifeno y el tamoxifeno comparten con los estrógenos un aumento de riesgo para tromboembolismo venoso.⁴³ El tamaño del riesgo es comparable con las tres drogas, cerca de dos veces más.

No hay estudios de tromboembolismo venoso después de procedimientos quirúrgicos en usuarias posmenopáusicas de hormonas. **Recomendamos tratamiento anticoagulante profiláctico en usuarias de hormonas en las que se anticipa inmovilidad con hospitalización, especialmente si otros factores de riesgo (el mayor, obesidad) están presentes. Algunos pacientes pueden elegir discontinuar el tratamiento hormonal cuatro semanas antes de una cirugía mayor (si se espera una inmovilidad extendida) pero esto es una decisión individual y empírica. La terapia hormonal se puede reasumir cuando el paciente está ambulatorio.**

La significancia clínica de la proteína C reactiva

El desarrollo de placas de ateromatosis involucra el sistema inmune (monocitos, citoquinas y moléculas de adhesión celular).⁴⁴ Por esta razón, los estudios indican que la proteína C reactiva es un marcador de riesgo cardiovascular en hombres y mujeres.⁴⁵⁻⁴⁷ Este riesgo es limitado, sin embargo, a enfermedad arterial; los niveles de PCR no están unidos a trombosis venosa o embolismo pulmonar.⁴⁵ La PCR predice un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares aun en individuos con niveles normales de lípidos.⁴⁷

La proteína C reactiva es una proteína sintetizada en el hígado y se le dio ese nombre porque reacciona con el C-polisacárido del estreptococo pneumoniae. Los niveles circulantes de proteína C Reactiva se aumentan en respuesta a varios estímulos inflamatorios, pero específicamente a infecciones bacterianas y condiciones

inflamatorias crónicas tales como lupus eritematoso sistémico. Nuevos ensayos más sensibles detectan pequeños aumentos asociados con inflamación en el sistema vascular.

El aumento de PCR en pacientes con angina predice pobre pronóstico, un aumento en el riesgo relativo de un evento coronario. Estudios prospectivos han documentado un aumento de riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes sin enfermedad cardiovascular conocida quienes tienen niveles altos de PCR, una asociación que es mayor aun en fumadores.⁴⁸ En general, las mujeres tienen niveles mayores de PCR que los hombres. Se encuentran mayores niveles promedio en hombres y mujeres que han sufrido infartos del miocardio. El ACV y enfermedad vascular periférica se encuentran aumentadas en hombres con niveles altos de PCR. Pero esto no ha sido adecuadamente estudiado en mujeres. En un meta-análisis de 14 estudios prospectivos, individuos con niveles de PCR en el tercio superior comparados con individuos en el tercio inferior tenían un RR de 1.9 (IC 1.5-2.3) para ECC.⁴⁹ Así, los niveles que tienen valor predictivo en individuos sanos e individuos con enfermedad cardíaca. Además, el tratamiento con estatinas baja los niveles de PCR,⁵⁰ y la evidencia indica que las estatinas y la aspirina alcanzan mayores beneficios en individuos con niveles altos de PCR y aspirina.⁴⁵⁻⁵¹

En general, los estudios han indicado que el tratamiento con estrógenos (con o sin progestinas) aumentan la PCR y el raloxifeno, no lo hace. En un estudio doble ciego, randomizado, de terapia hormonal posmenopáusica y raloxifeno, ambos bajan los niveles de homocisteína, pero el tratamiento de estrógenos-progestinas aumenta los niveles de PCR mientras el raloxifeno no tiene efecto.⁵² Estos resultados fueron duplicados en un estudio holandés.⁵³ Un estudio cruzado seccionado encontró mayores niveles de PCR en mujeres posmenopáusicas sanas usando terapia hormonal.⁵⁴ Sin embargo, hay reportes que indican inconsistencia. En el estudio randomizado PEPI, la terapia hormonal aumenta los niveles de PCR; sin embargo, los niveles de E-selectin, otro marcador de inflamación, se redujeron.⁵⁵ La terapia hormonal (en un estudio randomizado) mejoró (redujo) los niveles de PCR en mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2.⁵⁶

¿Los niveles elevados de PCR son específicos para objetivos cardiacos?, o si la PCR es un marcador más general, ¿está elevado en muchas condiciones, aun condiciones no relacionadas? Al menos un estudio encontró que niveles elevados de PCR no fueron específicos para ACV o mortalidad por enfermedad cardiovascular.⁵⁷ ¿Es la inflamación vascular un factor de respuesta primaria o secundaria? ¿Es la PCR un marcador para un proceso patofisiológico específico, tal como coagulación o trombosis? ¿Es PCR un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiaca coronaria? El aumento de riesgo relativo está en un rango de 1.5 a 2, reconociendo una asociación no muy fuerte y difícil de separar de factores de confusión.

No tiene sentido para mí que los estrógenos estimulen la respuesta inflamatoria vascular. Hace más sentido que un aumento de los niveles de PCR es debido al bien conocido efecto de los estrógenos de estimular la síntesis hepática de proteínas. Más importante es que no sabemos si la disminución de la PCR con estatinas y el aumento con estrógenos (si este es indudablemente el caso) son instrumentales en los resultados clínicos o reflejan otros efectos. Así, aumentando o disminuyendo los niveles de PCR no necesariamente aumenta o disminuye el riesgo de enfermedad clínica. La incertidumbre y preguntas acerca de los significados clínicos de los niveles de PCR hacen prematuro concluir que los cambios en niveles de PCR con la terapia hormonal tienen una consecuencia clínica directa. Como reconcilia Ud. un aumento inducido por los estrógenos en los niveles de PCR (y supuestamente un aumento en los riesgos cardiacos clínicos) con el reciente reporte del estudio prospectivo de la American Cancer Society que encontró un 34% de reducción de riesgo de mortalidad por ECC en usuarias de estrógenos (excepto las mujeres marcadamente obesas).⁵⁸ Desde mi punto de vista, en este punto, el efecto de varios tratamientos posmenopáusicos sobre los niveles de PCR no debería incluirse en la decisión que tienen que hacer médicos y pacientes.

Referencias

1. The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical

trial and observational study. *Controlled Clin Trials* 1998; 19:61-109.

2. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-333.
3. 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.
4. Stefanick ML, Cochrane BB, Hsia J, Barad DH, Liu JH, Johnson SR. The Women's Health Initiative postmenopausal hormone trials: overview and baseline characteristics of participants. *Ann Epidemiol* 2003; 13:S78-S86.
5. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *New Engl J Med* 2003; 349:523-534.
6. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *New Engl J Med* 2003; 348:1839-1854.
7. Chilvers CE, Knibb RC, Armstrong SJ, Woods KL, Logan RF. Postmenopausal hormone replacement therapy and risk of acute myocardial infarction—a case control study of women in the East Midlands, UK. *Eur Heart J* 2003; 24:2197-2205.
8. Son JW, Koh KK, Ahn JY, et al. Effects of statin on plaque stability and thrombogenicity in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2003; 88:77-82.
9. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135:939-953.
10. Espeland MA, Applegate W, Furberg CD, et al. Estrogen replacement therapy and progression of intimal-medial thickness in the carotid arteries of postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1995; 142:1011-19.
11. Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, et al. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002; 105:2962-2967.

12. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282:2340-2346.
13. Vaughan CJ, Gotto AM, Jr., Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1-10.
14. de Kleijn MJ, Bots ML, Bak AA, et al. Hormone replacement therapy in perimenopausal women and 2-year change of carotid intima-media thickness. *Maturitas* 1999; 32:195-204.
15. Angerer P, Störk S, Kothny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis. A randomized, controlled trial. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:262-268.
16. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women. The Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289:2673-2684.
17. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RL. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *New Engl J Med* 2001; 345:1243-1249.
18. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103:638-642.
19. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280:605-18.
20. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS II): 1. Cardiovascular outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; 288:49-57.
21. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS II): 2. Non-cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; 288:58-66.
22. Furberg C, Vittinghoff E, Davidson M, et al. Subgroup interactions in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study: lessons learned. *Circulation* 2002; 105:917-922.
23. Herrington DM, Howard TD. ER-alpha variants and the cardiovascular effects of hormone replacement therapy. *Pharmacogenomics* 2003; 4:269-277.
24. Shearman AM, Cupples LA, Demissie S, et al. Association between estrogen receptor a gene variation and cardiovascular disease. *JAMA* 2003; 290:2263-2270.
25. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *New Engl J Med* 2000; 343:522-529.
26. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT Atherosclerosis Study. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109:1056-1062.
27. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamins supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2432-2440.
28. The ESPRIT Team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360:2001-2008.
29. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy: atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res* 2002; 53:605-619.
30. Herrington DM, Espeland MA, Crouse JR, III., et al. Estrogen replacement and brachial artery flow-mediated vasodilatation in older women. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1955-1961.
31. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292:1573-1580.
32. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006; 166:772-780.
33. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355:1295-1302.
34. Toorians AWFT, Thomassen MCLGD, Zweegman S, et al. Venous thrombosis and

- changes of hemostatic variables during cross-sex hormone treatment in transsexual people. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5723-5729.
35. Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1671-1676.
 36. Post MS, Christella M, Thomassen LG, et al. Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic variables associated with venous thrombosis: a randomized, placebo-controlled study in postmenopausal women. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1116-1121.
 37. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G, Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362:1242.
 38. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy—results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000; 84:961-967.
 39. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *New Engl J Med* 1995; 332:912-17.
 40. Cushman M, Rosendall FR, Psaty BM, et al. Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Thromb Haemost* 1998; 79:912-915.
 41. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Lang JE. Estrogen replacement therapy, thrombophilia, and atherothrombosis. *Metabolism* 2002; 51:724-732.
 42. Irani-Hakime N, Tamim H, Elias G, et al. Factor V R506Q mutation-Leiden: an independent risk factor for venous thrombosis but not coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 11:111-116.
 43. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999; 281:2189-97.
 44. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *New Eng J Med* 1999; 340: 115-126.
 45. Ridker P, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *New Engl J Med* 1997; 336:973-979.
 46. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. A prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98:731-733.
 47. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *New Eng J Med* 2000; 342:836-843.
 48. Albert MA, Ridker PM. The role of C-reactive protein in cardiovascular disease risk. *Curr Cardiol Reports* 1999; 1:99-104.
 49. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *Br Med J* 2000; 321:199-204.
 50. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100:230-235.
 51. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction inpatients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98:839-844.
 52. Walsh BW, Paul S, Wild RA, et al. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:214-218.
 53. de Valk-de Roo GW, Stehouwer CDA, Meijer P, et al. Both raloxifene and estrogen reduce major cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women: A 2-year, placebo-controlled study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2993-3000.
 54. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy

- and increased plasma concentrations of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100:713-716.
55. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) study. *Circulation* 1999; 100:717-722.
56. Sattar N, Perera M, Small M, Lumsden MA. Hormone replacement therapy and sensitive C-reactive protein concentrations in women with type-2 diabetes. *Lancet* 1999; 354:487-488.
57. Gussekloo J, Schaap MCL, Frölich M, Blauw GJ, Westendorp RGJ. C-reactive protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1047-1051.
58. Rodriguez C, Calle EE, Patel AV, Tatham LM, Jacobs EJ, Thun MJ. Effect of body mass on the association between estrogen replacement therapy and mortality among elderly US women. *Am J Epidemiol* 2001; 153:145-152.

Efecto de la dieta rica en grasa (1%) sobre el perfil lipídico en conejas ovariectomizadas. I parte

Recibido para publicación junio 16 de 2009. Revisado y aceptado agosto 18 de 2009

ONATRA W¹, MENDOZA R², LENIS C³, FORERO G⁴, RODRÍGUEZ A⁵, PEÑA E⁶, LAVERDE G⁷, GALLEGO C⁸, ESQUINAS PC⁹, ZÚÑIGA M¹⁰, RUIZ A¹¹, RÍOS MT¹²

RESUMEN

Introducción: la enfermedad cardiovascular (EC) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en países desarrollados como en vía de desarrollo. Su etiología es multifactorial; uno de los factores es el consumo de grasas saturadas con efectos sobre las lipoproteínas y en la aterosclerosis. Fue interés de los autores conocer el efecto de la dieta rica en grasa sobre el perfil lipídico en un modelo experimental como el conejo.

Material y métodos: se tomaron 20 conejas New Zealand de 2.500 a 3.000 Kg. de peso, las cuales se dividieron en dos grupos: Grupo I (n=10) 5 control (C), 5 control + dieta rica en grasa 1% (C+D) y el grupo II (n=10) ovariectomizadas, 5 control (O) y 5 con dieta rica en grasa 1% (O + D). Se evaluaron los siguientes parámetros a los tres y seis meses: peso, glicemia, colesterol total (CT), triglicéridos (TG), lipoproteínas HDL, LDL, estradiol (E2). En la evaluación estadística se utilizaron medidas paramétricas y no paramétricas, incluyendo la prueba de Kruskal-Wallis.

Resultados: el peso mostró un aumento progresivo en los cuatro grupos, siendo mayor en el grupo de los C + D (54%) ($p < 0.001$) y las O + D (61%) ($p < 0.001$). La glicemia produce un descenso progresivo a los tres y seis meses en los controles (-56%) ($p < 0.002$), siendo mayor en las conejas (O + D) (-64.67%) ($p < 0.041$). El CT presenta una tendencia a la disminución que es significativa en el grupo (O + D) ($p < 0.043$). Las HDL muestran una tendencia a la disminución sin diferencias significativas ni a los tres ni seis meses ($P < 0.116$ y $p < 0.609$). Las LDL calculadas si bien muestran una disminución, esta no fue significativa ($p < 0.754$). Los TG muestran un aumento el cual fue significativo ($p < 0.011$), siendo evidente a los tres meses en los C + D ($p < 0.012$) y las ovariectomizadas ($p < 0.007$). El estradiol en los controles presenta un aumento del 13% y en los C + D de un 93% ($p < 0.001$).

Conclusión: este modelo es útil en la evaluación del perfil lipídico con una dieta rica en grasa (1%), evidenciando severos efectos metabólicos en conejas ovariectomizadas.

INSTITUCIÓN: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (UDCA), Bogotá.

1 MD, MSc, Ginecólogo, Endocrinólogo U.N. Profesor Titular, Docente-Investigador, UDCA. wonatra@gmail.com, Celular: 310-2626771, Teléfonos: 6108777-2323656-2876901

2 MVZ, PhD, Decano de Zootecnia UDCA.

3 QF. Docente Laboratorio Bioquímica UDCA.

4 MV. Cirujano, Profesor UDCA.

5 MV. Anestesiólogo Profesor UDCA.

6 MV. Ecografista. Profesora UDCA.

7 Bacterióloga. Gerente Laboratorio de Investigaciones Hormonales.

8 MV. Patóloga, Profesora UDCA.

9 MV. Patóloga, Fundación Santa Fe.

10 MV. Coordinador Bioterio. Profesor UDCA.

11 MD, MSc. Ginecólogo, Endocrinólogo, Epidemiólogo, Profesor Titular, Universidad Nacional de Colombia.

12 Estadística UDCA.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular disease is the main cause of morbidity and mortality in developed and underdeveloped countries around the World. Instead of that etiology is multifactorial, one of the most important factor is the use of saturated fats and its effect on lipoproteins and atherosclerosis. The aim of the authors was to assess the effect of the fat rich diet on the lipid profile of a rabbit experimental model.

Methods: 20 female New Zealand rabbits with 2.500 to 3 000 kg of weight were divided in two groups: Group I (n 10) : 5 controls (C) and 5 rich fat 1% diet (C+D) and group II (n 10) ovariectomized: 5 controls (O) and 5 rich fat 1% diet (O+D). At 3 and 6 months we evaluated the following parameters: weight, GLYCEMIA, total cholesterol TC, Triglycerides TG, HDL lipoproteins, low density lipoproteins LDL and estradiol E2. We use parametric and non parametric measures including the Keuskall-Wallis tests to statistic evaluation.

Results: The weight increase progressively in all the 4 groups but higher in the C+D (54%) ($p < 0.001$) y O+D (61%) ($p < 0.001$). Glycemia decrease at 3 and 6 months in controls (-56%) ($p < 0.002$) with a higher decrease in O+D group (-64.67%) ($p < 0.043$). HDL shown a decreased trend with not significant differences at 3 or 6 months. ($p = 0.116$ and $p < 0.609$). LDL shown a non statistic significant decrease ($p < 0.754$). TG shown an significant increase ($p < 0.011$) at 3 months in the C+D group ($p < 0.012$) and in ovariectomized ($p < 0.007$). Estradiol had an increase in controls of 13% and 93% in the C+D group ($p < 0.001$).

Conclusion: This model is useful in assessing the lipid profile with a high-fat diet (1%) showing severe metabolic effects in ovariectomized rabbits.

I. Introducción

La enfermedad cardiovascular (EC) es la principal entidad que causa mayor morbilidad y mortalidad tanto en países desarrollados como en vía de desarrollo.¹ Su etiología es multifactorial desde factores genéticos, nutricionales, ambientales y estilos de vida, atribuyéndole al consumo de grasa saturada un papel importante en el desarrollo de las dislipidemias y en la aterosclerosis². Una de las paradojas en este sentido ha sido la observación de que el consumo de grasas no saturadas recomendadas por la Asociación Americana del Corazón (AHA), la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Americana de Nutrición (ANA) con frecuencia presenta una disminución en los niveles de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).³ Estudios epidemiológicos como estudios en animales soportan la evidencia del papel protector de las HDL.^{4,5}

El tejido graso era inicialmente mirado como un tejido de recubrimiento y protector de la piel. A medida que se fueron descubriendo sus funciones vemos que se trata de una unidad

endocrina y paracrina que modula un sinnúmero de procesos metabólicos. El adipocito obtiene su energía a través de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos y su exceso se almacena como triacilglicerol (TAG), permaneciendo como reserva dependiente de la lipoproteína lipasa (LPL) citosólica. Con el fin de almacenar, transformar y utilizar la energía existen dos clases de tejido adiposo; el tejido adiposo blanco (WAT de las siglas inglesas) con células uniloculadas de depósito y el tejido adiposo pardo (BAT) que posee células multiloculadas productoras de calor. La función principal del WAT es el almacenamiento de lípidos y su liberación de acuerdo a los requerimientos, a diferencia del BAT que posee un gran número de mitocondrias y un sistema enzimático que inicia una segunda conductancia que no genera ATP sino un desacoplamiento metabólico en estos organelos con producción de calor. La vascularización está aumentada y la relación volumen capilar/volumen citoplasmático es mayor en el tejido graso que el muscular. El control neuronal es de origen adrenérgico; sin embargo, el BAT

posee receptores B3 membrana, los que inducen termogénesis y modificaciones en la eficacia que se utilizan los sustratos siendo un vía alterna para transformar la ganancia de peso por unidad de nutriente ingerido. Su localización es general con una distribución especial en la mujer y el BAT se encuentra en el cuello, región dorsal del tronco, axilar, suprarrenal, riñón y región inguinal.^{6,7}

Su función es bien conocida como aislante térmico, protector de órganos y modulador del contorno corporal especialmente en la mujer, reservorio energético, recientemente demostrado que participa en el control del apetito, en el mantenimiento de peso corporal y como regulador global del metabolismo energético.⁸

La distribución grasa difiere en el hombre y la mujer y se ha considerado como una de las características sexuales secundarias. La distribución grasa se modifica durante situaciones fisiopatológicas como el embarazo, la menopausia o el transexualismo, sugiriendo un papel potencial de las hormonas esteroideas en sitios específicos de los depósitos grasos.⁹

Estudios epidemiológicos han encontrado la asociación entre la obesidad y aumento de la mortalidad de origen cardiovascular, cerebrovascular y diabetes.¹⁰ Se ha determinado que la obesidad está relacionada con la distribución grasa por género y el índice de masa corporal ($IMC = \text{Peso} \times \text{Talla}^2$), como indicadores de alteraciones metabólicas y cardiovasculares. La obesidad "androide", distribución grasa en la parte superior del cuerpo, descrita por Vague¹¹, se correlaciona con un incremento de la mortalidad en entidades como diabetes, hiperlipidemia, hipertensión, arteriosclerosis coronaria cerebral y periférica, a diferencia de la distribución ginecoide (parte baja del abdomen) propia de las mujeres, que las mantiene protegidas de estos eventos hasta cinco años después de la menopausia.¹² La distribución de esta obesidad se ha correlacionado con un aumento de glucosa e insulina plasmática, disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), modificaciones en el IMC, conformando un complejo de síntomas y signos del síndrome metabólico

(SM).¹³ Es por esto que fue interés de los autores conocer los efectos de la dieta rica en grasa sobre el perfil lipídico en un modelo experimental como el conejo.

II. Material y métodos

Tipo de estudio: estudio experimental en conejas New Zealand con peso de 2.500 a 3000 kg con una dieta rica en grasa al 1%.

Muestra: se tomaron 20 conejas maduras New Zealand de 3 Kilos de peso en condiciones de temperatura 21°C y ciclo normal de día y noche. Se dividieron en cuatro grupos:

Grupo A: conejas control: 1) Dieta normal (C) n = 5; 2) Dieta hiperlipidémica (C + D) n = 5.

Grupo B: conejas ovariectomizadas (O): 1) Dieta normal (O) n = 5; 2) Dieta hiperlipidémica (O + D).

Dieta: se utilizó una dieta rica en 1% de colesterol, enriquecida con 10% de aceites ricos en ácidos grasos saturados (palma (A)), monoinsaturados (oliva (B)) y poliinsaturados (maíz (C)).²⁹

Laboratorio: durante este periodo se tomó muestra de sangre de la vena central de la oreja en cantidad de 10 ml, al inicio Tiempo 0.12 (T2) y 24 semanas (T3).

Diez conejas que se llevaron a ovariectomía, en las instalaciones de la Clínica Veterinaria de la UDCA. Bajo anestesia general, se llevó a cabo la laparotomía con extracción bilateral de la gónada. Con los cuidados postoperatorios de acuerdo a las guías existentes para estos casos.

1. Se evaluó el peso semanalmente y el promedio de aumento se consignó el día de la toma en el tiempo T0 (octubre, 2007), T2 (febrero, 2008) y T3 (mayo, 2008).

2. Química sanguínea: se determinó glicemia, colesterol total (CT), lipoproteínas de alta densidad (HDL), LDL * calculado y triglicéridos (TG). Estradiol (E2).

Técnica: se utilizó el método ELISA³⁰.

Valores normales:³¹

| | Método | Intervalo de referencia |
|------------------|---|--------------------------------|
| Glicemia | Enzimático colorimétrico | 2-450 mg/dl |
| Colesterol total | Enzimático colorimétrico | 3-800 mg/dl |
| HDL | Colorimétrico enzimático homogéneo | 3-120 mg/dl |
| LDL *calculado | Calculado | |
| Triglicéridos | Enzimático colorimétrico | 4-1000 mg/dl |
| Estradiol | Inmunoensayo de electroquímico-luminiscencia en fase sólida | 5-4300 pg/ml |

3. Niveles de estradiol: los niveles de estradiol son un buen marcador de la función ovárica y su relación con el tejido graso; está documentada mostrando un aumento mayor y proporcional al aumento de tejido graso. La determinación se hizo por quimioluminiscencia.

Los niveles en conejas están entre 14 y 43 picogramos:

Análisis estadístico:

Manejo estadístico: se ha calculado que una muestra de cinco conejas podría ser requerida para que la prueba tenga una seguridad del 90% y un intervalo de confianza del 95% (Riesgo alfa 5%). El análisis se hará por el sistema

Epi-Info 2.000 software estadístico (Center for disease Control and Prevention, Atlanta, GA.USA./ World Health Organization, Geneva, Switzerland). Los datos se presentarán con su desviación estándar (DS), el promedio de las diferencias y los intervalos de confianza en porcentaje. Los resultados se harán en porcentaje. La comparación se hará con la T de student, el test X2 para ambos grupos y la prueba de Kruskal-Wallis.

Se considera una prueba de significancia cuando $p < 0.05$.¹⁷

Instrumento de recolección: los datos se consignaron en formulario de Excel para su procesamiento.

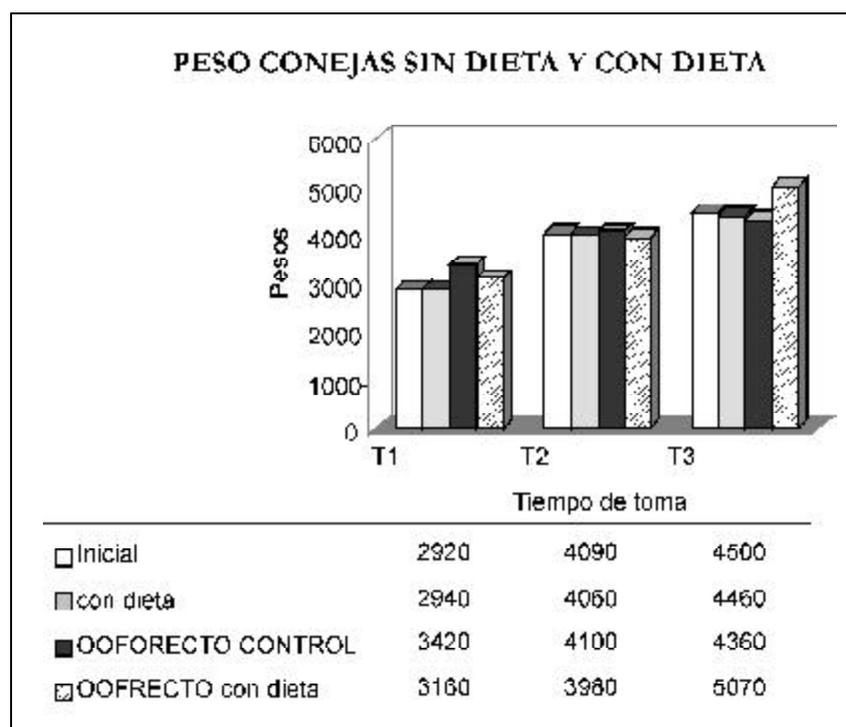
| Condiciones basales | | T0 | | | T3 | | | T6 | | |
|----------------------------|-------------------------|-----------|-------|-----------|-----------|-------|-----------|-----------|--------|-----------|
| Variables | Conejas | Media | DE | P < 0.001 | Media | DE | P < 0.001 | Media | DE | P < 0.001 |
| Peso 1 (g) | Control | 2920 | 192.4 | | 4090 | 89.44 | | 4500 | 306.19 | |
| | Control + dieta | 2940 | 328.6 | | 4060 | 602.5 | | 4460 | 672.12 | |
| | Ooforectomizada | 3420 | 414.7 | | 4100 | 264.6 | | 4360 | 281.51 | |
| | Ooforectomizada + dieta | 3160 | 371.5 | 0.098 | 3980 | 825.8 | 0.9839 | 4716 | 888.84 | 0.3916 |
| | | * | | | * | | 0.0001 | | | 0.0001 |
| Glicemia1 | Control | 132.4 | 53.66 | | 60.6 | 48.72 | | 56.2 | 29.78 | |
| | Control + dieta | 130.6 | 48.11 | | 97 | 16.61 | | 61.4 | 56.73 | |
| | Ooforectomizada | 127.8 | 56.76 | | 104.6 | 19.78 | | 44.4 | 22.2 | |
| | Ooforectomizada + dieta | 124.4 | 27.79 | 0.878 | 79 | 35.93 | 0.2275 | 41.5 | 11.39 | 0.8338 |
| | | * | | | * | | | * | | 0.0431 |
| CT1 | Control | 65.4 | 10.53 | | 45.2 | 7.85 | | 74.4 | 37.67 | |
| | Control + dieta | 60.2 | 15.72 | | 35.6 | 8.56 | | 65.4 | 28.06 | |
| | Ooforectomizada | 79.6 | 16.29 | | 52.8 | 9.36 | * | 67.4 | 24.08 | |
| | Ooforectomizada + dieta | 108.6 | 30.74 | 0.019 | 62.8 | 23.06 | 0.09 | 74 | 38.37 | 0.9608 |
| | | * | | | | | 0.0431 | | | 0.0283 |

| Condiciones basales | | T0 | | | T3 | | | T6 | | |
|---------------------|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|--------|
| HDL1 | Control | 34.6 | 3.21 | | 24.6 | 6.35 | | 47 | 23.05 | |
| | Control + dieta | 39 | 8.49 | | 23.8 | 6.06 | | 32.4 | 16.98 | |
| | Ooforectomizada | 47.6 | 9.89 | | 36 | 7.81 | | 37.4 | 13.85 | |
| | Ooforectomizada dieta | 52 | 7.87 | 0.014 | 35.6 | 15.91 | 0.1163 | 35.25 | 15.26 | 0.6097 |
| LDL1 | Control | 13.28 | 13.28 | | 9.24 | 4.57 | | 9.36 | 9.4 | |
| | Control + dieta | 4.68 | 6.2 | | 3.24 | 2.88 | | 14.24 | 8.61 | |
| | Ooforectomizada | 12.56 | 8.36 | | -3.56 | 6.34 | 0.018 | 8 | 12.39 | |
| | Ooforectomizada dieta | 37.4 | 40.46 | 0.014 | 11.88 | 11.93 | | 13.44 | 19.8 | 0.7544 |
| TG1 | Control | 87.6 | 21.34 | | 56.8 | 16.48 | | 90.2 | 34.69 | |
| | Control + dieta | 82.6 | 23.26 | | 42.8 | 6.3 | 0.012 | 93.8 | 31.33 | |
| | Ooforectomizada | 97.2 | 37.9 | | 101.8 | 26.48 | 0.0007 | 110 | 21.14 | |
| | Ooforectomizada + dieta | 96 | 37.22 | 0.972 | 76.6 | 17.97 | | 109.8 | 19.5 | 0.5873 |
| | | | | | | | * | | | 0.0116 |

Comité de Bioética: el estudio fue autorizado por el Comité de Bioética, Sección Experimentación animal de la UDCA, de acuerdo a la normatividad internacional existente en el manejo ético de animales en experimentación.

III. Resultados

Peso: Controles/Dieta



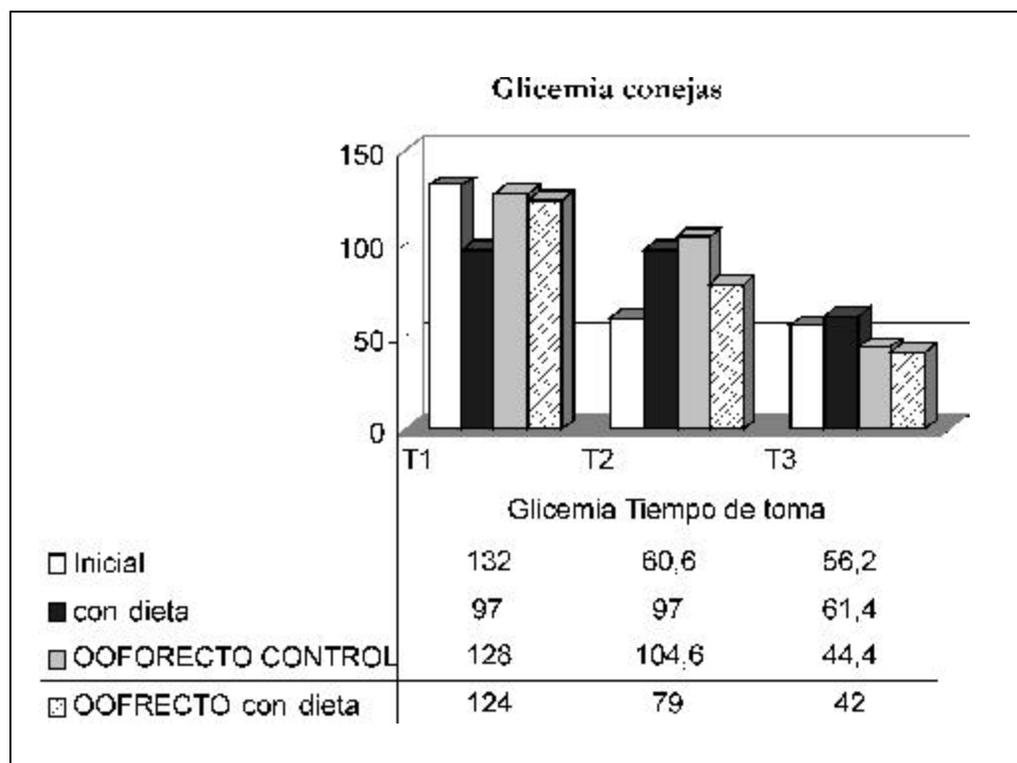
| Evaluación inicial, 3, 6 meses | | T0 | | | T3 | | | T6 | | |
|--------------------------------|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|--------|
| Variables | Conejas | Media | DE | PS* | Media | DE | PS* | Media | DE | PS* |
| Peso 1 (g) | Control | 2920 | 192.4 | | 4090 | 89.44 | | 4500 | 306.19 | |
| | Control + dieta | 2940 | 328.6 | | 4060 | 602.5 | | 4460 | 672.12 | |
| | Ooforectomizada | 3420 | 414.7 | | 4100 | 264.6 | | 4360 | 281.51 | |
| | Ooforectomizada + dieta | 3160 | 371.5 | 0.098 | 3980 | 825.8 | 0.9839 | 4716 | 888.84 | 0.3916 |
| | | * | | | * | | 0.0001 | | | 0.0001 |

*Prueba de significancia $P < 0.001$ Kruskal-Wallis.

Este grupo (grupo A) inicia tanto los controles como los que van a recibir la dieta con promedio de peso de 2.930 Kg. En su control a los tres meses las conejas control (C) presentan una elevación del peso 1.170 kg (40,46%) y en la conejas control con dieta (C + D) de 1.135 kg (37.65%). A los tres meses el grupo C presenta un aumento de 1.580 kg (9.98%) en los C + D de 1.825 kg (9.86). No hay diferencias significativas intragrupo ($p > 0.911$). El aumento total en los controles fue de 54.42% y en los C + D de 51.14% ($p < 0.001$).

El grupo de las ovariectomizadas inicia con un peso promedio de 3.290 kg, presentando un aumento de 680 Kg. en el grupo control (21.38%) y 811 kg C+D (25.40%) a los tres meses. Al final de los seis meses se aprecia un aumento de peso total 940 Kg. (6.42%) en los controles y de 1.300 Kg. (6.10%) en los C + D sin diferencias significativas intragrupo ($P < 0.650$). El aumento total a los seis meses fue de 29.14% en los controles y de 61.28% en los C + D ($p < 0.001$).

Glicemia: controles/dieta



| Evaluación inicial, 3, 6 meses | | T0 | | | T3 | | | T6 | | |
|--------------------------------|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|--------|
| Variables | Conejas | Media | DE | PS* | Media | DE | PS* | Media | DE | PS* |
| Glicemia 1 | Control | 132.4 | 53.66 | | 60.6 | 48.72 | | 56.2 | 29.78 | |
| | Control + dieta | 130.6 | 48.11 | | 97 | 16.61 | | 61.4 | 56.73 | |
| | Ooforectomizada | 127.8 | 56.76 | | 104.6 | 19.78 | | 44.4 | 22.2 | |
| | Ooforectomizada + dieta | 124.4 | 27.79 | 0.878 | 79 | 35.93 | 0.2275 | 41.5 | 11.39 | 0.8338 |

* * * 0.0431

*Prueba de significancia $P < 0.001$ Kruskal-Wallis.

La glicemia en los conejos controles presenta unos datos muy consistentes con una disminución en el primer trimestre (8.81%) y un poco más severa en los C+D de -17.20. Al finalizar el estudio la disminución en los controles fue de -56.58% y C+D de 56.80 sin diferencias significativas entre grupos ($p < 413$), pero su descenso inicial y final del estudio si fue significativo ($p < 0.002$).

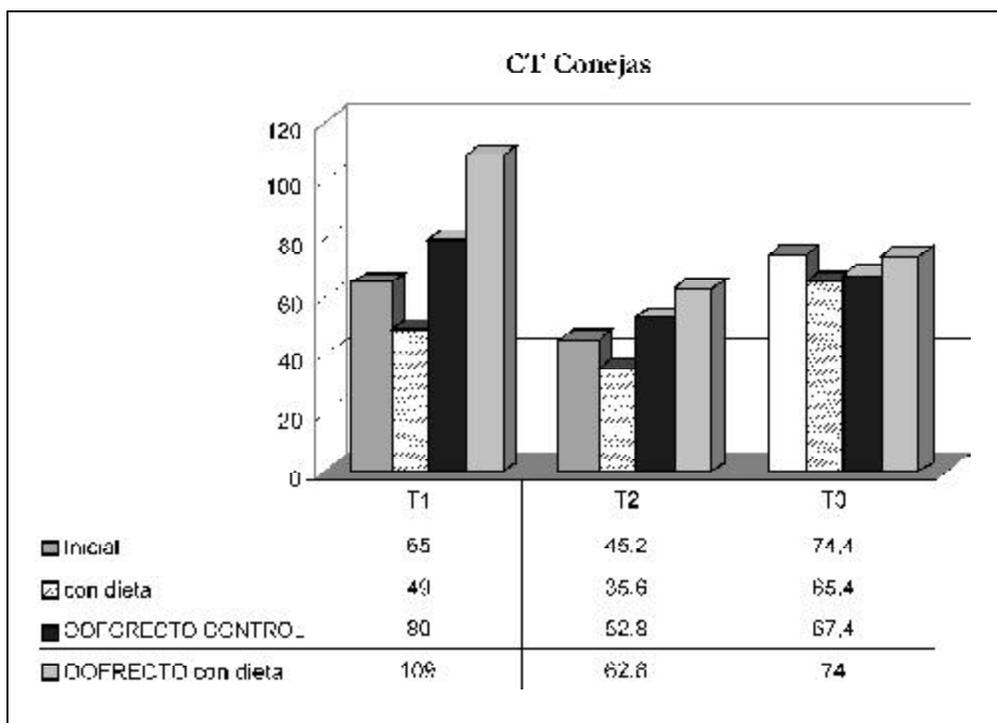
Grupo B. Glicemia ovariectomizadas/dieta

En el grupo de las ovariectomizadas se presentan las mismas características de disminución de la glucosa a los tres meses en los C (18.75%) y mucho más severa en los C+D

(-31.69%). Al final de los seis meses esta disminución es mucho más severa en los C (-58.79) y en los C + D (-64.67) con diferencias significativas ($p < 0.001$).

Grupo A. Colesterol total controles/dieta

El colesterol total presenta una curva de descenso de su niveles a los tres meses en los C de -27.76% y en los C+D de -36.86%. Al final de los seis meses presenta una elevación en ambos grupos por encima de los niveles iniciales sin ser significativo este aumento intragrupo ($p < 0.296$). Al comparar las modificaciones de CT inicial y al final su aumento, muestra diferencias significativas ($p < 008$).



| Evaluación inicial, 3, 6 meses | | T0 | | | T3 | | | T6 | | |
|--------------------------------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|--------|
| Variables | Conejas | Media | DE | PS* | Media | DE | PS* | Media | DE | PS* |
| CTI | Control | 65.4 | 10.53 | | 45.2 | 7.85 | | 74.1 | 37.67 | |
| | Control + dieta | 60.2 | 15.72 | | 35.6 | 8.56 | | 65.4 | 28.06 | |
| | Ooforectomizada | 79.6 | 16.29 | | 52.8 | 9.36 | * | 67.1 | 21.08 | |
| | Ooforectomizada +dieta | 108.6 | 30.74 | 0.019 | 62.8 | 23.06 | 0.09 | 74 | 38.37 | 0.9608 |
| | | * | | | | | 0.0131 | | | 0.0283 |

* Prueba de significancia $p < 0.001$ Kruskal-Wallis.

Grupo B. Colesterol total ovariectomizadas/dieta

En el grupo de la ovariectomizadas se evidencia una disminución del CT a los tres meses en el grupo C (-30.10%) y en el grupo C+D (62.8%). Al final de los tres meses hay un moderado aumento de los niveles en ambos grupos sin llegar a los valores iniciales con una

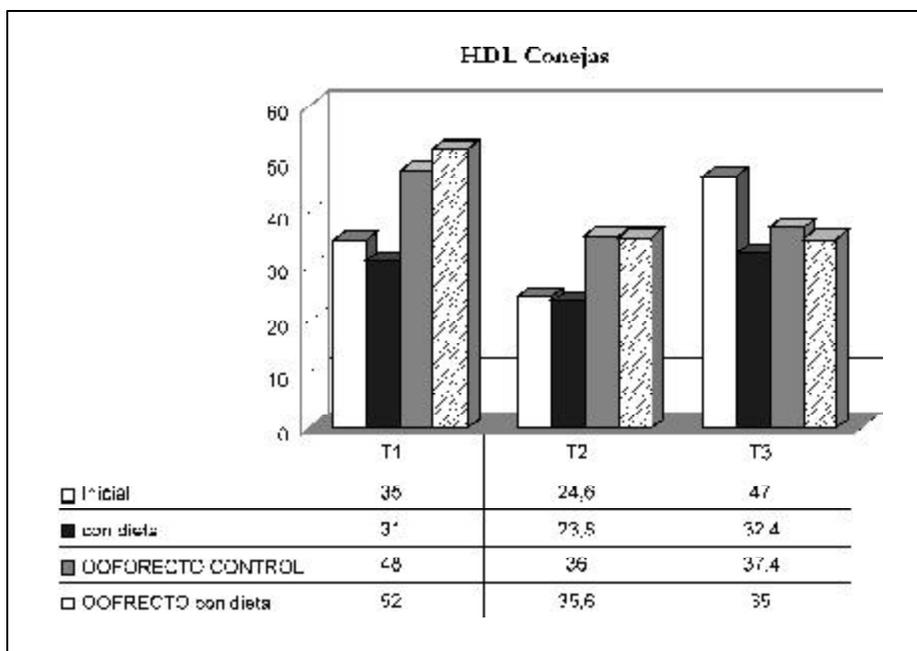
tendencia a ser significativa ($p < 0.098$). Al final de los seis meses esta disminución sí es significativa ($p < 0.009$).

Grupo A. HDL controles/dieta

Según los datos obtenidos en este grupo control, las HDL a los tres meses muestran una disminución en los C (-28%) y en los C + D

| Evaluación inicial, 3, 6 meses | | T0 | | | T3 | | T6 | | | |
|--------------------------------|------------------------|-------|------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|--------|
| Variables | Conejas | Media | DE | PS* | Media | DE | PS* | Media | DE | PS* |
| HDL1 | Control | 34.6 | 3.21 | | 24.6 | 6.35 | | 47 | 23.05 | |
| | Control +dieta | 39 | 8.49 | | 23.8 | 6.06 | | 32.4 | 16.98 | |
| | Ooforectomizada | 47.6 | 9.89 | | 36 | 7.81 | | 37.4 | 13.85 | |
| | Ooforectomizada +dieta | 52 | 7.87 | 0.014 | 35.6 | 15.91 | 0.1163 | 35.25 | 15.26 | 0.6097 |

* Prueba de significancia $P < 0.001$ Kruskal-Wallis.



(-34.63%). A los seis meses hay una recuperación por encima de los niveles normales en los C (109.30%) y en los C + D (32.4%) sin ser significativos estos valores intragrupo ($p < 0.447$). Al comparar los valores iniciales y finales este aumento es moderadamente significativo ($p < 0.030$) por encima de los valores iniciales.

Grupo B. HDL ovariectomizadas/dieta

Las HDL en las conejas ovariectomizadas presentan un comportamiento totalmente diferente a los controles con una disminución progresiva de los controles a los tres meses (-19.97%) y en los C + D (-28.02%) y a los seis meses en los C (+7.15%) y en los C + D (-4.86%) sin diferencias significativas intragrupo ($p < 0.809$) pero su disminución es moderadamente

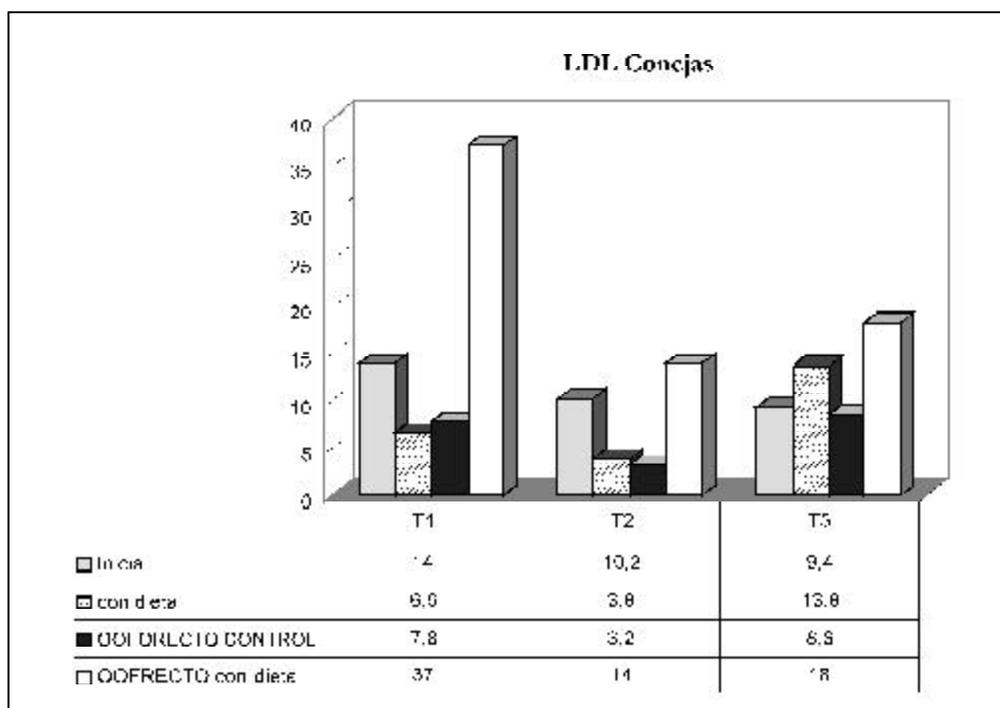
significativa entre los valores iniciales y finales ($p < 0.021$).

Grupo A. LDL controles/dieta

Las LDL en las conejas control a los tres meses muestran una disminución en los controles (-36.78%) y en los C + D (-40.10%). A los seis meses en los controles persiste la disminución moderada en los controles (35.48%) y una elevación en los C+D (350%). Sin diferencias significativas intragrupo ($p < 0.130$). Al final hay una disminución en los grupos control (-41.36%) y un aumento en los C + D de 106.93%. Al encontrarse valores negativos desde el punto estadístico no hay significancia ($p < 0.152$).

| Evaluación inicial, 3, 6 meses | | T0 | | | T3 | | | T6 | | |
|--------------------------------|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Variables | Conejas | Media | DE | PS* | Media | DE | PS* | Media | DE | PS* |
| LDL1 | Control | 13.28 | 13.28 | | 9.24 | 4.57 | | 9.36 | 9.4 | |
| | Control + dieta | 4.68 | 6.2 | | 3.24 | 2.88 | | 14.24 | 8.61 | |
| | Ooforectomizada | 12.56 | 8.36 | | -3.56 | 6.34 | 0.018 | 8 | 12.39 | |
| | Ooforectomizada + dieta | 37.4 | 40.46 | 0.014 | 11.88 | 11.93 | | 13.44 | 19.8 | 0.7544 |

* Prueba de significancia $P < 0.001$. Kruskal-Wallis.

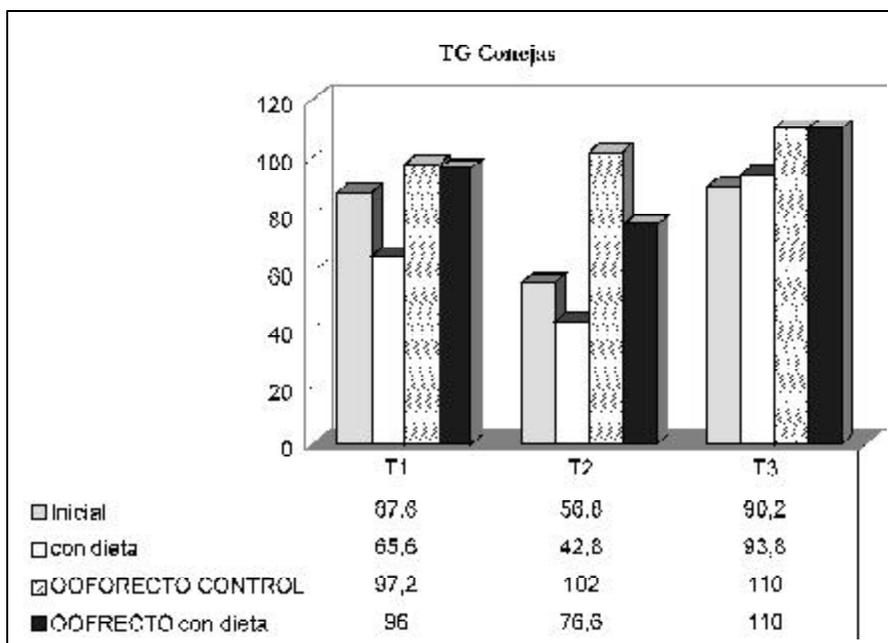


Grupo B LDL Ovariectomizadas /Dieta

En el grupo B las conejas ovariectomizadas controles presentan una disminución del -9% y en las O+D del 26.43% a los tres meses con una recuperación a los 6 meses(O) de 131.6% frente a una disminución (O+D) -18.04% presentando una diferencia significativa ($p < 0.026$).

Grupo A. Triglicéridos controles/dieta

El comportamiento de los triglicéridos en el grupo control disminuye en el primer trimestre 56.8% con aumento a los niveles iniciales en un 90.2%. El grupo con dieta presenta un descenso a los tres meses (46.31%) con una elevación por encima de los valores iniciales (122.9%) sin



| Evaluación inicial, 3, 6 meses | | T0 | | T3 | | | T6 | | | |
|--------------------------------|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|------------------|
| Variables | Conejas | Media | DE | PS* | Media | DE | PS* | Media | DE | PS* |
| TG1 | Control | 87.6 | 21.34 | | 56.8 | 16.48 | | 90.2 | 34.69 | |
| | Control + dieta | 82.6 | 23.26 | | 42.8 | 6.3 | 0.012 | 93.8 | 31.33 | |
| | Ooforectomizada | 97.2 | 37.9 | | 101.8 | 26.48 | 0.0007 | 110 | 21.14 | |
| | Ooforectomizada + dieta | 96 | 37.22 | 0.972 | 76.6 | 17.97 | * | 109.8 | 19.5 | 0.5873 0.0116 |

*Prueba de significancia $P < 0.001$, Kruskal-Wallis.

diferencias intragrupo ($p < 0.381$). Al comparar los valores iniciales y finales este aumento es significativo ($p < 0.009$).

Grupo B. Triglicéridos ovariectomizadas/dieta

En las conejas ovariectomizadas los controles muestran un aumento progresivo a los tres meses 18.43% y a los seis meses 13.21%. Las ovariectomizadas con dieta presentan una dis-

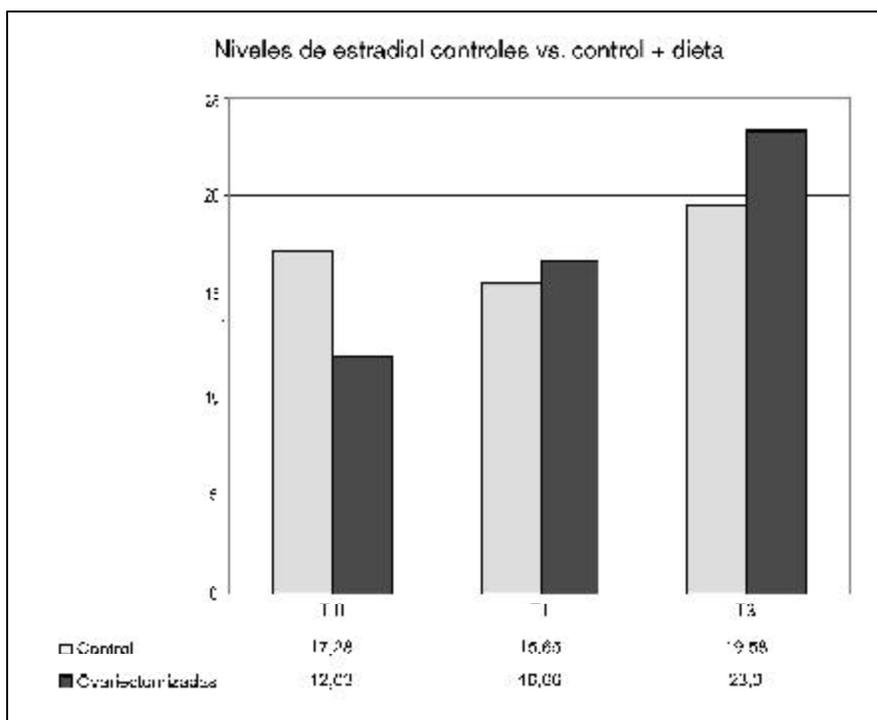
minución a los tres meses (-9.50%) con un aumento a los seis meses de 29.15%, sin diferencias significativas intragrupo ($p < 0.361$). Al comparar los niveles iniciales y finales no hay diferencias significativas ($p < 0.299$).

Niveles de estradiol

El comportamiento del estradiol nos muestra en el grupo A de los controles y C + D que los niveles disminuyen -9.43% a los tres meses

con un aumento al final de los seis meses de 25.11%. En contraste las conejas con dieta rica en grasa presentan un aumento a los tres meses de 38% y a los seis meses 39.86%. No hay

diferencias significativas intragrupo ($p < 0.912$), pero los niveles de E2 aumentaron significativamente en las conejas con dieta rica en grasa ($p < 0.010$).



Grupo A

| Conejas control (C) | | | |
|--|-------|-------|-------|
| Conejas | T 0 | T1 | T3 |
| C1 | 21.35 | 12.68 | 21.05 |
| C2 | 14.12 | 16.65 | 16.77 |
| C3 | 16.38 | 17.89 | 33.94 |
| C4 | | | 13.89 |
| C5 | | 15.84 | 12.28 |
| Promedio | 17.28 | 15.65 | 19.58 |
| % | | -9.43 | 25.11 |
| Conejas control más dieta rica en grasa (1%) (C + D) | | | |
| C6 | | 14.54 | 16.85 |
| C7 | 12.12 | 15.34 | 26.75 |
| C8 | 11.31 | 22.17 | 22.60 |
| C9 | 10.33 | | |
| C10 | 14.39 | 24.61 | 27.30 |
| Promedio | 12.03 | 16.66 | 23.30 |
| % | | 38.49 | 39.86 |
| P | | 0.912 | 0.010 |

IV. Discusión

La obesidad es una entidad que se encuentra en aumento en los países desarrollados y actualmente también aparece en los países en vía de desarrollo. La mujer está protegida de los efectos metabólicos hasta que llega a la edad de la menopausia. Posteriormente alcanza al hombre en los efectos coronarios sobre los 60 años, acusa un aumento de peso, de la relación cintura cadera y por lo tanto del perímetro abdominal por modificaciones en el tejido graso y en un 25% a 30% el síndrome metabólico (hipertensión, resistencia a la insulina, dislipidemia y diabetes).¹⁸

Se postula que algunas sustancias antioxidantes como la vitamina C, los hipolipemiantes como la atorvastatina, los estrógenos, preservan los daños a nivel endotelial, cardiovascular y en la placa aterosclerótica. En nuestro medio son escasos los estudios sobre el tema y en la literatura se describe el efecto que tendría la dieta hiperlipemiente sobre el tejido adiposo (grasa saturada e insaturada) sobre los lípidos¹⁶⁻¹⁹ (colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos) y algunos marcadores de su función como PCR, leptina, adiponectina y F de necrosis tumoral.²⁰

El tamaño de los adipocitos depende del balance lipogénesis-lipólisis y donde las hormonas esteroideas juegan un papel en este equilibrio. Los glucocorticoides producen una redistribución de la grasa por incremento selectivo en la actividad de la lipoproteinlipasa (mediada por insulina) y una disminución de la respuesta lipolítica a los estímulos. Su efecto es mayor por un número mayor de receptores a nivel de la grasa intrabdominal que en el tejido subcutáneo. Los progestágenos tienen un efecto parecido a los glucocorticoides y se sabe que compiten con este receptor. Los estrógenos con acción definida en la región glútea femoral se encuentran adipocitos de mayor tamaño en mujeres adolescentes y cambios notorios después de la menopausia. La testosterona²¹ estimula la lipólisis y una disminución de esta como de la lipoproteinlipasa explica el aumento de grasa intra-abdominal al aumentar la edad en los hombres.

En mujeres obesas la tasa de producción de estrona (E1) y estradiol (E2) está elevada. En la menopausia la mayor parte de la E1 procede de

la aromatización periférica de la androstendiona (A4) y como el tejido adiposo puede aromatizar A4 a testosterona (15-beta- hidroxisteroide - oxidoreductasa) y E1 a E2. Por otra parte el efecto de la 5- α -reductasa transformaría la A4 y T en dihidrotestosterona. Recordemos cómo el ovario en la posmenopausia eleva los niveles de andrógenos²² a la actividad de las aromatasas mediadas por un complejo enzimático perteneciente a la familia de los citocromos P-450, es estimulada por el AMPc y sus análogos o aquellas hormonas que lo activan como la ACTH, glucocorticoides, catecolaminas. Las inhiben los diferentes factores de crecimiento como el de los fibroblastos, crecimiento epidérmico o plaquetario. En mujeres obesas también se ha encontrado una elevación en la aromatización de A4 a E1 como de T a E2.²³ Por otra parte, la forma libre de estos esteroides está elevada ante una disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

Normalmente el cuerpo humano debe tomar su energía de tres fuentes principales como son las proteínas, hidratos de carbono y las grasas, los cuales deben generar aproximadamente un 55% de calorías diarias dependiente de los H de carbono, 10%-15% de las proteínas y menos del 30% de las grasas. Inicialmente el hombre era herbívoro y tomaba la energía de los frutos secos y plantas. Con la caza de animales se inicia un acomodamiento de su vía intestinal para dar paso a las proteínas y las grasas. La vida moderna exagera este tipo de alimentos con aumento de los hidratos de carbono y grasas, y con el sedentarismo se inicia la carrera hacia la obesidad y las enfermedades cardiovasculares.²⁴ A diferencia, los animales herbívoros, que han mantenido su dieta en el tiempo, su metabolismo no ha sufrido cambio y como modelo se ha podido demostrar que cuando se les administra grasa en la dieta se alteran sus procesos metabólicos con aumento de arteriosclerosis a nivel de sus vasos.

Es bien conocido que una dieta rica en grasas e hidratos de carbono promueve un aumento de peso tanto en humanos²⁴ como en animales de experimentación.²⁵ Se plantea que la administración de una dieta rica en colesterol promueve un aumento del peso de los animales a expensas

del tejido graso y este puede ser mayor en la medida en que se prolongue en el tiempo.²⁶

El presente estudio muestra cómo una dieta normal, balanceada, frente a una dieta rica en grasa (1%) produce un aumento progresivo de peso mayor a los tres y seis meses. Este efecto ha sido descrito en humanos, en quienes se presenta un aumento de peso mayor después de la menopausia o de una ovariectomía.²⁷ Las conejas controles muestran un aumento discretamente mayor que los C + D sin ser significativo intragrupo. El aumento al final de los tres meses en el total de peso ganado sí muestra una diferencia significativa. Las conejas ovariectomizadas ganan menos peso al compararlas con el grupo A a los tres meses pero el aumento de peso es mayor 61% en las conejas C + D a los seis meses del estudio. Estudios de este mismo corte se han realizado a las cuatro semanas y no tenemos reporte de un seguimiento a los seis meses.¹⁵⁻²⁸

La gluconeogénesis es el mecanismo por medio del cual otras sustancias diferentes de los carbohidratos se pueden convertir a glucosa o a glicógeno. Los sustratos principales son los aminoácidos glucogénicos, lactato, glicerol y en los rumiantes el propionato. Su metabolismo se lleva a cabo principalmente en el hígado y el riñón. En los conejos este mecanismo es muy sensible y se han podido estudiar sus efectos nivel embrionario y como un modelo para la diabetes experimental²⁹. Se sabe que la lipoprotein-lipasa se encuentra asociada a dislipidemia, arteriosclerosis y resistencia a la insulina. Su aumento o disminución tendría efecto sobre la glucosa y la resistencia a la insulina³⁰.

En el presente estudio la glicemia en general presenta una disminución progresiva de sus niveles en los cuatro grupos. En el grupo control muestra una disminución progresiva de la glucosa mayor en los controles que en el C + D y al final se igualan en cifras de disminución (-64%) con una $p > 0.001$. En el grupo B de las ovariectomizadas la disminución de la glucosa es mucho más severa tanto en los controles como en los C + D al compararlas con el grupo A (controles) y al final la disminución es de -64.67% sin signos de recuperación. Esta dis-

minución progresiva explica en parte la muerte que tuvimos en la coneja número 9 que fallece después de los tres meses.

Metabólicamente la dieta rica en grasa está regulada por la insulina, el glucagon y la somatostatina. Esta elevación de los niveles de insulina nos llevará a una disminución de los niveles de glucosa y por este mecanismo se podría explicar la disminución de glucosa en los grupos de conejas con dieta rica en grasa y en las ovariectomizadas. Sin embargo, para este grupo se esperaría que la glicemia no cambie y no tenemos una explicación para este hallazgo. En un estudio cubano³¹ induce diabetes en conejos como modelo experimental, encontrando que la disminución de la glucosa con alloxan es progresiva con una mortalidad del 4% en la primera semana que explica parte de nuestros hallazgos. Existe una hipótesis interesante donde Kitajima y colaboradores.³⁰ postulan que el incremento de la lipoproteinlipasa (LPL) mejora la resistencia a la insulina y reduce la acumulación de tejido adiposo en conejos transgénicos, indicando que su elevación podría tener efectos benéficos en la resistencia a la insulina y obesidad. En nuestro caso es posible que la LPL se encuentre comprometida en la resistencia de la insulina por el exceso de grasa y explique la disminución progresiva en las conejas ovariectomizadas.

Las grasas absorbidas durante la alimentación y los lípidos sintetizados por el hígado y el tejido adiposo deben ser transportados a los diferentes tejidos para su utilización y almacenamiento. En la biosíntesis de los lípidos intervienen cuatro vías de las cuales se forman los ácidos grasos (AG), triglicéridos (TG), colesterol (CT) y sus ésteres y esfingolípidos. El transporte de los lípidos se hace por vía sanguínea unidos a proteínas llamadas lipoproteínas. Esas lipoproteínas están compuestas de TG y ésteres de colesterol rodeadas de fosfolípidos. Esas lipoproteínas se clasifican de acuerdo a su tamaño y densidad en el siguiente orden: quilomicrones (800-5000 ángstrom), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) 300-800 A, lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) 250-350 A, lipoproteínas de baja densidad (LDL) 180-280 A, lipoproteínas de alta densidad (HDL) que incluyen las HDL2 (90 a 120 A) y HDL3 (50 a 90 A).³²

En el presente estudio los niveles de colesterol grupo A las conejas control vs C + D presentan una disminución a los tres meses (-28% y -37%) con un aumento de sus niveles por encima de los iniciales (71% y 80%) a los seis meses con diferencias significativas $P < 0.008$. En el Grupo B de las ovariectomizadas el colesterol total disminuye a los tres meses en los controles (-30%) y esta disminución es mayor en la ovariectomizadas con dieta (42%). A los seis meses se evidencia una tendencia a la recuperación sin llegar a los valores iniciales.

Algunos estudios reportan aumento de niveles de colesterol después de la ovariectomía explicable en parte por el aumento de tejido graso y de hecho la ingesta de grasa debe aumentar los niveles de los lípidos.^{28, 33}. Llama la atención de los niveles en los dos grupos A y B con una recuperación por encima de sus niveles iniciales en el grupo A, pero con una respuesta menor en el grupo de las ovariectomizadas que no evidencia un daño metabólico de respuestas que puede estar en el hígado, tejido muscular o adiposo.

Las HDL pueden ser secretadas en el hígado. Los componentes de las HDL son derivados de la monocapa superficial de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y de las membranas celulares de los tejidos periféricos. Las partículas de HDL más pequeñas contienen apolipoproteínas, colesterol libre y fosfolípidos. Una de las acciones importantes es que las HDL se comportan como unas moléculas protectoras contra la arteriosclerosis¹⁴. El colesterol de los tejidos periféricos es liberado mediante transferencia al plasma donde se une con las lipoproteínas plasmáticas. La transferencia de colesterol libre desde las células a las HDL sería la etapa que inicia la disminución del colesterol de la superficie endotelial. El colesterol no se puede metabolizar en los tejidos periféricos sino que debe ser transportado al hígado para su eliminación.

Una de sus principales acciones sería la de proteger en forma directa contra la aterosclerosis, sugiriéndose que inhibe la proliferación de las células musculares lisas e impidiendo que los macrófagos capten las LDL oxidadas. Por otra parte, las altas concentraciones de HDL₂

pueden revelar una metabolización eficiente de las lipoproteínas ricas en triglicéridos que no permiten que las CETP (proteínas transferidoras de ésteres de colesterol) trasfieran los ésteres de colesterol a las lipoproteínas aterogénicas ni los triglicéridos a las HDL para su hidrólisis.³⁴

El grupo A de los controles frente a los C + D presentan una disminución en el primer trimestre (-28% vs. 35%), mayor en las C + D, con una recuperación mayor a los seis meses en los controles (109%) frente a los C + D (32.4%) con una $p < 0.030$, por encima de valores iniciales en un comportamiento similar al colesterol total. El grupo B de las conejas ovariectomizadas presenta una disminución progresiva a los tres meses más severa en la O + D (-20% vs -28%) y a los seis meses los controles permanecen casi al mismo nivel de los tres meses y los O + D presentan un balance negativo (-5%) con una $p < 0.021$ que está de acuerdo con los hallazgos clínicos donde el aumento de peso, la dieta rica en grasas así como la disminución de los estrógenos producen una disminución de las HDL.

Las partículas IDL formadas de las VLDL pueden ser captadas por el hígado o convertidas en LDL por acción de la lipasa hepática. Una vez convertidas las IDL en HDL la Apo E (se encuentra adherida) es transferida a otras lipoproteínas y la APO B-100 queda como única proteína importante de las HDL. Las LDL entregan el colesterol a las células de tejido periférico para que sinteticen sus membranas celulares y hormonas esteroideas. Normalmente las LDL transportan alrededor del 70% del colesterol plasmático. Los receptores para la LDL se encuentran en casi todas las células del organismo incluidos los hepatocitos que utilizan gran parte del colesterol LDL para formar ácidos biliares. Estos receptores son muy abundantes y activos al inicio de la vida pero disminuyen con los años. Cuando no hay suficiente cantidad de colesterol existe un aumento de receptores para la LDL en la membrana celular. Este mecanismo explica que un daño en el receptor como sucede en la hipercolesterolemia familiar homocigota así como una dieta rica en grasas saturadas y colesterol puede provocar la supresión crónica de la actividad de los receptores LDL.

Normalmente el exceso de las LDL que no son eliminadas por los receptores LDL, lo hacen por vía del sistema retículo-endotelial por células depuradoras o “células barredoras”. Existe otro mecanismo en estos receptores que se llaman “receptores de acetil LDL” que reconocen solo las partículas LDL químicamente modificadas por acetilación u oxidación. Este acúmulo de células LDL oxidadas determina la aparición de células espumosas a partir de los macrófagos cargados de lípidos. Estas células ejercen un efecto quimiotáctico sobre los monocitos circulantes, son citotóxicas e inician una respuesta inflamatoria. Este es el inicio de la placa arteriosclerótica que clínicamente llega a la trombosis y el infarto del miocardio.³⁵ Las partículas IDL formadas de las VLDL pueden ser captadas por el hígado o convertidas en LDL por acción de la lipasa hepática.

En el grupo A control frente a dieta hay una disminución a los tres meses en los C de -37% y C + D - 40% con una recuperación de seis meses de 35.48% frente a 350% en los C + D sin diferencias significativas intragrupo ni al final de los seis meses. Las LDL en el grupo de las ovariectomizadas presentan una disminución similar a los controles a los tres meses y una recuperación a los seis meses por encima de los niveles iniciales con o sin diferencias significativas.

Existe una estrecha relación entre las lipoproteínas ricas en triglicéridos y las HDL sobre los efectos a nivel cardiovascular. Se ha asociado el aumento de niveles plasmáticos como un factor predictivo en enfermedad cardíaca en estudios prospectivos univariados pero esta asociación se pierde cuando se hacen análisis de variables múltiples, en particular cuando se tiene en cuenta los valores de HDL. Esta dificultad deriva de la heterogeneidad de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Uno de los efectos secundarios está relacionado con los mecanismos de la coagulación y la fibrinólisis.¹⁹

En el grupo A los TG presentan una disminución a los tres meses mayor en el grupo C + D, con una recuperación por encima de los niveles iniciales Al final de los seis meses. En el grupo B existe un aumento progresivo de los niveles de TG en las conejas 0 control del 31%, mientras que en la O + D existe una disminución en sus

niveles a los tres meses con aumento similar a los controles al final de los seis meses sin diferencias significativas intragrupo y con dieta.

El estradiol es una hormona producida por el ovario y en menor cantidad procede de la suprarrenal. Es conocido que los esteroides sexuales modulan el tejido adiposo por diferentes mecanismos: uno por vía de estimulación de moléculas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF), interleuquinas (IL1-IL-6, IL8, IL10), homeostasis energética (adiponectina, leptina, resitina), relacionadas con los lípidos (lipoprotein-lipasa, apo E, glicerol)³⁰. Por otro lado, las hormonas esteroideas sobre receptores alfa o beta estimulan la distribución grasa del cuerpo con diferencias de género. Para este efecto existen diferentes enzimas como la 17 α hidroxilasa y las aromatasas que aumentan la síntesis de estrógenos en el tejido adiposo. Al disminuir los estrógenos se aprecia a nivel experimental y mujeres posmenopáusicas un aumento del tejido graso y, por lo tanto, un aumento moderado de peso.³¹

El estradiol como marcador endocrino aumenta en ambos grupos y casi en forma proporcional al peso, diferenciándose que en las conejas con dieta rica en grasa sus niveles son mayores con diferencias significativas, que están de acuerdo con otros estudios donde demuestran el efecto protector de los estrógenos sobre la placa de ateroma.^{36,37}

De acuerdo con estos resultados y después de una revisión parcial de la literatura, podemos concluir que estamos ante un buen modelo para el estudio de la arteriosclerosis. Que la dieta rica en grasas al 1% ejerce severas repercusiones en el metabolismo de la glucosa, de los lípidos y de la placa ateromatosa. Que la ovariectomía produce efectos más severos a nivel vascular y hepático y que este será el comienzo de futuras investigaciones sobre el tema.

Agradecimientos

A las Directivas de la Universidad y a la Vicerrectoría de Investigaciones por el apoyo recibido para la realización de este proyecto. A todos nuestros colaboradores que desinteresadamente nos ayudaron en la consecución de los

conejos, su control pre y postoperatorio. A la Clínica Veterinaria que nos prestó sus instalaciones para la realización de parte quirúrgica. Al personal de la Clínica, Bioterio, Médicos veterinarios, Cirujanos, Anestesiólogo, Ecografista, Patólogos y Estadística de la UDCA que hicieron posible concluir exitosamente esta investigación.

Referencias

1. Tavazzi I. Clinical epidemiology of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 138:548-554.
2. Key A. Coronary heart disease in seven countries. *Nutrition* 1997; 13:250-252.
3. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katam MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins a metaanalysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:1146-1155.
4. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS-23). *Br Med J* 1998; 316:823-828.
5. Sapdy DK, Kearney DM, Hobbs HH. Polyunsaturated fatty acids up-regulate hepatic scavenger receptor BI(SR-BI) expression and HDL cholesteryl ester uptake in the hamster. *J Lipid Res* 1999; 40:1384-1394.
6. Viveros AV, Laviada HM, Bastarrachea RS. Influencia endocrina y paracrina sobre la adipogénesis. *Rev Endocrinol Nutri* 2002; 10:151-164.
7. Clement K, et al. Genetic variation in B3 adrenergic receptor and increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *NEJM* 1995; 1241:333-352.
8. Leroy P, Dessolin S, Villageois P, et al. Expression of ob gen in adipose cells. *J Biol Chem* 1996; 271:2365-2368.
9. Canoy D. Distribution of body fat and risk of coronary disease in men and women. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23:591-598.
10. Larsson B. Obesity, fat distribution and cardiovascular disease. *Int J Obesity* 1991; 15:53-57.
11. Vague J. La diferenciación sexualle facteur determinant des fromes de obesite. *Press Medi* 1947; 55:339-340.
12. Recasens M, Picart JM, Fernandez Real. Obesidad e Inflamación. *Rev Med Uni Navarra* 2004; 48:49-54.
13. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic síndrome. *Endocrine Reviews* 2000; 21:697-738.
14. Stein Y, Stein O, Dabach Y, et al. Anti-atherogenicity of high density lipoprotein. *Israel J Med Sci* 1996; 36503-36509.
15. Herrera A, Lebreo A, Céspedes LM, et al. Perfil lipídico en el suero de conejos tratados con etanol y dieta hipercolesterolémica. *Rev Cubana Invest Biomed* 2003; 22:123-129.
16. Clinical application of C-Reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107:363-369.
17. Kirkwood B. *Essentials of medical statistics*. Blackwell scientific publications. Cambridge Center, Massachusetts USA, 1999.
18. Roger M, Blumel JE, Onatra W, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en mujeres postmenopáusicas latinoamericanas. *Climateric* 2007; 10:164-170.
19. Zhao SP, Zhang DQ. Atorvastatin enhances cellular uptake of oxidized LDL in adipocytes from hypercholesterolemic rabbits. *Clin Chim Acta* 2004; 339:189-194.
20. Zhao SP, Wu ZH, Wu J, Hong S, Deng P. Effect of atorvastatin on tumor necrosis factor alpha serum concentration and mRNA expression of adipose in hypercholesterolemic rabbits. *J Cardiovascular Pharmacol* 2005; 46:185-189.
21. Lea-Currie YR, Wen P, McIntosh MK. Dehydroepiandrosterone reduces proliferation and differentiation of 3T3L1 preadipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 248:497-504.
22. Longcope C, Baker R, Johnston Jr CC. Androgen and estrogen metabolism: relationship to obesity. *Metabolism* 1986; 35:235-237.
23. Simpson ER, Mendelson CR. Effect of aging and obesity on aromatase activity of human adipose cells. *Am J Clin Nutr* 1987; 45:290-291.

24. Yancy WS, Westman EC, Fresch AP. Diets and clinical coronary events: the truth is out there. *Circulation* 2003;107:10-16.
25. Harrison DG, Ohara Y. Physiologic consequences of increased vascular oxidant stress in hypercholesterolemia and atherosclerosis: implication for impaired vasomotion. *Am J Cardiol* 1995; 75:75B-81B.
26. Alfonso MA, Almeida GC, Quintela AM, Carballo SR. Evaluación de un posible modelo experimental em conejos hipercolesterolémicos. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc*.
27. Rebuffe-Scrive M, Enk L, Crona N. Fat cell metabolism in different regions in women, effects of menstrual cycle, pregnancy and lactation. *J Clin Invest* 1985; 75:1973-1976.
28. Blumel JE, Castelo-Branco C, Sanjuan A, Gonzalez P, Moyano C, Iturriaga TM, Gonzalez R, Romero S, Cano A. A simplified method to quantitate atherosclerosis in the rabbit aorta. *Maturitas*. 2001; 39:265-271.
29. Navarrete Santos A, Tonack S, Kirstein M, Kietz S, Fischer B. Two insulin-responsive glucose transporter isoforms and the insulin receptor are developmentally expressed in rabbit preimplantation embryos. *Reproduction*. 2004 Nov; 128(5):503-516.
30. Kitajima S, Morimoto M, Liu T, et al. Overexpression of lipoprotein lipase improve insulin resistance induced by a highfat diet in transgenic rabbits. *Diabetologia* 2004; 47:1202-1209.
31. Fleitas AS, Carvallo RS, Almeida G, et al. Modelo experimental de diabetes en conejos. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc* 2000; 1:10-14.
32. Gotto AM, Pownall H. *Los trastornos lipídicos en la práctica clínica*. Waverly Hispánica S.A. Buenos Aires 1995:1-13.
33. Mored DO, Treatment of cholesterol fed rabbits with dietary vitamins E and C inhibits lipoprotein oxidation but no development of atherosclerosis. *J Nutr* 1994; 11:2123-2130.
34. Zhao SP, Wu ZH, Hong SC, et al. Effect of atorvastatin on SR-BI expression and HDL induced cholesterol efflux in adipocytes of hypercholesterolemic rabbits. *Clin Chim Acta* 2006; 365:119-124.
35. Russell JC, Proctor SD. Small animal models of cardiovascular disease: tools for the study of the roles of metabolic syndrome, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol*. 2006 Nov-Dec; 15(6):318-330.
36. Zhang C, Wu Y, Duan J. Effects of estrogen on serum lipids, plasma endothelin-1, at ovariectomized rabbits. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2000; 35:413-416.
37. Haines CJ, James AE, Panesar NS, et al. The effect of percutaneous oestradiol on atheroma formation in ovariectomized cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 1999; 143:369-375.

Seguridad y eficacia de tibolona en pacientes con cáncer de mama con síntomas vasomotores: un estudio doble enmascarado, aleatorio, de no inferioridad*

PETER KENEMANS, NIGEL J BUNDRED, JEAN-MICHEL FOIDART, ERNST KUBISTA, BO VON SCHOULTZ, PIERO SISMONDI, RENA VASSILOPOULOU-SELLIN, CHENG HAR YIP, JAN EGBERTS, MIRJAM MOL-ARTS, ROEL MULDER, STEVE VAN OS, MATTHIAS W BECKMANN

RESUMEN

Introducción. Los síntomas vasomotores y la pérdida ósea son complicaciones frecuentemente inducidas por el tratamiento coadyuvante para el cáncer de mama. La tibolona previene ambos efectos secundarios, pero su efecto en la recurrencia del cáncer es desconocido. La meta de este estudio fue demostrar no inferioridad de la tibolona respecto a placebo en cuanto al riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer de mama y síntomas climatéricos.

Métodos. Entre julio 11 de 2002 y diciembre 20 de 2004, mujeres tratadas quirúrgicamente por un diagnóstico de cáncer de mama confirmado por histología ($T_{1-3}N_0M_0$) con síntomas vasomotores fueron asignadas de manera aleatoria a recibir tibolona 2.5 mg diarios o placebo en 245 centros en 31 países. La aleatorización se llevó a cabo utilizando un sistema central interactivo de respuesta de voz, estratificado por centro, con un tamaño de bloque de cuatro. El desenlace primario fue la recurrencia de cáncer de mama, incluyendo el cáncer contralateral y se analizó por intención de tratar (ITT) y por poblaciones por protocolo; el margen para no inferioridad fue fijado en una razón de riesgo de 1.278. Este estudio es registrado con el número NCT00408863 de ClinicalTrials.gov.

Hallazgos. De las 3.148 mujeres aleatorizadas, 3098 fueron incluidas en el análisis de ITT (1556 en el grupo de tibolona y 1542 en el grupo placebo). La edad promedio al momento de la aleatorización fue 52.7 años (DS 7.3) y el tiempo promedio desde la cirugía fue 2.1 años (DS 1.3). 1792 de 3098 (58%) tenían ganglios positivos y 2185 de 3098 (71%) eran positivas para receptores de estrógenos. Al ingresar al estudio, 2068 de 3098 (67%) mujeres usaban tamoxifeno y 202 de 3098 (6.5%) utilizaban inhibidores de aromatasa. El número promedio diario de oleadas de calor fue 6.4 (DS 5.1). Luego de un seguimiento mediano de 3.1 años (rango 0.01 a 4.99), 237 de 1556 (15.2%) mujeres con tibolona tuvieron recurrencia del cáncer, comparadas con 165 de 1542 (10.7%) con placebo (HR 1.40, IC 95%, 1.14-1.70; $p = 0.001$). Los resultados en la población por protocolo fueron similares (209 de 1254 [16.7%] mujeres en el grupo de tibolona tuvieron una recurrencia respecto a 138 de 1212 [11.4%] mujeres en el grupo placebo; HR 1.44 [IC 95% 1.16-1.79]; $p = 0.0009$). La tibolona no fue diferente del placebo con respecto a otros desenlaces de seguridad tales como mortalidad (72 vs. 63 pacientes, respectivamente), eventos cardiovasculares (14 vs. 10, respectivamente) o cánceres ginecológicos (10 vs. 10, respectivamente). Los síntomas vasomotores y la densidad mineral ósea mejoraron significativamente con tibolona comparada con placebo.

* En nombre del Grupo de Estudio LIBERATE Lancet Oncol 2009; 10: 135-146.
Traducido del inglés: Dr. Germán Barón.

Interpretación. La tibolona incrementa el riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer de seno, mientras alivia los síntomas vasomotores y previene la pérdida ósea.

Patrocinio. Schering-Plough (previamente NV Organon, Oss, Países Bajos).

ABSTRACT

Background. Vasomotor symptoms and bone loss are complications frequently induced by adjuvant treatment for breast cancer. Tibolone prevents both side effects, but its effect on cancer recurrence is unknown. The aim of this study was to show non-inferiority of tibolone to placebo regarding risk of recurrence in breast-cancer patients with climacteric complaints.

Methods. Between July 11, 2002, and Dec 20, 2004, women surgically treated for a histologically confirmed breast cancer (T1–3N0–2M0) with vasomotor symptoms were randomly assigned to either tibolone 2.5 mg daily or placebo at 245 centres in 31 countries. Randomisation was done by use of a centralised interactive voice response system, stratified by centre, with a block size of four. The primary endpoint was breast-cancer recurrence, including contralateral breast cancer, and was analysed in the intention-to-treat (ITT) and per-protocol populations; the margin for non-inferiority was set as a hazard ratio of 1.278. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00408863.

Findings. Of the 3148 women randomised, 3098 were included in the ITT analysis (1556 in the tibolone group and 1542 in the placebo group). Mean age at randomisation was 52.7 years (SD 7.3) and mean time since surgery was 2.1 years (SD 1.3). 1792 of 3098 (58%) women were node positive and 2185 of 3098 (71%) were oestrogen-receptor positive. At study entry, 2068 of 3098 (67%) women used tamoxifen and 202 of 3098 (6.5%) women used aromatase inhibitors. The mean daily number of hot flushes was 6.4 (SD 5.1). After a median follow-up of 3.1 years (range 0.01–4.99), 237 of 1556 (15.2%) women on tibolone had a cancer recurrence, compared with 165 of 1542 (10.7%) on placebo (HR 1.40 [95% CI 1.14–1.70]; $p = 0.001$). Results in the per-protocol population were similar (209 of 1254 [16.7%] women in the tibolone group had a recurrence vs 138 of 1213 [11.4%] women in the placebo group; HR 1.44 [95% CI 1.16–1.79]; $p = 0.0009$). Tibolone was not different from placebo with regard to other safety outcomes, such as mortality (72 patients vs 63 patients, respectively), cardiovascular events (14 vs 10, respectively), or gynaecological cancers (10 vs 10, respectively). Vasomotor symptoms and bone-mineral density improved significantly with tibolone, compared with placebo.

Interpretation. Tibolone increases the risk of recurrence in breast cancer patients, while relieving vasomotor symptoms and preventing bone loss.

Funding. Schering-Plough (formerly NV Organon, Oss, Netherlands).

Introducción

Las mujeres tratadas de manera satisfactoria con cirugía por cáncer de seno en estados tempranos con frecuencia tienen oleadas de calor severas, resultantes del tratamiento adyuvante con tamoxifeno, inhibidores de la aromataza, análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) o quimioterapia.^{1,2} La terapia convencional con estrógenos, solos o combinados con un progestágeno es efectiva en

aliviar dichas molestias, pero se encuentra contraindicada en pacientes con cáncer de seno, ya que se teme que las hormonas puedan hacer que el cáncer recurra.^{3,4}

La tibolona es un esteroide sintético con perfil farmacológico y clínico que difiere de los esteroides sexuales convencionales.^{5,6} Está aprobada en más de 90 países para el tratamiento de síntomas de la menopausia y en 55 países para la prevención de osteoporosis. Actualmente

muchas pacientes con cáncer de mama usan tibolona para reducir los síntomas climatéricos. Sin embargo, una historia de cáncer de mama es contraindicación para el uso de tibolona, aunque no está disponible alguna evidencia confiable de posible daño.

El mecanismo de acción de la tibolona es complejo. Cuando se toma por vía oral, rápidamente es metabolizada en el intestino y el hígado a compuestos activos, dos de los cuales tienen acción estrogénica (la mayor parte mediada por el receptor alfa de los estrógenos) en varios tejidos (p. ej. hueso y vagina) y, un tercer metabolito, el isómero delta-4, que se une tanto a los receptores de progesterona como de andrógenos.^{7,8}

En mujeres posmenopáusicas sanas la tibolona produce menos estimulación del tejido mamario que la terapia hormonal combinada convencional, de acuerdo a lo que se ha visto por densidad mamográfica y estudios de aspiración con aguja fina.^{9,11} Los estudios observacionales han aportado evidencia limitada y conflictiva sobre el riesgo de cáncer de mama con el uso de tibolona.^{12,13} Actualmente solo existe un ensayo clínico aleatorio, controlado con tibolona que evalúa el riesgo de cáncer de mama. Este estudio, en mujeres mayores con osteoporosis, midió el riesgo de fracturas vertebrales como desenlace primario. La incidencia de cáncer de mama, confirmada por valoración independiente, se redujo significativamente luego de tres años de uso de tibolona respecto al placebo (razón de riesgo 0.32 [IC 95% 0.13-0.80]).¹⁴

Los datos sobre el uso de tibolona en pacientes con cáncer de mama son escasos. En estudios piloto, que incluyeron pacientes con cáncer de mama recibiendo terapia adyuvante con tamoxifeno o análogos de GnRH, la tibolona fue efectiva en reducir los síntomas vasomotores.¹⁵⁻¹⁷ Además no se encontró un efecto significativo en la proliferación de las células tumorales en tumores positivos para receptores de estrógenos.¹⁸

El estudio LIBERATE (de las siglas en inglés Intervención con Livial luego de cáncer de mama: desenlaces de eficacia, recurrencia y tolerabilidad) fue diseñado para probar el postulado primario que el uso diario de 2.5 mg de

tibolona no aumenta el riesgo de recurrencia en mujeres tratadas quirúrgicamente por cáncer de mama que tienen oleadas de calor y otras molestias del climaterio.

Métodos

Pacientes

El LIBERATE fue un estudio multinacional, multicéntrico, aleatorio, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de la tibolona en mujeres con síntomas vasomotores e historia de cáncer de mama. Detalles sobre el diseño del estudio, métodos y datos basales se **han publicado previamente**.¹⁹ Rápidamente, mujeres con síntomas vasomotores que solicitaron tratamiento para estos síntomas eran elegibles si habían sido tratadas quirúrgicamente en los cinco años precedentes por cáncer de mama comprobado histológicamente T₁₋₃N₀₋₂M₀. Las participantes tenían que ser posmenopáusicas y menores de 75 años de edad. Entre junio 20 de 2002 y diciembre 1 de 2004 las mujeres fueron evaluadas. Al momento del tamizaje, las mujeres sin histerectomía con alteraciones endometriales fueron excluidas por ultrasonido transvaginal. El estudio fue realizado en 245 centros en 31 países de todo el mundo. El estudio fue programado para finalizar en diciembre de 2007. El protocolo de estudio del LIBERATE fue aprobado por el comité examinador en cada centro y el consentimiento informado escrito se obtuvo de cada participante.

Procedimientos

Las mujeres elegibles fueron asignadas de manera aleatoria a recibir oralmente tibolona 2.5 mg diarios o placebo en una razón uno a uno. La aleatorización se hizo usando un sistema centralizado interactivo de respuesta de voz, estratificado por centro, con un tamaño de bloque de cuatro. Participantes, investigadores, personal patrocinador y asesores de desenlaces fueron enmascarados a la asignación del tratamiento. El objetivo primario fue demostrar que la tibolona no era inferior al placebo con respecto a la recurrencia del cáncer de mama; por ende

el desenlace primario fue la recurrencia de cáncer de mama, incluyendo el cáncer contralateral. La recurrencia se definió como recurrencia locorregional, metástasis a distancia o un nuevo tumor invasivo en la mama contralateral. Las participantes en el estudio debían atender a sus visitas regulares de seguimiento. Un comité independiente evaluó todas las recurrencias reportadas.

Desenlaces secundarios fueron mortalidad, síntomas vasomotores, densidad mineral ósea (DMO) y calidad de vida relacionada con salud. El comité de evaluación independiente fue responsable de revisar la causa de muerte. El número y la severidad de los síntomas vasomotores fue registrado en tarjetas de diario, utilizando las primeras 12 semanas de tratamiento y en la Forma de Síntomas Climatéricos a lo largo del estudio. Las DMO de las vértebras lumbares (L1-L4) y del fémur proximal izquierdo fueron medidas por medio de absorciometría de energía dual por rayos X (DXA) usando instrumentos Lunar u Hologic al ingreso y a la semana 104 en centros especializados en un subgrupo de pacientes (N=763; restringido a 15 de 31 centros debido a razones logísticas). Los datos fueron analizados en una central independiente de control de calidad y recurso de calidad del aseguramiento. La calidad de vida relacionada con la salud fue evaluada en las semanas 13, 26, 52, 78, 104 y anualmente a partir de ese momento, usando los nueve dominios del Cuestionario de Salud de las Mujeres (WHQ) en un subgrupo de pacientes (N=833; restringido a ocho de 31 centros debido a razones logísticas).

En las visitas de seguimiento, programadas cada seis meses, se realizaron examen físico y examen de las mamas, se registraron los síntomas vasomotores y los signos vitales y se documentaron la medicación concomitante, episodios de sangrado vaginal y efectos adversos. Examen ginecológico, mamografía y muestras de sangre para exámenes rutinarios de laboratorio de seguridad se hicieron anualmente.

El protocolo indicaba la necesidad de biopsia de endometrio en cualquier momento en mujeres con sangrado vaginal persistente. Si las biopsias eran categorizadas con cualquier tipo

de hiperplasia o cáncer, la medicación del estudio se suspendía y la mujer era tratada.

En aquellas mujeres que no se lograba un alivio adecuado de los síntomas vasomotores se permitía usar medicación no hormonal concomitante, tal como productos de soya, clonidina y antidepresivos. Las mujeres que suspendieron de manera prematura el medicamento del estudio fueron animadas a permanecer en el ensayo para inclusión en los análisis de desenlaces.

Un comité independiente de monitoreo de datos y seguridad (DSMB) evaluó la seguridad de las participantes al revisar los datos desmascarados cada seis meses y aconsejó sobre la continuación, alteración o cese del estudio.

Análisis estadístico

Los análisis de seguridad primarios para recurrencia de cáncer de mama y los análisis secundarios para mortalidad se hicieron ajustando el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado (reunido) por país, para obtener un estimado y un intervalo de confianza (IC) de dos lados de 95% para la razón de riesgo (HR) entre tibolona y placebo. Se reclamaría la no inferioridad si el IC superior del 95% de dos lados del HR de recurrencia de cáncer de mama era menor del margen de no inferioridad de $\Delta=1.278$ (correspondiente a un riesgo relativo menor de 1.25). El tamaño de muestra calculado de 3100 mujeres asumió una incidencia de la recurrencia de cáncer luego de tres años de 15% en el grupo placebo, basado en un esperado de 9% en pacientes con ganglios negativos y 24% en pacientes con ganglios positivos.²⁰ Esto llevaría a un poder de cerca de 80% para demostrar no inferioridad.

Los análisis estadísticos de recurrencia de cáncer de mama se hicieron para las poblaciones de intención de tratar (ITT) y por protocolo. La población de ITT consistió de todas las mujeres que recibieron la medicación del estudio para quienes había información disponible sobre presencia o ausencia de recurrencia de cáncer. Para la población por protocolo, todas las participantes que tuvieron violaciones mayores del protocolo fueron excluidas, tales como la coadministración de hormonas sexuales

(excepto la crema vaginal de estriol; n=79) o falta de cumplimiento (exposición a la medicación del estudio menor a 60% durante la participación del ensayo). Adicionalmente, se hicieron análisis para varios subgrupos predefinidos (estado de receptor, estado de ganglios y comedición).

Fueron analizados datos sobre síntomas vasomotores en la población de ITT y para un subgrupo de mujeres muy sintomáticas (aquellas que tuvieron por lo menos cinco oleadas de calor moderadas a severas por día) definidas de acuerdo a las guías de la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMA), usando el esquema de la última observación hacia delante.²¹ El número promedio de oleadas de calor por período de 24 horas, el cambio y porcentaje de cambio desde la línea de base fueron calculados. Cambio y porcentaje de cambio desde la línea de base en la DMO de las vértebras lumbares y la cadera fueron analizados en un subgrupo. Para el análisis de las oleadas de calor y la DMO, un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) fue usado con los grupos de tratamiento y centro como factores y el valor de la línea de base como covariado. Los estimados y los correspondientes IC 95% de dos lados del efecto de tratamiento fueron calculados por punto en el tiempo. Cambios desde la línea de base en puntajes de nueve dominios del WHQ fueron analizados con el uso de una prueba de rango se Wilcoxon estratificada por centros.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados con SAS versión 9.1. Este ensayo clínico está registrado con el número ClinicalTrials.gov NCT00408863.

Papel de la fuente patrocinadora

El patrocinador del trabajo realizó el estudio y recolectó los datos. Un comité asesor tuvo la responsabilidad científica global del diseño del estudio y el protocolo y asesoró al patrocinador respecto a la conducción del estudio. Al finalizar el estudio, el comité recibió todos los análisis de los datos que ellos requirieron. El comité estaba conformado por investigadores independientes y miembros sin voto del patrocina-

dor. El autor correspondiente tuvo acceso completo a todos los datos. Todos los autores estuvieron comprometidos en la decisión final de remitir para publicación.

Resultados

El perfil del estudio se muestra en la figura 1. Las características de base fueron similares en los dos grupos de población de ITT (tabla 1). La edad promedio fue de 52.7 años (DS 7.3) y el tiempo promedio desde la cirugía por cáncer de mama fue de 2.1 años (DS 1.3). 1487 de 3098 mujeres (48%) estaban entre 50 y 59 años de edad, 88 mujeres (3.8%) eran menores de 40 años y 43 mujeres (1.4%) tenían 70 años o más. El IMC promedio fue de 27 kg/m² (DS 4.9). 2452 de 3098 mujeres (79.1%) eran blancas y 536 (17.3%) asiáticas. El estado del tumor era IIA o superior en 2170 de 3098 mujeres (70%) y los ganglios eran positivos (N₁₋₂) en 1792 mujeres (57.8%). La cirugía había sido conservadora tan solo en 1323 de 3098 mujeres (42.7%). El estado de receptores de estrógenos fue positivo en 2185 mujeres (77.8%) de las 2808 en quienes se conocía el estado de los receptores. Al ingresar al estudio la mayoría de mujeres usaba tamoxifeno (n=2068 [66.8%]) y otras recibían inhibidores de aromataza adyuvantes (n=202 [6.5%]), quimioterapia (n=150 [4.8%]) o análogos de GnRH (n=134 [4.3%]). Durante el tiempo del estudio, 464 de 2068 mujeres (22.4%) que recibían tamoxifeno fueron cambiadas a inhibidores de aromataza (242 en el grupo de tibolona, 222 en el grupo placebo). El número promedio de oleadas de calor por día fue 6.4 globalmente (DS 5.1) y 12.5 (DS 4.8) en el subgrupo de la EMA con quejas severas (tabla 1).

LIBERATE empezó a reclutar pacientes en junio de 2002 y terminó de manera prematura el 31 de julio de 2007. En marzo de 2007 el DSMB reportó una tendencia a mayor recurrencia de cáncer de mama en el grupo de tibolona. Ya que parecía muy poco probable que los criterios estadísticos predefinidos para no inferioridad aún pudiesen ser cumplidos, el comité asesor científico recomendó suspender la medicación y el patrocinador decidió terminar el estudio prematuramente.

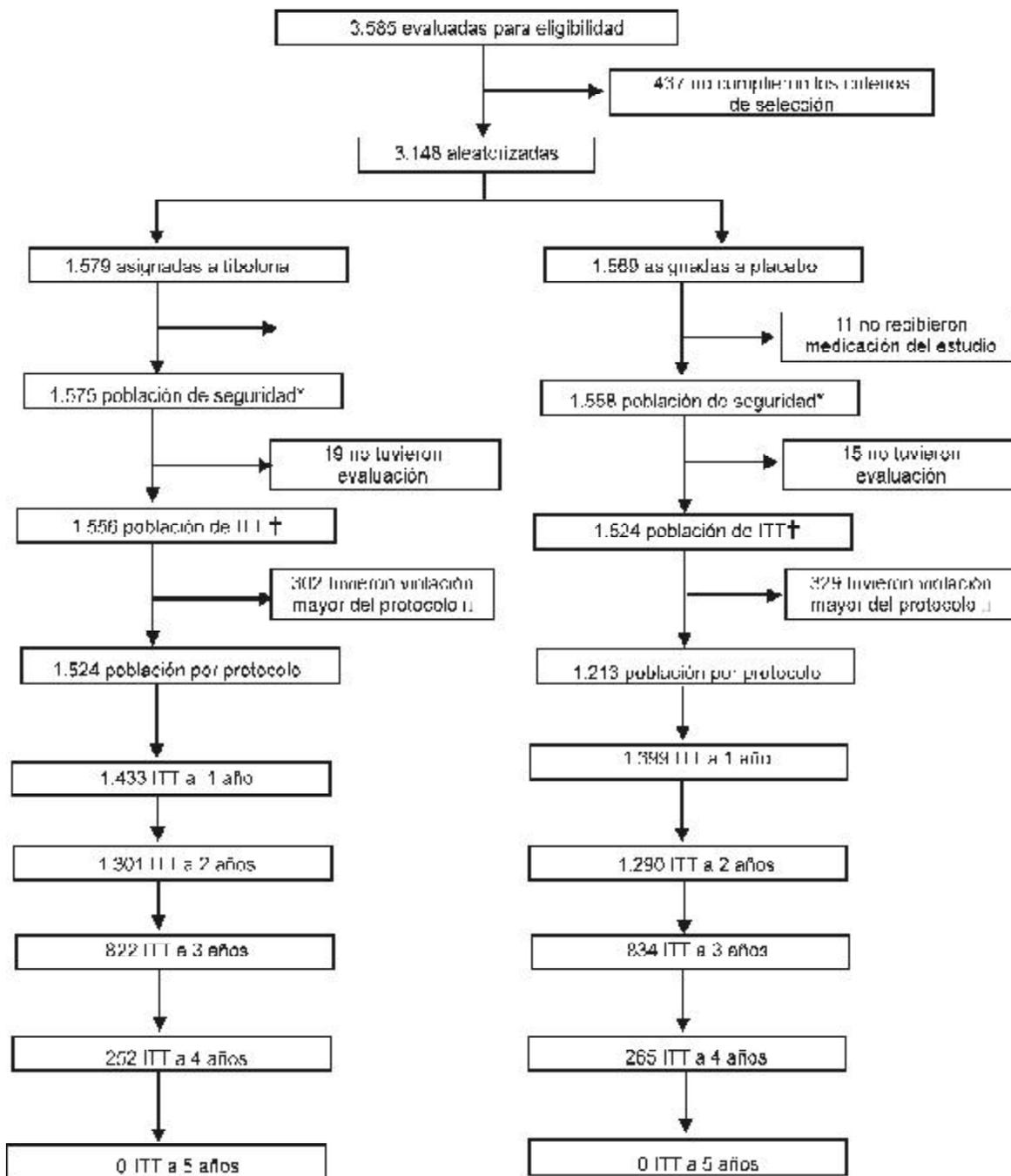


Figura 1. Perfil del estudio.

Razones para discontinuar hasta 5 años luego de la aleatorización incluyen aparición de recurrencia de cáncer de mama, mortalidad, eventos adversos serios, alivio insuficiente de los síntomas del climaterio, retiro del consentimiento informado y pérdida del seguimiento. * Población de todas las pacientes tratadas. † Evaluación del desenlace primario (recurrencia de cáncer de mama). ‡ Extensión de la exposición al medicamento del estudio <60% de la participación en el estudio, historia de otro cáncer de mama diferente a T₁₋₃N₀₋₂M₀, presencia de recurrencia de cáncer de mama u otro tumor maligno o uso de comedicación hormonal (excepto crema vaginal de estriol).

Tabla 1. Demografía y otras características basales en la población de ITT.

| | Grupo tibolona (N=1556) | Grupo placebo (N=1542) |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|
| Edad (años), n(%) | | |
| < 40 | 50 (3.2) | 38 (2.5) |
| 40 – 49 | 502 (32.3) | 469 (30.4) |
| 50 – 59 | 723 (46.5) | 764 (49.5) |
| 60 – 69 | 264 (17.0) | 245 (15.9) |
| ≥ 70 | 17 (1.1) | 26 (1.7) |
| Media (DS) | 52.5 (7.4) | 52.9 (7.3) |
| Índice de masa corporal (kg/m ²), media (DS) | 26.9 (4.9) | 27.1 (5.0) |
| Origen étnico, n(%) | | |
| Asiática | 270 (17.4) | 266 (17.3) |
| Negra | 8 (0.5) | 7 (0.5) |
| Blanca | 1229 (79.0) | 1233 (79.3) |
| Otra | 49 (3.1) | 46 (3.0) |
| Tiempo desde la menopausia (años), media (DS) | 6.2 (6.3) | 6.2 (6.5) |
| Tiempo desde la cirugía de cáncer de mama (años), media (DS) | 2.1 (1.3) | 2.1 (1.3) |
| Estado de ganglios, n(%) | | |
| Negativo | 657 (42.2) | 646 (41.9) |
| Positivo | 898 (57.7) | 894 (58.0) |
| Faltante | 1 (0.1) | 2 (0.1) |
| Estado del cáncer primario, n(%) | | |
| 0 | 4 (0.3) | 3 (0.2) |
| I | 463 (29.8) | 453 (29.4) |
| IIA | 552 (35.5) | 517 (33.5) |
| IIB | 392 (25.2) | 418 (27.1) |
| IIIA | 141 (9.1) | 143 (9.3) |
| IIIB | 1 (0.1) | 6 (0.4) |
| Faltante | 3 (0.2) | 2 (0.1) |
| Tipo de cirugía, n(%) | | |
| Conservadora de mama | 661 (42.5) | 662 (42.9) |
| Mastectomía | 895 (57.5) | 880 (57.1) |
| Estado de receptor de estrógenos, n(%) | | |
| Negativo | 294 (18.9) | 329 (21.3) |
| Positivo | 1112 (71.5) | 1073 (69.6) |
| Desconocido | 150 (9.6) | 140 (9.1) |
| Estado de receptor de progesterona, n(%) | | |
| Negativo | 361 (23.2) | 406 (26.3) |
| Positivo | 978 (62.9) | 922 (59.8) |
| Desconocido | 217 (13.9) | 214 (13.9) |
| Terapia adyuvante al ingreso*, n(%) | | |
| Tamoxifeno | 1037 (66.6) | 1031 (66.9) |
| Inhibidor de aromatasa | 103 (6.6) | 99 (6.4) |
| Análogos de GnRH | 66 (4.2) | 68 (4.4) |
| Global | 1139 (73.2) | 1132 (73.4) |
| Quimioterapia antes del ingreso, n(%) | 1047 (67.3) | 995 (64.5) |
| Quimioterapia al ingreso*, n(%) | 68 (4.4) | 82 (5.3) |
| Ooforectomía al ingreso, n(%) | 276 (17.7) | 238 (15.4) |
| Oleadas de calor (n), media (DS) | | |
| Global | 6.3 (5.0) | 6.4 (5.2) |
| Subgrupo EMEA | 12.8 (4.6) | 12.2 (4.9) |

GnRH – Hormona liberadora de gonadotropinas. *Uso en los 14 días antes de la línea de base o al iniciar de acuerdo a códigos definidos Anatómico Terapéutico Químico (ATC), algunas pacientes recibieron más de una droga.

La duración media de participación en el estudio fue 3.07 años (rango 0.01-4.99; 4666 mujeres-año en total) en el grupo tibolona y de 3.14 años (rango 0.01-4.94; 4633 mujeres-año en total) en el grupo placebo. La duración media del tratamiento fue de 2.74 años (rango 0.01-4.79) para la tibolona y de 2.76 años (rango 0.01-4.72) para el grupo placebo, con un total de 3.901 y 3.874 mujeres-año de exposición a tibolona y placebo, respectivamente.

En la población de ITT, las recurrencias de cáncer de mama fueron reportadas y confirmadas por evaluación en 402 pacientes: 237 de 1556 mujeres (15.2%) en el grupo de tibolona y 165 de 1542 mujeres (10.7%) en el grupo placebo (HR 1.40 [IC 95% 1.14-1.70]; $p = 0.001$; tabla 2). En la población por protocolo los resultados fueron similares (209 de 1254 [16.7%] mujeres en el grupo de tibolona tuvieron una recurrencia frente a 138 de 1213 [11.4%] en el grupo placebo; HR 1.44 [IC 95% 1.16-1.79]; $p = 0.0009$). La mayoría de recurrencias en la población de ITT fueron metástasis a distancia ($n = 292$), 81 metástasis fueron locales y el número de tumores contralaterales detectados fue 42; 13 pacientes tuvieron recurrencia en más de un sitio. Los HRs para los diversos sitios fueron similares (tabla 2 y figura 2). El tratamiento con tibolona se asoció con un riesgo absoluto de 51 recurrencias de cáncer de mama por 1000 mujeres-año y el placebo con 36 recurrencias por 1000 mujeres-año. Como se esperaba, la incidencia global de recurrencias fue menor en pacientes con ganglios negativos comparadas con aquellas con ganglios positivos (5.6% [HR 1.85 (IC 95% 1.14-2.99; $p = 0.013$) frente a

18.4% [HR 1.36 (IC 95% 1.09-1.69; $p = 0.006$)], respectivamente; figuras 2 y 3). Las pacientes con tumores negativos para receptores de estrógenos no tuvieron incremento en el riesgo de recurrencia (HR 1.15 [IC 95% 0.73-1.80]; $p = 0.058$) en contraste con pacientes con tumores con receptores positivos para estrógenos (HR 1.56 [IC 95% 1.22-2.01]; $p = 0.0005$). Las usuarias de inhibidores de aromatasa tuvieron mayor riesgo de recurrencia que aquellas que recibían tamoxifeno (HR 2.42 [IC 95% 1.01-5.79; $p = 0.047$] frente a HR 1.25 [IC 95% 0.98-1.59; $p = 0.047$]). En el subgrupo de pacientes que no recibía tamoxifeno, inhibidores de aromatasa o análogos de GnRH al ingresar al estudio (26.7% de la población ITT; $n = 827$) la HR fue 1.73 (IC 95% 1.18-2.53); $p = 0.005$.

Los resultados para otros desenlaces de seguridad, analizados en toda la población tratada se muestran en las tablas 3 y 4. Durante el período del estudio 19 de 1575 mujeres tratadas (1.2%) murieron en el grupo tibolona frente a 20 de 1558 (1.3%) en el grupo placebo (HR 0.94 [IC 95% 0.50-1.76]; $p = 0.844$). Globalmente, incluyendo el período desde la visita individual al finalizar el estudio hasta el cierre de la base de datos del estudio, 72 de 1575 mujeres (4.6%) murieron en el grupo tibolona, comparadas con 63 de 1558 mujeres (4.0%) en el grupo placebo (HR 1.12 [IC 95% 0.80-1.57]; $p = 0.509$). De éstas, 54 (75%) y 49 mujeres (78%), respectivamente habían sido diagnosticadas con recurrencia del cáncer de mama antes de la muerte. Las causas restantes de muerte fueron predominantemente cardiovasculares.

Tabla 2. Incidencia de recurrencia de cáncer de mama en la población de ITT.

| | Grupo tibolona (N=1556), n(%) | Grupo placebo (N=1542), n(%) | HR (IC 95%)* | Valor p† |
|---------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------|----------|
| Global‡ | 237 (15.2) | 165 (10.7) | 1.397 (1.144-1.704) | 0.001 |
| Localización | | | | |
| Local | 48 (3.1) | 33 (2.1) | 1.419 (0.911-2.211) | 0.122 |
| Contralateral | 25 (1.6) | 17 (1.1) | 1.387 (0.742-2.594) | 0.305 |
| Distancia | 171 (11.0) | 121 (7.8) | 1.378 (1.092-1.740) | 0.007 |

* Tibolona comparada con placebo. † Prueba de Wald en el modelo de Cox estratificado por país para la hipótesis nula de no diferencia en el tratamiento. ‡ 402 pacientes fueron reportadas con recurrencias de cáncer de mama, de las cuales 13 tuvieron recurrencia en más de un sitio.

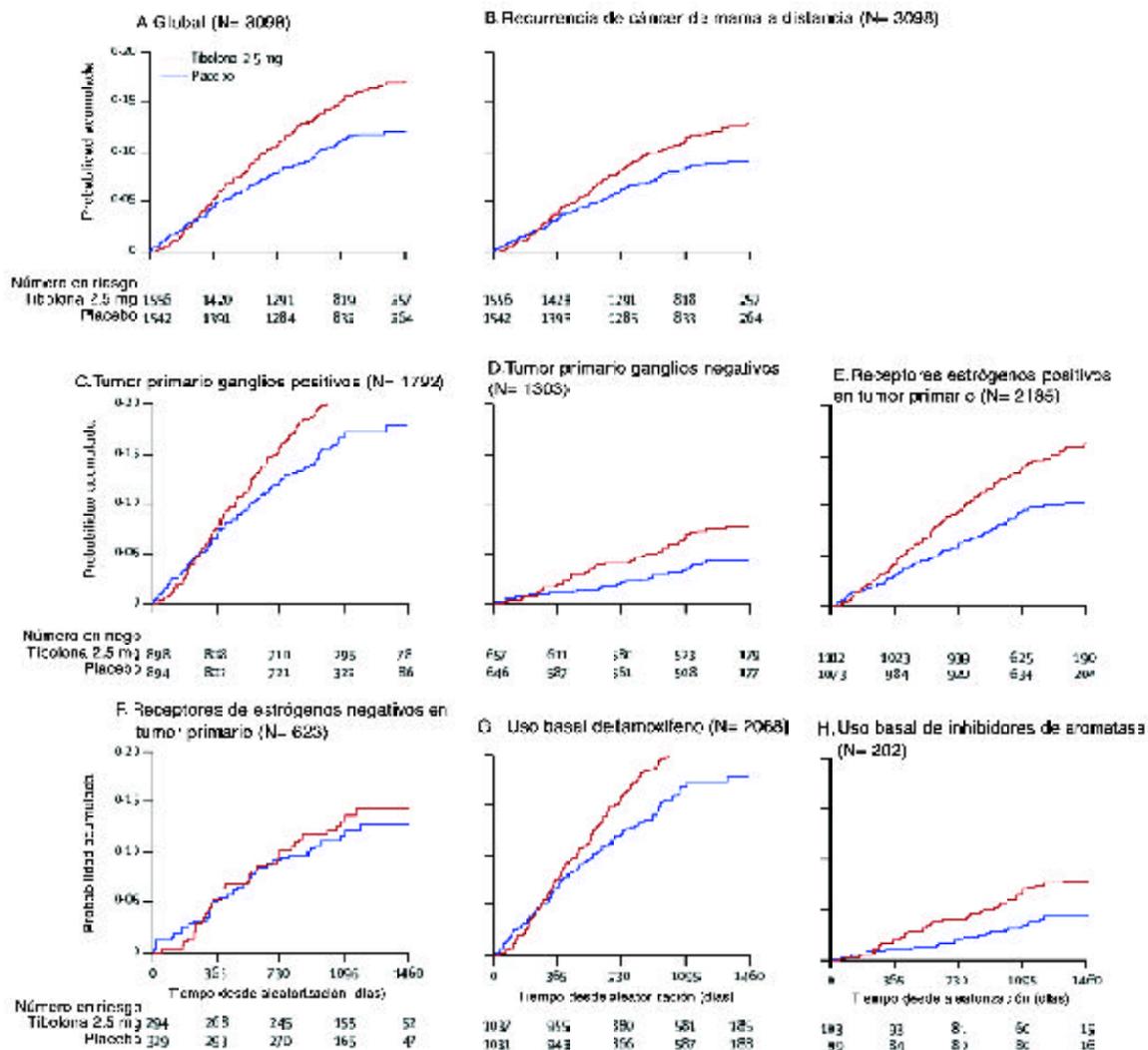


Figura 2. Probabilidad acumulada de recurrencia de cáncer de mama frente a tiempo en la población ITT.

No se detectaron diferencias clínicamente significativas entre los grupos durante el periodo de tratamiento con respecto a la incidencia de eventos adversos (tabla 4), eventos adversos serios y la incidencia de eventos adversos que condujeran a suspender el medicamento del estudio. Eventos adversos ocurrieron en 1.342 de 1.575 pacientes (85.2%) en el grupo tibolona comparadas con 1.285 de 1.558 pacientes (82.5%) en el grupo placebo; eventos adversos serios se presentaron en 323 de 1.575 pacientes (20.5%) en el grupo tibolona frente a 297 de 1.558 pacientes (19.1%) en el grupo placebo y discontinuaciones se dieron en 127 pacientes (8.1%) frente a 112 pacientes (7.2%), respecti-

vamente. Los principales eventos adversos serios fueron trastornos del sistema reproductivo y de la mama (77 pacientes [4.9%] en el grupo tibolona, 47 [3.0%] en el grupo placebo); los eventos adversos más comunes que llevaron a suspensión del tratamiento también fueron desórdenes del sistema reproductivo y la mama (22 pacientes [1.4%] en el grupo tibolona, 13 [0.8%] en el grupo placebo). El número de mujeres con eventos adversos juzgados por el investigador como posible, probable o definitivamente relacionados con la medicación del estudio fue 437 de 1.575 (27.7%) en el grupo tibolona y 340 de 1.558 (21.8%) en el grupo placebo ($p = 0.0002$). Una fractura clínica fue

reportada como evento adverso durante el período del estudio en 60 de 1575 mujeres (3.8%) en el grupo tibolona frente a 77 de 1.558 (4.9%) en el grupo placebo ($p = 0.137$); de éstas las más notadas fueron en la muñeca (tabla 3).

Durante el tiempo de tratamiento, sangrado, manchado o ambos, fueron reportados en 208 de 1.575 mujeres (13.2%) en el grupo tibolona frente a 127 de 1.558 mujeres (8.2%) en el grupo placebo. Un adenocarcinoma de endometrio confirmado fue diagnosticado durante en período del estudio en siete de 1575 mujeres (0.4%) en el grupo tibolona comparadas con cuatro de 1.558 mujeres (0.3%) en el grupo placebo. Nueve de estas once mujeres habían usado tamoxifeno por varios años antes o al momento del diagnóstico del cáncer uterino. Biopsias de endometrio fueron tomadas 1.8 veces más frecuente durante el tiempo del estudio en el grupo de tibolona ($n = 249$) comparado con el grupo placebo ($n = 141$).

Con base en el registro diario, la diferencia en el número medio de oleadas de calor por día estuvo significativamente a favor de la tibolona en la semana 4 ($p = 0.004$), semana 8 ($p < 0.0001$) y semana 12 ($p < 0.0001$) (figura 4). En el grupo altamente sintomático de acuerdo a las guías de la EMEA, la tibolona produjo reducciones mayores en el número medio de oleadas de calor por día desde la línea de base comparada con placebo hasta la semana 8 ($p = 0.002$) y semana 12 ($p < 0.0001$; figura 4). A la semana 12 el cambio medio desde la línea de base para el promedio del número de oleadas de calor fue de -5.4 (DS 4.7) en el grupo tibolona comparado con -3.2 (3.4) en el grupo placebo ($p < 0.0001$). Evaluadas a lo largo del estudio por el uso de la Forma de Síntomas Climatéricos, el grupo tibolona mostró una reducción significativamente mayor desde la línea de base que lo que hizo el placebo en todas las valoraciones ($p < 0.0001$; figura 4).

Tabla 3. Principales desenlaces de seguridad en la población de todas las pacientes tratadas.

| Mortalidad | Grupo tibolona (N=1575), n(%) | Grupo placebo (N=1558), n(%) | Valor p |
|---|----------------------------------|---------------------------------|---------|
| Durante participación individual en el estudio | 19 (1.2) | 20 (1.3) | 0.844* |
| Global (hasta el cierre de la base de datos) | 72 (4.6) | 63 (4.0) | 0.599* |
| Tumores malignos primarios (excepto recurrencias de cáncer de mama) | | | |
| Endometrio | 7 (0.4) | 4 (0.3) | 0.548† |
| Otros ginecológicos | 3 (0.2) | 6 (0.4) | 0.341† |
| Gastrointestinal | 7 (0.4) | 5 (0.4) | 0.774† |
| Pulmonar | 2 (0.1) | 2 (0.1) | 1.000† |
| Tiroides | 3 (0.2) | 2 (0.1) | 1.000† |
| Otros | 5 (0.3) | 6 (0.4) | 0.773† |
| Eventos cardiovasculares | | | |
| Tromboembolismo venoso | 5 (0.3) | 3 (0.2) | 0.484‡ |
| Enfermedad coronaria | 4 (0.3) | 2 (0.1) | 0.417‡ |
| Enfermedad cerebrovascular | 5 (0.3) | 5 (0.4) | 0.997‡ |
| Fracturas clínicas | | | |
| Muñeca | 13 (0.8) | 20 (1.3) | 0.225† |
| Global | 60 (3.8) | 77 (4.9) | 0.137† |

*Prueba de Wald en el modelo de Cox estratificado por país. † Prueba de precisión de Fisher de dos lados. ‡ Prueba de Wald en el modelo de Cox.

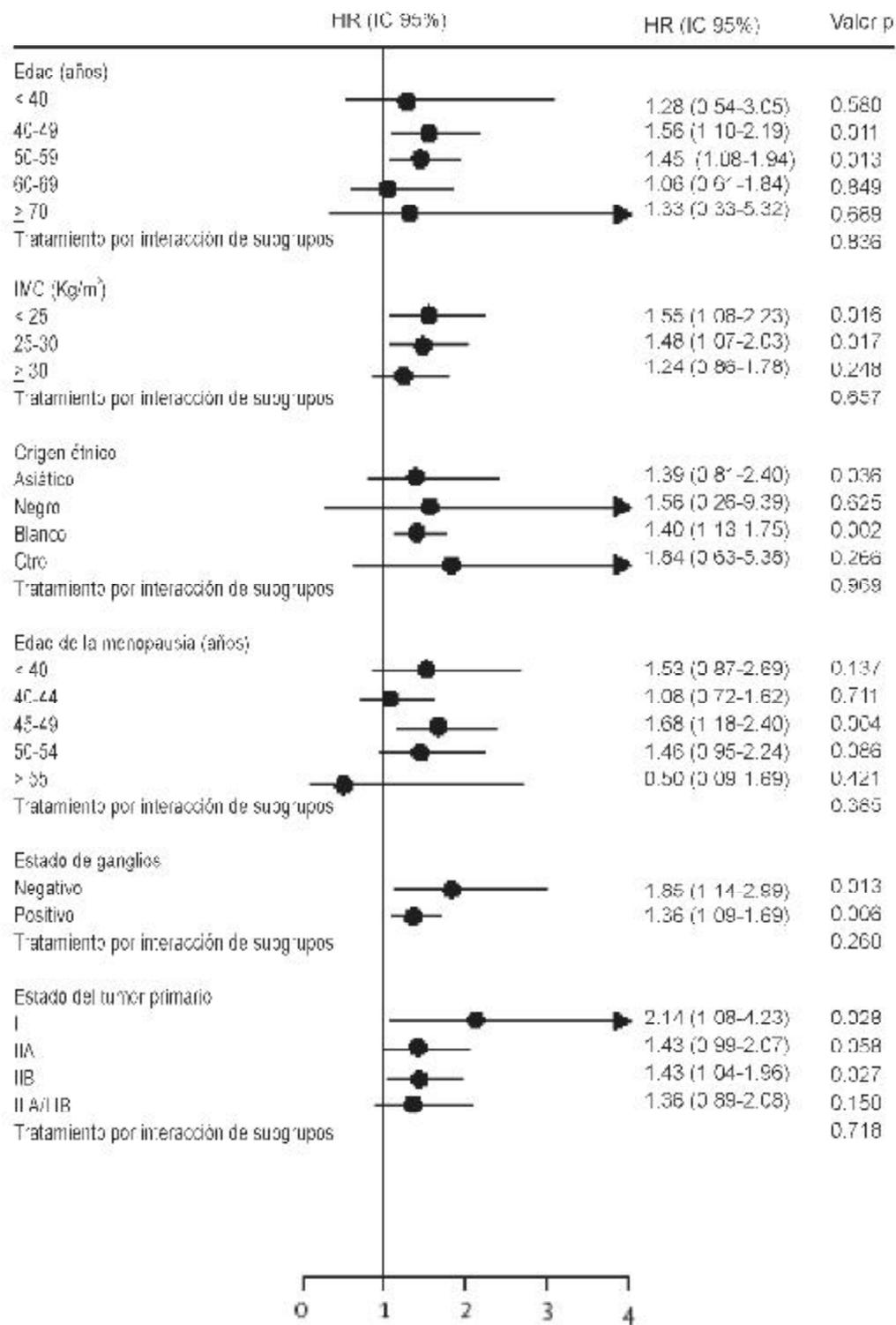
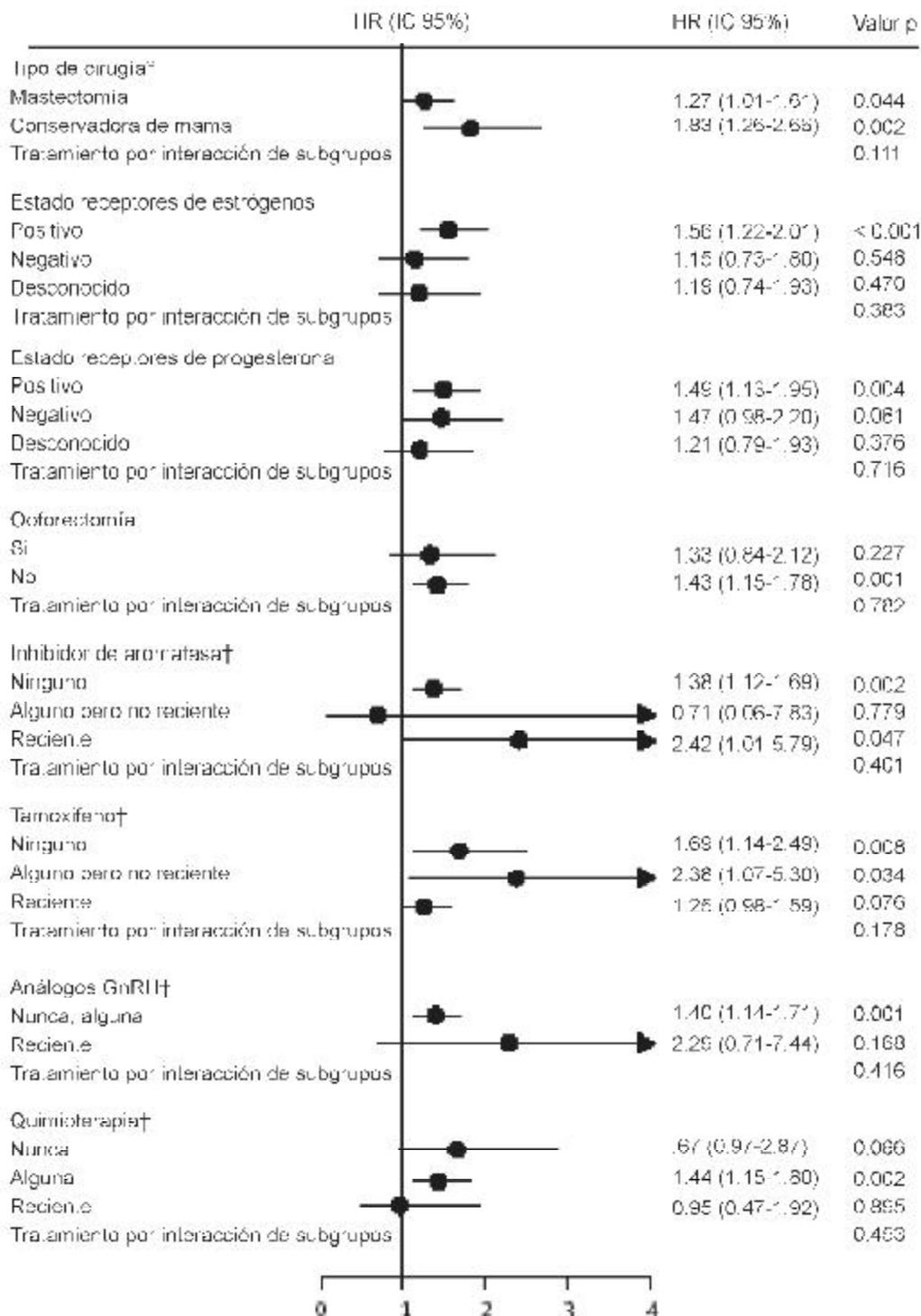


Figura 3. Gráficas de razones de riesgo para recurrencias de cáncer de mama para tibolona comparada con placebo en la población ITT.

Continuación Figura 3. Gráficas de razones de riesgo para recurrencias de cáncer de mama para tibolona comparada con placebo en la población ITT.



Los valores de p se han calculado de la prueba de Wald en el modelo de Cox. * peor situación posible.
 † Uso reciente hace referencia tan solo al momento del ingreso (14 días antes o al momento del ingreso) de acuerdo a los códigos de ATC; alguna vez usuarias se refiere a uso antes del estudio.

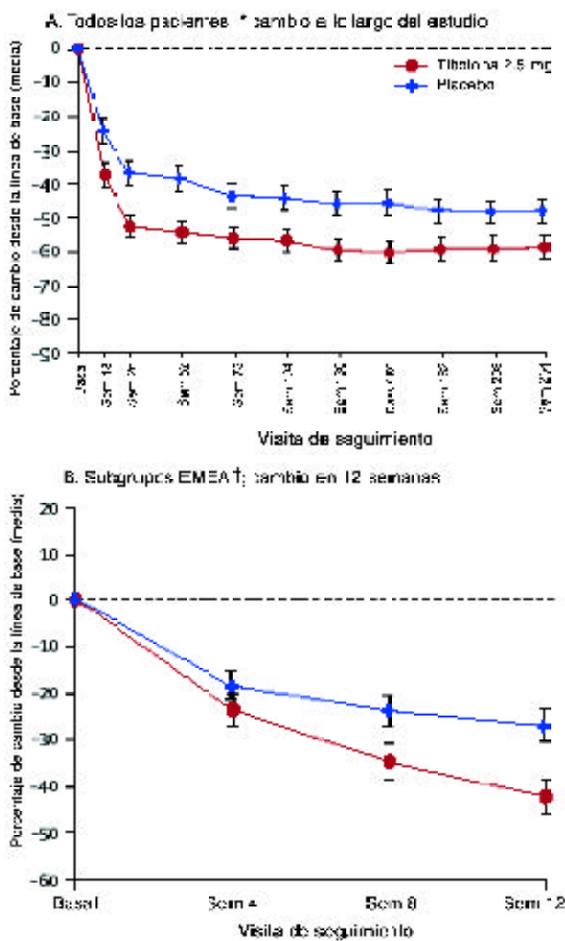
Tabla 4. Eventos adversos durante el tratamiento con una incidencia $\geq 2\%$ en la población de todas las pacientes tratadas.

| | Grupo tibolona (N=1575), n(%) | Grupo placebo (N=1558), n(%) |
|--|--|---|
| Infecciones | | |
| Nasofaringitis | 116 (7.4) | 106 (6.8) |
| Influenza | 70 (5.0) | 98 (6.3) |
| Infección de tracto respiratorio superior | 78 (5.0) | 85 (5.5) |
| Bronquitis | 81 (5.1) | 88 (5.6) |
| Infección vaginal | 72 (4.6) | 42 (2.7) |
| Candidiasis vaginal | 56 (3.6) | 34 (2.2) |
| Infección del tracto urinario | 40 (2.5) | 56 (3.6) |
| Cistitis | 27 (1.7) | 42 (2.7) |
| Sinusitis | 29 (1.8) | 35 (2.2) |
| Faringitis | 26 (1.7) | 31 (2.0) |
| Neoplasias: benignas, malignas, no especificadas | | |
| Leiomiomas uterinos | 62 (3.9) | 36 (2.3) |
| Trastornos de la sangre y sistema linfático | | |
| Linfadenopatía | 31 (2.0) | 29 (1.9) |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | | |
| Hipercolesterolemia | 39 (2.5) | 55 (3.5) |
| Diabetes mellitus tipo 2 | 33 (2.1) | 21 (1.3) |
| Trastornos psiquiátricos | | |
| Depresión | 62 (3.9) | 73 (4.7) |
| Insomnio | 59 (3.7) | 76 (4.9) |
| Ansiedad | 30 (1.9) | 43 (2.8) |
| Trastornos del sistema nervioso | | |
| Cefalea | 158 (10.0) | 160 (10.3) |
| Mareo | 54 (3.4) | 46 (3.0) |
| Trastornos del oído y el laberinto | | |
| Vértigo | 27 (1.7) | 21 (1.3) |
| Trastornos vasculares | | |
| Hipertensión | 147 (9.3) | 111 (7.1) |
| Linfedema | 29 (1.8) | 43 (2.8) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales | | |
| Tos | 84 (5.3) | 85 (5.5) |

Continuación Tabla 4.

| | | |
|---|------------|------------|
| Trastornos gastrointestinales | | |
| Náuseas | 56 (3.6) | 50 (3.2) |
| Gastritis | 42 (2.7) | 39 (2.5) |
| Dolor abdominal | 42 (2.7) | 31 (2.0) |
| Diarrea | 38 (2.4) | 40 (2.6) |
| Dolor abdominal superior | 40 (2.5) | 36 (2.3) |
| Estreñimiento | 36 (2.3) | 27 (1.7) |
| Hemorroides | 31 (2.0) | 18 (1.2) |
| Vómito | 31 (2.0) | 22 (1.4) |
| Trastornos hepatobiliares | | |
| Esteatosis hepática | 24 (1.5) | 43 (2.8) |
| Trastornos musculoesqueléticos | | |
| Artralgia | 220 (14.0) | 212 (13.6) |
| Dolor lumbar | 129 (8.2) | 133 (8.5) |
| Dolor en extremidad | 80 (5.1) | 94 (6.0) |
| Osteoartritis | 56 (3.6) | 63 (4.0) |
| Dolor óseo | 39 (2.5) | 51 (3.3) |
| Osteopenia | 31 (2.0) | 50 (3.2) |
| Dolor musculoesquelético | 48 (3.0) | 50 (3.2) |
| Osteoporosis | 37 (2.3) | 48 (3.1) |
| Mialgia | 38 (2.4) | 27 (1.7) |
| Espasmos musculares | 24 (1.5) | 38 (2.4) |
| Osteoartritis de columna | 36 (2.3) | 27 (1.7) |
| Trastornos del sistema reproductivo y de la mama | | |
| Hemorragia vaginal o posmenopáusica | 230 (14.6) | 107 (6.9) |
| Hipertrofia endometrial | 71 (4.5) | 48 (3.1) |
| Flujo vaginal | 58 (3.7) | 29 (1.9) |
| Pólipo uterino | 41 (2.6) | 31 (2.0) |
| Dolor mamario | 38 (2.4) | 36 (2.3) |
| Sequedad vaginal | 19 (1.2) | 33 (2.1) |
| Síntomas menopáusicos | 31 (2.0) | 29 (1.9) |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | | |
| Edema periférico | 48 (3.0) | 53 (3.4) |
| Fatiga | 45 (2.9) | 42 (2.7) |
| Investigaciones | | |
| Aumento de peso† | 110 (7.0) | 87 (5.6) |
| Aumento de la glucosa sanguínea | 35 (2.2) | 16 (1.0) |
| Disminución de peso | 34 (2.2) | 29 (1.9) |
| Procedimientos quirúrgicos y médicos | | |
| Reconstrucción de mama | 36 (2.3) | 46 (3.0) |

Los datos están organizados de acuerdo a la clase de órganos y término preferidos del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA). * Considerada como relacionada con el tratamiento por el investigador en 134 pacientes (8.5%) en tratamiento con tibolona y en 62 pacientes con placebo. † Considerada como relacionada con el tratamiento por el investigador en 71 pacientes (4.5%) en tratamiento con tibolona y en 50 pacientes (3.2%) con placebo. ‡ Reportada como un evento adverso serio en 26 pacientes (1.7%) en tratamiento con tibolona y en 31 pacientes (2.0%) con placebo.



Porcentaje de cambio en el número de oleadas de calor por día desde la línea de base y el IC 95% de la media. * Número de oleadas de calor registradas a lo largo del periodo del estudio (n=3098). † Subgrupo de la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMA) con por lo menos cinco oleadas de calor moderadas o severas por día en la línea de base (n=660); número de oleadas de calor tomadas de las tarjetas de diario registradas durante 12 semanas.

Figura 4 Cambio en el número de oleadas de calor en el tiempo en la población de ITT.

En las mujeres que tuvieron evaluación de la densidad ósea, se observó aumento en la DMO desde la línea de base de 3.3% en la columna lumbar y de 2.9% en el fémur en el grupo de tibolona (ambos $p < 0.0001$) comparado con el grupo placebo. La calificación de WHQ mostró una mejoría clínicamente relevante en los dominios de comportamiento sexual, trastornos del sueño y síntomas vasomotores (datos no mostrados).

Discusión

El estudio LIBERATE fue diseñado para establecer si la tibolona podría o no ser prescrita a mujeres con historia de cáncer de mama para aliviar sus molestias climatéricas, sin aumentar el riesgo de recurrencia. Esta es una pregunta importante tanto para médicos como para pacientes, ya que muchas pacientes con cáncer de mama con quejas molestas que no responden de manera suficiente a tratamientos no hormonales buscan ayuda en la forma de uso de tibolona por fuera de sus indicaciones. Sin embargo, el estudio fue suspendido de manera prematura seis meses antes de lo planeado, ya que luego de evaluar los eventos reportados y desenmascarar los datos, se encontró que de 402 mujeres con recurrencia de cáncer de mama, un número significativamente mayor ocurrió en el grupo asignado de manera aleatoria a tibolona. Aunque la intención del estudio era mostrar la no inferioridad de la tibolona respecto al placebo, estos hallazgos muestran claramente que aunque efectiva contra las oleadas de calor, la tibolona aumenta el riesgo de recurrencia en una población que en su mayoría usa terapia adyuvante sistémica para el cáncer de mama. Hay datos insuficientes para establecer la seguridad de la tibolona en mujeres que han tenido cáncer de mama y que no requieren o han terminado la terapia adyuvante.

Al comienzo del estudio se asumió que la incidencia acumulada de recurrencias de cáncer de mama luego de tres años sería de 15% (en ambos grupos). Tal incidencia fue efectivamente apreciada en el grupo tibolona (15.2%), pero no en el grupo placebo (10.7%). La recurrencia menor de lo esperado en el grupo placebo no puede ser explicada por un perfil de bajo riesgo en la población de estudio, ya que la mayoría de las pacientes tenía un estado con ganglios positivos. Posiblemente la baja recurrencia mostrada en el grupo placebo resultó de la alta incidencia del uso de tratamiento adyuvante del cáncer de mama en la población de estudio.

Al ingresar al estudio, 66.8% de las mujeres usaba tamoxifeno y 6.5% inhibidores de aromataasa, drogas con eficacia demostrada en reducir la recurrencia.¹ Es probable que la tibolona interfiera con la acción protectora de

estos agentes. Los análisis de subgrupos sugirieron que la interferencia de la tibolona en usuarias de inhibidores de aromatasas al ingreso es más severa que en usuarias de tamoxifeno (HR 2.42 [IC 95% 1.01-5.79; $p = 0.047$] frente a HR 1.25 [IC 95% 0.98-1.59; $p = 0.076$, respectivamente). La explicación más posible es que la tibolona ejerza un efecto estrogénico sobre metástasis ocultas, inactivas del cáncer de mama (contrario a la postulación subyacente a este estudio). Tal acción estrogénica tendría un efecto mayor en los tejidos depletados de estrógenos de las usuarias de inhibidores de aromatasas que en los de las usuarias de tamoxifeno, donde la activación del receptor de estrógenos por los metabolitos estrogénicos de la tibolona es impedida por las moléculas hidroxitamoxifeno, altamente afines.⁸

Nuestro hallazgo de que el riesgo de recurrencia de cáncer de mama con tibolona es más evidente en mujeres con un tumor con receptores de estrógenos positivos que en aquellas con receptores negativos está en línea con la presunción de que la tibolona ejerce una acción estrogénica. Sin embargo, en estudios preclínicos y clínicos en mujeres posmenopáusicas sanas, el efecto de la tibolona en la mama parece ser no estrogénico.^{9,10,22}

En el estudio de Intervención a Largo Plazo sobre Fracturas con Tibolona (LIFT) recientemente publicado, una dosis diaria de 1.25 mg de tibolona (la dosis óptima para el tratamiento de osteoporosis)²⁵ redujo sustancialmente el riesgo de cáncer invasivo de mama respecto a placebo (HR 0.32 [IC 95% 0.13-0.80]).¹⁴ Esta discrepancia puede ser explicada de diversas maneras. Primero, las dos poblaciones no son comparables. La población del LIFT (mujeres osteoporóticas, edad promedio 68 años [DS 5.2], IMC promedio 25.7 kg/m².^{3,4} sin exposición a tamoxifeno) y la del LIBERATE (sobrevivientes de cáncer de mama, edad promedio 52.7 años [7.3], IMC promedio 27.0 kg/m².^{4,9} dos tercios con exposición a tamoxifeno) difieren en muchos aspectos, incluyendo factores de riesgo hormonales para eventos relacionados con cáncer de mama. Segundo, el efecto de la tibolona en el tejido mamario sano muy probablemente difiere de su efecto en las células cancerosas. El poder de la tibolona de inactivar

sustancias estrogénicas por modulación de ambas vías metabólicas, la de la sulfatasa y la de la sulfotransferasa, tal como se ha demostrado en el tejido mamario sano, puede estar perdido en células cancerosas^{23,24,25}.

En el presente estudio, la tibolona fue comparable al placebo respecto a otros desenlaces de seguridad, tales como mortalidad, eventos cardiovasculares y neoplasias ginecológicas. Adicionalmente, mujeres con historia de cáncer de mama que usan tibolona parecen beneficiarse en términos de desenlaces de eficacia: tienen síntomas vasomotores menores y menos severos, aumento en la DMO de la columna y la cadera total y una mejoría subjetiva de los problemas sexuales y del sueño (datos no mostrados).

Aunque puede ser tentador el tratar de identificar subgrupos de pacientes que se beneficien del uso de la tibolona sin incurrir en ninguno o en muy bajo riesgo de recurrencias por cáncer de mama, este trabajo no tenía el poder para evaluar tales diferencias. Con base en los datos del presente estudio, no es posible identificar un subgrupo específico de pacientes que pudiesen utilizar la tibolona sin tener aumento en el riesgo de recurrencia de cáncer de mama. Los resultados presentados para varios subgrupos (figura 3) deben ser interpretados con mucha cautela y restricción, en vista de los peligros asociados con múltiples pruebas.

Nuestro estudio tiene otras limitaciones potenciales. No evaluamos los factores de riesgo para cáncer de mama, tales como la historia familiar o el puntaje en el modelo de Gail, ni tampoco se tuvo una clasificación histopatológica acertada de los tumores primarios. La mayoría de participantes en el estudio usaba tamoxifeno, mientras futuras pacientes de cáncer de mama pueden usar otra medicación coadyuvante. Por ende la posibilidad de generalización de este trabajo a futuras poblaciones de sobrevivientes de cáncer de mama es cuestionable. Desarrollos modernos en evaluación de riesgo (tales como estado ERBB2) y en opciones adyuvantes de tratamiento se están moviendo rápidamente y esto resultará en una población de sobrevivientes de cáncer de mama que difiere de la nuestra. Las fortalezas de este ensayo multicéntrico, internacional, único, son su gran tamaño, lo ade-

cuado de su poder para el desenlace primario, la baja tasa de abandonos, la calidad de la recolección de datos, lo que mejora la validez de los resultados para esta población.

Los estudios aleatorios de terapia hormonal para la menopausia en pacientes con cáncer de mama son escasos. Dos ensayos clínicos recientes, el estudio Estocolmo²⁶ y el estudio de Terapia de Reemplazo Hormonal luego de Cáncer de Mama – es Segura? (HABITS),^{27,28} evaluaron los efectos de regímenes de terapia de reemplazo convencional respecto al mejor tratamiento sin hormonas en pacientes con estadios tempranos de cáncer que estaban libres de recurrencia y con síntomas de la menopausia que en concepto de la paciente y el médico eran lo suficientemente molestos como para requerir tratamiento. Se permitió el tratamiento adyuvante con tamoxifeno. Las poblaciones de los dos estudios difirieron en varios aspectos relevantes (diferentes esquemas de terapia hormonal, más pacientes con ganglios positivos en el estudio HABITS y más usuarias de tamoxifeno en el estudio Estocolmo). Ambos estudios aleatorios fueron parados antes que el reclutamiento pudiera completarse. El estudio Estocolmo (con 378 mujeres incluidas) no fue concluyente debido a falta de poder, pero no mostró un incremento en el riesgo en mujeres que recibieron terapia hormonal.²⁶ El estudio HABITS fue aleatorio, de diseño abierto, de no inferioridad en el que 447 mujeres, luego de tratamiento primario para cáncer de mama y sin signos de enfermedad activa fueron asignadas de manera aleatoria a recibir terapia hormonal o el mejor tratamiento sintomático sin hormonas. Las mujeres en el grupo de terapia hormonal tuvieron significativamente más recurrencias del cáncer de mama. Luego de un seguimiento mediano de 2.1 años (rango 0.1-5.6) la HR fue 3.3 (IC 95% 1.5-7.4) y luego de 4.1 años (IC 95% 0.1-7.8) la HR fue 2.4 (IC 95% 1.3-4.2).^{27,28} Aunque las poblaciones y los esquemas de tratamiento no son similares, el aumento del riesgo con terapia hormonal convencional en el HABITS parece ser mayor que el encontrado para tibolona en el estudio LIBERATE. La terapia hormonal convencional podría aumentar la preocupación de la paciente, ya que puede alterar la interpretación de las mamografías, un

efecto indeseado en el seguimiento de las sobrevivientes de cáncer de mama.^{29,30} Varios estudios han sugerido que el riesgo de anomalías mamográficas con tibolona es menor que con terapia hormonal convencional.^{9,10}

Los hallazgos del estudio LIBERATE implican que el uso de tibolona en mujeres con un cáncer de mama conocido, pasado o sospechado, permanecerá contraindicado. Los hallazgos de este estudio aportarán una mejor base para los médicos generales, ginecólogos, oncólogos y otros médicos en el momento de aconsejar pacientes con cáncer de mama que son severamente sintomáticas con oleadas de calor y sudoración nocturna que interfieren con el sueño y alteran la calidad de vida. De nuestro estudio los médicos también pueden aprender del alivio duradero de los síntomas observado en la población placebo, que la atención personal y el cuidado para muchas mujeres son altamente exitosos y suficientes a este respecto.

Referencias

1. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365:60-62.
2. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999; 17:2365-2370.
3. Hickey M, Saunders CM, Stuckey BG. Management of menopausal symptoms in patients with breast cancer: an evidence-based approach. *Lancet Oncol* 2005; 6:687-695.
4. Col NF, Hirota LK, Orr RK, Erban JK, Wong JB, Lau J. Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk. *J Clin Oncol* 2001; 19:2357-2363.
5. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:6-23.
6. Kenemans P, Speroff L. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005; 51:21-28.

7. Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 76:231-238.
8. De Gooyer ME, Deckers GH, Schoonen WG, Verheul HA, Kloosterboer HJ. Receptor profiling and endocrine interactions of tibolone. *Steroids* 2003; 68:21-30.
9. Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:717-722.
10. Valdivia I, Campodónico I, Tapia A, Capetillo M, Espinoza A, Lavín P. Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2004; 81:617-623.
11. Conner P, Christow A, Kersemaekers W, et al. A comparative study of breast cell proliferation during hormone replacement therapy: effects of tibolone and continuous combined estrogen-progestogen treatment. *Climacteric* 2004; 7:50-58.
12. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419-427.
13. Opatrny L, Dell'Aniello S, Assouline S, Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 2008; 115:169-175.
14. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359:697-708.
15. Kroiss R, Fentiman IS, Helmond FA, et al. The effect of tibolone in postmenopausal women receiving tamoxifen after surgery for breast cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 2005; 112:228-233.
16. Dimitrakakis C, Keramopoulos D, Vourli G, Gaki V, Bredakis N, Keramopoulos A. Clinical effects of tibolone in postmenopausal women after 5 years of tamoxifen therapy for breast cancer. *Climacteric* 2005; 8:342-351.
17. Pollow K, Schaffrath M, Kölbl H, et al. Phase II study of goserelin adjuvant therapy combined with exemestane with or without tibolone in premenopausal women with receptor positive, node negative mammary carcinoma: ADAGIO Study. *Geburtsh Frauenheilk* 2005; 65:612-619.
18. Kubista E, Planellas Gomez J, Dowset M, et al. Effect of tibolone on breast cancer cell proliferation in postmenopausal ER+ patients: results from STEM trial. *Clin Cancer Res* 2007; 13:4185-4190.
19. Kenemans P, Kubista E, Foidart JM, et al. Safety of tibolone in the treatment of vasomotor symptoms in breast cancer patients—design and baseline data 'LIBERATE' trial. *Breast* 2007; 16:S182-S189.
20. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 351:1451-1467.
21. CPMP/EWP/021/97, Points to consider on hormone replacement therapy. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 19 November 1997. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/002197en.pdf> (accessed Oct 6, 2008).
22. Cline JM, Register TC, Clarkson TB. Effects of tibolone and hormone replacement therapy on the breast of cynomolgus monkeys. *Menopause* 2002; 9:422-429.
23. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4717-4726.
24. Verheul HA, van Iersel ML, Delbressine LP, Kloosterboer HJ. Selective tissue distribution of tibolone metabolites in mature ovariectomized female cynomolgus monkeys after multiple doses of tibolone. *Drug Metab Dispos* 2007; 35:1105-1111.
25. Suzuki T, Miki Y, Nakata T, et al. Steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in normal human tissue and breast carcinoma. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86:449-454.
26. Von Schoultz E, Rutqvist LE, Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:533-535.

27. Holmberg L, Anderson H, HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363:453-455.
28. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:475-482.
29. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295:1647-1657.
30. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289:3243-3253.

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

¿La terapia hormonal disminuye el riesgo de cáncer de colon?

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:196-203.

JOHNSON JR, LACEY JV JR, LAZOVICH D, ET AL.

Evaluamos el riesgo de cáncer colorrectal asociado con la duración y lo reciente de formulaciones específicas de terapia hormonal (p. ej. estrógenos sin oposición comparados con estrógenos más progestinas) y regímenes (p. ej. secuencial comparado con uso de estrógenos continuos más progestina) entre 56.733 mujeres participantes en el estudio Breast Cancer Detection Demonstration Project Follow-Up. El uso de terapia hormonal y otros factores de riesgo fueron preguntados a través de entrevistas telefónicas y cuestionarios por correo de 1970 a 1998. El grupo final de cáncer incluyó 960 mujeres quienes fueron identificadas de autorreportes, historia médica, datos de registro estatal, y el Nacional Death Index. Se usó técnicas de regresión para generar relación de tasas multivariantes (RR) y 95% de intervalos de confianza (95% IC).

Observamos una disminución del riesgo de cáncer colorrectal entre usuarios de estrógenos sin oposición (RR, 0.83; IC 95%, 0.54-1.05) y usuarios de diez o más años de duración (RR, 0.74; IC 95%, 0.56-0.96). Encontramos un riesgo reducido entre usuarias de estrógenos más progestinas (RR, 0.78; IC 95%, 0.60-1.02), en usuarias de régimen secuencial (progestinas de menos de 15 días por ciclo), teniendo el mayor riesgo de reducción (RR, 0.64; IC 95%, 0.43-0.95). Las usuarias anteriores de cinco o más años (RR, 0.55; 0.32-

0.98) tenían las mayores reducciones. En este estudio, el uso de estrógenos más progestinas, especialmente el régimen secuencial, se asoció con la mayor reducción global de riesgo de cáncer colorrectal.

Comentario. Este es un estudio retrospectivo, que tuvo como propósito identificar los estimados separados de riesgo de cáncer colorrectal de acuerdo a las formulaciones de hormonas menopáusicas.

Un artículo publicado nueve años antes¹ de la misma base de datos encontró relación inversa entre el uso de TH y cáncer colorrectal. El artículo actual analizó mujeres posmenopáusicas divididas en grupos de nunca usuarias, las que siempre habían usado estrógenos y aquellas que siempre habían usado estrógenos-progestinas (TEP), y posteriormente divididas entre uso secuencial de hormonas y duración de tiempo de exposición a la TH. Lo que los actuales autores encontraron fue que aquellas que siempre habían usado estrógenos sin oposición tenían una disminución del riesgo de cáncer de colon. Aquellas que siempre habían usado estrógenos-progestinas (TEP) secuencial tenían la mayor reducción del riesgo. ¿Qué agrega esta información a nuestro conocimiento de este tema?

Los receptores de estrógenos han sido detectados en células del colon, siendo los receptores

* Traducido del inglés Gustavo Gómez T.

de estrógenos β sobre-expresados en células sanas de colon. Esta sobre-expresión, junto con la poca expresión de receptores estrogénicos alfa, se piensa que proveen protección de la TH contra el cáncer de colon. Lo que también se sabe es que los patrones de prescripción de TH varían entre la raza, con las afroamericanas, asiáticas y latinas que reciben menos tratamiento que las mujeres caucásicas. Una evaluación de cómo muchas mujeres fueron representadas en cada grupo mejor que una designación de “no-blanca” y una designación de “personas de color” solamente podría haber sido informativo. Podría también haber sido benéfico si los grupos se hubieran comparado por edad, etnicidad y uso de TH (tal vez este es un artículo que se publicaría después).

Las mujeres afroamericanas tienen el riesgo más alto para cáncer de colon, mayor al de los hombres blancos; y el cáncer de colon en esas mujeres se detectó a menudo en un estado más avanzado. Si la TH realmente reduce el riesgo de cáncer de colon, todas las mujeres podrían tener una conversación con su cuidador de salud acerca de los efectos potencialmente benéficos de la TH en ellas. Un estudio prospectivo de grupos apareados de mujeres podría ser muy informativo acerca de la reducción a través de grupos étnicos en los cuales hay una escasa información comparativa disponible.

MENOPAUSIA AL DÍA

Uso de alendronato a largo plazo y aumento de osteoclastos

Giant osteoclast formation and long-term oral bisphosphonate therapy. N Engl J Med 2009;360:53-62. Abstract copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Used with permission.

WEINSTEIN RS, ROBERSON PK, MANOLAGAS SC.

Antecedentes. Los bifosfonatos disminuyen la resorción ósea y son usados para tratar y prevenir la osteoporosis. Sin embargo, los efectos de los bisfosfonatos en sus células blanco permanecen enigmáticos, puesto que en pacientes que se benefician de la terapia, se han observado pequeños o ningún cambio en el número de osteoclastos, los cuales son las células responsables de la resorción ósea.

Las mujeres que usan TH son más propensas a tener mamografías, como también citología cervical y colonoscopias. Las colonoscopias, sin embargo, están en el fondo de la lista aun en mujeres quienes regularmente tienen otros tipos de tamizajes de salud.

Podría ser de ayuda en los proveedores de salud estimular a las mujeres a tener colonoscopia. Se ha mostrado que si los proveedores de salud recomiendan fuertemente un test, a menudo el paciente está de acuerdo.

Como marzo es el mes de National Colon Cancer Awareness, esta podría ser una buena época para considerar un estudio a gran escala del uso de TH con tamizaje de cáncer de colon, programado a través de grupos étnicos para aquellos en este campo.

Michelle Inkster, MD, PhD

Department of Gastroenterology and Hepatology
Cleveland Clinic
Cleveland, OH

Referencia

1. Troisi R, Schairer C, Chow WH, et al. A prospective study of menopausal hormones and risk of colorectal cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1997;8:130-138.

1,5 o 10 mg por día por tres años; o alendronato a dosis de 20 mg por día por dos años, seguida de placebo por un año. Las muestras de huesos descalcificados se fijan en formalina para estudios histomorfométricos.

Resultados. El número de osteoclastos se aumentó por un factor de 2.6 en pacientes recibiendo 10 mg de alendronato por día por tres años comparados con el grupo placebo ($p < 0.01$). Además, el número de osteoclastos se aumenta a medida que las dosis acumulativas aumentan ($r = 0.50$, $P < 0.001$). El 27% de estos osteoclastos fueron células gigantes con núcleos picnóticos que estaban adyacentes a cavidades de resorción superficial. Además, se encontraron osteoclastos gigantes hipernucleados con 20 a 40 núcleos; después de la suspensión del tratamiento con alendronato por un año. De esas células grandes, 20% a 37% fueron apoptóticas, de acuerdo a sus características morfológicas y los hallazgos positivos.

Conclusión. Los tratamientos a largo plazo con alendronato están asociados con un aumento en el número de osteoclastos, e incluyen osteoclastos gigantes hipernucleados que van prolongando la apoptosis.

Comentario. Los bifosfonatos (BFs) afectan la remodelación del hueso por inhibición de la función de los osteoclastos y terminan en inhibición de la función de los osteoclastos.

Los BFs aparentemente se depositan en el hueso mineralizado, y son removidos durante el proceso de resorción ósea mediado por los osteoclastos. Durante este proceso, los BFs son captados por el osteoclasto y promueven la apoptosis en las células en las cuales han sido tomadas. Parece por el artículo de Weinstin y col., y el editorial acompañante,¹ muestra que el proceso es más complicado que mi simple explicación y que la apoptosis no es directa sino resultado en la formación de osteoclastos gigantes que pueden ser disfuncionales o no funcionales del todo. De los dos artículos no me parece claro si hay impacto en estas observaciones sobre la salud ósea.

Hace más de diez años que los bisfosfonatos están disponibles para uso clínico en los EUA, y hay un incrementado reporte de eventos adversos al parecer relacionados a esta terapia. Esto puede ser el resultado de un aumento del número de pacientes que han sido tratados con

un pequeño porcentaje de desarrollo de eventos adversos por aun no explicadas razones. Alternativamente (y no mutuamente ni exclusivamente), la mayor duración de la terapia con BFs en un incrementado número de pacientes puede resultar en efectos adversos de los BFs en el propio sistema de remodelación ósea. El efecto secundario más común, la intolerancia gastrointestinal, se ha conocido desde los primeros días de uso de los BFs, pero la relación entre BFs y fracturas femorales, por ejemplo, es mucho menos común de lo que ha sido visto o reconocido solo en años recientes.

No se acepta generalmente la manera posible de documentar la posible sobresupresión del remodelamiento óseo, o la presencia de células gigantes, de una manera diferente a la invasiva biopsia de hueso, una opción clínica que podría hacerse solamente en un proyecto de investigación o en un estudio más definitivo en un paciente que ya ha tenido un efecto adverso en el hueso. Monitorizando uno de los marcadores séricos de resorción ósea que podría ser suprimido por la terapia con BFs, podría ser una posibilidad efectiva no evasiva para predecir la posible sobresupresión o remodelación, pero no conozco de ningún estudio que apoye este enfoque. Sin embargo, en mi práctica yo monitorizo marcadores en pacientes en quienes la absorciometría dual de energía de rayos X, realizada apropiadamente demuestra una densidad mineral ósea estable en un período de dos años. La mayoría de las veces, los resultados se dan en la mitad inferior de los intervalos de referencia y yo me siento comfortable descontinuyendo la terapia temporalmente y monitorizando los marcadores séricos, al restablecer la terapia, los valores comienzan a subir a la mitad superior de los intervalos de referencia. Esto no está probado en la práctica clínica, y yo le dejo saber a mis pacientes y a sus médicos que los han referido cuándo hacer esta recomendación.

Michael Kleerekoper, MD, MACE
Department of Internal Medicine
St. Joseph Mercy Reichert Health Center
Ypsilanti, MI

Referencia

1. Glowacki J. The deceiving appearances of osteoclasts. *N Engl J Med* 2009;360:80-82.

Tratando la incontinencia urinaria con pérdida de peso

Investigators. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. N Engl J Med 2009; 360:481-490. Abstract copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Used with permission.

SUBAK LL, WING R, WEST DS, ET AL, FOR THE PRIDE

Antecedentes. La obesidad es un factor de riesgo establecido y modificable de incontinencia urinaria; no se conoce una evidencia concluyente del efecto de la pérdida de peso en la incontinencia urinaria.

Métodos. Nosotros tomamos de forma aleatoria 338 mujeres obesas y con sobrepeso con al menos 10 episodios de incontinencia urinaria por semana en un programa intensivo de pérdida de peso que incluyó dieta, ejercicio y modificación de comportamiento (226 pacientes) o un programa de educación estructurado (112 pacientes).

Resultados. El promedio (\pm DE) de edad de los pacientes fue de 53 ± 11 años. El índice de masa corporal (IMC) (peso en Kg dividido por la estatura en metros al cuadrado) y el número semanal de siete episodios de incontinencia diarios fue similar en el grupo de intervención y el grupo control basalmente (IMC, 36 ± 6 y 36 ± 5 , respectivamente; episodios de incontinencia, 24 ± 18 y 24 ± 16 , respectivamente).

Las mujeres en el grupo de intervención tuvieron un promedio de pérdida de peso de 8% (7.8 kg) comparado con 1.6% (1.5 Kg) en el grupo control ($p < 0.001$).

Después de seis meses, el número promedio de episodios de incontinencia urinaria disminuyó en 47% en el grupo de intervención, comparado con 28% en el grupo control ($p = 0.01$). Comparado con el grupo control, el grupo de intervención tenía una mayor disminución en la frecuencia de la incontinencia de estrés ($p = 0.02$), pero no en la incontinencia de urgencia ($p = 0.14$). Una mayor proporción del grupo de intervención que en el grupo control tenía una reducción relevante del 70% o más de todos los episodios de incontinencia ($p < 0.001$), episodios de incontinencia de estrés ($p = 0.009$) e incontinencia de urgencia ($p = 0.04$).

Conclusiones. Una intervención comportacional y de pérdida de peso durante seis meses redujo la frecuencia de episodios de incontinencia urinaria reportados entre mujeres con sobrepeso y obesas comparados con un grupo control. Una disminución en la incontinencia urinaria puede ser otro beneficio entre los extensos beneficios en la salud asociados con la reducción moderada de peso.

Comentarios. La epidemia de obesidad como un problema mayor de salud ha crecido en todo el mundo.

Estimados recientes muestran que cerca de dos tercios de la población adulta de EUA tienen sobrepeso y de un tercio (72 millones de personas) nueve personas son obesas).

La más alta prevalencia de obesidad esta entre mujeres de 40 a 59 años (41%), una edad en que la prevalencia de incontinencia urinaria aumenta (por encima del 45% por mes o más episodios de incontinencia). Estudios observacionales en el mundo han mostrado que un alto IMC está asociado con incontinencia. La obesidad es un factor de riesgo “establecido” para incontinencia de estrés y de urgencia, aunque el riesgo parece ser más grande para incontinencia de estrés. De esos estudios observacionales también emerge el efecto dosis-respuesta: a mayor IMC, mayores los RRs de incontinencia. En estudios longitudinales, la ganancia de peso se ha asociado con el desarrollo y el agravamiento de la incontinencia.

Por lo tanto, con base en buena evidencia epidemiológica, la incontinencia puede agregarse a la extensa lista de síntomas asociados con tener sobrepeso u obesidad.

Mientras los mecanismos de obesidad no sean completamente entendidos y pueden ser multifactoriales, la evidencia sugiere que el au-

mento de la presión abdominal asociada con el aumento de grasa del cuerpo trasmite mayor presión a la vejiga. La presión intra-abdominal aumentada pone mayor tensión sobre los tejidos, los nervios y los músculos del piso pélvico (que son los principales mecanismos de continencia), que el soporte uretral, el esfínter uretral, y los músculos del piso pélvico no pueden compensar.

Unos pocos estudios han evaluado la pérdida de peso como tratamiento para la incontinencia urinaria. La mayoría de estos midieron los efectos de la cirugía bariátrica en los síntomas de incontinencia en mujeres con obesidad mórbida. Todos encontraron una mejoría en la resolución de la incontinencia de más del 50% luego de una disminución significativa de peso después de la cirugía: y a mayor porcentaje de pérdida de peso, mayor la mejoría de la incontinencia.

Estudios clínicos randomizados a pequeña escala de pérdida de peso médico y comportacional en mujeres con sobrepeso y obesas también han mostrado una reducción del 50% o más, en episodios de incontinencia urinaria en los brazos de pérdida de peso.

El actual Program to Reduce Incontinent by Diet and Exercise (PRIDE) por Suback y col. es único en el sentido que fue específicamente diseñado y empoderado para evaluar el programa de reducción de peso médico y comportacional como tratamiento para incontinencia. Consistente con la literatura previa, este estudio bien diseñado confirmó cerca del 50% de reducción en cualquier episodio de incontinencia urinaria y cerca del 60% de reducción en incontinencia de estrés, en el grupo de tratamiento cuando el promedio de pérdida de peso

fue 8% (17.2 lb) en seis meses. Adicionalmente, el porcentaje de mujeres en este estudio, quienes estuvieron “moderadamente” a “muy” satisfechas con el programa de pérdida de peso con dieta y ejercicio para tratar su incontinencia (75%), es consistente con las tasas de satisfacción con otros tratamientos para incontinencia no quirúrgicos.

Los resultados del estudio PRIDE agregan una buena cantidad de evidencia a los clínicos para recomendar los programas de pérdida de peso como tratamiento primario para la incontinencia, especialmente incontinencia de estrés, en mujeres con sobrepeso u obesas.

L. Elaine Waetjen, MD
Associate Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Division of Gynecology/Urogynecology
University of California, Davis
Sacramento, CA
Certified NAMS Menopause Practitioner

Referencias

1. Ogden CL, Carroll MD, McDowell MA, Flegal KM, for the Division of Health and Nutrition Examination Surveys. *Obesity among adults in the United States—no statistically significant change since 2003-2004*. NCHS Data Brief Number 1. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2007.
2. Hunskaar S. A systematic review of overweight and obesity as risk factors and targets for clinical intervention for urinary incontinence in women. *Neurourol Urodyn* 2008;27:749-757.

Artículos escogidos por el editor de la revista *Menopause* en el periodo marzo-abril

- Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, et al. Vasomotor symptoms are associated with a lower bone mineral density. *Menopause* 2009; 16: 231-238.

En este estudio, los síntomas vasomotores se asociaron con una disminución de la densidad ósea. Se puede hipotetizar que mujeres con síntomas vasomotores podían ser más susceptibles al efecto benéfico de los estrógenos, posiblemente al neutralizar los efectos de la fluctuación de estrógenos.

- Crandall CJ, Zheng Y, Crawford, SL, et al. Presence of vasomotor symptoms is associated with lower bone mineral density: a longitudinal analysis. *Menopause* 2009; 16: 239-246.

Para determinar la asociación entre síntomas vasomotores y densidad mineral ósea, se analizaron datos de 2.213 participantes del estudio Study of Women's Health Across the Nation. Aun en el principio de la transición menopáusica, las mujeres con síntomas vasomotores tenían una menor densidad mineral ósea en promedio, comparadas con mujeres sin síntomas vasomotores.

- Gast MJ, Freedman MA, Vieweg AJ, De Melo NR, Girao MJ, Zinaman MJ. for the Dyspareunia Study Group. A randomized study of low-dose conjugated estrogens on sexual function and quality of life in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16: 247-256.

El coito doloroso está entre los más molestos síntomas de la mujer menopáusica. Este estudio demuestra el valor de un régimen de estrógenos conjugados vaginales y bajas dosis

de terapia hormonal oral para aliviar la dispareunia, en un estudio multinacional grande, prospectivo y randomizado.

- Torrens JI, Sutton-Tyrrell K, Zhao X, et al. Relative androgen excess during the menopausal transition predicts incident metabolic syndrome in midlife women: Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009; 16: 257-264.

Con el inicio de la menopausia la producción de estradiol cae dramáticamente, pero la caída concomitante de las globulinas transportadoras de hormonas sexuales y la más modesta caída de la producción de andrógenos lleva a un aumento en la relación entre testosterona biodisponible y estradiol. En el Study of Women's Health Across the Nation, la magnitud de esta relación –denominada Exceso Relativo de Andrógenos– se ve que está asociada con casos incidentes de síndrome metabólico.

- Elavsky S. Physical activity, menopause, and quality of life: the role of affect and self-worth across time. *Menopause* 2009;16: 265-271.

Se realizó una encuesta de dos años de seguimiento en mujeres de edad mediana que habían sido previamente reclutadas en un estudio randomizado de ejercicio para examinar la relación entre actividad física y calidad de vida relacionada con la menopausia. Los resultados indican que el aumento de la actividad física en el tiempo aumenta la calidad de vida, aunque indirectamente en vía sus efectos sobre su autoestima y sus efectos benéficos.

El ejercicio induce calidad de vida (CDV)

Exercise dose and quality of life: a randomized controlled trial. Arch Intern Med 2009;169:269-278.

Abstract copyright © 2009 American Medical Association. All rights reserved. Used with permission.

MARTIN CK, CHURCH TS, THOMPSON AM, EARNEST CP, BLAIR SN.

Nivel de evidencia: I

Antecedentes. La mejoría en la calidad de vida es un probado beneficio del ejercicio, pero pocos estudios randomizados y no dosis-respuesta se han realizado para examinar esta aseveración.

Métodos. El efecto de 50%, 100% y 150% de la recomendación de actividad física en la calidad de vida (CDV) se examinó en un estudio randomizado controlado de seis meses. Los participantes fueron 430 mujeres posmenopáusicas sedentarias (índice de masa corporal, IMC de 25 a 43, calculado como peso en kilogramos dividido por altura en metros al cuadrado) con presión sistólica elevada randomizada a no ejercicio como grupo de control (n 92) o 1 de 3 grupos de ejercicio: ejercicio con gasto de energía de 4 (n 147), 8 (n 96), o 12 (n 95) kilocalorías por kilogramo de peso corporal por semana. Otros aspectos de CDV física y mental se midieron basalmente y a los seis meses con el uso de los 36 puntos del Medical Outcomes Study de la encuesta Short Form Health Survey.

Resultados. Cambio en todos los aspectos mentales y físicos de la CDV, excepto el dolor de cuerpo, fueron dosis dependientes (análisis de tendencia fue positivo significativamente), y la dosis de ejercicio fue un predictor significativo de cambios de CDV; $p < 0.05$).

Altas dosis de ejercicio se asociaron con mejoría grande en los aspectos físicos y mentales de la CDV. En los controles el cambio de peso no atenuó los resultados de la asociación de ejercicio con CDV.

Conclusión. La mejoría de la CDV inducida por el ejercicio fue dosis dependiente e independiente de los cambios de peso.

Comentario. El ejercicio tiene la reputación de estar asociado con beneficio en salud en mu-

chos estudios. Pero desde el estudio Women's Health Initiative los médicos de menopáusicas son sensibles a los peligros de aceptar los estudios observacionales como un hecho, como también la complejidad de los efectos de la intervención en la CDV en una población de estudio. El ambicioso intento reportado en este estudio –un estudio randomizado controlado para probar que el ejercicio mejora la calidad de vida de una manera dosis-dependiente– tiene resultados satisfactorios. El ejercicio para las mujeres alrededor de la menopausia las hace sentirse mejor, aun el ejercicio en menor cantidad que el generalmente recomendado y aun cuando ellas no pierdan peso. Este estudio respalda la noción de que uno puede y debe continuar recomendando el ejercicio a nuestras pacientes y “tratar la actividad física como una terapia médica legítima aun sabiendo que no es como una píldora”, como Timothy S. Church, MD, propone en un editorial en el *British Journal of Sports Medicine*.¹

Sin embargo, aún permanecen muchas preguntas acerca del ejercicio y su relevancia en el armamentario terapéutico de los proveedores de salud. Lo más apremiante es cómo hacer que nuestros pacientes se embarquen en un régimen de ejercicio sin pagarles \$500, como se hizo en este estudio, y entonces, ¿cómo aseguramos que ellas continúen su esfuerzo durante seis meses?

Martin y col. sugieren que algo de ejercicio es mejor que nada; buenas noticias para nuestros pacientes que insisten en que la mayoría de los días ellos no tienen tiempo para 30 minutos de ejercicio. La prescripción de ejercicio debe darse de forma enérgica por los médicos, mientras los investigadores continúan ayudándonos con una variedad de beneficios, y estrategias efectivas para individualizar los planes de ejercicio, asegurando la confianza con este estimulador de la CDV.

Marcie K. Richardson, MD, NCMP, Director
Harvard Vanguard Menopause Consultation
Service - Boston, MA
Member, NAMS Consumer Education
Committee
NAMS Certified Menopause Practitioner

Referencias

1. Church TS, Blair SN. When will we treat physical activity as a legitimate medical therapy...even though it does not come in a pill? *Br J Sports Med* 2009;43:80-81.

MENOPAUSIA AL DÍA

¿Afectan los micronutrientes la pérdida de peso?

Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. N Engl J Med 2009;360:859-873.

Abstract copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Used with permission.

SACKS FM, BRAY GA, CAREY VJ, ET AL.

Nivel de evidencia: I

Antecedentes. La posible ventaja de la pérdida de peso de una dieta que enfatiza en proteínas, grasa o carbohidratos no ha sido establecida, y hay pocos estudios que se extienden más de un año.

Métodos. Asignamos de forma aleatoria 811 adultos con sobrepeso en una de cuatro dietas; los porcentajes de energía derivados de grasas, proteínas y carbohidratos estimados fueron 20, 15, y 65%; 20, 25 y 55%; 40, 15 y 45%; y 40, 25 y 35%. Las dietas consistían de alimentos similares y reunían las guías para salud cardiovascular. A las participantes se les ofreció los grupos y sesiones de instrucciones individuales por dos años. El objetivo principal fue el cambio de peso corporal después de dos años en comparación de dos en dos o dieta baja frente a dieta alta y promedio de proteínas versus proteínas altas y la comparación de más altos con más bajos niveles de carbohidratos.

Resultados. A los seis meses las participantes asignadas a cada dieta tenían una pérdida en promedio de 6 kg, lo cual representaba un 7% de su peso inicial; ellas comenzaron a reganar peso después de 12 meses. Por dos años, la pérdida de peso permaneció similar en aquellas que fueron asignadas a una dieta con 15% de proteínas y las asignadas a una dieta de 25%

de proteínas (3 y 3.6 kg, respectivamente); aquellas asignadas a una dieta con 20% de grasa y las asignadas a una dieta con 40% de grasas (3.3 kg para ambos grupos); y aquellas asignadas a una dieta con 65% de carbohidratos y las asignadas a una dieta con 35% de carbohidratos (2.9 y 3.4 kg, respectivamente) ($p > 0.20$ para todas las comparaciones).

Entre el 80% de las participantes, quienes completaron el estudio, el promedio de pérdida de peso fue de 4 Kg; 14% a 15% de las participantes tuvieron una reducción de al menos 10% de su peso inicial. Saciedad, hambre, satisfacción con la dieta y asistencia al grupo de sesiones fueron similares para todas las dietas; la asistencia estuvo fuertemente asociada con pérdida de peso (0.2 kg por sesión asistida).

Las dietas mejoraron los factores de riesgo asociados con los lípidos y los niveles de insulina en ayunas.

Conclusiones. Las dietas de reducción de calorías resultan en una significativa pérdida de peso sin importar en qué macronutriente se enfatice.

Comentario. La conclusión primaria de este estudio es que para la pérdida de peso, es todo acerca de calorías. La auto-reprogramación es para determinar si la ingesta de macronutrientes enfatizando en grasas, proteínas o carbohidratos

podría afectar globalmente la pérdida de peso. El estudio es único puesto que un número sustancial de sujetos fue reclutado; la reincidencia fue baja y las participantes fueron seguidas por dos años (mayor que en cualquier estudio previo). Las participantes recibieron extensa educación y modificación de comportamiento en la forma de sesiones de grupo individuales semanales. A pesar de esta determinación, es notable que las metas blanco para ingesta de macronutrientes no fueran alcanzadas, sugiriendo que la adherencia sostenida a un nutriente específico no es posible y, más importante para el propósito de pérdida de peso, no necesario.

A pesar del tipo de intervención dietaria, las participantes reportaron un grado similar de llenura, hambre y satisfacción con su dieta y tuvieron una pérdida equivalente a los dos años. Recientes estudios de pérdida de peso han resultado en una falta de beneficios a largo plazo de una composición de un macronutriente particular¹ o para un régimen dietario popular particular².

Sin embargo, la composición de macronutriente fue significativa en la magnitud de la reducción de riesgo cardiovascular. Todas las dietas fueron asociadas con similares de reducción de triglicéridos y presión sanguínea. Las dietas altas en proteínas se asociaron con mayor reducción en resistencia a la insulina, mientras dietas más altas en grasa resultaron significativamente de mayor mejoría en niveles de lipoproteínas de alta densidad. El efecto en factores de riesgo cardiovascular es determinado mejor cuando el peso se sostiene constante, así como modesta pérdida de peso de por sí va a resultar en mejoría del riesgo cardiovascular. El estudio Ovni-Heart3 dijo que, mostrando que cuando se comparan dietas calóricas, aquellas predominantes en proteínas y grasas monoinsaturadas, fueron superiores a las que predo-

minaban los carbohidratos (con una reducción global en el puntaje de riesgo Framingham de 30%, un hallazgo que correlaciona con los resultados de Sacks y col.).

Finalmente, Sacks y col. han enfatizado que la adherencia a la modificación de comportamiento es de primordial importancia en la pérdida de peso. La asistencia de los sujetos a los grupos de soporte de comportamiento predicen fuertemente la pérdida de peso en dos años y fue similar entre los grupos de dietas recordándonos que cuando prescribimos una restricción calórica, no es mucha la composición de macronutrientes que es importante sino mejorar la implementación de modificación de comportamiento y estilos de vida.

Adrienne Youdim, MD
Director, Medical Weight Loss
Cedars-Sinai Center for Weight Loss
Assistant Clinical Professor
UCLA School of Medicine
Los Angeles, CA

Referencias

1. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2082-2090.
2. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone Diets for weight loss and heart disease risk reduction. *JAMA* 2005;293:43-53.
3. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, et al, for the OmniHeart Collaborative Research Group. Effect of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA* 2005;294:2455-2464.

Depresión y enfermedad cardíaca coronaria

Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from the Nurses' Health Study. J Am Coll Cardiol 2009;53:959-961.

Abstract copyright © 2009 Elsevier. All rights reserved. Used with permission.

WHANG W, KUBZANSKY LD, KAWACHI I, ET AL.

Nivel de evidencia: II-2

Objetivos. Estudiamos la asociación entre depresión y muerte súbita cardíaca (MSC) y eventos cardíacos entre individuos sin enfermedad cardíaca coronaria (ECC) de base.

Antecedentes. La depresión es un factor de riesgo para eventos cardíacos y mortalidad entre aquellos con ECC, posiblemente por arritmia.

Métodos. Estudiamos los síntomas depresivos y una variable cercana para depresión clínica consistente de síntomas severos y/o uso de medicación antidepresiva y su relación con eventos cardíacos en el estudio Nurses'Health Study. Cuestionarios en 1992, 1996 y 2000 estudiaron los síntomas con el Mental Health Index (MHI-5) y el uso de antidepresivos se examinó en 1996 y 2000. El objetivo final primario incluyó MSC, ECC fatal e infarto miocárdico no fatal.

Resultados. Entre 63.469 mujeres sin previos ECC/ACV en 1992, 7.9% tenían puntajes MHI-5 < 53 que previamente se encontró que padecían depresión clínica. Los síntomas depresivos se asociaron con eventos de ECC, y la relación fue más fuerte con ECC fatal, donde la asociación permanecía significativa después de controlados los factores de riesgo para ECC (RR, 1.49; IC 95%, 1.11-2.00 para MHI-5 < 53).

En modelos de 1996 en desarrollo, nuestra variable próxima para depresión clínica fue principalmente asociada con MSC en modelos multivariados (RR, 2.33; IC 95%, 1.47-3.70), este riesgo fue primariamente debido a la relación específica dentro del uso de antidepresivos y MSC (RR, 3.34; IC 95%, 2.03-5.50).

Conclusión. En esta cohorte de mujeres sin ECC de base, los síntomas depresivos estuvieron asociados con ECC fatal, y una medida de la

depresión clínica incluyendo uso de antidepresivos se asoció específicamente con MSC.

Aunque el uso de antidepresivos puede ser un marcador de depresión grave, su asociación específica con MSC merece estudio posterior.

Comentario. Este importante artículo añade a la literatura la relación entre depresión preexistente y ECC. Whang y col. analizaron la relación entre depresión preexistente y riesgo de desenlaces en ECC en mujeres sin persistente ECC.

De interés fue la relación entre síntomas de depresión y otros factores de riesgo para ECC, incluyendo hipertensión, diabetes, colesterol alto, fumar, obesidad y menos ejercicio. Aun cuando todos estos factores fueron tomados en consideración en un análisis multivariable, una relación significativa permaneció entre puntaje de síntomas depresivos y ECC fatal. También fue de interés el elevado riesgo de MSC asociado con uso de antidepresivos en modelos totalmente ajustados. No hubo relación entre el uso de antidepresivos y ECC fatal o infarto miocárdico (IM) no fatal en estos modelos. Hubo RR similares para el uso de inhibidores selectivo de la captación de serotonina (SSRI) comparado con no uso de SSRI.

Se conoce una asociación entre depresión y pronóstico pobre después del IM desde hace tiempo; los autores refieren a un estudio randomizado¹, el cual no mostró aumento o disminución en el riesgo de muerte o IM recurrente entre pacientes post IM tratados con terapia comportamental cognitiva y SSRI. Sin embargo, hay un riesgo mayor de eventos cardiovasculares entre mujeres tratadas con la intervención. Se sabe que tanto SSRI como antidepresivos tricíclicos afectan la prolongación del intervalo QT. Se sugiere que los efectos proarrítmicos de la me-

dicación antidepressiva pueden tener resultados en un alto riesgo de MSC.

Estudios observacionales, sin embargo, no pueden probar causalidad y la confusión no se puede descartar. Por ejemplo, el uso de antidepressivos se correlaciona más significativamente con el diagnóstico de depresión clínica y más a riesgo de MSC. Otros factores psicológicos comórbidos tales como ansiedad pueden ser responsables para arritmia.

Sin embargo, estoy de acuerdo con los autores en que los antidepressivos son prescritos muy frecuentemente, y hay necesidad de nuevos estudios de medicación antidepressiva con relación a los resultados cardiacos. Un estudio grande de registros de una base de datos de pacientes a quienes se les prescribió medicación antidepressiva tiene conocidos factores de riesgo para ECC, y en quienes los resultados

cardiacos se registren en el tiempo, pues puede ayudar a estudiar este importante tema.

Lorraine Dennerstein AO, MBBS, PhD,
DPM, FRANZCP
Professorial Fellow
The University of Melbourne
Department of Psychiatry
National Ageing Research Institute
Melbourne, Australia

Referencia

1. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, et al, for the ENRICH investigators. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) randomized trial. *JAMA* 2003;289:3106-3116.

MENOPAUSIA AL DÍA

Frecuencia cardiaca en reposo como predictor de eventos coronarios

Resting heart rate as a low tech predictor of coronary events in women: prospective cohort study. BMJ 2009 Feb 3 [Epub ahead of print].

Abstract copyright © 2009 BMJ Publishing Group. All rights reserved. Used with permission

HSIA J, LARSON JC, OCKENE JK, ET AL, FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE RESEARCH GROUP

Nivel de evidencia: II-2

Objetivo. Evaluar la frecuencia cardiaca en reposo como un predictor independiente de riesgo cardiovascular en mujeres.

Diseño. Estudio de cohorte prospectivo.

Lugar. El Women's Health Initiative se desarrolló en 40 clínicas de investigación en los Estados Unidos.

Participantes. 129.135 mujeres posmenopáusicas.

Principal objetivo. Eventos clínicos cardiovasculares.

Resultados. Durante un promedio de 7.8 años (DE 1.6) de seguimiento, 2.281 mujeres se identificaron con infarto del miocardio o muer-

te coronaria y 1.877 con ACV. Evaluamos la asociación entre frecuencia cardiaca en reposo y eventos cardiovasculares en modelos de regresión de Cox ajustados para múltiples covariables. Altas frecuencias cardiacas en reposo fueron independientemente asociadas con eventos coronarios (RR 1.26, IC 95% 1.1-1.42 para los más altos {más de 76 latidos por minuto} y el menor quintil {menos de 62 latidos por minuto}; $p=0.001$), pero no con ACV. La relación entre frecuencia cardiaca y eventos coronarios no difirió entre mujeres blancas y otros grupos étnicos (para interacción, $p=0.45$) o entre mujeres con o sin diabetes (para interacción, $p=0.31$), pero fue más fuerte entre mujeres de 50-64 años al ingreso que en aquellas de 65 a 79 (para interacción, $p=0.009$).

Conclusión. La frecuencia cardiaca en reposo, una baja tecnología y una medida no costosa del tono autónomo, predice independientemente infarto del miocardio o muerte coronaria pero no ACV, en las mujeres.

Comentario. Leí este artículo de Hsia y col. con mucho interés. El estudio Women's Health Initiative continúa siendo un caudal de información. Mi segundo pensamiento: ¿este artículo agrega realmente algo a mi agudeza diagnóstica? Parece que la frecuencia cardiaca en reposo se correlaciona con el tono simpático y el riesgo cardiovascular. Sin embargo, los colesterolos elevados, triglicéridos, presión sanguínea e índice de masa corporal pueden darme indicios de riesgo antes de una frecuencia cardiaca elevada.

Hsia y col. elevan la importancia de percatarnos del riesgo cardiovascular y de prevención en las mujeres posmenopáusicas, pero

sería más útil el mismo estudio hecho en mujeres de alto riesgo enfocado en movimiento, dieta antiinflamatoria (eliminación del azúcar, especialmente la fructosa, y las grasas), la adición de aceite de pescado a la dieta (que puede disminuir la viscosidad de la sangre) y vitamina D.

Enseñar a las mujeres a tomar la frecuencia cardiaca en reposo puede ser una herramienta fácil de estimular las pacientes y hacer seguimiento a los resultados. Podría ser un gran estudio.

Kathryn Havens, MD, NCMP
Director of Women's Health
Veterans Administration
Clement J. Zablocki VA Medical Center
Milwaukee, WI
NAMS Certified Menopause Practitioner

Artículos escogidos por el editor de la revista *Menopause* en el periodo mayo-junio

- Avis NE, Brockwell S, Randolph JF, Shen S, Cain VS, Ory M, Greendale GA. Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009; 16: 442-452.
Resultados mostraron dolor aumentado durante el acto sexual y el deseo sexual disminuido en la transición menopáusica, mientras la masturbación aumenta durante la transición temprana, pero disminuye en la menopausia.
- Col N, Politi M, Guthrie J. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. *Menopause* 2009; 16: 453-457.
Se reanalizaron datos primarios de 438 mujeres en un estudio longitudinal de cohorte de 13 años para estimar la duración de los fogajes vasomotores.
El promedio de duración de los síntomas vasomotores en la muestra es de más de cinco años, sustancialmente mayor que el previamente reportado.
- Grady D, Sawaya GF, Johnson KC, et al. MF101, a selective estrogen receptor β modulator for the treatment of menopausal hot flushes: a phase II clinical trial. *Menopause* 2009;16:458-465.
Los resultados de un estudio randomizado, ciego, fase II, en 217 mujeres posmenopáusicas con fogajes sugieren que un extracto herbal chino con acción sobre receptor β selectivo reduce la frecuencia de los fogajes.
- Wood CE, Lees CJ, Cline JM. Mammary gland and endometrial effects of testosterone in combination with oral estradiol and progesterone. *Menopause* 2009; 16: 466-476.
Los hallazgos de este trabajo no apoyan la idea de que la testosterona antagoniza los efectos de la terapia combinada sobre la proliferación mamaria o los marcadores de actividad del receptor estrogénico. En general, el efecto a corto plazo de la co-terapia con testosterona en la glándula mamaria y el endometrio fue mínimo.
- Bardia A, Novotny P, Sloan J, Barton D, Loprinzi C. Efficacy of nonestrogenic hot flash therapies among women stratified by breast cancer history and tamoxifen use: a pooled analysis. *Menopause* 2009; 16: 477-483.
Un meta-análisis de estudios disponibles evaluando el uso de terapias no estrogénicas para los fogajes en grupos de participantes con o sin historia de uso concomitante de tamoxifén apoyan la idea de que todos los tratamientos afectan los fogajes igualmente bien en todos los grupos participantes.

Conservación del ovario versus ooforectomía en el NHS

Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the Nurses' Health Study. Obstet Gynecol 2009;113:1027-1037.

PARKER WH, BRODER MS, CHANG E, ET AL.

Nivel de evidencia: II-2

Objetivo. Reporte del resultado de la salud a largo plazo y la mortalidad después de ooforectomía o conservación de ovario.

Métodos. Realizamos un estudio prospectivo, observacional, de 29.380 mujeres participantes en el Nurses' Health Study quienes tenían histerectomía con ooforectomía bilateral, y 13.035 (44.4%) tenían histerectomía con conservación de los ovarios. Evaluamos los eventos, incidentes o muerte debido a enfermedad cardíaca coronaria (ECC), ACV, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, total por cáncer, fracturas de cadera, embolismo pulmonar y siete muertes por todas las causas.

Resultados. En un período de seguimiento de 24 años, para mujeres con histerectomía y ooforectomía bilateral comparadas con conservación de ovarios, los RR multivariantes fueron 1.12 (IC 95%, 1.03-1.21), para mortalidad total, 1.17 (IC 95%, 1.02-1.35) para ECC fatal más no fatal, y 1.14 (IC 95%, 0.98-1.33) para ACV. Aunque los riesgos para cáncer de mama (RR, 0.75; IC 95%, 0.68-0.84), ovario (RR, 0.04; IC 95%, 0.01-0.09, número de necesarios de tratar =220) y cánceres totales (RR 0.90; IC 95%, 0.84-0.96) disminuyen después de la ooforectomía, la incidencia de cáncer de pulmón (RR, 1.26; IC 95%, 1.02-1.56), número necesario de tratar =190 y mortalidad total por cáncer (RR, 1.17; IC 95%, 1.04-1.32) aumentó. Para las que nunca habían usado estrógenos, la ooforectomía bilateral antes de los 50 años se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad reportadas las causas, ECC y ACV. Con un tiempo aproximado de 35 años de la cirugía, se puede esperar una muerte adicional por cada nueve ooforectomías realizadas.

Conclusión. Comparada con la conservación de ovario, la ooforectomía bilateral al tiempo de

la histerectomía para enfermedad benigna se asocia con disminución del riesgo de cáncer de mama y cáncer de ovario pero aumenta el riesgo para todas las causas de mortalidad, ECC fatal y no fatal y cáncer de pulmón. En ningún análisis o grupo de edad se asoció la ooforectomía con aumento de la supervivencia.

Comentario. La ooforectomía profiláctica se ha visto como una recomendación para mujeres mayores de 40 a 50 años que van a histerectomía por enfermedad benigna para el beneficio ostensible de prevenir posible ocurrencia posterior de cáncer de ovario. Este estudio confirma un modelo de análisis previo hecho por Parker y col., en el 2005¹, que encontró que la conservación del ovario después de los 65 años se asoció con aumento de supervivencia a largo plazo para mujeres que iban a histerectomía por enfermedad benigna.

Desde entonces, estudios adicionales han confirmado el hallazgo de que la conservación del ovario al tiempo de la histerectomía para enfermedad benigna tiene un beneficio en la salud y supervivencia global. El problema es que esos estudios al momento han sido observacionales; sin embargo, un estudio randomizado controlado que examine rigurosamente este problema no ha sido realizado.

Más aún, la evidencia actual es consistente, resultando de un estudio grande bien diseñado y prospectivo. Cuando la mortalidad total y otras enfermedades se consideran en el contexto de la ooforectomía bilateral electiva, el riesgo parece sobrepasar al beneficio de la prevención de subsecuente cáncer de ovario.

Notablemente, las mujeres que fueron a ooforectomía bilateral antes de los 50 años de edad y nunca usaron terapia estrogénica (TE) estaban a mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, ECC y ACV. La ooforectomía bila-

teral previa a la menopausia remueve la mayor fuente de estrógenos endógenos como también la fuente de andrógenos (androstendiona y testosterona) que pueden ser convertidos a estrona periféricamente aun más allá de la menopausia. Rivera y col.² mostraron que la ooforectomía bilateral en mujeres de menos de 45 años está asociada con un aumento de mortalidad cardiovascular. Interesantemente, se encontraron que mujeres tratadas con estrógenos después de ooforectomía bilateral no mostraron aumento de la mortalidad, sugiriendo que el inicio de TE al tiempo de la ooforectomía bilateral podría contrarrestar el efecto perjudicial de la ooforectomía en la ECC. Este hallazgo es similar al análisis secundario del estudio Women's Health Initiative que mostró que cuando se inicia la TE dentro de la primera década después de la menopausia, o entre 50 y 59 años de edad, el riesgo a largo plazo de ECC se reduce. Así, el tiempo de inicio de la TE (o estrógenos más progestinas) después de la menopausia parece que influye en el efecto sobre la enfermedad cardiovascular con la iniciación temprana de la terapia hormonal cercana al tiempo de la menopausia como benéfico.

La evidencia observada sigue creciendo, indicando que necesitamos repensar en la práctica actual la ooforectomía bilateral profiláctica al tiempo de la histerectomía por causas benignas.

La conservación de ovarios debe ser una recomendación a menos que la ooforectomía bilateral tenga claros beneficios, tales como

histerectomía para tratamiento definitivo de endometriosis, o si hay un aumento del riesgo de cáncer de mama o de ovario con historia familiar o presencia de marcadores genéticos como BRCA1 y BRCA2. Claramente factores de riesgo individuales de la mujer se deben considerar cuando hay una indicación para ooforectomía; y este procedimiento es adecuado. Adicionalmente, si la ooforectomía se realiza antes de los 50 años de edad, en ausencia de contraindicaciones, el inicio de continuidad de TE al menos hasta los 45 años debe considerarse para contrarrestar los efectos no favorables de la ooforectomía en la salud general bilateral.

Esther Eisenberg, MD, MPH
Professor of Obstetrics and Gynecology
Vanderbilt University School of Medicine
Nashville, TN

Referencias

1. Parker WH, Proder MS, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol* 2005;106:219-226.
2. Rivera C, Grossardt B, Rhodes D, et al. Increased cardiovascular mortality following early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009;16:15-23.
3. Rossouw J, Prentice R, Manson J, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.

MENOPAUSIA AL DÍA

¿La depresión afecta los síntomas menopáusicos?

Depressive symptoms and menopausal burden in the midlife. Maturitas 2009;62:306-310.

REED SD, LUDMAN EJ, NEWTON KM, ET AL.

Nivel de evidencia: II-3

Objetivo. El objetivo de este estudio fue medir si los síntomas menopáusicos fueron más comunes y/o más severos entre mujeres con síntomas depresivos.

Métodos. Una encuesta seccionada cruzada de 1.358 mujeres, entre 45 y 70 años de edad, en dos grandes planes integrados de salud (Seattle, Boston) fueron realizadas. Se recolectaron informaciones sobre demografía, historia médica

y reproductiva, uso de medicamentos, experiencia menopáusica y síntomas depresivos (PHQ-8).

Las mujeres tomando TH se excluyeron. Modelos de regresión logística ajustados por la edad y el índice de masa corporal, IMC, midieron la asociación entre los síntomas menopáusicos (fogajes, sudoración nocturna, sequedad vaginal y dispareunia) y la presencia de síntomas depresivos de moderados a severos.

Resultados. Se incluyeron 770 mujeres; 98 (12.7%) tenían síntomas depresivos moderados/severos y 672 (87.3%) no tenían o presentaban síntomas depresivos leves. Las mujeres con síntomas depresivos moderados/severos fueron casi el doble en reportar síntomas vasomotores recientes (fogajes y sudoración nocturna) en comparación con las mujeres sin o con síntomas depresivos leves (RR ajustado, 1.67; IC 95%, 1.04-2.68), y reportados como severos (RR, 1.63; IC 95%, 0.095-2.83). Una mayor cantidad de síntomas se observó a pesar del hecho de que el 20% de las mujeres con síntomas depresivos de moderados a severos (frente a 4.6% de no síntomas o leves) usaron medicaciones SSRI o SNRI conocidas como efectivas para aliviar los fogajes. Los porcentajes de mujeres con síntomas menopáusicos y los porcentajes con síntomas vasomotores severos se asociaron linealmente con el score de síntomas depresivos.

Conclusiones. Los síntomas depresivos “amplifican” la experiencia menopáusica o alternativamente, los síntomas vasomotores severos agravan los síntomas depresivos.

Comentarios. Los hallazgos de este estudio a gran escala no son inesperados pero son relevantes, principalmente que la depresión parece que “amplifica” la experiencia y la intensidad de síntomas vasomotores asociados con la menopausia. El estudio también fue bien hecho y controlado para variables de confusión tales como la edad y el IMC, pero aun así encontró mujeres con depresión moderada/severa, reportes de que casi el doble de fogajes recientes, sudoraciones

nocturnas o ambas comparadas con mujeres sin o con síntomas depresivos leves.

Los autores reconocen la correlación natural de sus hallazgos y notan que lo severo de los síntomas menopáusicos puede agravar los síntomas depresivos. Ciertamente, si las interrupciones del sueño debido a las sudoraciones nocturnas interfieren con un sueño relajante, los síntomas depresivos se van a exacerbar sensaciones de fatiga, irritabilidad y falta de energía. Las interrupciones del sueño son ya una señal de depresión. Sin embargo, los autores hacen el razonable argumento de que la depresión puede estar asociada con mayor severidad de los síntomas corporales y/o puede resultar en más pobre régimen de autocuidado tal como dieta o ejercicio, el cual puede exacerbar los síntomas vasomotores.

De acuerdo a la naturaleza bidireccional de los hallazgos, los autores sugieren que su estudio tiene implicaciones clínicas principalmente que la identificación y el tratamiento de la depresión en mujeres de edad mediana puede mejorar la experimentación y la severidad de los síntomas menopáusicos.

Aunque la muestra de mujeres severamente deprimidas en esta investigación fue alrededor de SSRI y SNRI, los autores tienen tres posibles explicaciones: “1) su terapia antidepresiva fue sub-óptima; 2) pueden tener beneficio de TH; o 3) aun en el caso de óptimo manejo de los síntomas vasomotores, estos síntomas de las mujeres podrían permanecer refractarios a la terapia”.

Claramente, este estudio genera muchas preguntas y sus respuestas, aunque puntualiza la importancia de realizar un estudio bien controlado prospectivo longitudinal sobre mujeres deprimidas frente a no deprimidas cuando entran en la transición menopáusica.

Sandra R. Leiblum, PhD
Director of Sexual and Relationship Health
New Jersey Center for Sexual Wellness
Bedminister, NJ

Tamizaje para cáncer de ovario: no hay bases para ser optimista

Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. Obstet Gynecol 2009;113:775-782.

PARTRIDGE E, KREIMER AR, GREENLEE RT, ET AL, FOR THE PLCO PROJECT TEAM.

Nivel de evidencia: II

Objetivo. Probar si el tamizaje anual de ecografía transvaginal y Ca 125 reduce la mortalidad por cáncer de ovario.

Métodos. Datos del primer tamizaje anual denominado T0-T3 son reportados. El valor de Ca 125 en o por encima de 35 unidades/mL o anomalías en la ecografía transvaginal se consideró como tamizaje positivo. El seguimiento del diagnóstico positivo al tamizaje se realizó a discreción de los médicos participantes. Los procedimientos diagnósticos y los cánceres fueron determinados y verificados a través de la historia clínica.

Resultados. En la rama de tamizaje de 34.261 sin ooforectomía previa la confianza con el tamizaje fluctuó entre 83.1% (T0) y 77.6% (T3). Las tasas de positividad disminuyeron levemente con la ecografía transvaginal de 4.6 a T0 a 2.9-3.4 a T1-T3; las tasas positivas de CA 125 (rango 1.4%-1.8%) no mostraron tendencia en el tiempo. Fueron diagnosticados 89 carcinomas invasivos de ovario y cánceres peritoneales.; 60 fueron detectados en el tamizaje. El valor predictivo positivo VPP, para cáncer en campos de 10.000 mujeres tamizadas en la combinación de test, fue similar a través de los ciclos de tamizaje (rango 1%-1.3% para VPP y 4.7-6.2 por campo); sin embargo, la tasa de biopsia (cirugía) entre los tamizajes positivos disminuyó de 34% a T0 a 15%-20% a T1-T3. La relación global de las cirugías de cáncer detectadas en el tamizaje fue de 19.5:1. Setenta y dos por ciento de los casos detectados en el tamizaje fue estado tardío (II/IV).

Conclusión. A través de cuatro ciclos de tamizaje, la relación de cirugías a los cánceres detectados por tamizaje fue alta, y en la mayoría de los casos fue en estadios tardíos. Sin embar-

go, el efecto del tamizaje sobre la mortalidad es aun desconocido.

Comentario. El tamizaje de cáncer es exitoso en la medida que este pueda identificar lesiones malignas (o premalignas) en el punto de que la historia natural del tratamiento lleve a la cura. Después de los primeros cuatro ciclos de tamizaje para cáncer de ovario en el estudio Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening parece que las modalidades de tamizaje usadas, ultrasonido transvaginal y mediciones de Ca 125 en suero, no son capaces de alcanzar un diagnóstico en estados tempranos en una proporción apreciable de mujeres con cáncer de ovario. Aun entre los 60 casos del estudio detectado por el tamizaje en este estudio, 72% fueron diagnosticados como estadio III-IV. Agregando en las 29 mujeres con cáncer de ovario quienes habían sido tamizadas pero cuyos tumores se diagnosticaron independientes del tamizaje (caso “intervalos”), la fracción de estadios III-IV de enfermedad entre los casos de cáncer en mujeres tamizadas podría llegar al 80%, el mismo porcentaje que en mujeres que habían rechazado el tamizaje. Solo 1 en 100 participantes en el estudio fueron tamizadas como positivas, tenían actualmente cáncer de ovario; cerca de 1 en 20 quienes fueron a cirugía por posible cáncer de ovario, actualmente tenían la enfermedad. La falla en alcanzar una mejoría en el estadio al diagnóstico dice que este método de tamizaje no es de valor suficiente para justificar su costo físico y en dólares.

Los autores de este reporte concluyen acertadamente que “una determinación si este tamizaje con estas dos modalidades reducirá la mortalidad por cáncer de ovario, deberá esperarse hasta el final de los resultados del estudio PLCO. Por ejemplo, puede ser que algún cáncer

estadio II-IV en mujeres tamizadas haya sido diagnosticado relativamente más temprano cuando no se les había hecho el tamizaje, permitiendo que el tratamiento por cirugía y quimioterapia produjera una mayor posibilidad de cura. Sin embargo, hasta que no estén disponibles los datos de mortalidad del estudio PLCO, la práctica clínica debe seguir las recomendaciones de la US Preventive Services Task Force de que “el

tamizaje con CA 125 y ultrasonido transvaginal no es recomendable”.

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

MENOPAUSIA AL DÍA

Niveles de homocisteína asociados a fracturas de cadera

Homocysteine levels and risk of hip fracture in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1207-1213.

LEBOFF MS, NARWEKER R, LACROIX A, ET AL.

Nivel de evidencia: II-2

Antecedentes. Estudios recientes sugieren que altos niveles de homocisteína están asociados con un aumento del riesgo de fracturas. Los niveles de homocisteína se sabe que están relacionados por la vitamina B, el suplemento o estatus del folato, y la función renal pobre puede resultar en más altos niveles independientemente de una nutrición adecuada.

Objetivos. El fin de este estudio fue determinar las asociaciones entre la homocisteína en ayunas y las fracturas de cadera incidentes, y los efectos de otros factores sobre el riesgo de fracturas de cadera.

Diseño. Realizamos un estudio casos controles en el estudio Women's Health Initiative Observational, un estudio de mujeres posmenopáusicas (n 93.676) reclutadas en los Estados Unidos. Seleccionamos 400 casos de fracturas de cadera incidentes y 400 controles apareados por edad, etnicidad y datos de estudio sanguíneo en mujeres sin terapia de osteoporosis. Los objetivos medidos incluyeron fracturas accidentales de cadera adjudicados por los médicos. Se realizaron cuestionarios basales de estilo de vida y nutrición.

Resultados. El riesgo de fractura de cadera aumentó de 1.38 veces (95% de IC, 1.14-1.66)

por cada desviación estándar de aumento en los niveles séricos de homocisteína después del ajuste para factores de riesgo de fracturas. Esta asociación no se vio afectada por ajustes de folato en la dieta, ingesta de B6 o B12, pero disminuyó después del ajuste con niveles de Cistatin-C (RR, 1.08; IC 95% 0.66-1.79); las medidas de función renal no se afectaron por la masa muscular.

Entre las mujeres en el cuartil más alto de homocisteína y cistin-C comparadas con aquellas sin elevación de ningún biomarcador, el riesgo de fractura de cadera fue sustancialmente elevado (RR, 2.8; IC 95% 1.61-4.87).

Conclusiones. Este estudio indica que altos niveles de homocisteína están asociados con un aumento del riesgo de fractura de cadera, lo cual podría presentarse por la pobre función renal.

Comentario. Los niveles altos de homocisteína (Hcy) son conocidos por aumentar el riesgo para la aterosclerosis, enfermedad fibrinoembólica y deterioro cognitivo. La primera correlación de Hcy a la salud osea fue una observación de que en los pacientes que sufrían de homocistinuria también había osteoporosis de aparición temprana. Dos estudios observacionales en el 2004 encontraron un incremento del doble en las fracturas de cadera¹ y un

aumento en fracturas no vertebrales² en las mujeres con altos niveles de Hcy. Curiosamente, estas correlaciones se encontraban en los mismos niveles de Hcy observados en el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) y la demencia.

No hay relación causal extraída de estos estudios. En 2005, un estudio japonés³ encontró que suplementando las víctimas de ACV que tenían aumento de los niveles de Hcy durante dos años con ácido fólico y vitamina B12 tenían como resultado bajas tasas de fractura de cadera y niveles de Hcy en comparación con el placebo. El estudio Hordaland Homocysteine⁴ encontró resultados similares a los encontrados por LeBoff, pero incluyó más variables de pobre salud. El año pasado, sin embargo, en varios estudios se señaló la función renal pobre como el factor casual de los altos niveles de Hcy. La pobre función renal en teoría lleva a la pobre excreción de Hcy, que conducen al desarrollo de matrices pobres.

Por último, un estudio⁵ encontró que las mujeres con altos niveles de los marcadores óseos tienen mayores niveles de Hcy, DMO más baja, un peor rendimiento físico, y un mayor metabolismo óseo. Su conclusión fue que Hcy alto es un marcador de fragilidad.

La pregunta sigue siendo: “¿Es Hcy la causa de las fracturas o un marcador de riesgo?” Se puede inhibir los enlaces cruzados de colágeno, que afecta a la vía de calcio y otros minerales se unen a él, lo que lleva a la osteoporosis. El vínculo es mínimo en estudios en vivo. La teoría del marcador establece que los altos Hcy son un reflejo de la mala nutrición. Alto Hcy tal vez es un marcador de la disminución de los estrógenos.

Como la testosterona mantiene la matriz ósea mejor, las mujeres son más susceptibles a la osteoporosis, sobre todo cuando la Hcy está alta (aumenta después de la menopausia). Este estudio revela que la función renal puede ser la pieza más importante del rompecabezas. ¿Debemos usar Hcy como un marcador de la fractura únicamente, como una vez lo pensamos para las enfermedades cardiovasculares?

La historia de Hcy todavía está evolucionando. En la actualidad, sabemos que las mujeres con niveles elevados de Hcy están también en un mayor riesgo de mala salud general y de una mayor morbilidad y mortalidad.

Referencias

1. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004;350:2042-2049.
2. Van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, et al. Homocysteine levels and the risks of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004; 350:2033-2041.
3. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Effect of folate and mecobalamin on hip fractures in patients with stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1082-1088.
4. Refsum H, Nurk E, Smith AD, et al. The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. *J Nutr* 2006; 136:1731S-1740S.
5. Gerdhem P, Ivaska KK, Isaksson A, et al. Association between homocysteine, bone turnover, BMD, mortality, and fracture risk in elderly women. *J Bone Miner Res* 2007;1:127-134.

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 una 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 en comparación con la quinta década de 6.06, que disminuyó a 1.21 para la sexta década, y la etnia con ORs 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 abren 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 11º y 13º 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.

¿Cuándo es apropiada la evaluación ósea?

Fuente: *American Journal of Preventive Medicine* 2009;36:366-75

Issue 06: 7 abr 2009

El American College of Preventive Medicine (ACPM) ha producido un nuevo informe detallado con recomendaciones sobre el examen de detección de osteoporosis, incluyendo recomendaciones de evaluar a todas las mujeres de 65 años de edad o más, y a las mujeres posmenopáusicas más jóvenes que son identificadas en alto riesgo.

La Comisión de Práctica de Prevención del ACPM revisó la literatura médica para identificar estudios sobre las ventajas y desventajas de medir la densidad mineral ósea (DMO). Los revisores comentaron que se carece de evidencias directas sobre los beneficios de los análisis de detección en los resultados de la osteoporosis, pero agregaron: "No obstante, existen evidencias indirectas para avalar el examen de detección de osteoporosis dada la disponibilidad de medicamentos con buena eficacia anti-fractura".

En el informe con recomendaciones publicado como trabajo en la presente edición de la revista *American Journal of Preventive Medicine*, la comisión reporta que en la literatura publicada no había ensayos aleatorizados controlados que examinaran los efectos de los exámenes de osteoporosis en los resultados de las

fracturas. Sin embargo, había un estudio observacional que identificó una incidencia reducida de fractura entre las personas que se habían realizado una densitometría ósea (mediante absorciometría de rayos X de energía dual, o DXA), en comparación con las que no habían sido evaluadas.

Además, varios estudios prospectivos mostraron que una DMO más baja predecía fracturas, y varios ensayos aleatorizados y controlados demostraron que los tratamientos para la osteoporosis pueden reducir el riesgo de fractura.

Los autores de las recomendaciones escriben: "Aunque estos estudios no son concluyentes, sugieren que la detección de la osteoporosis a través de la DMO puede reducir el riesgo de fractura aumentando el uso de tratamientos para la osteoporosis cuando es indicado".

El trabajo completo presenta los hallazgos de esta revisión de literatura en detalle, incluyendo una tabla que resume los hallazgos de los estudios sobre los tratamientos farmacológicos y el riesgo de fractura. El trabajo también discute las herramientas disponibles para evaluar el riesgo de fractura, y revisa las actuales evidencias sobre la rentabilidad de la detección.

Consumo de carnes rojas asociado con riesgo elevado de cáncer endometrial

Analizan el papel de la dieta en el riesgo de cáncer endometrial

Fuente: American Journal of Obstetrics and Gynecology 2009; 200: 293e1-7

MedWire News: los resultados de un estudio sugieren una asociación entre los hábitos dietarios y el riesgo de cáncer endometrial, con una dieta pobre en verduras y con alto contenido de carnes rojas que potencialmente aumenta el riesgo.

“Aunque se han realizado varios estudios sobre la relación entre los hábitos dietarios y el riesgo de cáncer endometrial, la evidencia de grupos de alimentos específicos todavía es controvertida”, dicen Christina Bosetti (Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri,” Milán, Italia) y colaboradores.

Los investigadores evaluaron la dieta de 454 mujeres (media etaria 60 años) con cáncer endometrial incidental y 908 controles durante los dos años previos al diagnóstico de cáncer (u hospitalización para las controles) utilizando un cuestionario de frecuencia alimentaria.

Se encontró un significativo aumento del riesgo de cáncer endometrial en el consumo de carnes rojas (coeficiente de probabilidad [OR] = 2.07 para un incremento de una porción por día), mientras que una reducción del riesgo se asoció inversamente con el consumo de verduras (OR = 0.83) y café (OR = 0.91). También se observó una tendencia a un menor riesgo en el consumo de cereales, con un OR significativo y dudoso de 0.92.

La ingesta de leche y yogur, sopas, huevos, aves, carne procesada, pescado, queso, legumbres, frutas, postres y azúcares no se relacionó con el riesgo de cáncer endometrial.

Los investigadores dicen que la mayoría de los estudios previos que consideraron el papel del consumo de carne no reportaron asociación, mientras que los resultados han sido variados para la ingesta de verduras y de café.

Uso de terapia hormonal posmenopáusica podría disminuir riesgo de diabetes

Examinan el efecto de la terapia hormonal en la incidencia de diabetes en mujeres posmenopáusicas

Fuente: European Journal of Endocrinology 2009; Advance online publication

MedWire News: un estudio ha encontrado que el uso de terapia hormonal (TH) podría disminuir la incidencia de diabetes en las mujeres posmenopáusicas, con la mayor disminución de riesgo en las mujeres que usan TH durante más de 2.5 años.

“Algunos, aunque no todos, los estudios observacionales también han notado una menor incidencia de diabetes entre las mujeres posmenopáusicas usuarias de TH”, dicen Kati Pentti (Hospital Universitario de Kuopio, Finlandia) y colaboradores.

Los investigadores realizaron el seguimiento de 8.483 mujeres posmenopáusicas sin diabetes de 52 a 62 años de edad del estudio poblacional Factores de Riesgo y Prevención de la Osteoporosis de Kuopio durante cinco años.

En total, el 27.3 y el 31.9 por ciento de las mujeres habían utilizado TH respectivamente en el pasado y durante el estudio. Durante el período de seguimiento de cinco años, se repor-

taron 162 casos de diabetes, con 90 que ocurrieron en mujeres que nunca habían usado TH, 51 en usuarias en el pasado, ocho en usuarias parciales (menos de 2.5 años), y 13 en usuarias continuas (2.5 a 5 años).

En comparación con las que nunca usaron TH, el coeficiente de riesgo ajustado de diabetes fue 0.81 en las usuarias en el pasado, 0.53 en las usuarias parciales y 0.31 en las usuarias continuas, lo que equivalió a una disminución del 69 por ciento del riesgo en el último grupo.

Los investigadores comentan que la gran mayoría de las mujeres que usaron TH durante el seguimiento habían comenzado antes del ingreso al estudio. “Esta exposición a la TH a largo plazo podría explicar en parte los resultados de nuestro estudio”, dicen los investigadores.

Y concluyen: “Se necesita más información sobre el papel de la TH, de acuerdo con la vía de administración y la dosis para modificar el riesgo de diabetes”.

La acupuntura sería inefectiva para tratar los sofocos menopáusicos

Evalúan la efectividad de la acupuntura como opción terapéutica para los sofocos menopáusicos

Fuente: Climacteric 2009; 12: 16-25

MedWire News: una revisión sistemática no ha hallado evidencias de la superioridad de la acupuntura real en comparación con la acupuntura ficticia para el tratamiento de los sofocos menopáusicos, independientemente de la técnica empleada.

“En general, nuestros hallazgos no proporcionan evidencias convincentes de que la acupuntura sea beneficiosa para las mujeres que sufren sofocos menopáusicos”, dicen M. Lee (Instituto Coreano de Medicina Oriental, Daejeon, Corea del Sur) y colaboradores.

Los investigadores identificaron seis ensayos clínicos aleatorizados (RCTs, su acrónimo inglés) que incluían un total de 309 mujeres de 43 a 65 años de edad con sofocos tratados con acupuntura con agujas, con o sin estimulación eléctrica (en comparación con acupuntura ficticia) durante un seguimiento de 4 a 24 semanas.

Ninguno de los ensayos pudo mostrar efectos específicos en la frecuencia de los sofocos menopáusicos, su severidad o índice.

Un estudio que probó la acupuntura manual con la acupuntura ficticia no penetrante en puntos que no eran de acupuntura sí halló efectos favorables en la reducción porcentual de la severidad pero no de la frecuencia. No obstante, este estudio fue muy pequeño (n = 29) para generar hallazgos confiables, dicen los investigadores.

Y advierten que “el número, tamaño y calidad de los RCTs son demasiado bajos para trazar conclusiones firmes”.

Los investigadores concluyen: “Parece necesario realizar más RCTs rigurosos pero éstos requieren superar las muchas limitaciones de la presente evidencia”.

Vibración de cuerpo completo más entrenamiento de resistencia reduce grasa corporal en mujeres posmenopáusicas

Determinan los efectos de ocho meses de entrenamiento de resistencia con y sin vibración de cuerpo completo en la composición corporal en mujeres posmenopáusicas sedentarias

Fuente: Maturitas 2009; Advance online publication

MedWire News: un estímulo vibratorio en todo el cuerpo aumenta la pérdida de grasa corporal en las mujeres posmenopáusicas en entrenamiento de resistencia de gran intensidad, según informan investigadores.

Varios estudios de entrenamiento han encontrado que el entrenamiento de resistencia de gran intensidad aumenta el tejido liso en las mujeres posmenopáusicas, pero no son comunes las reducciones de la grasa corporal.

Para investigar más, Debra Bembien (Universidad de Oklahoma, Norman, EE.UU.) y colaboradores asignaron a 55 mujeres a grupos de resistencia (GR) sola, vibración más resistencia (VR), o de control (GC) sin ejercitación.

Mediante el uso de la plataforma de vibración Power Plate® (Power Plate North America, Inc., Northbrook, Illinois) se emprendió el entrenamiento de resistencia y vibración de cuerpo completo tres veces por semana durante ocho meses.

Las absorciometrias de rayos X de energía dual de cuerpo completo revelaron que en el

grupo con VR, la grasa corporal porcentual total disminuyó a lo largo del curso de estudio (40.6 a 39.3 por ciento), mientras que el GC tuvo un aumento significativo límite de grasa corporal del 44.2 al 44.9 por ciento. No se observó cambio significativo en la grasa corporal en el grupo GR.

Ambos grupos de entrenamiento mostraron aumentos significativos en la masa de tejido liso sin hueso de cuerpo total (40.6 a 41.9 kg para el GR y 40.1 a 41.1 kg para el grupo VR), de brazo y regiones del tronco. No se observaron cambios en el tejido liso o de contenido mineral óseo (CMO) de cuerpo total en las controles.

Inesperadamente, el CMO de cuerpo total disminuyó significativamente tanto en el GR (2.458.5 a 2.402.9 g) como en el grupo VR (2.439 a 2.376.8 g) después del entrenamiento.

Los investigadores concluyen: "En virtud de la falta de datos sobre seres humanos en esta área, se requieren ensayos aleatorizados de control más grandes".

Denosumab reduce riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas

Investigan la eficacia de denosumab para prevenir el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis

Week 33 - 25 Aug 2009. Source: New England Journal of Medicine 2009; Advance online publication

MedWire News: los resultados de un estudio muestran que el anticuerpo monoclonal humano denosumab contra el ligando del receptor del activador del factor nuclear kappa-B (RANKL) se asocia con un reducido riesgo de fractura en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

Steven Cummings (Universidad de California, San Francisco, EE.UU.) y colaboradores designaron al azar a 7.868 mujeres posmenopáusicas (de 60 a 90 años de edad) con puntuaciones T de densidad mineral ósea (DMO) inferiores a -2.5 pero no menores que -4.0 en columna lumbar o cadera total para que recibieran 60 mg de denosumab o placebo por vía subcutánea cada 6 meses durante 36 meses.

Los investigadores hallaron que denosumab reducía el riesgo de nuevas fracturas vertebrales radiográficas en un 68 por ciento en comparación con el placebo, con incidencias acumuladas correspondientes de 2.3 frente a 7.2 por ciento.

En comparación con el placebo, denosumab también redujo el riesgo de fracturas de cadera

y no-vertebrales en un 40 por ciento (incidencias acumuladas de 0.7 frente al 1.2 por ciento) y 20 por ciento (incidencias acumuladas del 6.5 frente al 8.0 por ciento), respectivamente.

Tras 36 meses, denosumab se asoció con un aumento relativo en la DMO del 9.2 por ciento en columna lumbar y del 6 por ciento en cadera total, en comparación con el placebo.

En un artículo editorial relacionado, Sundeep Khosla (Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, EE.UU.) dijo que dado que la magnitud de la reducción del riesgo de fracturas vertebrales con denosumab parece ser similar o incluso mayor a la observada con los bifosfonatos “denosumab parece ser como mínimo tan eficaz como la mejor de las alternativas actualmente aprobadas”.

MedWire (www.medwire-news.md) es un servicio de noticias clínicas independiente proporcionado por Current Medicine Group, parte de Springer Science+Business Media. © Current Medicine Group Ltd; 2009

Expresión génica podría diferenciar tipos de cáncer ovárico

Analizan diferencias en la expresión génica entre cánceres dependientes de endometriosis y cánceres ováricos endometroides independientes

Week 33 - 25 Aug 2009. Source: Fertility and Sterility 2009; Advance online publication

MedWire News: investigadores han identificado dos grupos de genes que diferencian entre cáncer endometroide asociado con endometriosis (EAOC, su acrónimo inglés) y cáncer ovárico (OC) endometroide independiente de endometriosis.

Para examinar si el EAOC es una entidad separada del OC, Daniela Hornung, de la Universidad de Schleswig-Holstein en Lübeck, Alemania, y colaboradores estudiaron a siete pacientes con EAOC, cinco con OC, cinco con endometriosis ovárica y cinco con ovarios benignos.

Se utilizó una técnica de análisis en micromatrices [microarray] génicos para analizar muestras hibridizadas de ARN complementario de muestras de tejido ovárico, con reacción en cadena de polimerasa en tiempo real para validar los genes representativos.

Los resultados revelaron que los genes SICA2, CCL14 y TDGF1, que participan en la regulación autoinmune y la inflamación, están igual-

mente regulados en la endometriosis y en el EAOC, pero no en el OC o en los ovarios benignos.

En contraposición, los genes StAR, SPINT1, Keratin 8, FoxM1B, FOLR1, CRABP1, y Claudin 7, los que desempeñan roles importantes en la interacción célula-célula, en la diferenciación y en la proliferación celular, se hallaban igualmente regulados en el EAOC y en el OC, pero no en la endometriosis o en los ovarios benignos.

Los investigadores dicen que “se necesitan más estudios para mostrar si será posible identificar a estas pacientes con endometriosis en riesgo de cáncer ovárico que se beneficiarían de un tratamiento profiláctico”.

MedWire (www.medwire-news.md) es un servicio de noticias clínicas independiente proporcionado por Current Medicine Group, parte de Springer Science+Business Media. © Current Medicine Group Ltd; 2009

Peluqueras enfrentan mayor riesgo de falla ovárica precoz

Investigan si las peluqueras enfrentan mayor riesgo de falla ovárica prematura que otras mujeres empleadas en diferentes ocupaciones

Week 33 - 25 Aug 2009. Source: Human Reproduction 2009; Advance online publication

MedWire News: las peluqueras podrían tener un riesgo elevado de falla ovárica prematura (FOP) en comparación con las mujeres empleadas en otras ocupaciones, sugieren los hallazgos de un estudio estadounidense.

La asociación fue particularmente fuerte para las peluqueras caucásicas de 40 a 50 años de edad, las que fueron cerca de cinco veces más propensas a informar FOP previa que sus pares no peluqueras.

Estudios en animales sugirieron que algunos de los productos químicos utilizados por las peluqueras, incluyendo solventes, decolorantes y etilenglicol podrían asociarse con resultados reproductivos adversos tales como la FOP.

Para abordar la ausencia de estudios en seres humanos sobre el tema, J Flaws (Universidad de Illinois, Urbana) y colaboradores analizaron información de una muestra poblacional de 443 peluqueras y 508 mujeres de otras ocupaciones, que respondieron a una encuesta postal.

Flaws y cols. hallaron que las peluqueras enfrentaban un aumento del riesgo de FOP no

significativo de 1.9 veces en comparación con las no peluqueras. Cuando se consideró solamente a las mujeres caucásicas, este riesgo aumentó significativamente tres veces para las peluqueras.

Más llamativamente, las peluqueras caucásicas de 40 a 55 años de edad fueron 5.5 veces más propensas a informar FOP previa que sus pares no peluqueras, lo que posiblemente reflejó los efectos de la exposición acumulada.

En la discusión de sus hallazgos, Flaws y cols. advierten contra el posible efecto de confusión de las exposiciones no relacionadas con la ocupación y sugieren que los futuros estudios deberían medir productos químicos específicos presentes en las peluquerías en comparación con otras ocupaciones.

MedWire (www.medwire-news.md) es un servicio de noticias clínicas independiente proporcionado por Current Medicine Group, parte de Springer Science+Business Media. © Current Medicine Group Ltd; 2009

Pacientes con SIDA en riesgo de cánceres asociados con HPV

Investigadores analizan la prevalencia de cánceres asociados con el HPV en pacientes con SIDA y evalúan si la inmunosupresión relacionada con el VIH puede influir en la incidencia.

Week 32 - 18 Aug 2009. Source: Journal of the National Cancer Institute 2009; Advance online publication

MedWire News: los pacientes con SIDA enfrentan un alto riesgo de desarrollar cánceres asociados con el virus de papiloma humano (HPV), dicen investigadores estadounidenses que hallaron que la magnitud del riesgo guarda relación con el grado de inmunosupresión asociada con el VIH.

“Nuestros resultados subrayan la necesidad de análisis de detección efectivos de cáncer cervical y anal entre las personas con infección de VIH o con SIDA”, dicen Anil Chaturvedi (National Cancer Institute, Rockville, Maryland) y colaboradores.

Los investigadores obtuvieron datos de 499.230 sujetos diagnosticados con SIDA desde 1980 hasta 2004, y los asociaron con registros de cáncer en 15 regiones de Estados Unidos.

Tal como suponían, los pacientes con SIDA enfrentaban un riesgo significativamente elevado de cánceres asociados con todos los HPV in situ e invasivos.

Un bajo recuento de linfocitos T CD4 al inicio del SIDA (indicativo de inmunosupresión) se asoció con un riesgo muy elevado de cáncer anal invasivo entre los hombres y un riesgo elevado no estadísticamente significativo de cáncer de vagina/vulva in situ y cáncer cervical invasivo en las mujeres.

Cabe destacar que la incidencia de cáncer anal en los hombres aumentó entre 1996 y 2004, mientras que la incidencia de todo otro cáncer relacionado con el HPV continuó relativamente estable.

“Esto... indica que el riesgo de cánceres asociados con el HPV entre las personas con SIDA continúa siendo alto en la era de la terapia anti-retroviral altamente activa”, comentan Chaturvedi y cols. Y agregan: “Una supervivencia prolongada podría asociarse con el riesgo elevado de determinados cánceres asociados con el HPV”.

Preservación ovárica “viable” para algunas pacientes con cáncer endometrial

Investigadores se preguntan si se puede evitar la extracción de los ovarios en forma segura en las mujeres con cáncer endometrial sin ponerlas en riesgo de una posterior recurrencia de la enfermedad.

Week 32 - 18 Aug 2009. Source: Gynecologic Oncology 2009; Advance online publication

MedWire News: las mujeres jóvenes con cáncer endometrial que desean conservar su función ovárica deberían ser sometidas a cirugía conservadora en tanto tengan un perfil de riesgo favorable, sugieren investigadores coreanos.

Los hallazgos de su estudio mostraron que la conservación de los ovarios no produjo un impacto adverso en la recurrencia del cáncer endometrial de estadio temprano en la vasta mayoría de las mujeres con la patología.

“Las consecuencias de la castración quirúrgica en las mujeres jóvenes no son insignificantes, y los riesgos elevados de osteoporosis y enfermedad de Alzheimer, y los efectos perjudiciales en la calidad de vida... no pueden desestimarse”, comentan Jae Weon Kim (Hospital de la Universidad Nacional de Seúl) y colaboradores.

Para evaluar si este abordaje podía ser evitado con seguridad, los investigadores controlaron a 175 pacientes con cáncer endometrial,

con una media etaria de 38.5 años, que fueron sometidas a histerectomía total sin salpingo-ooforectomía bilateral.

Tras una media de 55 meses, las tasas de supervivencia sin recurrencia y de supervivencia general fueron 94.3 y 93.3 por ciento, respectivamente.

De siete pacientes que experimentaron recurrencia, todas tuvieron factores de riesgo que podrían “tener una recurrencia razonablemente explicada”, a saber: histología no endometroide, invasión miometrial profunda, invasión estromal cervical e inadecuado tratamiento adyuvante.

“La conservación de los ovarios debería abordarse con precaución y teniendo en cuenta el deseo de la paciente después de proporcionarle una explicación completa de los potenciales riesgos... [y] podrían necesitarse pruebas genéticas en las pacientes con antecedentes familiares de malignidades relacionadas”, recomiendan Kim y cols.

Disminución de AMH e inhibina B precede a menopausia precoz en diabéticas Tipo 1

Investigadores comparan mujeres maduras con diabetes Tipo 1 con sus pares no diabéticas por varios marcadores de la función ovárica y su posible impacto en la menopausia.

Week 32 - 18 Aug 2009. Source: Human Reproduction 2009; Advance online publication

MedWire News: los resultados de un estudio muestran que las mujeres maduras con diabetes Tipo 1 muestran una mayor disminución de las concentraciones séricas de la hormona antimulleriana (AMH) e inhibina B que sus pares no diabéticas.

Los investigadores sugieren que estos marcadores podrían señalar la transición prematura hacia la menopausia frecuentemente observada en las mujeres con diabetes Tipo 1.

Ethel Codner (Hospital San Borja-Arriarán, Santiago, Chile) y colaboradores investigaron mediciones de la función ovárica en 66 mujeres con diabetes Tipo 1 y 58 controles no diabéticas, todas menores de 45 años de edad.

El análisis de regresión demostró que las concentraciones de AMH comenzaron a disminuir a la edad de 33 años en ambos grupos.

Entre las mujeres mayores de 33 años, las concentraciones de AMH fueron más bajas en las mujeres con diabetes Tipo 1 que en los controles en 4.1 frente a 9.5 pmol/l. Además, una mayor proporción de mujeres con diabetes Tipo 1 mostró concentraciones de AMH en el rango menopáusico en comparación con las mujeres de control, en 16.7 frente a 3.4 por ciento.

Entre todas las participantes, las que tenían diabetes Tipo 1 exhibieron concentraciones más bajas de inhibina B que las controles (89.3 frente a 113.2 ng/ml). Las concentraciones de la hormona foliculo-estimulante y de estradiol fueron similares en ambos grupos.

Codner y cols. conjeturan: “Varios de los mecanismos participes del envejecimiento ovárico que han sido descritos en las mujeres sanas podrían estar exacerbados en las mujeres con diabetes Tipo 1”.

CONGRESO COLOMBIANO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA FECOLSOG

MAYO 20, 2010 - MAYO 23, 2010
Cali, Colombia

CONGRESOS ENDOCRINOLOGÍA

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

Régimen de TSEC protege el endometrio e impide la pérdida ósea en la menopausia

Prueban la eficacia y el perfil de efectos secundarios de un régimen combinado de moduladores selectivos del receptor de estrógenos y estrógeno en mujeres posmenopáusicas en riesgo de osteoporosis

Week 32 - 18 Aug 2009. Source: Fertility and Sterility 2009; Advance online publication

MedWire News: los resultados de un ensayo de fase III sugieren que las mujeres posmenopáusicas que reciben bazedoxifeno (BZA) más estrógeno conjugado (EC) logran mayor densidad mineral ósea que sus pares a quienes se les administra un placebo o se las trata con raloxifeno solo.

El régimen BZA/EC también redujo la estimulación endometrial y la frecuencia y severidad de los sofocos; asimismo, mejoró los valores de atrofia vaginal relacionados con el placebo.

La deficiencia de estrógeno en las mujeres menopáusicas puede dar lugar a una significativa pérdida ósea y a osteoporosis si no se las trata, comentan Robert Lindsay (Helen Hayes Hospital, New York, EE.UU.) y colaboradores.

Recientemente se ha adoptado la combinación de moduladores del receptor de estrógenos (SERMs, su acrónimo inglés) con estrógenos

(combinación denominada complejo estrogénico de especificidad tisular, o TSEC) para mejorar la eficacia y reducir los efectos secundarios.

Para probar esto, los investigadores designaron al azar a 3.397 mujeres posmenopáusicas para recibir varias dosis diarias de BZA/EC, raloxifeno o placebo durante dos años.

En su estudio informan que todas las dosis de BZA/EC aumentaron la densidad mineral ósea mucho más en columna lumbar y cadera total que el placebo, y en columna lumbar en comparación con el raloxifeno.

La dosis efectiva más baja de BZA requerida para prevenir hiperplasia endometrial con EC (0.625 o 0.45 mg) fue 20 mg.

“La combinación estrógeno-SERM ideal tendría los atributos positivos de ambos componentes sin, o con menos de, sus efectos indeseados”, resumen los investigadores.