



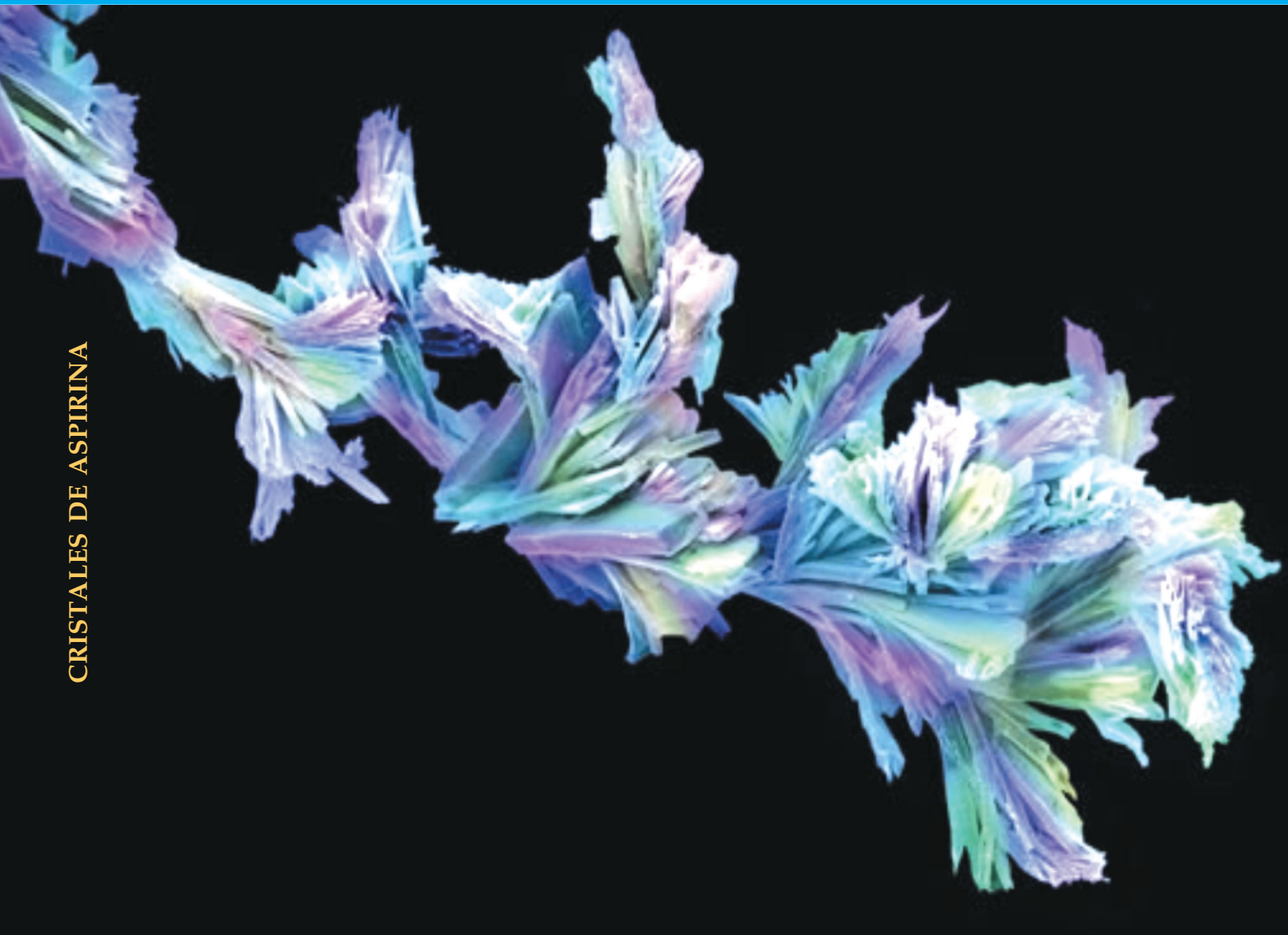
ISSN 0122-3429

VOLUMEN 16 No. 1

ENERO - MARZO DE 2010

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

CRISTALES DE ASPIRINA



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

AÑO

2010 **VOLUMEN** Volumen 16 NO. 1

ARCHIVO

Portada

1-Inicio

2-Tabla de contenido

3-Editorial

4-Tibolona

5-Osteoporosis NAMS

6-Menopausia al día

7-Perlas

8-Congresos

9-Indicaciones a los autores

TITULO

Portada

Inicio

Tabla de contenido

Editorial - El presidente en su laberinto

Tibolona

Manejo de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas: declaración de consenso 2010 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS)

Menopausia al día

Perlas

Congresos

Indicaciones a los autores

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

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

Volumen 16 - No. 1 - Año 2010
Decimoquinto sexto - Tercer milenio

Editor - Jefe

Gustavo Gómez T.

Editores Adjuntos

Germán Barón C.

Miguel Bueno M.

Director Financiero

David Vásquez Awad

Comité Científico

Sergio A. Alvernia G.	Ginecólogo	Bucaramanga	John Stevenson	Endocrinólogo	UK
Domingo Caraballo G.	Fisiólogo	Bogotá	William Onatra H.	Ginecólogo endocrino	Bogotá
Álvaro Cuadros C.	Ginecólogo	Cali	Héctor Jaime Posso V.	Epidemiólogo	Bogotá
Israel Díaz R.	Ginecólogo	Barranquilla	Gabriel Tovar R.	Ginecólogo endocrino	Bogotá
Hoover 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 L. Marrugo Flórez, M.D. - Presidenta
Ricardo Torrens González, M.D. - Vicepresidente
Alfredo Gómez Méndez, M.D. - Coordinador Científico
Humberto Molinello Blanquicet, M.D. - Vocal
Octavio de la Hoz, M.D. - Vocal
Álvaro González Rubio, M.D. - Fiscal
Rafael Campanella Medina, M.D. - Secretario
Martha Rita de la Hoz, M.D. - Tesorera

Capítulo de Bolívar

Rogelio Méndez Rodríguez, M.D. - Presidente
Martha Patricia Vives García, M.D. - Vicepresidenta
Samuel Cantillo Villar, M.D. - Secretario
Jaime Barrios Amaya, M.D. - Tesorero
Janire Buelvas Caparroz, 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 del 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 del 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 del 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 de Bogotá

Camilo Rueda Beltz, M.D. - Presidente
Carlos A. Pérez Niño, M.D. - Vicepresidente
Andrés Velásquez Gavilanes, 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.: 4142884

E-mail: ediguada@yahoo.es – Bogotá, D.C., Colombia

CONTENIDO

EDITORIAL

El presidente en su laberinto

Gustavo Gómez Tabares

6

ENDOCRINOLOGÍA

Tibolona

Leon Speroff

8

ACTUALIDAD INMEDIATA - I PARTE

Manejo de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas: declaración de consenso 2010 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS)

23

MENOPAUSIA AL DÍA

Las mamografías de control no se afectan por la suspensión de TH

Buist DS, Anderson ML, Reed SD, et al.

41

Denosumab para osteoporosis postmenopáusicas

Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al.

44

Bazedoxifene/estrógenos conjugados para la prevención de la osteoporosis

Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, Pickar JH, Constantine G.

46

Revisión de los riesgos y beneficios de la TH usada poco después de la menopausia

Prentice RL, Manson JE, Langer RD, et al.

48

Artículos escogidos por el editor de la revista *Menopause* en el periodo septiembre/octubre

50

Uso de aspirina después de cáncer colorrectal

Chan AT, Ogino S, Fuchs CS.

51

SHBG para predecir diabetes

Ding EL, Song Y, Manson JE, et al.

55

Tiempo de exposición a estrógenos y riesgo de enfermedad arterial coronaria

Merz CN, Johnson BD, Berga SL, et al.

57

Efectos del ejercicio y la dieta en la enfermedad de Alzheimer

Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, et al.

59

Cáncer de pulmón y TPE en el WHI

Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al.

61

PERLAS

¿Cuándo es apropiado el muestreo endometrial?

64

Biomarcadores ayudan a detectar cáncer endometrial

65

Una revisión aborda el embarazo en las mujeres mayores

66

Sudoraciones nocturnas menopáusicas reducen riesgo posterior de mortalidad	67
Sofocos menopáusicos tratados efectivamente con hierba de San Juan	68
La opinión de los padres influye en la de la hija y en su aceptación de la vacuna contra el HPV	69
Factores menstruales tempranos y endometriosis	70
Efectos genotóxicos y citotóxicos endometriales relacionados con el DIU de cobre	71
Tabaquismo, ingesta de calcio y paridad asociados con pérdida ósea inducida por DMPA	72
Cáncer cervical mejor tratado con quimio-radioterapia	73
El uso hormonal peri- y postmenopáusico moderaría la depresión y la inflamación	74
La osteoinmunidad desempeña un rol mayor que la inflamación en la osteoporosis postmenopáusica	75
TCC: tratamiento efectivo para síntomas menopáusicos	76
Cambios genéticos asociados con progresión de enfermedad en cáncer cervical	77
Osteoporosis postmenopáusica: posible factor de riesgo de enfermedad de arterias coronarias	78
La edad y el actual estado menopáusico predicen riesgo de fractura de cadera	79
Trastornos del sueño en mujeres menopáusicas	80
Denosumab: más efectivo que alendronato y preferido para osteoporosis postmenopáusica	82
<hr/>	
CONGRESOS	83
<hr/>	
INDICACIONES A LOS AUTORES	96
<hr/>	
HOJA DE SUSCRIPCIÓN	97

Foto de portada:

Cristales de Aspirina

La aspirina originalmente fue sacada de la corteza del sauce pero actualmente es producida en todas las plantas como mecanismo de defensa en respuesta al daño o al ataque. Se encuentra en altos niveles en frutas y vegetales sanos. La aspirina es usada para tratar el dolor, reducir la fiebre y prevenir la enfermedad cardíaca y el cáncer. Algunos piensan que se podría reclasificar como una vitamina.

Colour-enhanced scanning electron micrograph by [Annie Cavanagh and Dave McCarthy](#). B0006253

El presidente en su laberinto

Después de una propuesta presidencial he estado al tanto de los ires y venires de conceptos de expresidentes y algunos presidentes de capítulos, especialmente el del capítulo del Atlántico. He compartido la soledad de la presidencia y la he vivido. También estoy de acuerdo que con todo, uno como presidente tiene que hacer las cosas para las cuales se comprometió. La mayoría de los conceptos que he oído son válidos y han habido análisis profundos como los del expresidente Álvaro Monterrosa, con quien comparto muchos de ellos.

Es cierto, hay que darle una orientación a la Sociedad en cabeza del presidente y con la asesoría de la junta directiva, pero con la participación de todos. Esto se debe hacer y lograr. No es consecuente lo que en la presidencia se dice con lo que se dice en la vicepresidencia. No debería haber esa dicotomía, independientemente de quien tenga la razón en ese aspecto específico de la adquisición de fondos para la Sociedad.

Una vez ese derrotero sea trazado, debe ser cumplido por todas las sociedades afiliadas. Es posible también, como lo dijo otro expresidente, Germán Barón, que esta puede ser una etapa de transición y que se determine ya por la organización, cual sería la conducta asociada.

Pero el problema básico es de comunicación y de socialización. Las políticas en una sociedad se deben tomar con discusiones previas amplias y profundas y por lo tanto consensuadas, para que todos las pongan en práctica.

La financiación de la asociación debe ser consecuente con lo que se ofrezca. En eso comparto con Álvaro que, aunque ACE es un ejemplo, debe entenderse que lo que venden ellos es diferente a lo que vendemos nosotros. Pero ello es muy fácil de adaptar. Y para eso debe aparecer de nuevo la orientación de la Sociedad.

Hemos discutido y en algunas ocasiones lo he planteado hasta con el cambio de nombre de la sociedad y de la revista, que nosotros, si no queremos morir tenemos que salirnos definitivamente de la Terapia Hormonal como pilar de existencia y de financiación. No parece que la terapia esteroidea vuelva a ser sombra de lo que era. Hemos sido invitados algunos a la presentación de un medicamento antidepresivo y con buenos resultados para los síntomas vasomotores por un laboratorio fusionado ex líder de terapia hormonal.

Se nos adelantó la Sociedad Infertilidad en el cambio de nombre y en la incorporación de la endocrinología y reproducción humana a su pénsum. La ACE está incursionando seriamente en la endocrinología ginecológica y en la menopausia. En la revista de Menopausia de los últimos dos o tres años se están incluyendo artículos de endocrinología (se han publicado 4 de Speroff) para diversificar y ampliar nuestro campo de acción. No sé qué tanto ha calado en los lectores y miembros y no miembros de la sociedad. Y ojalá los hayan leído.

Nos preocupa que la mayoría de los capítulos no crezcan. Algunos hacen muchos esfuerzos y no lo logran (p.ej. Valle, no sé si Antioquia); otros decrecen (¿Bolívar?, ¿Atlántico?) y hay uno que se

hipertrofia (Bogotá). Éste último es un caso excepcional. Por muchas razones y comenzando en la presidencia capitular de nuestro presidente, David Vásquez, éste ha sido un capítulo apetecido por las casas farmacéuticas. Se han hecho eventos, no todos muy buenos, con buena asistencia, que han sido bien vendidos. Y como la plata llama plata, las cosas van marchando solas. Pero obvio, Bogotá no debe querer compartir su vellocinio y si no hay políticas concertadas y escritas en los estatutos, vuelve el problema de la falta de trabajo en equipo en una institución que se llama Sociedad.

De lo que yo sí estoy convencido en la Sociedad y en el país, es que ante amenazas serias hay que unirse y en este caso rodear al presidente. Al menos hacer las cosas con el conocimiento y el aval de él. No debe ser como “el general en su laberinto”. Todos debemos ver qué es lo mejor para todos (por eso se llama Sociedad); debemos saber que somos transitorios en los cargos, que lo que queda es la institución. Sabemos del esfuerzo tan grande que hemos hecho para que la revista perdure y se sostenga bien. Porque es la que deja los testimonios escritos de la menopausia (¿y endocrinología ginecológica?) en Colombia.

La Sociedad está compuesta por capítulos y todos deben marchar sincronizadamente. Junto con la proyección de políticas y derroteros futuros a la sociedad, la planificación de eventos al principio de año para todas las filiales y la ampliación de la visión de la sociedad, son herramientas importantes para las negociaciones colectivas, que si se planifican bien no le deben quitar protagonismo a los capítulos y les debe dejar recursos proporcionales al número de miembros, asistentes a los eventos y también a la sociedad madre sin la cual no hay capítulos hijos(as).

Sabemos que dirigir estas instituciones sin ánimo de lucro implica sacrificios que se deben tener en cuenta cuando pensamos en asumir estos cargos. La aglutinación, el liderazgo y el compromiso deben ser una constante de las directivas y hay que hacer todo lo necesario y posible para lograrlo. Las directivas actuales lo han demostrado en la trayectoria en la Sociedad. Pongámoslo ahora en práctica. Reunamos la Sociedad, que entre todos podemos sacarla fortalecida. Sólo es comprometerse, hablar y decidir.

Gustavo Gómez Tabares
Editor Jefe

Tibolona

Recibido para publicación julio 15 de 2009. Revisado y aceptado 12 de agosto de 2009

LEON SPEROFF*

La tibolona está en el mercado en muchos países a través del mundo, como terapia hormonal postmenopáusica, pero no está aprobada en los EE. UU. Fue introducida por primera vez en Holanda, la casa matriz de su productor Organon (ahora Schering Plough), que inició la investigación de este producto en los años 1960. Aunque la tibolona se desarrolló específicamente como una droga para el tratamiento de la osteoporosis, la actuación clínica de la tibolona la llevó rápidamente a ser aprobada para el tratamiento de los síntomas menopáusicos tan acertado como la prevención de osteoporosis.

Varios químicos y clínicos han tratado de vincular la tibolona con un acrónimo popular. Desde nuestro punto de vista, esto es innecesario y ha sido causa de la confusión creada por los múltiples nombres de marca dados (Livial, Liviel, Liviella, Boltin y Tibofem). Tibolona, su nombre genérico es un buen nombre que ha sido establecido en la historia y merece conservarse. Debido a su metabolismo único, la tibolona ejerce diferentes actividades hormonales en diferentes sitios.

Esta característica única es la que hace precisamente la droga difícil de entender

La química de la tibolona

La tibolona está químicamente relacionada con las progestinas 19 nortestosterona que son usadas clínicamente como anticonceptivos; sin embargo, su actividad depende de su metabolismo.

La tibolona (7- α ,17- α -17-hidroxi-7-metil-19-norpreg-5(10)-en-20-yn-3-ona) es metabolizada en primates humanos y no humanos en 3 metabolitos activos: 3 α hidroxi (3 α -OH) meta-

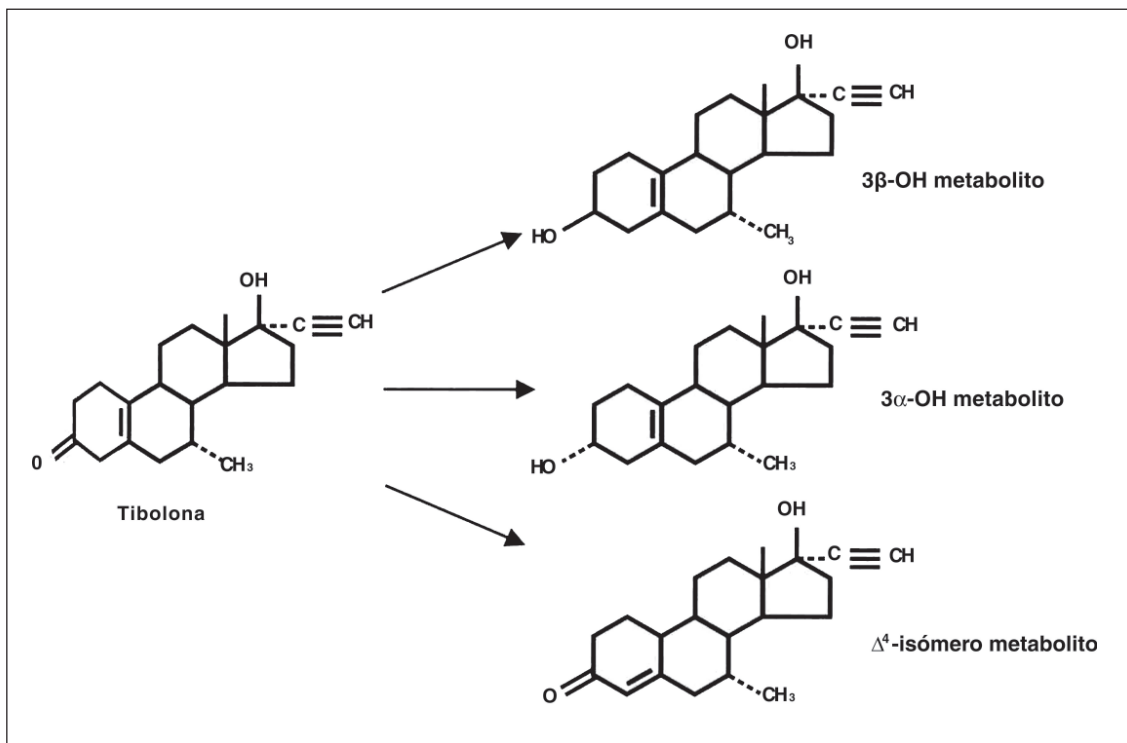
bolito y el 3 β hidro (3 β -OH) metabolito que tienen actividades agonistas estrogénicas, mientras el Δ -4 ketoisomero tiene efectos progestágenos y androgénicos¹⁻². Aunque la tibolona se une al receptor de estrógenos, en vivo, de la actividad del 3-hidroxi metabolito que es 100 veces mayor, con una gran afinidad por el receptor estrogénico alfa más que por el receptor estrogénico beta². La pérdida del grupo hidroxilo en la posición 3 del anillo A elimina la actividad estrogénica del isómero Δ 4. El isómero Δ 4 ejerce su efecto androgénico primariamente en el hígado y el cerebro.

La conversión de la tibolona en los metabolitos se hace principalmente en el hígado y en el intestino.

El metabolismo del compuesto original es rápido y casi total, y principalmente los metabolitos 3 α OH y 3 β -OH alcanzan la circulación; los niveles del metabolito 3 α -OH es tres veces mayor comparado con los metabolitos 3 β -OH.^{3,4} La tibolona y su isómero Δ -4 sólo puede ser detectado en picos cada 2 horas después de la ingesta, y aún entonces, los niveles son muy bajos, al límite de detección. La vida media de los metabolitos que predominan en la circulación (los 3 α -OH y 3 β -OH metabolitos) es aproximadamente de 7 horas u 8 horas, se alcanza un nivel estable por 5 días⁵. Comer no afecta el metabolismo, y la tibolona puede ser tomada en cualquier momento del día³. La farmacocinética de la tibolona no se afecta por la disfunción renal. Hay un efecto metabólico débil en los metabolitos en las enzimas del citocromo p450, y no se espera interferencia con drogas coadministradas⁴.

Después del metabolismo inicial de la tibolona, los productos se sulfatan rápidamente

* Professor of Obstetrics and Gynecology, Oregon Health & Science University, Portland, OR
Traducido del inglés Gustavo Gómez T. MD.



y más del 75% de los metabolitos circulan como sulfatos para ser activados por las sulfatasas de los tejidos⁴.

La tibolona está disponible en dos dosis diarias, de 1.25 mg y 2.5 mg. Hay una considerable variabilidad (cerca del 40-50%) en y entre los sujetos, pero las dosis de 1.25 mg y 2.5 mg producidas en la misma bioequivalencia cuando se miden los niveles máximos y áreas debajo de la curva para los metabolitos 3α-OH y 3β-OH.⁵ Sin embargo, hay diferencias en la respuesta clínica, la cual es influenciada por la dosis escogida.

El metabolismo de la tibolona no está limitada al hígado y al intestino. Los efectos importantes se explican por el metabolismo local específico. Por ejemplo, el isómero Δ-4 es producido primariamente en el endometrio, se une al receptor de progesterona, y protege el endometrio de los efectos agonistas de los metabolitos estrogénicos⁶⁻⁹.

Efecto de la tibolona en los síntomas menopáusicos

Los síntomas menopáusicos son la mayor motivación de las mujeres para el uso de terapia

hormonal postmenopáusica. La tibolona debe funcionar bien en esta categoría y por lo tanto es una atractiva opción para clínicos y pacientes. Estudios clínicos han establecido, sin duda, que la tibolona ejerce un impacto estrogénico benéfico sobre los fogajes y la resecaedad vaginal. Estudios apropiados han documentado que la tibolona en una dosis diaria de 2.5 mg es tan efectiva como los regímenes postmenopáusicos convencionales en el tratamiento de los síntomas vasomotores¹⁰⁻¹⁶.

La dosis de 1.25 mg se demora más para hacerse efectiva, y esta dosis tiene también una mayor persistencia de los fogajes.¹⁷ Además, la tibolona trata efectivamente los efectos secundarios de los fogajes asociados a la terapia con la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)¹⁸. Afortunadamente, el tratamiento con tibolona provee un efecto estrogénico en la vagina. La tibolona, 2.5 mg diarios, alivia la sequedad vaginal y la dispareunia; en la mayoría de los estudios, la tibolona es tan efectiva como el tratamiento con estrógenos^{12-16,19-22}.

Una ventaja de la tibolona en definitiva se encuentra en estudios que examinan la sexualidad. En prospectiva, estudios randomizados comparando la tibolona con estrógenos o tera-

pia de estrógenos progestinas, la primera ha sido asociada con una mejor respuesta sexual.^{13,18, 23-26} Un aumento en la libido ha sido reportada en estudios comparando tibolona con placebo^{22,27} y la respuesta ha sido mayor que con terapia estrogénica, comparable con la asociada con tratamiento con andrógenos²⁸. El efecto general tiene incluido un aumento en el interés y el desempeño sexual, específicamente fantasía, excitación y orgasmo.

Hay dos posibles mecanismos para el efecto de la tibolona sobre la sexualidad: un efecto androgénico directo del Δ -4 isómero y/o un aumento en los niveles circulantes de testosterona libre. La tibolona está asociada con un profundo cambio en los niveles circulantes de la globulina transportadora de las hormonas sexuales, con cerca de una disminución del 50%.^{22,29} Esto es indudablemente debido al isómero Δ -4 y a un efecto androgénico en el hígado. El tratamiento de la tibolona, por lo tanto, produce una disminución en la concentración de testosterona (unida y libre) pero un sustancial aumento en la cantidad de testosterona libre, no unida.

Este perfil hormonal contrasta fuertemente con la asociada a la terapia con estrógenos, la cual aumenta la globulina transportadora de la hormona sexual y disminuye los niveles de testosterona total y libre. Los efectos secundarios de los andrógenos como el hirsutismo y acné no han sido reportados con el tratamiento con tibolona.

Cuando las mujeres quienes han estado con tibolona por 10 años fueron comparadas con un grupo control, las mujeres tratadas fueron menos torpes, menos ansiosas en respuesta al estrés leve, y demostraron mejor memoria para hechos, aunque no hubo diferencia en la memoria para eventos y empeoró en atención sostenida y en planeación³⁰. Sin embargo, esta es un área en la cual no es fácil alcanzar efectos consistentes, un problema a menudo debido a las diferencias en las herramientas y definiciones. El estudio cognitivo es difícil por la necesidad de aparear los grupos tratados y controles para inteligencia, edad, ocupación, educación y estado mental (p. ej. depresión) Debido a esta dificultad, la literatura que reporta los efectos de la terapia

hormonal sobre el estado cognitivo no da un cuadro consistente.

Esto es adicionalmente complicado por la sensibilidad y lo apropiado de las herramientas de medida que son usadas. Esta es un área que requiere estandarización y un nuevo enfoque de investigación, no solamente para tibolona sino para tratamientos farmacológicos que afectan el sistema nervioso central.

El efecto de la tibolona en el sistema cardiovascular

Consiste en los efectos de tibolona sobre el HDL-c en mujeres postmenopáusicas. Los micos tratados con tibolona tienen muchos más bajos niveles circulantes de HDL-c que los micos controles.^{32,33} Aunque el tratamiento con tibolona resultó en niveles más bajos de HDL-c, la extensión de la arteriosclerosis arterial coronaria no fue significativamente diferente a del grupo control. Resultados similares se observaron en las arterias carótidas³³.

Esa observación originó la pregunta de si las reducciones de HDL-c notadas entre los animales tratados con tibolona se asociaron con las significantes reducciones fisiológicas de la función de HDL-c. El HDL-c tiene un papel crítico en el transporte reverso del colesterol, el mecanismo por el cual el colesterol de las células (p. ej. El colesterol de la pared arterial) puede retornar a través del plasma al hígado para ser excretado³⁴. Además se ha encontrado que la capacidad de flujo del colesterol predice la severidad y extensión de la enfermedad arterial coronaria en pacientes humanos³⁵. Los micos postmenopáusicos tratados con tibolona no tenían reducción de flujo de colesterol³⁶. Esta disociación entre las reducciones en la concentraciones circulantes de HDL-c y la falta de cambios en la función de HDL-c sugiere que tal vez esto ocurra en gran parte por el hallazgo de que la arterioesclerosis arterial coronaria no se aumentó en el modelo de los micos.

Los estudios clínicos a corto plazo uniformemente documentan que el tratamiento con tibolona, 2,5 mg/día reduce los niveles de HDL-c en mujeres en alrededor del 20%. Sin embargo, también hay una reducción en el colesterol

total (cerca del 10%) y triglicéridos (cerca del 20%) y una leve disminución o no cambio en los niveles de LDL-c^{24,37-43}. En mujeres, por lo tanto, la tibolona no aumenta los niveles de LDL-c, y la reducción de HDL-c es menos que la registrada en micos.

Además, la tibolona disminuye la oxidación de LDL-c y produce una disminución del LDL-c denso y pequeño (que es más aterogénico); ambos cambios pueden ser benéficos⁴³. Los potenciales efectos dañinos asociados con reducción del HDL-c son además balanceados por la reducción en endotelina y lipoproteínas asociadas con tibolona, los efectos antianémicos detectados en mujeres con angina, y una mejoría en la sensibilidad a la insulina^{42,44,47}. En estudios a más largo plazo, los niveles de HDL-c no vuelven a la línea de base al final de 2 años de tratamiento, pero retornan a la línea de base al final de los 3 años^{42,48,50}. Y otros estudios han encontrado que la disminución del HDL-c es estadísticamente insignificante^{51,52}.

El reconocimiento que las reducciones en HDL-c son potencialmente dañinas está basado en los importantes papeles del HDL-c en la mediación del movimiento del colesterol, las células cargadas de lípidos y la inhibición de la oxidación del LDL-c.

Sin embargo, los resultados experimentales en el modelo de los micos indican que la reducción en las concentraciones de HDL-c no son directamente paralelas a las reducciones en funciones importantes del HDL-c. Al menos una razón para la falta de correlación directa es la naturaleza compleja de las lipoproteínas HDL-c, una colección heterogénea de partículas que difieren en sus actividades⁵³. El cambio global de niveles de HDL-c no refleja cambios específicos en partículas que pueden afectar actividades biológicas específicas. Con resultados similares en el modelo de los micos, un estudio randomizado en mujeres demostró reducciones significantes niveles de HDL-c (promedio 27% causado por el tratamiento con tibolona, 2.5 mg/día que fue debido a una disminución de una subclase de partículas de HDL-c y medidas de las funciones antiaterogénicas de HDL-c (el transporte reverso de colesterol y la inhibición de la oxidación de LDL) que no fueron altera-

das⁴⁷. El estudio fue limitado por la corta duración del tratamiento de 12 semanas; sin embargo, los hallazgos son consistentes con los obtenidos en el experimento de 2 años en los micos. Esos resultados en humanos fueron confirmados y fortalecidos por un estudio de 68 mujeres postmenopáusicas randomizadas en tratamiento diario por 3 meses con 2.5 mg de tibolona y placebo⁵⁴. Los cambios en HDL-c fueron asociados con un aumento en la actividad de lipasa hepática, un efecto androgénico, de nuevo sin alterar la habilidad del plasma de mantener el flujo de colesterol.

Los resultados en el modelo de los micos son consistentes con un impacto global neutro en el sistema cardiovascular³³. Un seguimiento a largo plazo (promedio de 7.5 años) de mujeres tratadas con tibolona no encontró aumento en el grosor de la íntima de la carótida y el número de placas arteroescleróticas, resultados que son consistentes con el modelo de micos⁵⁵. Este impacto neutral es soportado posteriormente por la imposibilidad de encontrar algún efecto de la tibolona sobre la dilatación experimental de la arteria braquial o sobre las medidas de la resistencia vascular medida en las arterias carótida y cerebral media^{51,56}. Por otro lado, un método estudiando la dilatación venosa en la mano encontró una mejoría en la respuesta dependiente del endotelio después del tratamiento con tibolona⁵⁷. El infarto del miocardio y la falla cardíaca han sido reportados como asociados con hiperactividad simpática del sistema nervioso autónomo cardíaco, y el tratamiento con tibolona disminuye los niveles plasmáticos de los ácidos grasos libres, y el efecto resulta en una mejoría de la relación del tono simpático y el parasimpático⁵⁸. Otro efecto favorable conectado con tibolona y sus metabolitos es un impacto directo en las células endoteliales que resulta en una disminución benéfica en las moléculas de adhesión endotelial-leucocito, otro hallazgo similar al del modelo animal de los micos⁵⁹.

El estudio OPAL (Osteoporosis Prevention and Arterial effects of tibolone) fue un estudio randomizado de 3 años, doble ciego en 6 centros de EE. UU. y 5 en Europa, tratando 866 mujeres postmenopáusicas con 2.5 mg de

tibolona diaria, 0.625/2.5 mg diarios de estrógenos conjugados/acetato de medroxi-progesterona, o placebo⁶⁰. El objetivo arterial del estudio fue la medida del grosor de la íntima media arterial por ultrasonido cada 6 meses. Ambos, el grupo tratado con tibolona y el tratado con estrógenos/progesterona demostraron un aumento del grosor de la íntima media en el período de tiempo del estudio, a una tasa significativamente mayor que el grupo placebo, llevando a la conclusión que tanto el tratamiento con tibolona como con los estrógenos/progesterona aumentan la arterioesclerosis comparada con el grupo placebo.

En el estudio OPAL, las mujeres europeas difieren de mujeres americanas en muchas maneras: lípidos más altos, mayores niveles de presión sanguínea, más fumadoras. Las mujeres histerectomizadas fueron excluidas en los EE. UU., pero no en Europa (28% de la población del estudio). Los resultados promedios globales, indudablemente, indicaron una diferencia comparando ambos grupos de tratamiento con el placebo. Pero en las mujeres europeas, la arterioesclerosis, mediada por el grosor de la íntima media, mejoró en el grupo placebo, haciendo fácil calcular la diferencia significativa comparados con los grupos tratados. En las mujeres americanas, no hubo diferencias comparando los 3 grupos de tratamiento, pues todos mostraron aumento del grosor. Así la conclusión final fue influenciada por los resultados en las mujeres europeas. Los investigadores no pudieron explicar estas diferencias. Desafortunadamente, el estudio OPAL no alcanzó su propósito en dar datos robustos sobre los efectos cardiovasculares, debido a lo viejo de la población de las mujeres y a las notables diferencias en los resultados entre mujeres europeas y americanas. Continúa siendo una buena razón de creer que la tibolona tiene un efecto neutro en el sistema cardiovascular. Además, la tibolona no afecta adversamente la presión sanguínea en mujeres con hipertensión establecida⁴⁰.

El efecto de la tibolona en diabetes

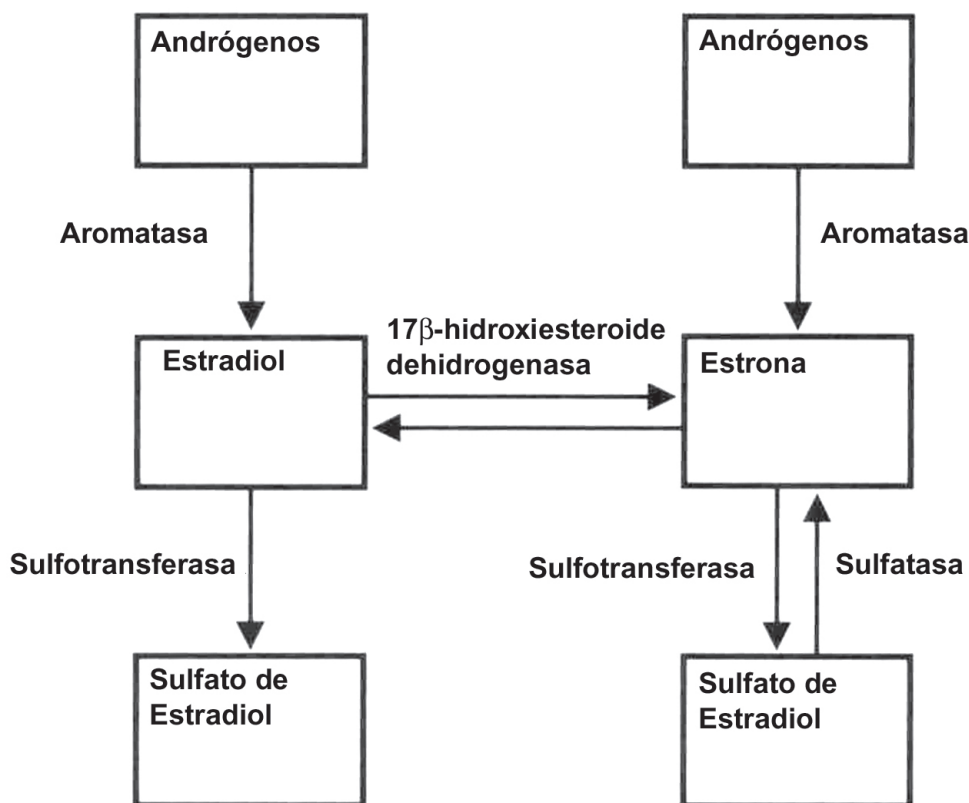
La administración de tibolona, 2.5 mg por día, a mujeres viejas con diabetes tipo 2 no produjo cambios significativos en el perfil

lipídico⁶¹. El tratamiento con tibolona está asociado con un aumento de la sensibilidad a la insulina en mujeres con resistencia a la insulina, aunque algunos no han reportado efectos en mujeres normales^{39,47,62,63}. Por lo tanto, la tibolona es una opción atractiva para mujeres postmenopáusicas con diabetes mellitus.

Efecto de la tibolona en el útero

La tibolona no estimula la proliferación endometrial. Esto es porque el predominante si no exclusivo metabolito de la tibolona producido en el endometrio el Δ -4 isómero, se une al receptor de progesterona y protege el endometrio de los efectos agonistas de los 2 metabolitos estrogénicos⁶⁻⁹. Este efecto protector ha sido documentado en estudios humanos a largo plazo (más de 8 años)^{8,9,12,20,21,64-66}. Se han reportado casos aislados de proliferación endometrial, por ejemplo 4 de 150 mujeres tratadas con 2.5 mg diarios por 2 años⁶⁷. En un seguimiento de 5 años, 47 de 434 mujeres experimentaron sangrado, y de éstas 11 tenían pólipos y fibroides endometriales, pero hubo 2 hiperplasias simples y 2 con carcinoma endometrial in situ⁶⁸. Esto refuerza el concepto clínico estándar de investigar el sangrado vaginal persistente en la mujer postmenopáusica. En el estudio clínico más grande en EE. UU., se observaron tres casos de cáncer endometrial, pero en cada caso fue detectado más tarde un carcinoma cuando las muestras de biopsia iniciales fueron examinadas más intensamente⁴². Sin embargo un segundo estudio grande de dos años fue realizado, el estudio THEBES, que no encontró ni hiperplasia ni cáncer en el grupo tratado con tibolona⁶⁹.

Las tasas de sangrado por privación con el tratamiento con tibolona ha sido comparable con el tratamiento con terapia combinada continua de estrógenos progestágenos,^{13,38,64,15} pero una bien diseñada comparación de estudios clínicos indican que la tasa es menos con la tibolona^{14,16,22,70,71}. Además la amenorrea se alcanza más rápido, 90% de las mujeres tratadas con tibolona son amenorreicas a los 6 meses^{14,168,72}. El sangrado es menor en mujeres mayores y puede ser más grande con la dosis de 2,5 mg comparados con la dosis de 1.25 mg pero



la diferencia es muy pequeña para ser detectada en algunos estudios^{17,42,73}. Algo muy importante es que la falta de correlación se ha observado entre el sangrado y el grosor endometrial medido por ultrasonido^{73,74}. Esto de nuevo enfatiza la necesidad de biopsia a mujeres tratadas con tibolona con sangrado persistente.

Evaluaciones cuidadosas en mujeres con fibromas quienes han sufrido y han sido tratadas con tibolona han revelado que no hay evidencia de crecimiento de los miomas en un periodo de 3 años de seguimiento^{75,77}. Además, el tratamiento con tibolona previene efectivamente los fogajes y la pérdida ósea y no altera la respuesta de los fibromas con los análogos de GnRH⁷⁸.

Los efectos de tibolona en la mama

La mama es una complicada factoría de estrógenos. El tejido mamario, normal y anormal, contiene todas las enzimas necesarias para la formación de estrógenos (sulfatasas, aromatasas, y 17 β hidroxiesteroide dehidrogenasa) y la conversión de estrógenos en sulfa-

tos (sulfotransferasas). La concentración de sulfato de estrona es alto en la mama (mayor que la del plasma) y aún más alta en el tejido canceroso.

Este estado se alcanza en las mujeres postmenopáusicas con niveles sistémicos muy bajos, indicando que el mecanismo local es operativo.

La mayor vía de síntesis de estrógenos en las células de tumores de mama humanos es por conversión de sulfato de estrona por la estrona sulfatasa, una vía que es más importante que la vía de la aromatasa⁷⁹. La aromatasa es una enzima compleja que produce la conversión irreversible de andrógenos en estrógenos. La localización de la actividad de aromatasa es predominantemente el tejido estromal de la mama. Comparado con el tejido normal, los niveles de sulfato de estrona y estradiol fueron mayores en el tejido tumoral⁸⁰. La actividad de sulfatasa es mayor (130-200 veces) que la actividad de aromatasa en todos los tejidos de mama examinados y la actividad de la sulfatasa y aromatasa fue mayor en el tejido tumoral que

en el tejido normal. Así, la concentración de estrógenos en la mama es mayor en mujeres con cáncer de mama, y la formación de estradiol de los estrógenos sulfatados es la vía primaria. Más importante, este aumento en la actividad estrogénica es independiente del estado del receptor de estrógenos en el tejido.

La tibolona y sus metabolitos inhiben la estrona sulfatasa y la 17β hidroxisteroide dehidrogenasa en células estromales normales y en células de cáncer de mama hormono-dependientes (MCF-7 y T-47D)⁸¹⁻⁸⁴. Esto inhibe la conversión de sulfato de estrona a estradiol. Además, la tibolona y sus 3 hidroximetabolitos aumentan la conversión de estrona a estrona sulfato aumentando la actividad de la sulfotransferasa⁸⁵. La tibolona y sus 3 metabolitos inhiben la conversión de estrona a estradiol por la 17β hidroxisteroide deshidrogenasa⁸².

Aunque estos efectos imitan acción progestínica, la tibolona es más potente. La tibolona aumenta la actividad de la aromatasas en células estromales pero solamente a altas concentraciones de las que hay en las células in vivo⁸³. En el modelo de la rata y el ratón de cáncer de mama (cáncer inducido por 7,12 dime-tilbena(a)antracene, DMBA), la tibolona ejerce una acción protectora del mismo grado que el tamoxifeno⁸⁶. Sin embargo, la tibolona no es antiestrogénica y no inhibe la aromatasas. Por lo tanto, el mecanismo se explica por los efectos enzimáticos descritos anteriormente, inhibición de sulfatasa y 17β hidroxisteroide dehidrogenasa y estimulación de sulfotransferasa para aumentar la producción de sulfatos inactivos⁸³. Además, la tibolona aumenta la diferenciación celular y estimula la apoptosis, al menos en tejido mamario normal in vitro⁸⁷. Un aumento de la apoptosis es una acción de la molécula madre de la tibolona y sus Δ -4 isómeros. Así, la tibolona actúa como la progestina y un andrógeno débil en los estudios de líneas de células mamarias en que se examinan proliferación, diferenciación y apoptosis.

La tibolona y sus metabolitos no muestran la misma actividad dirigida hacia la enzima sulfatasa en todos los tejidos. Una fuerte inhibición de sulfatasa es un hecho mayor en las células mamarias, pero la tibolona y sus

metabolitos inhiben la sulfatasa sólo moderadamente en el endometrio (contribuyendo a la acción antiestrogénica) y no proveen inhibición en el hueso (permitiendo un mayor impacto estrogénico)⁸⁸.

La terapia hormonal postmenopáusica aumenta la densidad mamaria en la mamografía en cerca del 10% - 20% de las usuarias de estrógenos y cerca del 20%-35% en las usuarias de estrógenos progestinas, un efecto que ocurre dentro de los primeros meses de tratamiento. Al contrario, la tibolona no aumenta la densidad mamaria y causa mucho menos mastalgia que la vista con el tratamiento estrogénico^{14,26,42,71,89-93}. Es lógico concluir que estas respuestas favorables son una consecuencia de los efectos de la tibolona en las enzimas del tejido mamario involucradas en la producción local de estrógenos.

El estudio Livial Intervention following Breast cancer: Efficacy, Recurrence, And Tolerability Endpoints (LIBERATE) fue un estudio multinacional, controlado con placebo, randomizado de mujeres con síntomas vasomotores, quienes habían tenido cáncer de mama tratado quirúrgicamente en los 5 años anteriores⁹⁴. El estudio se diseñó para demostrar que la tibolona era superior que el placebo, pero cuando el comité de seguridad de la droga se percató que parecía que había un exceso de cáncer de mama en el grupo de tratamiento, se canceló el estudio en Julio 31 de 2007, 5 meses antes del final programado. La duración media de la participación fue cerca de 3 años, con un amplio rango de unas pocas semanas de casi 5 años. Las participantes usaron una variedad de tratamientos adjuntos, principalmente tamoxifeno, 66.8%; y 6.5% inhibidores de aromatasas. La dosis de tibolona fue 2.5 mg/día, el número final de análisis fue de 1.556 mujeres en el grupo tratado y 1.542 en el grupo placebo. El rango de edad de las mujeres fue de 40 a 79 años, con un promedio de 52.7 años.

El 57.8% tenía nódulos linfáticos positivos y el 70% tenía un tumor estado IIA o mayor. El estatus de los receptores de estrógenos se conoció en 2.808 mujeres en quienes los tumores fueron receptor estrogénico positivo en el 77.8%. En el análisis de intento de tratar, el riesgo

relativo para cáncer de mama recurrente en el grupo tratado con tibolona fue de 1.40 (IC 95%, 1.14-1.70) El riesgo absoluto para tibolona fueron 51 cánceres por 1.000 mujeres año, y 36 en el grupo placebo. El aumento ocurrió sólo en mujeres con tumores con receptores estrogénicos positivos.

No hubo diferencias en tasas de mortalidad entre los dos grupos durante el periodo de 5 años del estudio.

No hubo diferencias en los eventos cardiovasculares o cánceres ginecológicos, y aunque sorprendentemente no hubo mejoría de los síntomas vasomotores, medidas de calidad de vida, y densidad ósea con el tratamiento con tibolona.

¿Cómo los resultados del LIBERATE que indican una acción estrogénica de la tibolona en la mama de sobrevivientes de cáncer concuerdan con lo que indica la literatura de que la tibolona ejerce un efecto antiestrogénico en el tejido mamario? Indudablemente, era lógico esperar que la tibolona tuviera un efecto saludable en la mama. Está bien documentado que la mama responde a la tibolona con menor estimulación comparada con los estrógenos, juzgando por los cambios en la densidad mamaria mamográfica y las características del tejido obtenido por aspiración con aguja fina. En el estudio clínico LIFT (discutido en la sección de hueso) que tenía fracturas vertebrales como objetivo primario y cáncer de mama como objetivo secundario, el riesgo de cáncer de mama a 3 años fue significativamente reducido a 68% con el tratamiento con tibolona, aunque la dosis fue menor, 1.25 mg/día⁹⁵.

La literatura previa documenta acciones benéficas de tibolona reflejada en los senos; sin embargo, el impacto de tibolona en el tejido mamario normal, la actividad de la tibolona de bajar los niveles estrogénicos bioactivos en los tejidos blancos puede perderse en las células cáncerosas. Los efectos contrarios encontrados en el LIFT pueden reflejar su población vieja de mujeres a alto riesgo de fracturas; una población que también difirió por tener más bajo peso corporal, no historia de uso de tamoxifeno, y más bajo riesgo de cáncer de mama.

Aunque el estudio LIBERATE se puede aplicar a todas las sobrevivientes de cáncer de mama, hablando en un estricto sentido científico, los resultados fueron derivados principalmente de usuarias de tamoxifeno con 10 veces menos usuarias de inhibidores de aromatasas. La posibilidad de que los estrógenos o la tibolona pudieran interferir con los efectos benéficos del tamoxifeno o los inhibidores de aromatasas había sido siempre una objeción del tratamiento de las sobrevivientes con hormonas estrogénicas. En un análisis de un subgrupo del estudio LIBERATE, el grupo de mujeres que usaba inhibidores de aromatasas tenía un mayor riesgo de recurrencia de cáncer de mama comparado con tamoxifeno, sin embargo el intervalo de confianza fue amplio debido al relativamente pequeño número.

Los posibles efectos estrogénicos de la tibolona podrían ser más pronunciados en un cáncer de mama oculto en un tejido depletado de estrógenos, comparado con un tejido donde el tamoxifeno se ha unido a los receptores de estrógenos y prevenía la estimulación estrogénica. No sabemos si los datos del LIBERATE tienen significado para futuros tratamientos. **Sin embargo, hasta que haya nuevos datos, el uso de tibolona en mujeres con historia de cáncer de mama permanece relativamente contraindicada.**

Efecto de tibolona en el hueso

La tibolona previene la pérdida ósea en las mujeres postmenopáusicas tan efectivamente como la terapia con estrógenos o estrógenos-progestágenos^{24,42,96,100}.

El impacto benéfico en el hueso se puede atribuir a los metabolitos estrogénicos actuando a través del receptor de estrógenos debido a que éste es bloqueado por un antiestrogénico pero no por un antiandrógeno o un anti-progestina¹⁰¹. En un estudio grande en EE. UU. con dosis entre 0.3 mg a 2.5 mg por día, solamente las dosis de 1.25 y 2.5 mg produjeron progresivo aumento de la densidad ósea en el cuello femoral⁴². Indudablemente, el impacto en el hueso fue esencialmente el mismo para las dos dosis más altas de 1.25 y 2.5 mg. Aunque la dosis de 1.25 mg es aceptable para la preven-

ción de masa ósea, la dosis de 2.5 mg es más efectiva para el alivio de los fogajes¹⁷. La tibolona previene la pérdida ósea asociada con el tratamiento con agonista de GnRH (y los efectos secundarios de los fogajes)^{78,102}.

El estudio LIFT (Long-term Intervention on Fractures with Tibolone) fue un estudio randomizado controlado con placebo multicéntrico en 22 países con 1.25 mg de tibolona dada diariamente por 3 años⁹⁵. Las 4.538 mujeres participantes en el estudio fueron entre 60 y 85 años de edad, todas en alto riesgo de fractura debido a osteoporosis, y todas tratadas con suplementos de calcio y vitamina D. El estudio se suspendió en febrero de 2006 después de un tratamiento promedio de 34 meses debido al aumento de riesgo de ACV. Los riesgos de todos los eventos fueron medidos después de 5 años de seguimiento. El tratamiento con tibolona redujo el número de fracturas vertebrales en cerca del 45%, y no vertebrales del 25%. La reducción de las fracturas fue de cerca de 4 veces mayor en mujeres quienes ya habían tenido una fractura vertebral al entrar al estudio comparadas con mujeres quienes no habían tenido una fractura de base. Es notable que el número de caídas en el grupo de tratamiento fue de 2% menos.

Basados en estudios previos de densidad ósea, los resultados del LIFT en la reducción de las fracturas no fue inesperado. La magnitud de los eventos es comparable con la de los estrógenos, bisfosfonatos y raloxifeno (con la excepción importante de la falta de efecto del raloxifeno en las fracturas de cadera). La reducción de cáncer de mama fue comparable con la reportada con tamoxifeno y raloxifeno, pero este no fue el objetivo primario del estudio. Aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, hubo 4 casos de cáncer endometrial en el grupo de tibolona y ninguno en el grupo placebo.

El reportado aumento de 2 veces en ACV en el LIFT fue mayor en mujeres más viejas (por encima de los 70), similar a la observada con los estrógenos. Es mejor evitar el uso de tibolona en mujeres mayores quienes estén a riesgo ACV (específicamente aquellas con hipertensión, fumadoras, diabéticas o con fibrilación atrial).

La tibolona es una opción apropiada para terapia hormonal, indicada en muchas mujeres postmenopáusicas. La dosis estándar de tibolona por muchos años fue de 2.5 mg diarios, pero los estudios clínicos apoyan el uso de 1.25 mg diarios, sin mayor pérdida de eficacia. Debido a su metabolismo único y variado, la tibolona tiene diferentes acciones en diferentes tejidos, lo cual provee un perfil global riesgo beneficio benéfico. Clínicamente la tibolona trata síntomas menopáusicos, incluyendo los fogajes y la resequedad vaginal tan efectivamente como la terapia estrogénica y más importante, mejora la respuesta sexual. La seguridad endometrial y la prevención de la pérdida ósea son comparables a las alcanzadas con los regímenes continuos combinados de estrógenos-progestinas y con una menor tasa de sangrado de privación.

La suma de varios efectos biológicos de la tibolona y sus metabolitos en el sistema cardiovascular podría aumentar o disminuir el riesgo de enfermedad arterial coronaria. No ha habido inicio de un aumento de riesgo de tromboembolismo venoso, pero este es un efecto secundario potencial que requiere estudio epidemiológico en una población grande. La tibolona no estimula la proliferación de células mamarias y afecta la actividad enzimática en la mama para disminuir las concentraciones en el tejido mamario de estrógenos activos. La tibolona no aumenta la densidad mamaria en la mamografía y no aumenta la frecuencia de mastalgia.

Los reportados aumentos de riesgo de cáncer de mama y cáncer endometrial en estudios observacionales muy posiblemente representada por “una prescripción preferencial” de tibolona en Europa. Las mujeres prescritas con tibolona en Europa a menudo tienen enfermedad mamaria crónica, una historia personal de cáncer de mama, hemorragia uterina disfuncional previa, hipertensión y operaciones uterinas previas. Más importante, más mujeres prescritas con tibolona tienen una historia previa de tratamiento con estrógenos sin oposición. Así, los clínicos fueron más propensos a prescribir tibolona a mujeres que ellos creían estaban a mayor riesgo para estos dos cánceres, y esto podría alcanzar tasas más altas en los

grupos tratados comparados con los grupos controles.

Referencias

1. Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem* 2001;76:231-238.
2. de Gooyer ME, Deckers GH, Schoonen WGEJ, Verheul HAM, Kloosterboer HJ. Receptor profiling and endocrine interactions of tibolone. *Steroids* 2003;68:21-30.
3. Timmer CJ, Huisman JAM. Effect of a standardized meal on the bioavailability of a single oral dose of tibolone 2.5 mg in healthy postmenopausal women. *Pharmacotherapy* 2002;22:310-315.
4. Vos RME, Krebbers SFM, Verhoeven CHJ, Delbressine LPC. The in vivo human metabolism of tibolone. *Drug Metab Disposition* 2002;30:106-112.
5. Timmer CJ, Houwing NS. Dose proportionality of three different doses of tibolone. *Pharmacotherapy* 2002;22:6-13.
6. Markiewicz L, Gurpide E. *In vitro* evaluation of estrogenic, estrogen antagonistic and progestagenic effects of a steroidal drug (Org OD-14) and its metabolites on human endometrium. *J Steroid Biochem* 1990;35:535-541.
7. Tang B, Markiewicz L, Kloosterboer HJ, Gurpide E. Human endometrial 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase can locally reduce intrinsic estrogenic/progestagenic activity ratios of a steroidal drug (Org OD 14). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;45:345-351.
8. Punnonen R, Liukko P, Cortes-Prieto J, et al. Multicentre study of effects of Org OD14 on endometrium, vaginal cytology and cervical mucus in postmenopausal and oophorectomized women. *Maturitas* 1984;5:281-286.
9. Genazzani AR, Benedek Jaszmann L, Hart DM, Andolsek L, Kicovic PM, Tax L. Org OD14 and the endometrium. *Maturitas* 1991; 13:243-251.
10. Trevoux R, Dieulangard P, Blum A. Efficacy and safety of Org OD 14 in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1983;5:89-96.
11. Volpe A, Facchinetti F, Grasso A, Petraglia F, Campanini D, Genazzani AR. Benefits and risks of different hormonal replacement therapies in postmenopausal women. *Maturitas* 1986;8:327-334.
12. Siseles NO, Halperin H, Benencia HJ, et al. A comparative study of two hormone replacement therapy regimens on safety and efficacy variables. *Maturitas* 1995;21:201-210.
13. Nathorst-Böös J, Hammar M. Effect on sexual life — a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas* 1997;26:15-20.
14. Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:904-911.
15. Al-Azzawi F, Wahab M, Habiba M, Akkad A, Mason T. Continuous combined hormone replacement therapy compared with tibolone. *Obstet Gynecol* 1999;93:258-264.
16. Kökçü A, Centinkaya MB, Yanik F, Alper T, Malatydlıoglu E. The comparison of effects of tibolone and conjugated estrogen-medroxyprogesterone acetate therapy on sexual performance in postmenopausal women. *Maturitas* 2000;36:75-80.
17. Landgren MB, Coelingh Benink HJT, Helmond FA, Engelen S. Dose-response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:1109-1114.
18. Taskin O, Yalcinoglu AI, Kucuk S, Uryan I, Buhur A, Burak F. Effectiveness of tibolone on hypoestrogenic symptoms induced by goserelin treatment in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1997;67:40-45.
19. Crona N, Silfverstolpe G, Samsioe G. A double-blind cross-over study on the effects of Org OD 14 compared to estradiol valerate and placebo on lipid and carbohydrate metabolism in oophorectomized women. *Acta Endocrinol* 1983;102:451-455.
20. Rymer J, Chapman MG, Fogelman I, Wilson POG. A study of the effect of tibolone on the vagina in postmenopausal women. *Maturitas* 1994;18:127-133.

21. Botsis D, Kassanos D, Kalogirous D, Antonious G, Vitoratos N, Karakitsos P. Vaginal ultrasound of the endometrium in postmenopausal women with symptoms of urogenital atrophy on low-dose estrogen or tibolone treatment: a comparison. *Maturitas* 1997;26:57-62.
22. Laan E, van Lunsen RHW, Everaerd W. The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women. *Climacteric* 2001;4:28-41.
23. Mendoza N, Suárez AM, Álamo F, Bartual E, Vergara F, Herruzo A. Lipid effects, effectiveness and acceptability of tibolone versus transdermic 17 β -estradiol for hormonal replacement therapy in women with surgical menopause. *Maturitas* 2000;37:37-43.
24. Castelo-Branco C, Vicente JJ, Figueras F, et al. Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. *Maturitas* 2000;34:161-168.
25. Huber J, Palacios S, Berglund L, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:886-893.
26. Egarter C, Topcuoglu AM, Vogl S, Sator M. Hormone replacement therapy with tibolone: effects on sexual functioning in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:649-653.
27. Palacios S, Menendez C, Jurado R, Castano JC, Vargas JC. Changes in sex behaviour after menopause: effects of tibolone. *Maturitas* 1995;22:155-161.
28. Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Böös J, et al. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial. *J Sex Med* 2008;5:646-656.
29. Dören M, Rubig A, Coelingh Benink HJT, Holzgreve W. Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. *Fertil Steril* 2001; 75:554-559.
30. Fluck E, File SE, Rymer J. Cognitive effects of 10 years of hormone-replacement therapy with tibolone. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22:62-67.
31. Bukulmez O, Al A, Gurdal H, Yarali H, Ulug B, Gurgan T. Short-term effects of three continuous hormone replacement therapy regimens on platelet tritiated imipramine binding and mood scores: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2001;75:737-743.
32. Clarkson TB, Anthony M, Wagner JD. A comparison of tibolone and conjugated equine estrogens effects on coronary artery atherosclerosis and bone density of postmenopausal monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5396-5404.
33. Clarkson TB, Anthony MS, Mikkola TS, St Clair RW. Comparison of tibolone and conjugated equine estrogens effects on carotid artery atherosclerosis of postmenopausal monkeys. *Stroke* 2002;33:2700-2703.
34. Fielding CJ, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 1995;36:211-228.
35. Pajunen P, Syväne M, Castro G, Nieminen MS, Taskinen MR. Cholesterol efflux capacity *in vitro* predicts the severity and extent of coronary artery disease in patients with and without Type 2 diabetes. *Scand Cardiovasc J* 2001;35:96-100.
36. Mikkola TS, Anthony M, Clarkson TB, St. Clair RW. Serum cholesterol efflux in postmenopausal monkeys treated with tibolone or conjugated estrogens. *Metabolism* 2002; 51:523-530.
37. Rymer J, Crook D, Sidhu M, Chapman M, Stevenson JC. Effects of tibolone on serum concentrations of lipoprotein(a) in postmenopausal women. *Acta Endocrinol* 1993; 128:259-262.
38. Milner MH, Sinnott MM, Cooke TM, Kelly A, McGill T, Harrison RF. A 2-year study of lipid and lipoprotein changes in postmenopausal women with tibolone and estrogen-progestin. *Obstet Gynecol* 1996; 87:593-599.
39. Cagnacci A, Mallus E, Tuveri F, Cirillo R, Setteneri AM, Melis GB. Effects of tibolone on glucose and lipid metabolism in postmeno-

- pausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:251-253.
40. Lloyd G, McGing E, Cooper A, et al. A randomised placebo controlled trial of the effects of tibolone on blood pressure and lipids in hypertensive women. *J Hum Hypertension* 2000;14:99-104.
 41. Ginsburg J, Prelevic GM. Antiatherosclerotic effects of tibolone. *Menopause* 2001;8:79-80.
 42. 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.
 43. Barnes JF, Farish E, Rankin M, Hart DM. A comparison of the effects of two continuous HRT regimens on cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2002;160:185-193.
 44. Haenggi W, Bersinger NA, Mueller MD, Bikhauer MH. Decrease of serum endothelin levels with postmenopausal hormone replacement therapy or tibolone. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:202-205.
 45. Farish E, Barnes JF, Rolton HA, Spowart K, Fletcher CD, Hart DM. Effects of tibolone on lipoprotein(a) and HDL subfractions. *Maturitas* 1994;20:215-219.
 46. Lloyd GWL, Patel NR, McGing EA, Cooper AF, Kamalvand K, Jackson G. Acute effects of hormone replacement with tibolone on myocardial ischaemia in women with angina. *Int J Clin Pract* 1998;52:155-157.
 47. von Eckardstein A, Schmiedem K, Hövels A, et al. Lowering of HDL cholesterol in postmenopausal women by tibolone is not associated with changes in cholesterol efflux capacity or paraoxonase activity. *Atherosclerosis* 2001;159:433-439.
 48. Castelo-Branco C, Casals E, Figueras F, et al. Two-year prospective and comparative study on the effects of tibolone on lipid pattern, behavior of apolipoproteins A1 and B. *Menopause* 1999;6:92-97.
 49. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Coelingh Bennink HJT, Christiansen C. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1752-1756.
 50. Kloosterboer HJ, Benedek Jaszmann L, Kicovic PM. Long-term effects of OrgOD14 on lipid metabolism in post-menopausal women. *Maturitas* 1990;12:37-42.
 51. Pan H-A, Wang S-T, Chen C-H, Pai M-C, Wu M-H, Huang K-E. Flow resistance in carotid and middle cerebral arteries in postmenopausal women: a comparative study of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy. *Climacteric* 2002;5:259-265.
 52. Cetinkaya MB, Alper T, Kökcü A, Yanik FF, Malatyalioglu E. Tibolone versus four estrogen replacement therapy protocols and plasma lipid levels in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;79:17-23.
 53. von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High density lipoproteins and atherosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2001;21:13-27.
 54. von Eckardstein A, Crook D, Elbers J, et al. Tibolone lowers high density lipoprotein cholesterol by increasing hepatic lipase activity but does not impair cholesterol efflux. *Clin Endocrinol* 2003;58:49-58.
 55. Morris EP, Denton ERE, Robinson JG, MacDonald LM, Rymer JM. High resolution ultrasound assessment of the carotid artery: its relevance in postmenopausal women and the effects of tibolone on carotid artery ultrastructure. *Climacteric* 1999;2:13-20.
 56. de Kleijn MJ, Wilink HW, Bots ML, et al. Hormone replacement therapy and endothelial function. Results of a randomized controlled trial in healthy postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2001;159:357-365.
 57. Ceballos C, Ribes C, Amado JA, de Mier I, de Rozas LS, Berrazueta JR. Venous endothelial function in postmenopausal women after six months of tibolone therapy. *Maturitas* 2001;39:63-70.
 58. Manzella D, Fornaro F, Carbonella M, Picardi C, Paolisso G, Colacurci N. Effect of tibolone administration on heart rate variability and free fatty acid levels in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2002;78:1005-1009.
 59. Simoncini T, Genazzani AR. Tibolone inhibits leukocyte adhesion molecule expression in human endothelial cells. *Mol Cell Endocrinol* 2000;162:87-94.

60. Bots ML, Evans GW, Riley W, et al. The effect of tibolone and continuous combined conjugated equine oestrogens plus medroxyprogesterone acetate on progression of carotid intima-media thickness. *Eur Heart J* 2006; 27:746-755.
61. De Beer F, Smelt AHM, Van Vark LC, Hoogerbrugge N, Havekes LM, Gevers Leuven JA. The effect of tibolone on the lipoprotein profile of postmenopausal women with type III hyperlipoproteinemia. *J Int Med* 2002;251:148-155.
62. Prelevic GM, Beljic T, Balint-Peric L, Ginsburg J. Metabolic effects of tibolone in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Maturitas* 1998; 28:271-276.
63. Wiegratz I, Starflinger F, Tetzloff W, et al. Effect of tibolone compared with sequential hormone replacement therapy on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *Maturitas* 2002;41:133-141.
64. Ginsburg J, Prelevic G, Butler D, Okolo S. Clinical experience with tibolone (Livial) over 8 years. *Maturitas* 1995;21:71-76.
65. Meuwissen J, Wiegerinck M, Haverkorn M. Regression on endometrial thickness in combination with reduced withdrawal bleeding as a progestational effect of tibolone in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy. *Maturitas* 1995;21:121-125.
66. Egarter C, Sator M, Berghammer P, Huber J. Efficacy, tolerability, and rare side effects of tibolone treatment in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;64:281-286.
67. Völker W, Coelingh Bennink HJT, Helmond FA. Effects of tibolone on the endometrium. *Climacteric* 2001;4:203-208.
68. Ginsburg J, Prelevic GM. Cause of vaginal bleeding in postmenopausal women taking tibolone. *Maturitas* 1996;24:1-7-110.
69. Archer DF, Henddrix S, Gallagher JC, et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:911-918.
70. Wu M-H, Pan H-A, Wang S-T, Hsu C-C, Chang F-M, Huang K-E. Quality of life and sexuality changes in postmenopausal women receiving tibolone therapy. *Climacteric* 2001; 4:314-319.
71. Nijland EA, Nathorst-Böös J, Palacios S, et al. Improved bleeding profile and tolerability of tibolone versus transdermal E2/NETA treatment in postmenopausal women with female sexual dysfunction. *Climacteric* 2009;12:114-121.
72. Rymer J, Fogelman I, Champman MG. The incidence of vaginal bleeding with tibolone treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:53-56.
73. Berning B, van Kuijk C, Coelingh Benink HJT, Fauser BCJM. Absent correlation between vaginal bleeding and oestradiol levels or endometrial morphology during tibolone use in early postmenopausal women. *Maturitas* 2000;35:81-88.
74. Hanggi W, Lippuner K, Riesen W, Jaeger P, Birkauser MH. Long-term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomised trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:708-717.
75. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Zanconato G. A randomized study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88:91-94.
76. Gregoriou O, Konidaris S, Botsis D, Papadias C, Makrakis E, Creatsas G. Long term effects of tibolone on postmenopausal women with uterine myomas. *Maturitas* 2001;40:95-99.
77. Simsek T, Karakus C, Trak B. Impact of different hormone replacement therapy regimens on the size of myoma uteri in postmenopausal period. Tibolone versus transdermal hormonal replacement system. *Maturitas* 2002;42:243-246.
78. Palomba S, Affinito P, Tommaselli GA, Nappi C. A clinical trial of the effects of tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998;70:111-118.
79. Santner SJ, Feil PD, Santen RJ. *In situ* estrogen production via estrone sulfatase pathway in breast tumors: relative importance versus aromatase pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:29-33.
80. Chetrite GS, Cortes-Prieto J, Philippe JC, Wright F, Pasqualini JR. Comparison of estrogen concentrations, estrone sulfatase and

- aromatase activities in normal, and in cancerous, human breast tissues. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2000;72:23-27.
81. Chetrite G, Kloosterboer HJ, Pasqualini JR. Effect of tibolone (Org OD14) and its metabolites on estrone sulphatase activity in MCF-7 and T-47D mammary cancer cells. *Anticancer Res* 1997;17:135-140.
 82. Chetrite GS, Kloosterboer HJ, Philippe JC, Pasqualini JR. Effects of Org OD14 (Livial) and its metabolites on 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in hormone-dependent MCF-7 and T-47D breast cancer cells. *Anticancer Res* 1999;19:261-267.
 83. van de Ven J, Donker GH, Sprong M, Blankenstein MA, Thijssen JHH. Effect of tibolone (Org OD14) and its metabolites on aromatase and estrone sulfatase activity in human breast adipose stromal cells and in MCF-7 and T47D breast cancer cells. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2002;81:237-247.
 84. Purohit A, Malini B, Hooymans C, Newman SP. Inhibition of oestrone sulphatase activity by tibolone and its metabolites. *Horm Metab Res* 2002;1:1-6.
 85. Chetrite GS, Kloosterboer HJ, Philippe JC, Pasqualini JR. Effect of Org OD14 (Livial) and its metabolites on human estrogen sulphotransferase activity in the hormone-dependent MCF-7 and T-47D, and hormone-independent MDA-MB-231, breast cancer cell lines. *Anticancer Res* 1999;19:269-275.
 86. Kloosterboer HJ. Endocrine prevention of breast: any role for tibolone? *Eur J Cancer* 2002;Suppl 6:S24-S25.
 87. Gompel A, Siromachkova M, Lombet A, Kloosterboer HJ, Rostene W. Tibolone actions on normal and breast cancer cells. *Eur J Cancer* 2000;36:76-77.
 88. de Gooyer ME, Overkluft Vaupel Kleyn GT, Smits KC, Ederveen AGH, Verheul HAM, Kloosterboer HJ. Tibolone: a compound with tissue specific inhibitory effects on sulfatase. *Mol Cell Endocrinol* 2001;183:55-62.
 89. Valdivia I, Ortega D. Mammographic density in postmenopausal women treated with tibolone, estriol or conventional hormone replacement therapy. *Clin Drug Invest* 2000;20:101-107.
 90. Colacurci N, Fornaro F, De Franciscis P, Palermo M, del Vecchio W. Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. *Maturitas* 2001; 40:159-164.
 91. Sendag F, Terek MC, Özsener S, et al. Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies. *Fertil Steril* 2001;76:445-450.
 92. 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.
 93. Egarter C, Eppel W, Vogel S, Wolf G. A pilot study of hormone replacement therapy with tibolone in women with mastopathic breasts. *Maturitas* 2001;40:165-171.
 94. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart J-M, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10:135-146.
 95. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *New Engl J Med* 2008;359:697-708.
 96. Berning B, Kuijk CV, Kuper JW, Bennink HJ, Kicovic PM, Fauser BC. Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two-year randomized placebo-controlled study. *Bone* 1996;19:395-399.
 97. Lippuner K, Haenggi W, Birkhaeuser MH, Casez J-P, Jaeger P. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17b-estradiol and dihydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997;12:806-812.
 98. Studd J, Arnala I, Kicovic PM, Zamblera D, Kröger H, Holland N. A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures. *Obstet Gynecol* 1998; 92:574-579.
 99. Milner M, Harrison RF, Gilligan E, Kelly A. Bone density changes during two years' treatment with tibolone or conjugated estrogens and norgestrel, compared with untreated controls in postmenopausal women. *Menopause* 2000; 7:327-333.

100. Rymer J. Effects of 8 years of treatment with tibolone 2.5 mg daily on postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 2001;12:478-483.
101. Ederveen AGH, Kloosterboer HJ. Tibolone exerts an estrogenic effect on bone leading to prevention of bone loss and reduction in bone resorption in ovariectomized rats. *Osteoporos Int* 1999;8:95.
102. Palomba S, Morelli M, Di Carlo C, Noia R, Pellicano M, Zullo F. Bone metabolism in postmenopausal women who were treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist and tibolone. *Fertil Steril* 2002;78:63-68.
103. Wierik EJ, Hendricks PT, Boerstoeel-Streefland M. Clinical background of women prescribed tibolone or combined estrogen + progestogen therapies: a UK MediPlus study. *Climacteric* 2004;7:197-209.
104. Velthuis-te Wierik EJ, Hendricks PT, Martinez C. Preferential prescribing of tibolone and combined estrogen plus progestogen therapy in postmenopausal women. *Menopause* 2007;14:518-527.

Manejo de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas: declaración de consenso 2010 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS)*

Recibido para publicación febrero 15 de 2010. Revisado y aceptado 25 de febrero de 2010

RESUMEN

Objetivo. Actualizar la declaración de consenso basada en la evidencia publicada por la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) en 2006 respecto al manejo de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

Métodos. La NAMS siguió los principios generales establecidos para guías basadas en la evidencia para crear este documento actualizado. Un panel de clínicos e investigadores expertos en el campo de las enfermedades metabólicas del hueso y/o salud de la mujer fueron seleccionados para revisar la declaración de consenso de 2006 de la NAMS, compilar las declaraciones que los soportan y lograr consenso en las recomendaciones. Las recomendaciones del panel fueron revisadas y aprobadas por el Consejo Consultor de la NAMS.

Resultados. La osteoporosis, que es especialmente prevalente en mujeres postmenopáusicas mayores, incrementa el riesgo de fracturas. Las fracturas de cadera y columna se asocian particularmente con una alta morbilidad y mortalidad en esta población. Dadas las implicaciones que sobre la salud tienen las fracturas osteoporóticas, la meta primaria del tratamiento de la osteoporosis es prevenir las fracturas, lo cual se logra al desacelerar o frenar la pérdida ósea, manteniendo la fortaleza del hueso y minimizando o eliminando factores que puedan contribuir a una fractura. La evaluación del riesgo de osteoporosis en la mujer postmenopáusica requiere una historia clínica, examen físico y pruebas diagnósticas. Los mayores factores de riesgo para osteoporosis (definida por densidad mineral ósea) incluyen: genéticos, edad avanzada, estilos de vida (tales como bajo consumo de calcio y vitamina D, cigarrillo), bajo peso y estado de menopausia. Los factores de riesgo más comunes para fractura por osteoporosis son: edad avanzada, baja masa ósea y una fractura previa como adulto. El manejo se enfoca primero en medidas no farmacológicas, tales como una dieta balanceada, consumo adecuado de calcio y vitamina D, ejercicio apropiado, abandono del cigarrillo, evitar el consumo excesivo de alcohol y prevención de caídas. Si la terapia farmacológica está indicada, entre las opciones aprobadas por el gobierno se encuentran: bisfosfonatos, moduladores selectivos del receptor de estrógenos, hormona paratiroidea, estrógenos y calcitonina.

Conclusiones. Las estrategias de manejo para la mujer postmenopáusica incluyen la identificación de aquellas en riesgo para fracturas, seguidas por la instauración de medidas que se enfoquen en reducir los factores de riesgo modificables a través de cambios en la dieta y en estilos de vida, y, en los casos indicados, terapia farmacológica.

Palabras clave: menopausia, osteoporosis, fracturas, densidad mineral ósea, terapia estrogénica, terapia hormonal, bisfosfonato, modulador selectivo del receptor de estrógenos, calcitonina, hormona paratiroidea, calcio, vitamina D, FRAX, absorciometría de energía dual por rayos X, NAMS.

* Traducido del inglés: Germán Barón C. MD.

ABSTRACT

Objective. To update the evidence-based position statement published by the North American Menopause Society (NAMS) in 2006 regarding the management of osteoporosis in postmenopausal women.

Methods. NAMS followed the general principles established for evidence-based guidelines to create this updated document. A panel of clinicians and researchers expert in the field of metabolic bone diseases and/or women's health was enlisted to review the 2006 NAMS position statement, compile supporting statements, and reach consensus on recommendations. The panels recommendations were reviewed and approved by the NAMS Board of Trustees.

Results. Osteoporosis, which is especially prevalent among older postmenopausal women, increases the risk of fractures. Hip and spine fractures are associated with particularly high morbidity and mortality in this population. Given the health implications of osteoporotic fractures, the primary goal of osteoporosis therapy is to prevent fractures, which is accomplished by slowing or stopping bone loss, maintaining bone strength, and minimizing or eliminating factors that may contribute to fractures. The evaluation of postmenopausal women for osteoporosis risk requires a medical history, physical examination, and diagnostic tests. Major risk factors for postmenopausal osteoporosis (as defined by bone mineral density) include advanced age, genetics, lifestyle factors (such as low calcium and vitamin D intake, smoking), thinness, and menopause status. The most common risk factors for osteoporotic fracture are advanced age, low bone mineral density, and previous fracture as an adult. Management focuses first on nonpharmacologic measures, such as a balanced diet, adequate calcium and vitamin D intake, adequate exercise, smoking cessation, avoidance of excessive alcohol intake, and fall prevention. If pharmacologic therapy is indicated, government-approved options are: bisphosphonates, selective estrogen-receptor modulators, parathyroid hormone, estrogens, and calcitonin.

Conclusions. Management strategies for postmenopausal women involve identifying those at risk for fracture, followed by instituting measures that focus on reducing modifiable risk factors through dietary and lifestyle changes, and, if indicated, pharmacologic therapy.

Key words: menopause, osteoporosis, fractures, bone mineral density, bone density, estrogen therapy, hormone therapy, bisphosphonate, selective estrogen-receptor modulator, calcitonin, parathyroid hormone, calcium, vitamin D, FRAX, dual energy X-ray absorptiometry, NAMS.

La osteoporosis se convierte en una amenaza seria para la salud de la mujer postmenopáusicas que envejece al predisponerla a un riesgo incrementado de fractura. Las fracturas osteoporóticas están asociadas con morbilidad y mortalidad sustancial en la postmenopausia, especialmente en mujeres mayores.

Como respuesta a la necesidad de definir estándares para la práctica clínica en Norteamérica, ya que se relacionan con condiciones de salud asociadas con la menopausia, la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) ha creado esta declaración de consenso basada

en la evidencia. El objetivo de ésta es el de proporcionar asesoría sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, a médicos, asistentes médicos, enfermeras practicantes, enfermeras y otros profesionales de la salud encargados de la atención en salud de la mujer postmenopáusicas, especialmente aquellos en los campos de práctica clínica de obstetricia y ginecología, medicina interna, medicina familiar y geriatría.

Esta declaración de consenso es una actualización de la publicada en 2006¹. Desde entonces la publicación de evidencia científica

adicional ha creado la necesidad de actualizar la declaración de consenso.

Para esta revisión, la NAMS condujo una búsqueda de la literatura médica publicada desde que el consenso anterior fue remitido para publicación, en febrero de 2006. Se realizó la búsqueda de ensayos clínicos, metaanálisis y guías de práctica clínica publicadas en inglés y relacionadas con osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, usando la base de datos MEDLINE. Los Encabezados de Términos Médicos (MeSH) usados para la búsqueda fueron osteoporosis postmenopáusica y pérdida ósea; y subtítulos para epidemiología, etiología, diagnóstico, prevención y control y tratamiento. En la Cámara Nacional de Guías y la Librería Cocharane se buscaron revisiones sistemáticas relevantes. Se dio prioridad a la evidencia de estudios clínicos aleatorios y controlados y a metaanálisis de dichos estudios, seguida por la evidencia derivada de estudios observacionales controlados, usando los criterios descritos en otra parte²⁻⁴. Conclusiones de otras guías basadas en la evidencia también fueron revisadas. Dado que los estándares de cuidado y las opciones de tratamiento que se ofrecen difieren a lo largo del mundo, el enfoque es limitado a las terapias disponibles en Norteamérica.

Para ayudar con la revisión, la NAMS seleccionó un Comité Editorial de cinco personas compuesto de endocrinólogos, internistas y reumatólogos, tanto de la práctica clínica como de investigación, con experiencia en enfermedades metabólicas del hueso o salud de la mujer. El Comité Editorial revisó la declaración de consenso previa e incorporó los datos publicados desde entonces, compiló las declaraciones que lo soportan e hizo recomendaciones. Donde la evidencia era contradictoria o inadecuada para llegar a una conclusión, se estableció una opinión basada en el consenso. (Parámetros de estándares de práctica relacionados con las declaraciones de consenso de la NAMS han sido descritos en una editorial⁵). El Consejo Consultor de la NAMS fue responsable de la revisión final y la aprobación de este documento. Actualizaciones a esta declaración de consenso revisada serán publicadas a medida que haya desarrollo en la investigación científica que altere de manera sustancial las conclusiones.

Marco teórico

Osteoporosis –el trastorno más frecuente del hueso que afecta a los humanos– es un trastorno esquelético caracterizado por el compromiso de la fortaleza del hueso, predisponiendo a la persona a un riesgo incrementado en el riesgo de fractura⁶. La fortaleza del hueso (y por ende el riesgo de fractura) es dependiente de muchas cualidades del hueso, entre las cuales la Densidad Mineral Ósea (BMD) es la que con mayor frecuencia se mide⁶. Expresada como gramos de mineral por área de volumen, la BMD a cualquier edad es una función de ambas, el pico de masa ósea (alcanzado a la edad de 30) y cuanto hueso se pierde de manera subsecuente. Otras cualidades del hueso diferentes a la BMD (incluyendo el grado de mineralización, el tamaño de los cristales de hidroxapatita, la estructura del colágeno, la heterogeneidad de la microarquitectura del hueso, la conectividad de las trabéculas y la microlesión) son difíciles o imposible de medir en la práctica clínica en este momento, aunque se adelantan investigaciones prometedoras.

Para estandarizar valores de diferentes pruebas de densitometría ósea, los resultados son reportados como un score-Z o un score-T, ambos expresados como unidades de Desviación Estándar (DE).

- El score-T es útil para expresar la BMD en una población postmenopáusica y se calcula al comparar la BMD actual con el pico medio de BMD en una población normal, adulta joven del mismo género. La base de datos de referencia es de mujeres blancas (no ajustada por raza), aunque sobre esta aproximación no hay acuerdo universal.
- Para mujeres premenopáusicas menores de 50 años, el uso del score-Z es la manera preferida de expresar la BMD.
- El score-Z está basado en la diferencia que existe entre la BMD de la persona y la BMD de una población de referencia del mismo género, edad y origen étnico.

La NAMS apoya las definiciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Internacional para Densitometría Clínica⁷

de osteoporosis en una mujer postmenopáusica o un hombre mayor de 50 años como una BMD con score-T menor o igual a -2.5 en la cadera total, el cuello femoral o la columna lumbar (por lo menos dos niveles vertebrales medidos en la proyección antero-posterior, no la lateral) (ver la barra lateral). Si factores anatómicos tales como obesidad o artritis hacen las medidas inválidas, la Densidad Ósea del tercio distal del radio puede considerarse como un sitio diagnóstico. Sin embargo, la relación entre el score-T en este sitio y el riesgo de fractura no se ha evaluado sistemáticamente.

Definiciones de densidad ósea basadas en la BMD

Normal:	score-T mayor o igual a -1.0
Baja masa ósea: ^a	score-T entre -1.0 y -2.5
Osteoporosis:	score-T menor o igual a -2.5

^a Osteopenia

De la Organización Mundial de la Salud⁷.

Además del diagnóstico a través de la densitometría, la osteoporosis puede ser diagnosticada clínicamente, sin tener en cuenta la densitometría. La presencia de una fractura por fragilidad constituye un diagnóstico clínico de osteoporosis.

El pico de masa ósea es alcanzado por una mujer en la tercera década de la vida⁸. El proceso de pérdida ósea comienza en ese momento y se acelera en la menopausia. Para la edad de 80 muchas mujeres pueden haber perdido en promedio 30% de su pico de masa ósea⁹. Sin embargo, la osteoporosis no siempre es el resultado de la pérdida ósea. Una mujer que no adquiere un adecuado pico de masa ósea, como adulto joven puede tener baja masa ósea sin una pérdida sustancial de hueso a medida que envejece.

La osteoporosis no tiene signos de alerta. Con frecuencia la primera indicación de la enfermedad es una fractura. Prácticamente todas las fracturas no vertebrales son causadas por una caída; sin embargo las fracturas vertebrales ocurren sin una caída y no necesariamente son dolorosas. Apenas cerca de una tercera parte de las fracturas vertebrales son dolorosas, mientras que dos terceras partes de ellas son indolo-

ras. La pérdida marcada de estatura con los años puede ser un signo de fracturas vertebrales por compresión subyacentes, incluso sin que haya dolor lumbar bajo significativo. Las fracturas de muñeca o de otro tipo pueden ocurrir a edades más tempranas que las vertebrales o de cadera y también pueden ser una expresión clínica temprana de la osteoporosis¹⁰.

La osteoporosis se caracteriza como primaria o secundaria. La osteoporosis primaria es generalmente debida a la pérdida ósea que ocurre con el envejecimiento. La osteoporosis secundaria es el resultado de medicaciones (p.ej. glucocorticoides) o enfermedades (p.ej. malabsorción) que afectan de manera adversa la salud del esqueleto.

La meta primaria del manejo de la osteoporosis es reducir el riesgo de fractura. Esto se puede lograr disminuyendo o frenando la pérdida ósea, aumentando la masa ósea o mejorando la arquitectura del hueso, manteniendo o aumentando la fortaleza del hueso y minimizando los factores que contribuyen a las caídas. Las estrategias de manejo incluyen medidas generales de salud e intervenciones farmacológicas.

Prevalencia

La mayoría de casos de osteoporosis ocurre en mujeres postmenopáusicas y la prevalencia de este desorden, definido como baja BMD aumenta con la edad. Datos de la Tercera Encuesta Nacional de Salud y de Examen de Nutrición¹¹ indican que del 13% al 18% de las mujeres blancas de 50 años o más tienen osteoporosis de la cadera, que la encuesta definió como una BMD de por lo menos 2.5 DS por debajo de la media de una mujer blanca, joven y sana (score-T de -2.5 o por debajo). Otro 37% a 50% tienen baja Masa Ósea (osteopenia) de la cadera, definida como un score-T entre 1 y 2.5 DS por debajo de la media¹¹. La prevalencia de osteoporosis aumenta de 4% en mujeres de 50 a 59 años a 52% en mujeres de 80 años y mayores⁹.

La osteoporosis, definida como una baja BMD es un contribuyente común a las fracturas. La osteoporosis es responsable de un cálculo de 90% de todas las fracturas de cadera y de columna en mujeres americanas blancas de 65 a

84 años de edad¹². Sin embargo, la mayoría de mujeres postmenopáusicas con fracturas no tienen valores de Densidad Ósea consistentes con osteoporosis basados en los criterios de la OMS¹³. En el Estudio de Fracturas Osteoporóticas,¹⁴ 28% de las fracturas de cadera y 13% de todas las fracturas ocurrieron en mujeres con osteoporosis (BMD de cadera total de -2.5 o menor). BMDs de -1.5 o menos estuvieron presentes en 51% de los sujetos con fractura de cadera, 38% con fractura vertebral y 25% de todas las fracturas. En un seguimiento de 2 años de mujeres mayores de 65 años, 49% de las fracturas de cadera ocurrieron en mujeres con score-T de cadera total por encima de -2.5; 28% se presentaron en mujeres con score-T superior a -2.0¹⁵.

Para mujeres blancas americanas a la edad de 50, el riesgo de sufrir una fractura osteoporótica por lo que les queda de vida se ha estimado en 40%,¹⁶ con dos tercios de las fracturas ocurriendo luego de los 76 años de edad¹⁷. Los riesgos estimados para fracturas en lo que resta de vida luego de los 50 años para cadera, vértebra y antebrazo son del 17.5%, 15.6% y 16.0%, respectivamente¹⁶.

En los Estados Unidos las tasas de osteoporosis y de fractura varían con el origen étnico. En un gran estudio de mujeres postmenopáusicas de cinco grupos étnicos (blancas americanas, afroamericanas, asiáticas, hispánicas y nativas americanas),¹⁸ las afroamericanas tuvieron la BMD más alta, mientras que las asiáticas tuvieron la más baja; las diferencias en la BMD no pudieron explicarse únicamente por las variaciones en el peso. Luego de ajustar por peso, BMD y otros covariables, las mujeres blancas americanas y las hispanas tuvieron el riesgo más elevado para fractura osteoporótica, seguidas por las nativas americanas, las afroamericanas y las asiáticas americanas. Los riesgos para toda la vida ajustados por edad de fractura de cadera en mujeres de Estados Unidos son 17% para mujeres blancas, 14% para hispanas y 6% para afroamericanas¹¹. Estas diferencias, sin embargo, pueden relacionarse más a tamaño corporal que a raza^{12,19}.

Los datos canadienses sobre fracturas de cadera son recogidos de manera confiable de los

egresos hospitalarios –un análisis mostró una reducción ajustada por edad en la incidencia de fractura de cadera (descensos de 31.8% en mujeres y 25% en hombres) a lo largo de los 21 años del estudio²⁰.

Morbilidad y mortalidad

Las fracturas de cadera, que en promedio se presentan a los 82 años de edad, cobran un peaje particularmente devastador representado en mayor costo, discapacidad y mortalidad que todas las otras fracturas osteoporóticas combinadas. Las fracturas de cadera ocasionan hasta un 25% de incremento en la mortalidad en el lapso de 1 año desde el incidente. Aproximadamente el 25% de las mujeres requieren cuidados a largo plazo luego de la fractura de cadera y 50% tendrán algún tipo de pérdida de la movilidad.

Las fracturas de otros sitios también pueden resultar en morbilidad seria. Las fracturas vertebrales ocurren, en promedio, a mediados de los setentas de la mujer. Las fracturas múltiples o severas pueden causar dolor significativo, así como pérdida de estatura y cifosis torácica exagerada (curvatura anormal de la columna dorsal). El dolor de la columna y la deformidad pueden restringir de manera importante el movimiento, incluyendo el inclinarse y alcanzar. De manera importante, las fracturas vertebrales aumentan mucho (entre cinco y siete veces) el riesgo de fracturas vertebrales subsecuentes^{21,22}. Las fracturas torácicas pueden restringir la función pulmonar y causar problemas digestivos²³. En el Estudio de Intervención de Fracturas,²⁴ luego de un seguimiento promedio de 3.8 años, el riesgo relativo (RR) de mortalidad fue 6.7 (IC 95%, 3.08-14.52) para fractura de cadera y 8.64 (IC 95%, 4.45-16.74) para fractura vertebral.

Las fracturas osteoporóticas también tienen un costo psicológico²⁵. Las fracturas de cadera y vertebrales y sus resultantes: dolor, pérdida de la movilidad, cambio en la imagen corporal y pérdida de la independencia; pueden tener un fuerte impacto en la autoestima y el ánimo.

Fisiopatología

El remodelado óseo es un proceso acoplado de resorción seguido de formación ósea. A nivel

celular, los osteoclastos promueven la resorción ósea al estimular la producción de ácido y enzimas que disuelven el mineral y las proteínas del hueso. Los osteoblastos promueven la formación ósea creando una matriz protéica consistente principalmente en colágeno que pronto es calcificado, resultado en hueso mineralizado.

En la remodelación normal del hueso, la resorción ósea es balanceada por la formación. La pérdida ósea sucede cuando hay un desbalance entre la resorción y la formación ósea, resultando en decremento en la masa ósea y aumento en el riesgo de fractura.

La menopausia se asocia con unos pocos años de pérdida ósea rápida atribuida a niveles más bajos de 17 β -estradiol, relacionada principalmente con la pérdida de la inhibición de la resorción ósea mediada por los estrógenos sin que exista un total incremento compensatorio en la formación ósea²⁶. Sin embargo, tan solo hay una asociación débil entre los niveles séricos de estradiol y las tasas de recambio óseo en mujeres posmenopáusicas.

Factores de riesgo clínicos

Para determinar factores de riesgo, es importante distinguir entre factores de riesgo para *osteoporosis definidos por BMD* (tanto causas primarias como secundarias) y factores de riesgo para *fractura osteoporótica*. Para osteoporosis definida por BMD los mayores factores de riesgo en mujeres posmenopáusicas son la edad avanzada, la genética, los estilos de vida (p.ej. bajo consumo de calcio y vitamina D, fumar), bajo peso y estado de menopausia.

En ausencia de otros predictores de riesgo tales como la BMD, los factores de riesgo clínico pueden ser utilizados para evaluar el riesgo futuro de fracturas o ayudar a la decisión de cuales mujeres deben ser tamizadas con absorciometría de fotón dual (DXA). Dichos factores de riesgo aumentan el riesgo de fractura entre 1.5 y 3 veces sobre el observado en individuos no afectados. Mujeres con múltiples factores de riesgo tienen mayor posibilidad de tener fracturas si tienen baja BMD. El uso de score-T de la BMD para evaluar el riesgo de fracturas puede mejorarse sustancialmente si se combina con la información de otros factores

de riesgo, particularmente la edad de la mujer y su historia de fracturas.

Aunque existe buena evidencia de que muchos factores de riesgo clínico pueden incrementar el riesgo de fracturas, es menos claro cuál de ellos tiene algún efecto separado al que tiene sobre la densidad ósea. Por lo tanto, los factores de riesgo clínico podrían ayudar a mejorar la reducción del riesgo de fracturas, pero aún falta por determinar cuáles factores escoger y cómo integrarlos.

Recientemente, la OMS condujo un metaanálisis de la relación entre los factores de riesgo clínicos y fracturas usando los datos globales de epidemiología de 12 cohortes con aproximadamente 250.000 personas-año, 60.000 pacientes y más de 5.000 fracturas, que fue confirmada en 11 cohortes adicionales²⁷. Factores de riesgo candidatos fueron escogidos con base en la disponibilidad de datos globales, independencia del factor de riesgo de la BMD, facilidad de su uso en la práctica clínica, respuesta a intervención terapéutica y su utilización intuitiva en el cuidado clínico. Un total de 10 factores de riesgo que cumplieron estos criterios fueron identificados. Los factores de riesgo luego fueron usados para crear una plataforma llamada FRAX[®], la cual calcula el riesgo a 10 años de fractura osteoporótica mayor (cadera, hombro, puño y vertebral clínica). Nótese que el modelo canadiense del FRAX no está disponible aún, pero los clínicos pueden utilizar un modelo de un país con etnias y demografía similar. (Ver la sección de "Evaluación" para más detalles sobre FRAX).

Densidad mineral ósea y riesgo de fractura

La BMD es una determinante importante en el riesgo de fractura, especialmente en mujeres de 65 años de edad o más^{29,30}.

En general, las BMD más bajas están asociadas con mayor riesgo de fractura. Un descenso de 1 DS en la BMD representa un 10% a 12% de disminución en la BMD y un aumento de 1.5 a 2.6 veces en el riesgo de fractura, dependiendo del tipo de fractura y la medida^{31,32}. BMD y riesgo de fractura están relacionados de manera más estrecha cuando la BMD se usa para prede-

cir el riesgo de fractura en el mismo sitio. Los riesgos para fractura de columna y de cadera aumentan 2.3 y 2.6 veces respectivamente, por cada 1 DS de descenso de la BMD ajustada por edad en la columna y la cadera, respectivamente³¹. El riesgo de cualquier fractura aumenta 1.6 veces con cada DS de BMD ajustada por edad en la cadera. El gradiente de riesgo (RR por DS) es mayor a menor edad y disminuye marcadamente con la edad. Por ejemplo, el gradiente de riesgo para fractura de cadera es 3.68 por DS de cambio en la BMD a los 50 años, disminuyendo progresivamente con la edad hasta que a los 85 años es de 1.93 por DS³³. Aunque los estudios epidemiológicos han estudiado la BMD tanto en el cuello femoral como en la cadera total, las dos regiones pueden ser utilizadas de manera intercambiada, sin que se indique una prioridad de corte para alguna³³.

Cambios inducidos por la DMO no siempre se correlacionan de manera adecuada con reducciones en el riesgo de fractura vertebral³⁴⁻³⁷. Además las reducciones en respuesta a la terapia antirresortiva ocurren de manera mucho más rápida que cambios discernibles en la BMD. Por ejemplo, se ha reportado reducción significativa del riesgo de fractura luego de 6 meses de terapia con risedronato,³⁸ aunque los incrementos observados en la BMD son mínimos en ese momento³⁹.

Edad

A medida que la mujer envejece su riesgo de fractura aumenta. En general, el riesgo de fractura osteoporótica se duplica cada 7 u 8 años a partir de los 50. La edad mediana para fractura de cadera es de 82 años. Se cree que la mediana de ocurrencia de fractura vertebral se da en los setentas de la mujer¹².

La edad es un factor de riesgo particularmente fuerte para fractura, especialmente la de cadera. Con base únicamente en la edad, se esperaría que el riesgo de fractura de cadera aumente cuatro veces entre los 55 y los 85 años de edad. Sin embargo, la edad aumenta el riesgo de fractura de cadera hasta 40 veces en esas tres décadas de vida. Por ende, el impacto del aumento de la

edad es mucho mayor o, por lo menos 10 veces mayor, que aquel del descenso en la BMD³⁴. Por ejemplo, usando FRAX 3.0, una paciente de 50 años de edad con BMD de cuello femoral con un score-T de -1.5 tiene una probabilidad de fractura de cadera a 10 años de aproximadamente 2.5%, pero a los 80 años esa probabilidad es aproximadamente de 7% con el mismo score-T en el mismo sitio³⁴. Para cualquier fractura osteoporótica, la probabilidad a 10 años con un score-T de -2.5 DS en el cuello femoral varía de 7% a los 50 años a 20% a los 80³⁴.

Historia de fracturas

Está bien establecido por cualquier estudio de cohorte, casos y controles y de corte transversal, que una fractura osteoporótica previa incrementa el riesgo futuro de fracturas. Una fractura previa de antebrazo se asocia con una duplicación en el riesgo subsecuente de una fractura. En dos análisis de estudios, una mujer peri o postmenopáusicas que ha tenido una fractura, tiene aproximadamente el doble de riesgo de sostener otra fractura; el ajustar por BMD no afectó de manera significativa el riesgo^{22,40}. Cuando se examina el grupo placebo en estudios aleatorios y controlados (RCTs),^{41,42} el riesgo de deformidades vertebrales futuras durante los 3 años de los estudios es cinco veces mayor en aquellas pacientes con deformidad vertebral previa respecto a las que no la tienen. En un estudio de mujeres mayores (edad promedio de 74 años) con fractura vertebral reciente se encontró que aproximadamente el 20% de estas mujeres experimentaron una nueva fractura vertebral dentro del primer año de una fractura vertebral incidente²¹. Sin embargo, el riesgo de una fractura recurrente se vio afectado de manera significativa por el número de fracturas existentes –mujeres con dos o más fracturas vertebrales tuvieron un riesgo aumentado significativamente (RR 11.6) de otra fractura vertebral dentro del primer año–.

En parte, este riesgo incrementado de fractura puede ser atribuido a menor BMD en pacientes que han tenido fracturas. Sin embargo, cuando el riesgo aumentado se ajusta por BMD, el RR ajustado es sólo ligeramente menor. La razón de riesgo sólo es reducida marginalmente (cerca a

10%) cuando se tiene en cuenta la BMD, argumentando que la presencia de una fractura es un potente marcador de la calidad alterada de la calidad del hueso por encima de la BMD⁴³.

Genética

La mayor influencia en el pico de masa ósea de una mujer (o sea la máxima BMD ganada durante el desarrollo del esqueleto y fase de maduración) es la herencia. Estudios han sugerido que hasta 80% de la variabilidad en el pico de BMD puede ser atribuida a factores genéticos^{44,45}. Hijas de mujeres con fractura osteoporótica tienen menor BMD de lo esperado para su edad^{46,47}. Parientes en primer grado (madre, hermana) de mujeres con osteoporosis también tienden a tener menor BMD que aquellas sin historia familiar de osteoporosis⁴⁸.

La historia de una fractura en un familiar en primer grado también aumenta de manera significativa el riesgo de fractura. En un metaanálisis,⁴⁹ la historia familiar de fractura se encontró asociada con aumentos significativos de cualquier fractura osteoporótica. Los riesgos de fractura de cadera fueron cerca de 50% más elevados –127% más altos si una fractura de cadera había ocurrido en un familiar–. Los riesgos relativos fueron ligeramente mayores para fractura de cadera (RR 1.63) que para otras fracturas (RR 1.18) o para cualquier fractura osteoporótica (RR 1.22). La historia parental de fractura de cadera (más que otra) da una razón de riesgo para cualquier fractura de 1.42 similar a aquella de cualquier fractura osteoporótica (RR 1.54); el riesgo más alto fue para fractura de cadera (RR 2.27). Teniendo en cuenta que el tipo de fractura que el paciente recuerda con mayor frecuencia es el de cadera, la historia de padres con fractura de cadera fue escogida como factor de riesgo clínico en FRAX²⁸.

Estilos de vida

Diversos estilos de vida se han asociado con el riesgo de baja BMD y fractura. Éstos incluyen la pobre nutrición, la actividad física insuficiente, el consumo de cigarrillo y el consumo excesivo de alcohol. (Para una descripción completa de factores de estilos de vida en osteoporosis,

ver la sección sobre “Manejo: enfoques de estilo de vida”).

Índice de Masa Corporal y delgadez

Ser delgado –a veces citado como tener un peso corporal por debajo de 57.7 kg (127 lb), el cuartil más bajo de peso para mujeres de Estados Unidos de 65 años de edad o más o; un Índice de Masa Corporal (IMC) menor de 21 kg/m² –es un factor de riesgo para BMD⁵⁰. La delgadez también se ha asociado con incremento en el riesgo de fractura, especialmente en mujeres mayores⁵¹.

El bajo peso o un IMC bajo es un factor de riesgo bien documentado para fracturas futuras, mientras que el IMC alto puede ser protector. Aunque el riesgo de fractura aumenta con el descenso en el IMC, la razón de riesgo con el IMC no es lineal³³. La razón de riesgo es marcadamente alta con los valores más bajos de IMC, especialmente cuando éste último es de 20 kg/m² o menos. En contraste, entre un IMC de 25 kg/m² y uno de 35 kg/m², las diferencias en la razón de riesgo son menores. Parece haber un punto de inflexión en el cual incrementos del IMC por encima de 22 kg/m² se asocia con descensos modestos en el riesgo de fractura, mientras que el riesgo está considerablemente aumentado por debajo de ese umbral³³. Este gradiente de riesgo con el IMC es reducido de manera importante cuando se ajusta por BMD, sugiriendo que la BMC es una intermediaria importante o variable de confusión. Sin embargo, cuando la BMD no está disponible, el IMC bajo puede ser utilizado para identificar poblaciones con baja BMD y alto riesgo de fracturas. En FRAX, el bajo IMC es usado cuando la BMD no está disponible³³.

Estado de menopausia

El aumento en la tasa de resorción ósea inmediatamente después de la menopausia indica claramente que existe una influencia hormonal en la densidad ósea en mujeres. La explicación más probable para esta resorción incrementada es la caída en la producción ovárica de estrógenos que acompaña la menopausia.

La pérdida ósea se empieza a acelerar aproximadamente 2 a 3 años antes del último período

menstrual y esta aceleración termina 3 o 4 años luego de la menopausia. Durante un intervalo de unos pocos años alrededor de la menopausia, las mujeres pierden cerca de 2% del hueso por año. Posteriormente, la pérdida ósea se desacelera a cerca de 1 a 1.5% por año^{52,53}. Un estudio prospectivo longitudinal de mujeres blancas reportó pérdidas de la BMD durante este intervalo de 5 a 7 años de 10.5% para la columna, 5.3% para el cuello femoral y de 7.7% para el cuerpo total⁵². Aunque algo del descenso puede atribuirse a factores relacionados con la edad, niveles más bajos de estrógenos fueron implicados como la causa de aproximadamente dos terceras partes de la pérdida ósea. Niveles más bajos de estrógenos también se han asociado significativamente con riesgo de fractura aumentado en mujeres mayores (edad promedio de 75 años)⁵⁴.

Mujeres que experimentan la menopausia a los 40 años o antes –bien sea de manera espontánea o inducida (por ejemplo a través de ooforectomía bilateral, quimioterapia o radioterapia pélvica)– están en el mayor riesgo de BMD baja respecto a cualquier otra mujer de la misma edad que no ha llegado a la menopausia⁵⁵. Sin embargo, a los 70 años de edad, cuando es más probable que ocurran las fracturas, estas mujeres tienen el mismo riesgo para BMD o fractura que mujeres que llegaron a la menopausia a edad promedio^{56,57}.

Causas secundarias de pérdida ósea

Varios medicamentos, estados de enfermedad y trastornos genéticos se asocian a pérdida ósea. Hay alguna evidencia temprana de que ciertas enfermedades pueden aportar un riesgo de fractura superior a aquel que es proveído por la BMD. Estos trastornos incluyen hipertiroidismo, diabetes tipo 1, espondilitis anquilosante y artritis reumatoidea (AR), entre otras³³. Sin embargo, debido a la ausencia de datos sobre osteoporosis secundaria, FRAX utiliza corrientemente la AR como un factor de riesgo subrogado significativo para cualquier fractura (RR 1.45), fractura osteoporótica (RR 1.56) y fractura de cadera (RR 1.95). Este riesgo persiste luego de ajustar para el uso de corticoides, BMD y fractura previa³³. El riesgo de fractura vertebral es aproximadamente dos veces mayor

en pacientes con AR que en controles e independiente de la BMD o el uso previo de glucocorticoides⁵⁸.

Hay evidencia fuerte de que ciertas medicaciones como los glucocorticoides orales resultan en pérdida de masa ósea y aumento en el riesgo de fractura. Otros estudios^{59,60} sugieren que no hay pérdida de BMD con las dosis aprobadas de esteroides inhalados. Datos epidemiológicos sugieren que el riesgo de fracturas de cadera, antebrazo y hombro se duplica prácticamente en pacientes que toman glucocorticoides. El riesgo de fracturas vertebrales puede ser mayor. En el mayor estudio que examina el riesgo de fracturas,⁶¹ aproximadamente 250.000 usuarios de glucocorticoides fueron pareados con controles de la misma edad y sexo. Se observó un efecto dependiente con una dosis de prednisolona de 7.5 mg/día o su equivalente (diariamente, RR de fractura vertebral, 5.2), mientras que con 5.0 mg/día a 7.5 mg/día el riesgo fue menor (RR 2.6). El haber utilizado alguna vez glucocorticoides se ha asociado con un incremento significativo del riesgo de cualquier fractura a todas las edades comparado con el riesgo que enfrentan personas que no han sido expuestas a glucocorticoides³³. Esta discrepancia no es explicada por la BMD. Por ejemplo, para individuos a la edad de 50, el RR para cualquier fractura con glucocorticoides fue 1.9; de manera similar, el RR para cualquier fractura fue 1.98 cuando se ajustó para BMD. Estos datos sugieren, de manera importante, que el riesgo de todas las fracturas es sustancialmente mayor en la osteoporosis inducida por glucocorticoides que en la osteoporosis postmenopáusica en el mismo nivel de BMD.

Dos medicamentos prescritos corrientemente en mujeres premenopáusicas –agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) intramuscular de depósito– se han asociado con pérdida ósea. Los agonistas de GnRH contribuyen a la pérdida ósea creando un hipogonadismo iatrogénico⁶². La pérdida ósea con la terapia a corto plazo de agonistas de GnRH es reversible. La pérdida ósea con el uso a largo plazo puede ser disminuida al “adicionar” una terapia de estrógenos (TE) en dosis bajas. El uso de AMP de depósito (150 mg/3 meses) es un anticon-

ceptivo que se ha asociado con pérdida de hueso^{63,64}. Esta pérdida ósea, que nunca se ha ligado con ocurrencia de fracturas osteoporóticas, en algunos estudios se ha demostrado que puede ser reversible; sin embargo, otros estudios indican que la BMD tiene tan sólo una recuperación parcial.

Los inhibidores de la aromatasa usados para el tratamiento del cáncer de mama también se han asociado con pérdida ósea⁶⁵. Pacientes con cáncer de mama tienen mayor riesgo de una fractura clínica comparadas con la población postmenopáusica en general y los inhibidores de la aromatasa tienen un pequeño efecto aditivo en el riesgo de fractura (por ejemplo, anastrozole [RR, 1.36]) sobre 5 años⁶⁶.

Condiciones médicas que también se han asociado con pérdida ósea incluyen excreción excesiva de calcio en la orina, que puede ser causada por una fuga renal de calcio o por hipertiroidismo. La deficiencia de vitamina D, una condición especialmente común en mujeres mayores, es una causa corregible de hiperparatiroidismo secundario y pérdida ósea acelerada. Otras condiciones que pueden tener un efecto deletéreo sobre el hueso incluyen el mieloma múltiple, trastornos endocrinos como el hiperparatiroidismo y el síndrome de Cushing y trastornos de las estructuras del colágeno. La falla renal puede ocasionar, bien sea incremento en la resorción ósea (hiperparatiroidismo secundario/terciario) o disminución en la formación ósea, llevando a osteodistrofia renal.

Otros factores de riesgo potencialmente importantes

Revisiones recientes sugieren que el uso de índices bioquímicos del remodelado óseo pueden servir como posibles predictores del riesgo de fractura en la osteoporosis postmenopáusica⁶⁷. Una revisión reciente de los estudios prospectivos y de corte transversal concluye que el aumento en los marcadores de resorción ósea se asoció a un incremento en el riesgo de fractura,⁶⁸ pero los datos globales no estuvieron disponibles para habilitar el uso de los marcadores óseos en FRAX. (Para más detalles sobre marcadores de recambio óseo, ver la sección sobre “Evaluación”).

De acuerdo al Estudio Canadiense Multi-céntrico sobre Osteoporosis, la pérdida ósea documentada por cambios en la BMD a lo largo del tiempo se asocia con aumento en el riesgo de fractura⁶⁹. Sin embargo, esto no se ha incluido en la calculadora de FRAX debido a la falta de datos globales.

FRAX usa la historia de una fractura clínica previa como un factor de riesgo clínico. Una fractura vertebral morfométrica previa, documentada en tres cohortes, se asocia con un riesgo incrementado de una fractura osteoporótica subsecuente (RR 2.27) y de fractura de cadera (RR 2.68)³³. Por esta razón, el término “fractura previa” no sólo debe tener en cuenta las fracturas vertebrales clínicas, sino también las morfométricas.

Limitaciones al uso de factores de riesgo para predecir fracturas

Es importante reconocer que el poder de un factor de riesgo varía de acuerdo al desenlace de fractura. En general, los factores de riesgo están más fuertemente asociados con fractura de cadera que con el riesgo de cualquier fractura osteoporótica. Por ende, los modelos permiten calcular el riesgo de fractura de cadera separado del riesgo de otras fracturas osteoporóticas.

Con frecuencia los estudios existentes no tienen en cuenta la dosis respuesta, sino que dan razones de riesgo promedio para una dosis o exposición promedio. Sin embargo, hay buena evidencia que el riesgo asociado con el exceso de alcohol o el sobreuso de glucocorticoides responde de acuerdo a la dosis.

Evaluación

Todas las mujeres postmenopáusicas deben ser evaluadas para factores de riesgo asociados con osteoporosis y fractura. Esta evaluación requiere historia clínica, examen físico y los exámenes diagnósticos necesarios. Las metas de esta aproximación son: evaluar el riesgo de fractura, descartar causas secundarias de osteoporosis, identificar riesgos modificables y determinar candidatas apropiadas para terapia farmacológica.

Historia clínica y examen físico

La historia médica y el examen físico deben buscar factores de riesgo clínicos para osteoporosis y fractura; también deben evaluar para causas secundarias de osteoporosis y fractura por fragilidad. Esto incluye los factores de riesgo de FRAX de la OMS (historia personal de fractura luego de los 40 años, historia de fractura de cadera en uno de los padres, consumo de cigarrillo, consumo excesivo de alcohol, uso de glucocorticoides, AR, otras causas secundarias de osteoporosis. Los factores de riesgo deben ser recolectados de manera acertada, con frecuencia con la ayuda de un cuestionario simple. Los factores de riesgo pueden ayudar a identificar causas que contribuyen a la osteoporosis y que son esenciales en la determinación de FRAX. Esta herramienta, usada en conjunto con guías de manejo para umbrales de tratamiento, es muy útil en identificar candidatas para terapia farmacológica. La osteoporosis puede ser diagnosticada por medición de la densidad mineral en mujeres postmenopáusicas por encima de 50 años. Una fractura por fragilidad también puede indicar un diagnóstico clínico de osteoporosis.

La pérdida de estatura y la cifosis pueden ser signos de fractura vertebral. Luego de alcanzar una estatura máxima, las mujeres pueden perder hasta 2.0 a 3.8 cm (1.0 a 1.5 pulgadas) de altura, como parte del proceso normal del envejecimiento; primariamente como resultado de artritis degenerativa y contracción de los discos intervertebrales. La pérdida de estatura mayor de 3.8 cm (1.5 pulgadas) aumenta la posibilidad de que una fractura vertebral esté presente⁷¹. La estatura debe medirse anualmente con un método acertado, tal como una regla montada en la pared o un estadiómetro. La pérdida de más de 3.8 cm (1.5 pulgadas) indica la evaluación con una radiografía lateral de columna toracolumbar o evaluación de fractura vertebral (VFA) por DXA para identificar fracturas vertebrales.

El peso también debe ser registrado para identificar aquellas mujeres con IMC bajo. Se debe prestar atención a cambios en el peso que pueden interferir con la interpretación de la BMD a lo largo del tiempo.

La evaluación debe incluir la aparición de dolor lumbar bajo agudo o crónico, lo cual

puede indicar la presencia de fracturas vertebrales. Signos de molestias a la percusión pueden indicar una fractura aguda o una enfermedad infiltrativa del hueso. Las vértebras de la parte media de la espalda, T11-T12 y L1 son los sitios más comunes de fractura vertebral, seguidos por T6 a T9⁷²⁻⁷⁴. Las fracturas vertebrales por compresión pueden producir cifosis, el signo más obvio de osteoporosis.

Dado que el dolor lumbar, la pérdida de estatura y la cifosis pueden aparecer sin osteoporosis y que las dos terceras partes de las fracturas vertebrales son asintomáticas,^{75,76} las fracturas vertebrales deben ser confirmadas por radiografías laterales de columna o la visualización de una fractura en VFA durante la medición de la BMD^{77,78}. La pérdida de la altura de la vértebra de más de 20% –más de 2 mm medidos o más de 4 mm histórico– en la dimensión anterior, media o posterior de una vértebra en las imágenes es indicativo de una fractura vertebral^{79,80}. La clasificación de las fracturas vertebrales y el porcentaje de la reducción de altura (grado 1, leve, 20%-25%; grado 2, moderada, 25%-40%; grado 3, severa, superior a 40%) por la metodología semicuantitativa de Genant o su equivalente es muy importante en la evaluación de la paciente con osteoporosis severa. Tanto el número como la severidad de las fracturas vertebrales existentes predicen el riesgo de una fractura futura.

Luego de la menopausia, el riesgo de una mujer para sufrir caídas debe ser evaluado. Los factores de riesgo para caídas incluyen los siguientes:

- Historia de caídas, desmayos o pérdida de conciencia
- Debilidad muscular
- Vértigo, problemas de coordinación o balance
- Dificultad para levantarse o caminar
- Artritis de las extremidades inferiores
- Neuropatía de las extremidades inferiores
- Visión alterada

El riesgo de caídas también se aumenta con el uso de medicamentos que afectan el balance

y la coordinación (p.ej. sedantes, analgésicos narcóticos, anticolinérgicos y antihipertensivos) o por el uso de múltiples medicamentos⁸¹.

A mayor número de factores de riesgo, mayor el riesgo de caídas. En un estudio, tener cuatro o más de estos factores de riesgo aumentó el riesgo de caídas en cerca de 80%⁸². Diversos estudios han indicado que el ejercicio y que el entrenamiento en pasos/balance pueden disminuir el riesgo de caídas^{83,84}.

Peligros de seguridad en el ambiente de la casa y el trabajo, tales como obstáculos y pobre iluminación, también contribuyen al riesgo de caídas. Estos peligros pueden ser evaluados interrogando a la mujer o a través de una visita a la casa o sitio de trabajo (o ambos) por una terapeuta ocupacional u otro profesional del área de la salud conocedor de la prevención de caídas.

Medición de la BMD

Para el diagnóstico densitométrico de osteoporosis se requiere medición de la BMD de la cadera (cuello femoral, cadera total), columna (por lo menos dos cuerpos vertebrales) o radio (un tercio del radio). Mediciones de la fortaleza ósea diferentes a la densidad ósea en estos sitios pueden predecir el riesgo de fracturas, pero no pueden usarse para diagnosticar osteoporosis. El diagnóstico clínico de osteoporosis puede realizarse si fracturas por fragilidad están presentes, independientemente de la BMD.

Indicaciones para medir la BMD

La decisión para medir la BMD en una mujer postmenopáusica debe basarse en su perfil de riesgo. La medición no está indicada a menos que sus resultados puedan influir en una decisión de manejo. Aunque mujeres perimenopáusicas pueden ser clasificadas por los criterios de la OMS y pueden ser candidatas a la evaluación del riesgo por FRAX, se debe tener cuidado en evaluar de manera apropiada los exámenes de DXA para hacer las recomendaciones correctas para reducir los factores de riesgo y en ocasiones terapia farmacológica. Otros factores, tales como la disponibilidad de equipos

para medición de BMD y reembolso por los seguros, pueden también afectar la decisión de medir la BMD.

La NAMS recomienda que la BMD sea medida en las siguientes poblaciones:

- Todas las mujeres mayores de 65 años, independientemente de sus factores de riesgo.
- Mujeres postmenopáusicas con causas médicas de pérdida ósea (p.ej. uso de esteroides, hiperparatiroidismo), independientemente de la edad.
- Mujeres postmenopáusicas de 50 años de edad o más con factores de riesgo adicionales (ver abajo).
- Mujeres postmenopáusicas con una fractura por fragilidad (p.ej. fractura de una caída desde la propia altura).

La medición debe considerarse en mujeres postmenopáusicas de 50 o más años cuando uno o más de los siguientes factores de riesgo para fractura se han identificado:

- Fractura (diferente a del esqueleto, hueso facial, tobillo, dedos y artejos) luego de la menopausia.
- Bajo peso (peso corporal < 57.7 kg [127 lb] o IMC < 21 kg/m²).
- Historia de fractura de cadera en uno de los padres.
- Fumadora actual.
- Artritis Reumatoidea.
- Consumo de alcohol de más de dos unidades diarias (una unidad es 12 oz de cerveza, 4 oz de vino o 1 oz de licor).

Opciones para medición del hueso

El riesgo de fracturas puede ser estimado por una variedad de tecnologías en numerosos sitios del esqueleto. La BMD medida por DXA es la única tecnología diagnóstica en la cual las mediciones se realizan en la cadera, la columna y el radio. Éstos son sitios importantes de fractura osteoporótica⁸⁵.

Cuando al examinar la BMD está indicada, la NAMS recomienda medir la cadera total, el

cuello femoral y la columna lumbar posteroanterior, utilizando el puntaje más bajo de las tres mediciones de BMD para el diagnóstico. En algunas pacientes, cambios degenerativos u otros artefactos en la columna hacen las mediciones en este sitio poco confiables. En dichos casos, se debe medir el tercio distal del radio y usarlo como sitio válido para el diagnóstico. La columna puede ser un sitio útil para medir la BMD en mujeres recientemente menopáusicas, dado que la disminución en la BMD es más acelerada en la columna que en la cadera.

Aunque las mediciones en sitios periféricos (p.ej. tibia, dedos, calcáneo) pueden identificar mujeres en riesgo de fractura, no son útiles para el diagnóstico de osteoporosis y tienen limitado o ningún valor en el seguimiento de las pacientes⁸⁶. La medición en sitios periféricos puede ser útil para elevar la conciencia sobre la salud ósea y se ha usado como un pretamizaje para pruebas con DXA donde la disponibilidad de ésta última es limitada⁸⁷.

Seguimiento de las pruebas de BMD

En la mayoría de los casos, los exámenes de DXA repetidos en mujeres postmenopáusicas no tratadas no es útil hasta que hayan pasado de 2 a 5 años, dada la tasa de pérdida ósea de 1% a 1.5% por año. Las mujeres postmenopáusicas, luego de pérdidas sustanciales de la BMD en la postmenopausia temprana, generalmente pierden cerca de 0.5 unidades de score-T cada 5 años^{51,88}.

Para mujeres que reciben terapia para osteoporosis, la monitorización de la BMD puede no aportar información clínica de utilidad hasta luego de 1 o 2 años de tratamiento. La BMD estable (dentro del error de precisión del instrumento) indica una terapia exitosa; las reducciones en el riesgo de fractura en pacientes con terapia antirresortiva son similares con densidad mineral estable o con aumento en la BMD. Descensos marcados en la BMD predicen un mayor riesgo de fractura y deben disparar una reevaluación para causas secundarias de osteoporosis o inadecuada adherencia al tratamiento.

Cada centro de DXA debe realizar pruebas de precisión para determinar el cambio mínimo

significativo que pueda ser detectado en su población de pacientes. Descensos estadísticamente *insignificantes* en la BMD deben ser reportados como densidad ósea estable dentro del error de precisión del instrumento. Cambios *significativos* en la BMD (iguales o mayores al mínimo cambio significativo) deben ser reportados como tal.

Marcadores de recambio óseo

Marcadores bioquímicos del recambio óseo pueden ser medidos en el suero o la orina. Pueden indicar bien sea resorción ósea osteoclástica (productos de la ruptura del colágeno tipo I en el hueso: N-telopéptidos, C-telopéptidos, deoxipiridinolina) o funcionamiento osteoblástico (síntesis de la matriz de colágeno: fosfatasa alcalina específica del hueso, procolágeno tipo I propéptido N-terminal, osteocalcina). Los marcadores de recambio óseo no pueden diagnosticar osteoporosis y tienen habilidad variable para predecir el riesgo de fractura cuando se han estudiado en grupos de pacientes en ensayos clínicos^{89,90}. También tienen valor variable para predecir la respuesta individual del paciente a la terapia. Sin embargo, estos exámenes pueden mostrar una respuesta individual de la paciente a la terapia de una manera más temprana que cambios en la BMD; a veces en el rango de 2 a 3 meses, en contraposición a 1 a 3 años que se requieren con la BMD^{91,92}. La mayoría de marcadores de recambio varían de manera importante de un día a otro, son afectados por el consumo de comida y el momento del día y carecen de estandarización de la prueba, lo cual limita su utilidad clínica. En algunos casos, marcadores de recambio óseo persistentemente elevados en presencia de una terapia antirresortiva pueden alertar al clínico sobre la no adherencia al tratamiento, pobre absorción de la medicación u otras causas secundarias de osteoporosis.

El valor de los marcadores de recambio óseo en animar la adherencia al tratamiento ha sido motivo de debate. Diversos estudios no han encontrado diferencia en la adherencia cuando los valores de los marcadores son comunicados a las mujeres^{93,94}.

Exámenes para causas secundarias

La baja masa ósea en mujeres postmenopáusicas es con mayor frecuencia el resultado de un bajo pico de masa ósea, descensos postmenopáusicos en la densidad ósea (relacionados con deficiencia de estrógenos) o ambos. Hay, sin embargo, causas secundarias importantes de pérdida ósea que deben ser identificadas clínicamente y a través de pruebas de laboratorio apropiadas. Los exámenes de rutina para pacientes con baja masa ósea incluyen un recuento completo de células sanguíneas, calcio sérico, fósforo, creatinina, hormona estimulante del tiroides, fosfatasa alcalina y albúmina. Pruebas para 25-hidroxivitamina D en suero [25(OH)D] y excreción de calcio en orina de 24 horas pueden ser útiles para detectar pacientes con pobre nutrición de calcio y vitamina D, así como aquellas con hipercalciuria. Pruebas especiales que pueden ser apropiadas en algunas circunstancias clínicas incluyen cortisol libre en orina de 24 horas, electroforesis de proteínas séricas, anticuerpos contra transglutaminasa tisular y hormona paratiroidea (PTH) intacta.

Bibliografía I

1. The North American Menopause Society. The management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2006;13:340-367.
2. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, et al. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1995;274:1800-1805.
3. Jackson R, Feder G. Guidelines for clinical guidelines [editorial]. *BMJ* 1998;317:427-428.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN guidelines: an introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines. Available at: <http://www.sign.ac.uk>. Accessed August 22, 2009.
5. Boggs P, Utian W. The North American Menopause Society develops consensus opinions [editorial]. *Menopause* 1998;5:67-68.
6. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001;85:785-795.
7. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994;4:368-381.
8. Bonjour JP, Theintz G, Law F, Slosman D, Rizzoli R. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 1994;4(suppl 1):S7-S13.
9. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 1998;8:468-489.
10. Eastell R. Forearm fracture. *Bone* 1996;18(suppl 3):S203-S207.
11. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12:1761-1768.
12. Melton LJ III, Thamer M, Ray NF, et al. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997;12:16-23.
13. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004;164:1108-1112.
14. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, et al, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 2003;18:1947-1954.
15. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, et al, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2787-2793.
16. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005;16(suppl 2):S3-S7.
17. Melton LJ III, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992;7:1005-1010.
18. Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES, et al. Osteoporosis and fracture risk in women of different ethnic groups. *J Bone Miner Res* 2005;20:185-194.
19. Cauley JA, Lui LY, Ensrud KE, et al. Bone mineral density and the risk of incident

- nonspinal fractures in black and white women. *JAMA* 2005;293:2102-2108.
20. Leslie WD, O'Donnell S, Jean S, et al., for the Osteoporosis Surveillance Expert Working Group. Trends in hip fracture rates in Canada. *JAMA* 2009;26;302:883-889.
 21. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285:320-323.
 22. Klotzbuecher CM, Ros PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000;15:721-739.
 23. Silverman SL, Minshall ME, Shen W, Harper KD, Xie S, for the Health-Related Quality of Life Subgroup of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study. The relationship of health-related quality of life to prevalent and incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2611-2619.
 24. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000;11:556-561.
 25. Gold DT. The nonskeletal consequences of osteoporotic fractures: physiologic and social outcomes. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:255-262.
 26. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998;13:763-773.
 27. Silverman SL. Selecting patients for osteoporosis therapy. *Curr Osteoporos Rep* 2006;4:91-95.
 28. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK FRAX: WHO Fracture Risk Assessment Tool. Available at: <http://www.shef.ac.uk/FRAX>. Accessed August 19, 2009.
 29. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. Mediterranean Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1995;10:1802-1815.
 30. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures: the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993; 341:72-75.
 31. Kanis JA, Gluer CC, for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation: an update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000;11:192-202.
 32. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-1259.
 33. Kanis JA, for the World Health Organization Scientific Group. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. Sheffield, UK: University of Sheffield, 2008;100-131.
 34. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten-year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12:989-995.
 35. Delmas PD, Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with antiresorptive therapy. *Bone* 2004;34:599-604.
 36. Hochberg MC, Ross PD, Black D, et al. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: Fracture Intervention Trial Research Group. *Arthritis Rheum* 1999;42:1246-1254.
 37. Watts NB, Cooper C, Lindsay R, et al. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. *J Clin Densitom* 2004;7:255-261.
 38. Roux C, Seeman E, Eastell R, et al. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Curr Med Res Opin* 2004;20:433-439.

39. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-1352.
40. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 2004;35:1029-1037.
41. Black DM, Cummings SR, Karpt DB, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-1541.
42. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077-2082.
43. Burger H, de Laet CE, van Daele, et al. Risk factors for increased bone loss in an elderly population: the Rotterdam study. *Am J Epidemiol* 1998;147:871-879.
44. Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ, et al. Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res* 1991;6:561-567.
45. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, et al. Genetic determinants of bone mass in adults: a twin study. *J Clin Invest* 1987;80:706-710.
46. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, et al. Factors associated with appendicular bone mass in older women: the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1993;118:657-665.
47. Seeman E, Hopper JL, Bach LA, et al. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1989;320:554-558.
48. Evans RA, Marel GM, Lancaster EK, et al. Bone mass is low in relatives of osteoporotic patients. *Ann Intern Med* 1988;109:870-873.
49. Kanis JA, De Laet C, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and fracture risk. *Bone* 2004;35:375-382.
50. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women: Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332:767-773.
51. van der Voort DJ, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures. *Osteoporos Int* 2001;12:630-638.
52. Recker RR, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1965-1973.
53. Pouilles JM, Tremollieres F, Ribot C. Vertebral bone loss in perimenopause: results of a 7-year longitudinal study. *Presse Med* 1996;25:277-280.
54. Devine A, Dick IM, Dhaliwal SS, Naheed R, Beilby J, Prince RL. Prediction of incident osteoporotic fractures in elderly women using the free estradiol index. *Osteoporos Int* 2005;16:216-221.
55. Pouilles JM, Tremollieres F, Bonneau M, Ribot C. Influence of early age at menopause on vertebral bone mass. *J Bone Miner Res* 1994;9:311-315.
56. Ohta H, Sugimoto I, Masuda A, et al. Decreased bone mineral density associated with early menopause progresses for at least ten years: cross-sectional comparisons between early and normal menopausal women. *Bone* 1996;18:227-231.
57. Gerdhem P, Obrant KJ. Bone mineral density in old age: the influence of age at menarche and menopause. *J Bone Miner Metab* 2004;22:372-375.
58. Orstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, et al. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Arch Intern Med* 2004;164:420-425.
59. Fujita K, Kasayama S, Hashimoto J, et al. Inhaled corticosteroids reduce bone mineral density in early postmenopausal but not premenopausal asthmatic women. *J Bone Miner Res* 2001;16:782-787.
60. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2001;16:581-588.
61. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 2000;39:1383-1389.
62. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophinreleasing hormone analogues

- for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4: CD001297.
63. Clark MK, Sowers MR, Nichols S, Levy B. Bone mineral density changes over two years in first-time users of depot medroxy-progesterone acetate. *Fertil Steril* 2004;82: 1580-1586.
 64. Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Injectable hormone contraception and bone density: results from a prospective study. *Epidemiology* 2002;13:581-587.
 65. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Dowsett M, Clack G, Adams JE, for the ATAC Trialists_group. Effect of an aromatase inhibitor on BMD and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial. *J Bone Miner Res* 2006;21:1215-1223.
 66. Bell R, Lewis J. Assessing the risk of fracture in postmenopausal women who are receiving adjuvant hormonal therapy for breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1045-1051.
 67. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J, for the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000;11(suppl 6):S2-S17.
 68. Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. *Osteoporosis Int* 2000;11(Suppl 16):S55-S65.
 69. Berger C, Langsetmo L, Joseph L, et al., for the CaMOS Research Group. Association between change in bone mineral density (BMD) and fragility fracture in women and men. *J Bone Miner Res* 2009;24:361-370.
 70. van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3224-3229.
 71. Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, et al. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2005;16:403-410.
 72. Wasnich RD. Vertebral fracture epidemiology. *Bone* 1996;18(suppl): 179S-183S.
 73. Wu CY, Li J, Jergas M, Genant HK. Comparison of semiquantitative and quantitative techniques for the assessment of prevalent and incident vertebral fractures. *Osteoporos Int* 1995;5:354-370.
 74. Hedlund LR, Gallagher JC, Meeger C, Stoner S. Change in vertebral shape in spinal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1989;44:168-172.
 75. Majumdar SR, Kim N, Colman I, et al. Incidental vertebral fractures discovered with chest radiography in the emergency department: prevalence, recognition, and osteoporosis management in a cohort of elderly patients. *Arch Intern Med* 2005;165:905-909.
 76. Schneider DL, von Muhlen D, Barrett-Connor E, Sartoris DJ. Kyphosis does not equal vertebral fractures: the Rancho Bernardo study. *J Rheumatol* 2004;31:747-752.
 77. Greenspan SL, von Stetten E, Emond SK, Jones L, Parker RA. Instant vertebral assessment: a noninvasive dual x-ray absorptiometry technique to avoid misclassification and clinical mismanagement of osteoporosis. *J Clin Densitom* 2001;4:373-380.
 78. Ferrar L, Jiang G, Barrington NA, Eastell R. Identification of vertebral deformities in women: comparison of radiological assessment and quantitative morphometry using morphometric radiography and morphometric x-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 2000;15:575-585.
 79. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-1148.
 80. Genant HK, Jergas M, Palermo L, et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis: the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1996;11:984-996.
 81. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 1999;47: 30-50.
 82. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988;319: 1701-1707.

83. Iwamoto J, Suzuki H, Tanaka K, et al. Preventative effect of exercise against falls in the elderly: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2009;20:1233-1240.
84. Fortinsky RH, Baker D, Gottschalk M, King M, Trella P, Tinetti ME. Extent of implementation of evidence-based fall prevention practices for older patients in home health care. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:737-743.
85. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005;16:581-589.
86. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001;286:2815-2822.
87. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, et al., for the American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists 2001 medical guidelines for clinical practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 2001;7:293-312.
88. Knoke JD, Barrett-Connor E. Weight loss: a determinant of hip bone loss in older men and women. The Rancho Bernardo Study. *Am J Epidemiol* 2003;158:1132-1138.
89. Schousboe JT, Bauer DC, Nyman JA, Kane RL, Melton LJ, Ensrud KE. Potential for bone turnover markers to cost-effectively identify and select post-menopausal osteopenic women at high risk of fracture for bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int* 2007;18:201-210.
90. Delmas P, Munoz F, Black D, et al., for the HORIZON-PFT Research Group. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009; 25:1544-1551.
91. Marcus R, Holloway L, Wells B, et al. The relationship of biochemical markers of bone turnover to bone density changes in postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *J Bone Miner Res* 1999;14:1583-1595.
92. Miller PD, Baran DT, Bilezikian JT, et al. Practical clinical applications of biochemical markers of bone turnover: consensus of an expert panel. *J Clin Densitom* 1999;2:323-342.
93. Miller PD, Hochberg MC, Wehren LE, Ross PD, Wasnich RD. How useful are measures of BMD and bone turnover? *Curr Med Res Opin* 2005;21:545-554.
94. Bell KJ, Hayen A, Macaskill P, et al. Value of routine monitoring of bone mineral density after starting bisphosphonate treatment: secondary analysis of trial data. *BMJ* 2009;338:b2266.
95. Ensrud KE, Ewing SK, Stone KL, Cauley JA, Bowman PJ, Cummings SR, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Intentional and unintentional weight loss increase bone loss and hip fracture risk in older women. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1740-1747.

- Nivel I: Ensayo propiamente randomizado y controlado.
- 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-contróles, 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.

Las mamografías de control no se afectan por la suspensión de TH

Short-term hormone therapy suspension and mammography recall: a randomized trial. Ann Intern Med 2009;150:752-765.

BUIST DS, ANDERSON ML, REED SD, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Debido a que la terapia hormonal (TH) aumenta la densidad mamaria y puede resultar en una mamografía anormal, algunos clínicos recomiendan una suspensión por corto tiempo antes de la mamografía. Este estudio randomizado, controlado (RCT) por Buist y col. estudia si uno o dos meses de suspensión disminuyen las tasas de repetición de imágenes posteriores en mujeres de 45 a 80 años. La población se compuso de un total de 1.704 mujeres del oeste de Washington entre 2004 y 2007, quienes estaban usando TH antes de la mamografía. Mamografía (índice) y espera para su próximo examen (estudio) fueron randomizadas en tres grupos (por densidad mamaria y tipo de TH). Los grupos fueron: no suspensión de TH (n 567), 1 mes de suspensión (n 570) o 2 meses de suspensión (n 567) antes del estudio mamográfico. Un radiólogo experto que no conocía las pacientes (ciego) interpretó todas las mamografías. El objetivo primario fue la tasa de repetición y el objetivo secundario fue el cambio en la densidad mamográfica (porcentaje y área densa) entre las mamografías índice y estudio.

La repetición fue de 11.3% en el grupo de no suspensión, (61 de 542 mujeres); 12.3% en el de 1 mes de suspensión (50 de 478 mujeres) y 9.8% en el de 2 meses de suspensión (44 de 451 mujeres). Ninguno de los grupos mostró una disminución en la repetición de los mamogramas. La disminución en el porcentaje de la densidad mamaria fue metódico y estadísticamente significativa: 0.1% para el grupo de no suspensión; -0.9% para el de 1 mes de suspensión y -1.5% para el grupo de 2 meses de suspensión. Una disminución ordenada similar se observó para el área densa. Otro resultado fue que las mujeres en los grupos de suspensión experimentaron un aumento de los síntomas menopáusicos. Los autores establecen que las limitaciones del estudio fueron: resultados que sólo se pueden generalizar a mujeres de 45 a 80 años de edad quienes habían usado TH por al menos un año e iban a considerar una corta suspensión (61% de las mujeres elegibles declinaron la participación); y que sólo un experto radiólogo determinó las repeticiones. Las conclusiones del estudio fueron: la suspensión de la TH se asoció con pequeños cambios en la densidad mamaria y no

afectó las tasas de repetición; no hubo evidencia que apoye la suspensión por corto plazo de la TH.

Comentario. Múltiples estudios han mostrado que el uso corriente de TH se puede asociar con aumento de la densidad mamaria y mayores tasas de repetición de mamografía. Después de la suspensión de la TH, la densidad mamaria y las repeticiones de mamografías retornan a la línea basal^{1,2}. Buist y col. intentaron contestar la importante pregunta clínica de si una suspensión a “corto plazo” de TH podría afectar las tasas de repetición mamográfica y mejorar el resultado de las mamografías. Como los autores reconocen, el estudio ideal tendría como su objetivo primario la sensibilidad y la especificidad de la mamografía, pero tal estudio necesitaría enrolar cientos de miles de mujeres. En lugar de eso, los autores escogen objetivos subrogados, incluyendo tasas de repeticiones de mamografías y densidad mamográfica, para evaluar los efectos de la suspensión de TH en los resultados de las mamografías.

Las tasas de repetición se basaron en el estudio de las recomendaciones del radiólogo e incluyeron repeticiones debido a problemas técnicos. Debe anotarse que hubo diferentes tasa de suspensión de los grupos de intervención asignadas, con más retiros en los grupos de suspensión: 4.2% en el grupo de no suspensión, 15.8% en el de 1 mes de suspensión y 20.1% en el grupo de 2 meses de suspensión (no se dio el valor de P para la comparación). Además, la adherencia también difiere en los tres grupos, con menor adherencia entre los grupos de suspensión: 99.0% en el de no suspensión, 92.7% en el de 1 mes de suspensión y 87.3% en el grupo de 2 meses de suspensión ($p < 0.006$ comparando los grupos de 1 y 2 meses de suspensión). Solamente 1.471 mujeres completaron las mediciones y fueron evaluables para el primer análisis. En el análisis modificado de intención de no tratar en el cual solamente las mujeres que no se retiraron del estudio antes de la mamografía fueron incluidas, no hubo diferencia en las tasas de repetición. Se vieron cambios modestos con la suspensión de TH, dados principalmente por cambios entre muje-

res quienes suspendieron el uso de estrógenos más progesterona. Como se esperaba, las mujeres dentro de los grupos de suspensión reportaron más síntomas menopáusicos.

El uso de tasas de repetición como un objetivo subrogado fue razonable, puesto que la mayoría de las repeticiones son debido a los tamizajes falso-positivos, un tema de importancia clínica que lleva al incremento de los costos y ansiedad en la paciente. Sin embargo, hay limitaciones importantes en el estudio. Aunque el poder estadístico fue estimado por los autores de 85% para detectar un cambio en las tasas de repetición del 13% al 8%, esta podría ser una impresionante disminución y algo que a uno no le gustaría observar en un intervención tan corta, lo cual significa que realísticamente, el estudio fue un poco desempoderado. Además, no es claro qué tan generalizables pueden ser los hallazgos en la rutina clínica, porque las tasas de repetición fueron basadas en el estudio de un solo radiólogo que revisó todas las placas e incluyó las repeticiones debidas a razones técnicas (por ej, tejido insuficiente en una, o más vistas en razón de comparar vistas previas). Los datos no fueron dados en las tasas de concordancia entre las recomendaciones, en el radiólogo del estudio y los radiólogos incluidos como parte del cuidado clínico rutinario. Finalmente, como se dijo con anterioridad, las tasas de abandono y adherencia fueron un punto y fueron fuertemente relacionadas con la asignación de tratamiento. Esto, junto con el uso de análisis modificado de intención de tratar (en lugar de un verdadero análisis de intento de tratar), interfiere con los inicios de randomización y pueden introducir sesgos.

En conclusión, este estudio randomizado no observó diferencia en las tasas de mamografía de repetición (y, por implicación, de los resultados de las mamografías) con la suspensión breve del uso de TH. Además, este estudio tiene varias debilidades incluyendo el limitado poder estadístico y puntos relacionados con la completa randomización. Sin embargo, todas las mujeres y proveedores recuerdan que el uso por largo tiempo de estrógenos progestágenos no son recomendados para las mujeres, después de

los hallazgos de Women's Health Initiative, en los cuales los riesgos de salud en general excedieron los beneficios³.

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

Referencias

1. Boudreau DM, Buist DS, Rutter CM, Fishman PA, Beverly KR, Taplin S. Impact of hormone therapy on false-positive recall and costs among women undergoing screening mammography. *Med Care* 2006;44:62-69.
2. Rutter CM, Mandelson MT, Laya MB, Seger DJ, Taplin S. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation, and continuing use of hormone replacement therapy. *JAMA* 2001;285:171-176.
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post-menopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.

Denosumab para osteoporosis postmenopáusicas

Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009;361:756-765. Level of evidence: I.

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

CUMMINGS SR, SAN MARTIN J, MCCLUNG MR, ET AL, FOR THE FREEDOM TRIAL.

Antecedentes. El denosumab es un anticuerpo monoclonal completo del receptor activador ligado al factor nuclear κ B (RANKL) que bloquea su unión al RANK inhibiendo el desarrollo y actividad del osteoclasto, disminuyendo la resorción ósea y aumentando la densidad ósea. Dada su acción única, el denosumab puede ser útil en el tratamiento de osteoporosis.

Métodos. Se reclutaron 7.868 mujeres entre 60 y 90 años de edad quienes tenían un T-score de densidad ósea de menos de -2.5 pero no menos de -4.0 en la columna lumbar y en la cadera total. Los sujetos se randomizaron a recibir 60 mg de denosumab o placebo subcutáneamente cada mes por 36 meses. El objetivo primario fue nuevas fracturas vertebrales. Los secundarios fueron fracturas no vertebrales y de cadera.

Resultados. Comparados con placebo, el denosumab redujo el riesgo de nuevas fracturas radiográficas vertebrales, con una incidencia acumulativa de 2.3% en el grupo de denosumab, versus 7.2% en el grupo placebo (RR, 0.32; IC 95%, 0.26-0.41; $p < 0.001$)- una disminución relativa del 68%. El denosumab redujo el riesgo de fractura de cadera, con una incidencia acumulativa del 0.7% en el grupo denosumab, versus 1.25 en el grupo placebo (RR, 0.60; IC 95%, 0.37-0.97; $p = 0.04$)- una disminución relativa del 40%. Denosumab también reduce el riesgo de fracturas no vertebrales, con una incidencia acumulativa del 6.5% en el grupo denosumab, versus 8.0% en el grupo placebo (RR, 0.80; IC 95%, 0.67-0.95; $p = 0.01$)- una disminución relativa del 20%. No hubo aumento en el riesgo de cáncer, infección, enfermedad

cardiovascular, demora en la reparación de fractura o hipocalcemia y no hubo casos de osteonecrosis de mandíbula ni reacciones adversas a la inyección de denosumab.

Conclusiones. El denosumab dado subcutáneamente dos veces al año por 36 meses se asoció con reducción en el riesgo de fracturas vertebral, no vertebral y de cadera en mujeres con osteoporosis.

Comentario. Nuestro armamentario para prevenir fracturas en mujeres postmenopáusicas incluye agentes antirresortivos (bisfosfonatos, raloxifeno y estrógenos) también como el agente anabólico teriparatide. El bisfosfonato intravenoso ácido zoledrónico y el teriparatide parecen representar los agentes más efectivos en estos grupos. Si el denosumab recibe la aprobación de la Food and Drugs Administration, ¿qué papel irá a jugar en el manejo de la osteoporosis postmenopáusica?

Como un editorial lo puntualiza,¹ el denosumab parece tan efectivo como el ácido zoledrónico y el teriparatide y tal vez más efectivo que los bisfosfonatos orales. Desde una perspectiva de seguridad, el efecto secundario raro pero serio asociado con el uso a largo plazo de los bisfosfonatos, incluyendo la osteonecrosis de mandíbula y fracturas atípicas de los huesos largos, están generando cada vez más atención. Agentes de corta acción incluyendo el denosumab no parece que estén asociados con este tipo de morbilidad. Debido a que el denosumab es un anticuerpo, su impacto potencial en el sistema inmune merece escrutinio. Aunque el actual gran estudio no encuentra una tasa significativa de infecciones oportunistas o cáncer en el grupo de denosumab, la alta inci-

dencia de celulitis requiriendo hospitalización remarca la importancia de vigilancia de este innovativo agente para la prevención de fracturas, si es aprobado.

Dado que la adherencia a largo plazo de la terapia con bisfosfonatos orales es a menudo pobre, una estrategia efectiva para prevenir fracturas es aquella de aplicar una inyección subcutánea en el consultorio o en la casa cada 6 meses, lo cual facilitaría la adherencia en algunas pacientes. Finalmente, aunque los bisfosfonatos endovenosos como el tereparatide son drogas costosas, los alendronatos orales semanales están disponibles como genéricos poco costosos. Por lo tanto, el costo del denosumab

seguro va a jugar un papel clave en cómo se va a usar clínicamente.

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

Referencia

1. Khosla S. Increasing options for the treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:818-820.

Bazedoxifene/ estrógenos conjugados para la prevención de la osteoporosis

Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. Fertil Steril 2009;92:1045-1052.

LINDSAY R, GALLAGHER JC, KAGAN R, PICKAR JH, CONSTANTINE G.

Nivel de Evidencia: I

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

Objetivo. Evaluar la eficacia del complejo estrogénico selectivo de tejido, bazedoxifeno-estrógenos conjugados (BZA/CE), para prevención de osteoporosis postmenopáusicas.

Diseño. Un estudio fase 3 multicéntrico randomizado, doble ciego con placebo y activo controlado (Selective estrogen Menopause And Response to Therapy [SMART]-1).

Lugar. Un estudio clínico en consulta externa.

Pacientes. Mujeres (3.397 pacientes) más de 5 años y 1.5 años de menopausia que fueron incluidas en los subestudios de Prevención I y II, respectivamente.

Intervenciones. Tableta única de BZA (10, 20, 0 40 mg) cada una con EC (0.625 0,45 mg), raloxifeno 60 mg o un placebo tomado diariamente por 2 años.

Principales objetivos medidos. El objetivo primario medido en ambos subestudios fue el cambio en densidad mineral ósea de la columna lumbar; la densidad mineral también fue medida en la cadera.

Resultados. En ambos subestudios, la densidad mineral ósea se incrementó significativamente más con todas las dosis de BZA/EC comparados con el placebo en la columna lumbar y la cadera total y 7 para la mayoría de las dosis de BZA-EC comparadas con raloxifeno en la columna lumbar. La osteocalcina y N telopéptido disminuye significativamente con todas las combinaciones de BZA-EC vs, placebo y la mayoría de la dosis de BZA-EC vs. raloxifeno.

Conclusiones. La combinación BZA-EC disminuye el recambio óseo y la pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas a un riesgo aumentado para osteoporosis.

Comentario. Opciones actuales para la prevención y tratamiento de la osteoporosis, aunque eficaz, tiene efectos secundarios que preocupan. En un proceso de enfermedad donde las tasas de adherencia son muy bajas, una opción que ofrece no sólo mejoría de la salud ósea sino que agrega beneficios sobre los síntomas menopáusicos puede ser muy atractiva si se aplica en una población menopáusicas.

Este estudio es uno que sigue a una serie de publicaciones acerca de bazedoxifeno (BZA): un modulador selectivo de receptor de estrógenos SERM). Ya sea solo o combinado con estrógenos conjugados *EC) para formar un complejo estrogénico de tejido específico (TSEC). Estudios relacionados con los efectos de BZA/EC en calidad de vida, síntomas vasomotores, tejido mamario fibroquístico, e hiperplasia endometrial reportaron resultados favorables cuando el BZA/EC se compararon con raloxifeno, placebo o ambos.^{2,5}

Una terapia médica comprensiva para mujeres postmenopáusicas sería aliviar los síntomas y mejorar la densidad mineral ósea (DMO); con reducción concomitante de fracturas sin efectos negativos sobre la mama, genitourinario, nerviosos central y sistema cardiovascular. Los TSECs han sido anunciados como una nueva alternativa para la terapia postmenopáusicas comprensiva.

Este estudio evaluó un amplio rango de dosis de un TSEC, BZA (10 mg-40 mg) combi-

nado con una de dos dosis de EC (0.45 mg-0.625 mg) y su efecto sobre la DMO y marcadores de recambio óseo. Los resultados revelaron una mejoría estadísticamente significativa en la mayoría de las áreas cuando se comparó con raloxifeno y placebo.

Esta población de estudio estaba relativamente a un alto riesgo para osteoporosis por la selección. Este no fue un estudio de prevención de fracturas y no podría exonerarse una diferencia significativa de número de fracturas en esta población en 2 años. Como un tratamiento de preservación de DMO el BZA/EC parece ser efectivo en mantener o aumentar la DMO y disminuir los marcadores de recambio óseo.

Hay un trueque en esta combinación de SERM y EC. A más altas dosis de BZA (40 mg), la preservación de DMO y la reducción de los marcadores de recambio óseo están disminuidos. Aún publicaciones indican que al menos 20 mg de BZA combinados con EC son necesarios para prevenir hiperplasia uterina. Una dosis óptima para balancear estos efectos parece ser 20 mg de BZA y 0.45 mg o 0.625 mg de EC.

Como clínicos esperaríamos futuros hallazgos de reducción de riesgo de fracturas y no sólo mantener o mejorar la DMO. Tales hallazgos llevarían al BZA como una medicación antiosteoporótica efectiva y ampliaría la potencial aplicabilidad de su uso.

Sin embargo, este TSEC ya parece estar haciendo lugar en el armamentario de las terapias postmenopáusicas. Si el BZA/EC continúa mostrando tales resultados positivos en relación a prevenir la multitud de dolencias postmenopáusicas, los clínicos pueden mirar en el futuro una terapia prometedora.

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

Referencias

1. Rabenda V, Hilgsmann M, Reginster JY. Poor adherence to oral bisphosphonate treatment and its consequences: a review of the evidence. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10:2303-2315.
2. Utian W, Yu H, Bobula J, Mirkin S, Olivier S, Pickar J. Bazedoxifene/conjugated estrogens and quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 2009;63:329-335.
3. Archer D, Lewis V, Carr B, Olivier S, Pickar JH. Bazedoxifene/conjugated estrogens (BZA/CE): incidence of uterine bleeding in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009; 92:1039-1044.
4. Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, Olivier S, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause* 2009 June 10 [Epub ahead of print].
5. Archer DF, Pinkerton JV, Utian WH, et al. Bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator: effects on the endometrium, ovaries, and breast from a randomized controlled trial in osteoporotic postmenopausal women. *Menopause* 2009 June 10 [Epub ahead of print].

Revisión de los riesgos y beneficios de la TH usada poco después de la menopausia

Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. Am J Epidemiol 2009; 170:12-23. Level of evidence: I.

Abstract copyright © Oxford University Press. All rights reserved. Used with permission.

PRENTICE RL, MANSON JE, LANGER RD, ET AL.

El análisis posterior de los resultados de los estudios randomizados del (1993-2004) Women's Health Initiative de estrógenos equinos conjugados, con o sin medroxiprogesterona acetato, enfocándose en beneficios vs. riesgos en salud entre mujeres quienes iniciaron terapia hormonal pronto, después de la menopausia. Los datos del estudio observacional del Women's Health Initiative (1993-2004) fueron incluidos en algunos análisis para una precisión adicional. Los resultados se presentan aquí para enfermedad cardíaca coronaria, ECC, incidente, ACV, tromboembolismo venoso, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer endometrial o fractura de cadera; muerte por otras causas; una suma de índice global; cáncer total; y otras mortalidades. Los riesgos de peligro para cáncer de mama y cáncer total fueron comparativamente más altos ($p < 0.05$ entre mujeres que iniciaban terapia hormonal más cerca de la menopausia, para ambos regímenes. Entre estas mujeres, el uso de estrógenos equinos conjugados parece producir elevación de tromboembolismo venoso y ACV y reducción de fracturas de cadera. Los resultados de estrógenos más progestinas entre mujeres que iniciaron el uso poco después de la menopausia fueron similares para tromboembolismo venoso, ACV y fracturas de cadera pero también incluyeron evidencia de elevaciones mayores en cáncer de mama, cáncer total, e índice global. Estos análisis proveen poco soporte a la hipótesis de efectos favorables entre mujeres quienes iniciaron uso de estrógenos cerca de la menopausia, para enfermedad cardíaca coronaria o beneficios de salud vs. los índices de riesgo considerados.

Comentario 1. Aquí tenemos otra publicación de los investigadores del Women's Health

Initiative (WHI) tratando de responder la pregunta de si el uso de terapia hormonal (TH) con un simple sí o no. Ellos usan datos combinados de los estudios randomizados (que fueron preventivos y no terapéuticos) con datos selectos del estudio observacional para decir que hay poco soporte para iniciación temprana de TH para funciones de protección cardiovascular u otros beneficios de salud vs. riesgos. Ello también usa el infame no validado "índice global". Los investigadores de nuevo concluyen no, como inicialmente lo hicieron en la publicación del WHI en el 2002. Esto es después de la muy demorada y muy publicitada publicación por los mismos investigadores, que combinando el estudio de estrógenos solos (TE) y el estudio estrógenos más progestina (TEP), estratificando las mujeres por edad desde la menopausia. Este informe mostró RR para enfermedad cardiovascular (ECV) de 0.76 en mujeres de menos de 10 años de menopausia, también como una tendencia por los efectos de TH de una mortalidad total muy favorable en mujeres más jóvenes con RR de 0.70 (edades entre 50-59 años)¹.

Esta publicación de Prentice y col. no cambia las implicaciones para la práctica clínica. Primero y más que todo, creo que las mujeres no vienen a un consultorio sin cálculo matemático de qué tanto podrían sufrir con sus síntomas menopáusicos o no- ellas quieren evaluación, tratamiento seguro y un enfoque en su propia calidad de vida personal. Después ellas pueden estar interesadas en un tratamiento preventivo a largo plazo, en el contexto de sus valores y agendas personales.

Este análisis no agrega a la literatura existente en términos de conocer riesgos, particular-

mente tromboembolismo venoso (recordar, la mayoría de los riesgos asociados con TH permanentemente en la categoría rara). En el 2003, después de la liberación de los datos cardiovasculares adjudicados, se estableció que la TH no aumenta la ECV, mortalidad o ACV en mujeres de 50 a 59, aún más, el único grupo que mostró un aumento estadísticamente significativo en el riesgo ECV fue en mujeres de 20 o más años de menopausia².

La última línea es que la hipótesis de sensibilización a los estrógenos como cardioprotectores tiene aún que ser estudiada en la misma población en la cual esta hipótesis fue generada. Se espera que el estudio ELITE (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol) dará información adicional. A pesar de los resultados, la calidad de vida de las mujeres, individualmente permanece más importante, y el estudio WHI no examinó adecuadamente esta variable tan relevante. Además y muy importante, los riesgos de TH permanecen en los dominios de riesgo de otras terapias comúnmente usadas.

Holly L. Thacker, MD, FACP, CCD, NCMP
Director,
Associate Professor Cleveland Clinic Lerner
College of Medicine at Case Western Reserve
University
Cleveland, OH Women's Health Center
Cleveland Clinic
Chair, NAMS Professional Education Committee

Referencias

1. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Post-menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.
2. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-534.

Comentario 2. Esta, la publicación más reciente del grupo del WHI, de nuevo examina los posibles efectos del uso temprano vs. tardío del uso de los defectuosos resultados del WHI. La evaluación de los resultados de los sujetos del WHI en los que fueran típicamente usuarias de TH en menopausia temprana continúa sufriendo de las fallas de diseño del WHI; específicamente, la limitación de la población del estudio en el que 10% tenía síntomas al momento de la randomización. Los síntomas menopáusicos ocurren en casi todas las mujeres peri y postmenopáusicas normales e indica una falta no compensada de estrógenos; ello es curado con TH. No hay razón para creer que la población del WHI fue tomada de una cohorte que puede ser usada para desarrollar explicación de envejecimiento y menopausia normales, dejando sólo los efectos de la TH en esas mujeres. Esto es verdad a pesar de cualquier intento de superar los problemas de poder estadístico con la cohorte más joven y el evidente pobre estado de salud de las mujeres "normales" del WHI¹.

Parece ser el momento para que los investigadores del WHI acepten el hecho de los errores de diseño del WHI que invalida las conclusiones acerca del valor de la TH en mujeres normales con menopausia temprana, a pesar de cómo ellos han sido finalmente analizados, y comenzar a analizar las mujeres correctas.

Frederick Naftolin, MD, PhD, FACOG, FRCOG
Professor of Obstetrics and Gynecology
Director, Reproductive Biology Research
Co-Director, NYU Interdisciplinary Program in
Menopause Medicine
New York University School of Medicine
New York, NY

Referencia

1. Tan O, Harman SM, Naftolin F. What can we learn from design faults in the Women's Health Initiative randomized clinical trial? *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2009;67:226-229.

Artículos escogidos por el editor de la revista *Menopause* en el periodo septiembre/octubre

- **Avis NE, Colvin A, Bromberger JT, et al. Change in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethnic cohort of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009; 16:860-869.**

Este estudio reporta la calidad de vida relacionada con la salud en 7 casos de seguimiento en el Study of Women's Health Across the Nation, un estudio prospectivo de mujeres entre 42 y 52 años al ingreso. La transición menopáusica mostró poco impacto en el cambio de calidad de vida relacionado con la salud ajustado por los síntomas, condiciones médicas y estrés.

- **Brown DE, Sievert LL, Morrison LA, Reza AM, Mills PS. Do Japanese American women really have fewer hot flashes than European Americans? The Hilo Women's Health Study. *Menopause* 2009;16:870-876.**

Este estudio muestra que aunque las mujeres japonesas-americanas en Hawai reportaron menos fogajes en un cuestionario que las Europeo-americanas, no hay una diferencia significativa de las europeo-americanas en la frecuencia de los fogajes objetivamente medidos usando monitoría de conductividad de la piel en laboratorios ambulatorios, ni en la frecuencia de fogajes reportados diariamente durante el período de monitoría. Esto sugiere que la diferencia étnica en los fogajes reportados fueron debidos, en gran parte, a sesgos de reportes basados en aspectos culturales.

- **Bachmann GA, Schaefer M, Uddin A, Utian WH. Microdose transdermal estrogen therapy for relief of vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:877-882.**

Microdosis (0.014 mg/día) de estradiol transdérmico, comparado con placebo, alivió los síntomas vulvovaginales en 12w1 mujeres postmenopáusicas tratadas por 12 semanas.

- **Loprinzi CL, Diekmann B, Novotny PJ, Stearns V, Sloan JA. Newer antide-**

pressants and gabapentin for hot flashes: a discussion of trial duration. *Menopause* 2009;16:883-887.

Se hizo un análisis de datos de pacientes individuales de estudios clínicos publicados que evalúan el gabapentin o uno de los antidepresivos más nuevos. Estos estudios, los cuales tenían datos de fogajes durante una semana después de la línea de base, a las 4 semanas y también a las 6 y 12 semanas, apoyaron que los resultados vistos a las 4 semanas eran similares a los de las 6 y 12 semanas.

- **Svartberg J, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Vasomotor symptoms and mortality: the Rancho Bernardo Study. *Menopause* 2009;16:888-891.**

En esta cohorte basada en la población de una comunidad de mujeres menopáusicas, las sudoraciones nocturnas se asociaron con un riesgo reducido de muertes en los siguientes 20 años, independiente de múltiples factores de riesgo incluyendo uso de hormona en la actualidad o anteriormente.

- **Cheng MH, Wang SJ, Yang FY, Wang PH, Fuh JL. Menopause and physical performance-a community-based cross-sectional study. *Menopause* 2009;16:892-896.**

La menopausia es un predictor independiente de disminución de la fuerza muscular y el equilibrio.

- **Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Serum steroid levels during 12-week intravaginal dehydroepiandrosterone administration. *Menopause* 2009;16: 897-906.**

Este estudio clínico prospectivo, randomizado, controlado con placebo, en fase 3 examinó los niveles de dehidroepiandrosterona sérica y 11 de sus metabolitos durante 3 meses de administración diaria de óvulos de dehidroepiandrosterona. Los esteroides séricos medidos con espectrofotómetro de masas validado para buenas prácticas de laboratorio, permanecen invariables o dentro de rangos normales en mujeres postmenopáusicas.

Uso de aspirina después de cáncer colorrectal

Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer. JAMA 2009;302:649-658.

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

CHAN AT, OGINO S, FUCHS CS.

Nivel de Evidencia: II-2

Contexto. Aspirina reduce el riesgo de neoplasia colorrectal en estudios randomizados e inhibe el crecimiento tumoral y metástasis en modelos animales. Sin embargo, la influencia de la aspirina en la sobrevida y después del diagnóstico de cáncer colorrectal no se conoce.

Objetivo. Examinar la asociación entre uso de aspirina después de diagnóstico sobre cáncer colorrectal específico y supervivencia en general.

Diseño. Lugar y participantes. Estudio prospectivo de cohorte de 1.279 hombres y mujeres diagnosticados con cáncer colorrectal estadios I, II, o III. Los participantes fueron reclutados en 2 cohortes de profesionales de la salud a través de la nación en 1980 y 1986 previo al diagnóstico y fueron seguidos hasta Junio 1 de 2008.

Resultados. Después de un promedio de seguimiento de 11.8 años, hubo un total de 193 muertes (35%) y 81 muertes específicas por cáncer colorrectal (15%) entre 549 participantes quienes regularmente usaron aspirina después del diagnóstico de cáncer colorrectal, comparado con 287 muertes totales (39%) y 141 muertes por cáncer colorrectal específico (19%). Entre 730 participantes que no usaron aspirina. Comparadas con las no usuarias, las participantes que regularmente usaron aspirina después del diagnóstico experimentaron un RR multivariable para mortalidad específica para cáncer colorrectal de 0.71 (IC 95%, 0.56-0.95) y para mortalidad global de 0.79; (IC 95%, 0.65-0.97) entre 719 participantes quienes no usaron aspirina antes del diagnóstico, el uso de aspirina indicado después del diagnóstico se asoció con un RR multivariable para mortalidad específica

por cáncer colorrectal de 0.53; (IC 95%, 0.33-0.86).

Entre 459 participantes con cánceres colorrectales que fueron aseguibles para estudios inmuno histoquímicos, los efectos de la aspirina diferían significativamente de acuerdo a la expresión de ciclo oxigenasa 2(COX-2) (p para interpretación =.04). Uso regular de aspirina después del diagnóstico se asoció con bajo riesgo de mortalidad específica por cáncer de colon entre participantes en quienes tumores primarios sobre expresaron COX-2 (RR multivariable, 0.39; IC 95%, 0.20-0.76). Mientras el uso de aspirina no se asoció con bajo riesgo en aquellos con tumores primarios con débil o ausente expresión (RR multivariable, 1.22; IC 95%, 0.36-4.18).

Conclusiones. El uso regular de aspirina después del diagnóstico de cáncer colorrectal se asocia a más bajo riesgo de mortalidad global y específica para cáncer colorrectal, especialmente en aquellos individuos con tumores que sobre expresan COX-2.

Comentario. El concepto de usar aspirina para prevenir cáncer viene desde los 1970 cuando se observaron altos niveles de prostaglandinas en tumores de colon, mamas y pulmón. La sangre venosa drenada de esos tumores tenía más altos niveles de prostaglandinas cuando los tumores eran grandes e invasivos. Muchos experimentos se hicieron con una gran variedad agentes no esteroideos (pero con dosis mayores a las usadas en el cuidado de los pacientes) para determinar si ello podía inhibir químicamente el crecimiento y el tamaño de los tumores inducidos químicamente en roedores.

Aunque estos tumores inducidos químicamente no se metastasiaban en el mismo grado

que los tumores humanos, estos estudios dieron inicio a estudios experimentales posteriores para cáncer de colon.

La aspirina es un inhibidor de síntesis de prostaglandinas mediados por COX. La enzima COX-1 gobierna la producción de prostaglandinas fisiológicamente importantes (flujo sanguíneo y hemodinámicas) y protección de mucosa gástrica (flujo sanguíneo gástrico, regulación de ácido, óxido nítrico, y secreción de moco) mientras la enzima COX-2 se amplifica durante las reacciones inflamatorias y gobierna la producción de prostaglandinas relacionadas con la inflamación. En células como las plaquetas, donde no hay la capacidad de renovar la enzima COX-1, la aspirina bloquea la producción de prostaglandinas durante la vida de la plaqueta. Ésta forma la base de la acción antitrombótica cardioprotectora de la aspirina. Los efectos de la aspirina en la enzima COX-2 resultan en productos que tienen propiedades antiinflamatorias. Aunque la COX-1 es un componente constitutivo de la célula, COX-2 es inducido en las células de cáncer de colon y múltiples estudios han mostrado que una gran proporción de células de cáncer de colon expresan COX-2 en la superficie. Inhibidores selectivos de COX-2 se han desarrollado debido a los severos efectos gastrointestinales (GI), de la aspirina.

Había esperanzas de que esos inhibidores COX-2 específicos podían prevenir la formación de adenomas premalignos de colon. Los inhibidores COX-2, sin embargo, se les encontró serios efectos secundarios. Por ejemplo el celecoxib mostró un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares serios en una forma relacionada con la dosis cuando se usó en un estudio de prevención de adenomas colorrectales, y se recomendó la suspensión temprana de la droga. La aspirina es un inhibidor de la expresión COX-2 a bajas dosis y por lo tanto se consideró una medicación buena candidata para la así llamada quimioprevención contra el cáncer de colon.

El Women's Health Initiative no mostró beneficios para las mujeres reclutadas tomando aspirina antes del diagnóstico- esto es, no fue quimioprotectora para la prevención de un cáncer inicial.

El estudio Physicians'Health mostró el mismo efecto. En el Reino Unido, sin embargo, el estudio British Doctors Aspirin y el United Kingdom Transient Ischemic Attack Aspirin demostraron una reducción significativa en el riesgo de cáncer colorrectal. La diferencia entre estos estudios, se piensa está relacionada con la dosis de aspirina usada. En los estudios de USA, la dosis fue 50 mg y 162.5 mg diarios, mientras la dosis en Reino Unido fue de 500 mg y 300 mg a 1200 diarios.

Chan y col. reportaron que, para pacientes que habían tenido cáncer de colon, la aspirina es quimioprotectora después de que el diagnóstico estaba hecho. Estos autores evaluaron los efectos a largo plazo de uso de aspirina entre pacientes quienes se reclutaron en el estudio Health y en el estudio Professionals Follow Up. Ellos obtuvieron 76 especímenes de cáncer de colon estado I, II y III en 16 años de seguimiento en un estudio y 58% de los casos de un segundo estudio. Analizaron la expresión de COX-2 en esos tumores. En una evaluación previa, encontraron que el riesgo de cáncer colorrectal se redujo en los cánceres COX-2 positivos pero no en los COX-2 negativos. En este estudio, el beneficio del uso de aspirina después del diagnóstico apareció confinado a esas personas con tumores primarios COX-2 positivos. Ellos también buscaron si la supervivencia se mejoró con tratamiento con aspirina después del diagnóstico y encontraron que se asoció con disminución de la mortalidad asociada con expresión de COX-2.

A estos pacientes no se les pidió que tomaran aspirina- ellos lo determinaron por sí mismos reportando cuestionarios; por lo tanto no fue un estudio prospectivo, randomizado dobleciego. Interesantemente entre estos pacientes quienes tomaron aspirina antes del diagnóstico de cáncer, la continuación de la aspirina no prolongó su longevidad. Los autores determinaron que el uso regular de aspirina después del diagnóstico de cáncer colorrectal estaba asociado con disminución de la recurrencia.

¿Representan estos estudios toda la población, indicando que podemos trasladar esta información al uso diario de nuestros pacientes? La población estudiada se compuso de profesionales que habían participado en un estudio a largo

plazo y habían sido evaluados antes del estudio por su cooperación dentro de los lineamientos del estudio. La aspirina no es una medicación benigna. Tiene potenciales consecuencias significativas en el tracto GI con el uso a largo plazo, como sangrados, contracturas, dispepsia y colitis. Estos hallazgos no están confinados a la mucosa gástrica pero pueden encontrarse en todo el tracto gastrointestinal. Al menos 10% a 20% de los pacientes que usan NSAIDs desarrollan síntomas. Los estudios que han evaluado los efectos de la aspirina en el desarrollo de cáncer de colon han durado por lo menos 20 años. El largo período del estudio se relacionó con el largo intervalo de tiempo para el desarrollo de adenomas en la tradicional secuencia de adenoma carcinoma, más de 10 años.

Entonces, el uso de aspirina como quimioterapia expone al paciente a muchos años de potenciales complicaciones GI.

Se recomienda antes del inicio de tratamientos a largo plazo con aspirina o NSAID que se debe estratificar el riesgo cardiovascular y GI (ver la excelente revisión de Gupta y Eisen 2009¹). Si el paciente es positivo para H. Piloni, entonces debe ser primero tratado con antibiótico e inhibidores de la bomba de protones. Aumentar la dosis es aumentar el riesgo de un evento adverso, siendo las personas mayores las de mayor riesgo.

Sulindac, que primariamente inhibe COX-2, ha sido aprobado por la Food and Drug Administration para pacientes con poliposis adenomatosa familiar en la cual los estudios han mostrado que esta medicación reduce el número y tamaño de los pólipos adenomatosos en pacientes quienes han tenido colectomía con anastomosis iliorrectal. Poliposis de mayor grado también disminuyó significativamente.

Una segunda vía de cáncer colorrectal fue descrita, primero en los 1990 que está relacionada con adenomas aserrados. Estos pólipos a menudo se encuentran en el lado derecho del colon, más frecuentes en mujeres, y crecen más rápidamente en comparación con los adenomas tradicionales. Un total de 100% de esos tumores se reporta que expresan MUC6² relacionada con mucina gástrica. Podría ser interesante saber si los cánceres colorrectales que no responden a la aspirina estaban en este grupo. Los

adenomas aserrados pueden tener mutaciones BRAF, un alto grado de inestabilidad microsatélite, y un amplio promotor de metilación. Este último grupo tiene una relación inversa con sobre expresión de COX-2 y se espera que no responda al tratamiento con aspirina. Entonces la inhibición COX-2 puede no jugar un papel tan grande en las etapas iniciales de la formación de los pólipos en la vía de los aserrados. Aunque el número de estudios es limitado, un estudio de cáncer colorrectal vs. cáncer de colon mostró que hubo una fuerte correlación inversa con expresión de COX-2 y cáncer colorrectal en caucásicas y una relación inversa muy débil en afroamericanas³. Las afroamericanas son más propensas a desarrollar cáncer de colon y su mortalidad es más alta, por lo que este es un hallazgo interesante. También se podría esperar que estas neoplasias no respondieran a la inhibición COX-2 en estados tempranos de la tumorigénesis. Se necesita más información acerca de las características moleculares de estos tumores.

En resumen, ciertamente aún no tenemos la bolita mágica para prevenir el cáncer de colon con quimioterapia. La tasa de éxito usando aspirina es menos del 50% para protección de cáncer de colon. Tenemos algunos indicios de que puede ser posible si se desarrollan otros agentes. Uno de ellos es un donante de óxido nítrico (ON) una modificación de la aspirina, NCX 4016. Este novedoso NSAID donante de ON promete pasar las limitaciones de los no esteroideos tradicionales. La aspirina con una molécula covalente de ON pegada es 1.000 veces más efectiva inhibiendo el crecimiento celular que la aspirina sola en la prevención de cáncer de colon. El ON protege la mucosa gástrica de la injuria de la aspirina reduciendo la isquemia microvascular, sosteniendo los mecanismos de defensa y llevando a una disminución del sangrado GI alto. Esto es verdad en estudio in vivo e in vitro. En animales, NCX 4016 han mostrado ser seguros y efectivos en cirrosis, artritis, diabetes, y animales viejos⁴. ON-aspirina también ha sido probada en ensayos clínicos.

Michelle Inkster, MD, PhD

Department of Gastroenterology and Hepatology
Cleveland Clinic Cleveland, OH

Referencias

1. Gupta M, Eisen GM. NSAIDS and the gastrointestinal tract. *Curr Gastro Reports* 2009;11:345-353.
2. Owens SR, Chiose SI, Kuan SF. Selective expression of gastric mucin MUC6 in colonic sessile serrated adenoma but not in hyperplastic polyps aids in morphological diagnosis of serrated polyps. *Mod Pathol* 2008;21:660-669.
3. Kim S, Martin C, Galanko J, Woosley JT, Schroeder JC, Keku TO, Satia JA, Halubi S, Sandler RS. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and distal bowel cancer in whites and African Americans. *Am J Epidemiol* 2008;68:1292-1300.
4. Bolla M, Momi S, Gresele P, Del Soldato P. Nitric oxide-donating aspirin (NCX 4016): an overview of its pharmacological properties and clinical perspectives. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:145-154.

SHBG para predecir diabetes

Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. N Engl J Med 2009;361:1152-1163.

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

DING EL, SONG Y, MANSON JE, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

Antecedentes. Niveles circulantes de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) están asociadas inversamente con resistencia a la insulina, pero si estos niveles pueden predecir el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 es incierto.

Métodos. Realizamos un grupo de estudio casos controles de mujeres postmenopáusicas en el estudio Women's Health quienes no estaban usando terapia hormonal (359 con nuevo diagnóstico de diabetes 2 y 359 controles). Se midieron niveles de SHBG; dos polimorfismos de los genes que codifican SHBG, que fueron fuertemente asociados con los niveles de proteínas, fueron tipificadas y aplicadas en el análisis de randomización mendeliana. Luego condujimos una replicación del estudio en una cohorte independiente de hombres de estudio Physicians'Health II (170 con diagnóstico nuevo de diabetes tipo 2 y 170 controles).

Resultados. Entre mujeres, niveles plasmáticos más altos de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) se asociaron prospectivamente con un menor riesgo de diabetes tipo 2: RR multivariantes fueron 1.00 para el primer (el más bajo) cuartil de niveles plasmáticos, 0.16 (IC 95%, 0.08-0.33) para el segundo cuartil, 0.04 (IC 95%, 0.01-0.12) para el tercer cuartil, y 0.09 (IC 95%, 0.03-0.21) para el cuarto (el más alto) cuartil ($p < 0.001$ para tendencia). Estas asociaciones prospectivas fueron replicadas entre hombres (RR para el cuartil mayor de niveles plasmáticos vs. el más bajo cuartil, 0.10; IC 95%, 0.03 a 0.36; $p < 0.001$ para tendencia). Comparado con homocigotos del respectivo alelo

(wild type), los portadores de una variante del alelo de SHBG con poliformismo de un nucleótido (SNP) rs6259 tenían 10% de niveles más altos de SHBG ($p = 0.005$), y los portadores de la variante de rs6.257 tenían 10% menos de niveles plasmático ($p = 0.004$); las variantes de ambos SNPs también se asociaron con riesgo de diabetes tipo 2 en direcciones correspondientes a sus niveles asociados de SBHG. En el análisis randomizado mendeliano, los RR predictivos de diabetes tipo 2 por desviación estándar el aumento en los niveles plasmáticos de SHBG fue de 0.28 (IC 95%, 0.13-0.58) entre mujeres y 0.29 (IC 95%, 0.15-0.58) entre hombres, un hallazgo que sugiere que la globulina transportadora de hormonas sexuales tiene una relación causal en el riesgo de diabetes tipo 2.

Conclusiones. Los bajos niveles circulantes de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) son un fuerte predictor de riesgo de diabetes tipo 2 en mujeres y hombres. El uso clínico de ambos genotipos de SHBG y niveles plasmáticos en la estratificación e intervención del riesgo de diabetes tipo 2 merece examen posterior.

Comentario. Ding y col. nos muestra un fascinante estudio que busca la potencial habilidad de la SHBG de predecir el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM) Hemos tenido recientes indicios de que los niveles circulantes de SHBG pueden ser activos a nivel de los tejidos, no sólo transportadores pasivos. La conexión de cómo los esteroides sexuales (andrógenos estrógenos) y las proteínas pueden interactuar para afectar una enfermedad crónica es intrigante y ha sido cuestionada. Los autores usaron análisis genéticos sofisticados

para tratar de discernir si variantes genéticas específicas de alelos de SHBG son más o menos predictoras de cómo la SHBG en general puede ser potencialmente importante en determinar el inicio de DM. El sofisticado análisis y modelo fue aplicado usando algunas importantes presunciones. Nosotros estamos a veces a merced de los análisis dados a la sofisticación. Es excitante cuando datos poblacionales pueden ser analizados usando técnicas sofisticadas, nuevos análisis genéticos y nuevos ensayos biológicos. Ha sido por tiempo de interés, por ejemplo, porque los estrógenos orales pueden estar asociados con bajo riesgo de DM y a mayor riesgo tromboembólico cuando se da a mujeres postmenopáusicas, etc.

Sólo entendiendo alguno de esos mecanismos en el tiempo puede ayudarnos a comenzar a entender estas observaciones. Los autores puntualizan algunas limitaciones potenciales: primero, el poder estadístico, con menos de 600 casos de diagnóstico nuevo en las dos cohortes, puede ser relativamente limitada, especialmente con relación a la asociación genética observada. Confusión residual, particularmente por adiposidad, es posible con análisis observacional convencional de biomarcadores, aunque esto no les parece a los autores. Otro hallazgo curioso es que el riesgo de DM para mujeres es más bajo en el tercer cuartil vs. el cuarto cuartil.

Esto no parece que sea reportado para hombres y parece inconsistente con la hipótesis de los autores. Me pregunto si esto fue un error de publicación.

Por favor anotemos también que las mujeres con DM fueron más propensas a ser hipertensas, más pesadas, fumadoras, más jóvenes cuando se embarazaron (un estado de resistencia a la insulina), tenían una fuerte historia familiar de DM y hacen menos ejercicio fuerte. Todos estos factores se pueden asociar con más baja SHBG. Ajustar para todo esto estadísticamente, puede ser difícil. La practicabilidad de medir SHBG para predecir DM vs. los bien conocidos factores de riesgo permanece todavía por definir.

Sin embargo, este reporte es un creativo y sofisticado análisis y plantea investigación posterior de por qué la SHBG puede ser importante en cómo los andrógenos y los estrógenos pueden afectar el riesgo de enfermedad crónica.

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

Tiempo de exposición a estrógenos y riesgo de enfermedad arterial coronaria

Total estrogen time and obstructive coronary disease in women: insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). J Women's Health (Larchmt) 2009;18:1315-1322.

Abstract copyright © Mary Ann Liebert, Inc. All rights reserved. Used with permission.

MERZ CN, JOHNSON BD, BERGA SL, ET AL, FOR THE WOMEN'S ISCHEMIA SYNDROME EVALUATION STUDY GROUP.

Nivel de Evidencia: II-2

Objetivo. Se ha sugerido que las hormonas reproductivas endógenas y la terapia hormonal pueden jugar un papel protector contra la enfermedad arterial coronaria (EAC). Sin embargo, estudios clínicos recientes no han demostrado los beneficios de una variedad de forma de terapia hormonal, TH. Los datos observacionales del papel de las hormonas reproductivas endógenas, usando medidas subrogadas como número de nacimientos, edad de la menarca, y edad a la menopausia, son inconsistentes. Además las asociaciones a largo plazo no han sido evaluadas. El propósito de este estudio fue evaluar la relación entre medidas detalladas de tiempo de exposición a estrógenos endógenos y exógenos con EAC angiográfica y eventos cardiovasculares mayores.

Métodos. Medimos tiempo de exposición, ECC por angiografía del corazón en el laboratorio y prospectivamente medimos eventos cardiovasculares adversos mayores en 646 mujeres postmenopáusicas que iban a angiografía coronaria para evaluación de una sospecha de isquemia cardíaca en el estudio the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE).

Resultados. El tiempo de uso de terapia hormonal postmenopáusica exógena (TH) se asoció con ECC reducida. Dos puntajes del tiempo total de estrógenos sumados (TET y sTET) no fueron relacionados a ECC angiográfica después de uso de TH. Además, estos puntajes no se relacionaron con eventos cardiovasculares en un promedio de 6.0 años de seguimiento.

Conclusiones. No hubo relación independiente del tiempo de exposición a estrógenos con ECC angiográfica o eventos cardiovasculares mayores en una cohorte con temporaria de mujeres postmenopáusicas evaluadas por sospecha de isquemia. Nuestros resultados sugieren que el paradigma de la protección por estrógenos de ECC en mujeres pueden ser mas compleja que la sola duración de exposición a estrógenos.

Comentario. Si la exposición a estrógenos endógenos tiene un impacto en ECC posterior en mujeres, es de gran interés. Este artículo reporta que exposición más larga o más corta a estrógenos hecha por el ovario o por píldoras anticonceptivas o embarazo no tienen impacto en el riesgo de ECC. El único hallazgo positivo fue que la TH redujo el riesgo de ECC significativamente.

Los sujetos estudios fueron todas las mujeres que tenían dolor precordial que se piensa era debido a ECC y fueron referidos a angiografía coronaria. Por lo tanto, no es claro aún si la total exposición a estrógenos tiene un impacto en la población "normal". Estudios posteriores con técnicas no invasivas como puntajes de clasificación coronaria por tomografía computarizada con rayos electrónicos o tomografía rápida computarizada puede explorar este tema. En una población no seleccionada del Women's Health Initiative, medida por imágenes de calcificaciones de arteria coronaria, fue capaz de demostrar menos calcificación de las coronarias de esas mujeres quienes estaban con terapia de estrógenos solos (TE)¹. Esta técnica puede ser

usada en un grupo de población normal y es no invasiva.

El grupo estudio incluyó mujeres con Diabetes Mellitus (DM). Ya es conocido que estas mujeres no están protegidas durante la perimenopausia o en la postmenopausia con TE. De hecho, ellas tienen posibilidad temprana de ECC más que los hombres. Hubo más mujeres con DM en el grupo de ECC. El grupo con ECC tenía más síntomas postmenopáusicos que el grupo sin ECC. Esto sugiere que las mujeres con ECC podrían haberse dado TH, como dato de confusión.

Al momento, no es plausible, conociendo los efectos de pubertad temprana en el riesgo de ECC. El único efecto puberal conocido es en aquella mujer con ovario poliquístico que está a un mayor riesgo, como muchas de ellas, de desarrollar el síndrome metabólico y mucha resistencia a la insulina. Estudios de lípidos en la pubertad sólo muestran agravamiento en los niños². Tal vez excluyendo los años de pubertad y con exposición de estrógenos después de la edad adulta, tal vez después de los 20 años, pueden mostrar algún efecto. Se ha visto que la menopausia temprana y la ooforectomía temprana aumentan el riesgo de ECC en mujeres por debajo de los 55 años³.

Para resolver este problema completamente, parece necesario exploración posterior en otros grupos de población o por cálculos de este tipo en grupos de mujeres aún más grandes.

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

Referencias

1. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al, for the WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591-2602.
2. Cobbaert C, Deprost L, Mulder P, Rombaut K, Gijssels G, Kesteloot H. Pubertal serum lipoprotein (a) and its correlates in Belgian schoolchildren. *Int J Epidemiol* 1995;24:78-87.7
3. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Int Med* 1976;85:447-452.

Efectos del ejercicio y la dieta en la enfermedad de Alzheimer

Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. JAMA 2009;302:627-637. Used with permission

SCARMEAS N, LUCHSINGER JA, SCHUPF N, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

Contexto. La dieta mediterránea y más actividad física han sido asociadas independientemente a menos riesgo de Enfermedad de Alzheimer (EA), pero su actividad combinada no ha sido estudiada.

Objetivo. Investigar la asociación combinada de dieta y actividad física con el riesgo de EA.

Diseño, lugar y pacientes. Estudio prospectivo de 2 cohortes comprendiendo una comunidad de personas viejas sin demencia que viven en New York, New York con información de dieta y ejercicio disponible. Se administraron medidas neurológicas y neuropsicológicas aproximadamente para 1.5 años desde 1992 hasta 2006. La adherencia a una dieta de tipo mediterránea (escala de 0-9 tricotomizada en baja, media o alta; y dicotomizada en baja o alta) y actividad física (suma de participación semanal en varias actividades físicas, valoradas por el tipo de actividad física (leve, moderada, vigorosa); tricotomizada en no ejercicio físico, algo, o mucho y dicotomizada en bajo y alto) separadamente o combinada, fueron los principales predictores de los modelos Cox. Los modelos se ajustaron por cohorte, edad, sexo, etnicidad, educación, genotipo de lipoproteína E, ingesta calórica, Índice de Masa Corporal, estatus de fumador, depresión, actividades leisure un índice de comorbilidad, y puntaje basal de Clinical Dementia Rating Score.

Principal objetivo medido. Tiempo de E de Alzheimer incidente.

Resultados. Un total de 282 casos incidentes de EA ocurrieron durante un promedio de 5.4 (3.3) años de seguimiento. Cuando se consideró simultáneamente, una dieta mediterránea y (comparada con puntaje de dieta bajo, RR para puntaje

de dieta promedio fue de 0.98 (IC 95%, 0.72-1.33); el RR para alto puntaje de dieta fue 0.60 (IC 95%, 0.42-0.87); $p = 0.008$ para tendencia) y actividad física (comparado con no actividad física fue de 0.75 (IC 95% 0.54-1.4) el RR para alguna actividad física fue 0.67 (IC 95%, 0.47-0.95); $p = 0.03$ para tendencia) fueron asociados con bajo riesgo de EA. Comparados individualmente, ni adherencia a la dieta, ni participante en actividad física (bajo puntaje de dieta y no actividad física; el riesgo absoluto de EA de 19%), aquellas adherentes a la dieta y participantes en actividad física (puntaje alta de dieta y alta actividad física) tenían un más bajo riesgo de EA (riesgo absoluto, 12%; RR 0.65 (IC 95%, 0.44-0.96); $p = 0.03$ para tendencia).

Conclusiones. En este estudio, tanto la alta adherencia a la dieta tipo mediterránea como la más alta actividad física fueron asociados independientemente con riesgo reducido de EA.

Comentario. Estudios previos referenciados por el autor han mostrado que la dieta tipo mediterránea está asociada con más bajo riesgo de EA y menor disfunción cognitiva; y mayores tasas de actividad física se han asociado con más bajas tasas de disminución cognitiva y demencia. Por lo tanto, no es sorprendente que los autores concluyan que tanto la dieta tipo mediterránea como la actividad física, independientemente esté asociada con riesgo reducido de EA, aunque la magnitud no aumenta con ambas. Las limitaciones de este estudio incluye el sesgo de que individuos que son capaces de adherir a estos comportamientos saludables están en mejor estado mental de base y por lo tanto con menos posibilidad de desarrollar EA. Además, estos individuos más sanos puede ser más proclives a permanecer en la cohorte de estudio, evidenciado por las características de

aquellas que se perdieron en el seguimiento: menos educadas, mayor ingesta calórica, mayor Índice de Masa Corporal, y más comorbilidades. Mientras los autores toman medidas para controlar estos factores, tales sesgos son inherentes en estudios observacionales de este tipo y no pueden ser completamente controlados. La pregunta es si este sesgo niega los resultados de este estudio y muchos otros de todos los beneficios de la dieta de tipo mediterránea y mayores niveles de ejercicio.

La dieta tipo Mediterránea ha sido asociada con muchos beneficios de salud, la más notable es la reducción de de ECV. El estudio Lyon Diet Heart mostró un 50% a 70% de reducción en recurrencia de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) incluyendo infarto de miocardio fatal y no fatal y ACV en los adherentes a la dieta mediterránea¹.

De forma similar, la actividad física aumentada se ha asociado con muchos beneficios de salud incluyendo, pero no limitándose a reducir el RR de ECC en más del 20%, como lo demostró el estudio Harvard Alumni Health². El efecto de la dieta mediterránea y la actividad física en la ECV no son insignificantes dado que la ECV permanece el número uno de las causas de mortalidad en USA. Ciertamente, los hallazgos son relevantes en pacientes con EA, ya que ellos típicamente son de edad avanzada y son demográficamente la misma población de pacientes afectados con ECV. Además, la ECV

(específicamente la enfermedad cerebrovascular) puede afectar significativamente la expresión clínica y grado de compromiso cognitivo sufrido por pacientes con EA³. Según estos hallazgos, parece prudente que puede atribuirse a la dieta tipo mediterránea y a la actividad física como un medio para mitigar la disminución cognitiva en pacientes con EA, también como la reducción de la carga concomitante de la enfermedad.

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. Michel L, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-785.
2. Sesso HD, Paffenbarger RS, Lee M. Physical activity and coronary heart disease in men: the Harvard Alumni Health Study. *Circulation* 2000;102:975-980.
3. Knopman, DS. Mediterranean diet and late-life cognitive impairment: a taste of benefit. *JAMA* 2009;302:686-687.

Cáncer de pulmón y TPE en el WHI

Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomized controlled trial. Lancet 2009 Sep 18. [Epub ahead of print].

CHLEBOWSKI RT, SCHWARTZ AG, WAKELEE H, ET AL, FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS.

Nivel de evidencia: I

Este análisis post-hoc de cánceres de pulmón diagnosticados en el Women's Health Initiative (WHI) en todo el período de seguimiento midió si existía una asociación entre estrógenos y progestinas TEP y un aumento de mortalidad por cáncer de pulmón. Las mujeres en el WHI asignadas a TEP tenían un riesgo mayor de cáncer después de la intervención que las mujeres asignadas a placebo.

La incidencia y mortalidad portadas por los cánceres de pulmón, cánceres de pulmón de células pequeñas y cánceres de pulmón diferentes al de pequeñas células fueron sacados de los datos de tratamiento en el WHI y seguidos post tratamiento en 16.608 mujeres postmenopáusicas entre 50 y 79 años quienes habían sido randomizados a 0.625 mg día de estrógenos conjugados (EC) más 2.5 mg día de acetato de medroxiprogesterona (AMP) (n 8.506) o placebo (n 8102).

Un total de 109 mujeres en el grupo de TEP fueron diagnosticadas con cáncer de pulmón después de un promedio de 5.6 años (DE 1.3) de tratamiento y 2.4 años (DE 0.4) de seguimiento, comparados con 85 mujeres en el grupo placebo (incidencia por año, 0.16% vs. 0.13%; RR, 1.23; IC 95%, 0.92-1.63; p = 0.16). En el grupo de TEP, 96 tenían cáncer de pulmón diferente a células pequeñas, comparado con 72 asignadas a placebo (0.14% vs. 0.11); RR, 1.28; IC 95% 0.94-1.73; p = 0.12).

Hubo 723 muertes en el grupo de TEP por cáncer de pulmón, comparado con 40 muertes en el grupo placebo (0.11% vs. 0.06%; RR, 1.71; IC 95% 1.16-2.52; p = 0.01) hubo más

muertes por cáncer diferente al de células pequeñas en el grupo de TEP (62 vs. 312 de muertes; 0.09% vs. 0.05%; RR 1.87; IC 95%, 1.22-2.88; p = 0.004). Para cáncer de pulmón de células pequeñas, la incidencia y las tasas de mortalidad fueron similares.

La conclusión de este análisis post-hoc fue que la TEP en mujeres postmenopáusicas aumentaba el número de muertes por cáncer de pulmón, particularmente los cánceres de pulmón diferentes a células pequeñas, lo cual debe ser considerado en la discusión de riesgos y beneficios en mujeres que se consideren TEP.

Comentario 1. Este análisis post-hoc debe ser considerado defectuoso en términos de su diseño y como fue realizado. Los resultados son importantes de dos maneras: primero, las mujeres que toman TEP pueden notar otro evento adverso potencial y segundo, ellas deben estar concientes de que no hay un riesgo significativo mayor.

Se puede desarrollar cáncer de pulmón con el uso de TEP.

No sería sorprendente que muchos de los lectores encuentren estos resultados un poco confusos debido a los pocos defectos inherentes de este tipo de análisis. Éste se basó en un estudio de tratamiento no diseñado para contestar la pregunta de interés, específicamente, la incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón. Hay defectos que causan algunas incertidumbres acerca de los resultados reportados por Chlebowski y col.:

1. Algunas mujeres podían haber tenido un cáncer de pulmón asintomático al entrar al estudio, que podía haber sido identifi-

cado por escanografía (u otro método para detectar cáncer de pulmón).

2. Debido a que fumar cigarrillo es una causa profunda de cáncer de pulmón, efectos residuales de confusión aún permanecen después de aparear en estado de fumar y categorías de intensidad (paquetes/día) y duración (años fumando) Podría ser útil comparar la historia de fumar entre los dos grupos, particularmente, intensidad y duración de las fumadoras actuales vs. fumadoras anteriores.
3. Mirando el estadio de la enfermedad y la historia cuidadosamente, es aparente que la significativa diferencia entre los grupos de TEP y placebo fue para cáncer metastático de pulmón (muchos de ellos con histología inespecífica). Una explicación es que hubo cánceres de pulmón existentes que progresaron durante el tiempo de seguimiento, por lo tanto una coincidencia (un hallazgo por azar), o la TEP puede estar relacionada con la agresividad o progresión del cáncer. Esta segunda hipótesis necesita evidencia posterior.

Ping Yang, MD, PhD
Professor of Epidemiology
Mayo Clinic Rochester, MN

Comentario 2. La causa líder de mortalidad por cáncer en hombres y mujeres americanas es el cáncer de pulmón. 87% de las muertes ocurren en fumadoras y hay el doble de muertes en mujeres con cáncer de mama anualmente¹.

En este análisis post-hoc que combina los datos de 0 a 4 años de seguimiento en el período de tratamiento del cancelado brazo de TEP del WHI, la incidencia de cánceres diferentes de células pequeñas (tipo que cuenta el 80% de los cánceres de pulmón) fue aumentado no significativamente, pero el número de muertes y el número de tumores pobremente diferenciados y metastáticos aumentó en el grupo de tratamiento. Los casos fueron esencialmente limitados a fumadoras anteriores y actuales y a mujeres sobre los 60 años de edad. Aunque el WHI no fue diseñado para medir cáncer de

pulmón, y la radiografía de tórax no fue parte del protocolo de estudio, los resultados son proactivos y preocupantes.

Hay razones para creer que el cáncer de pulmón puede ser un tejido blanco de estrógenos; al mismo tiempo, hay evidencia que indica que el impacto no es dañino, sino protector. Los receptores de estrógenos están presentes en células normales y en cánceres diferentes a las células pequeñas;² sin embargo, estudios casos controles han indicado una disminución de riesgo de cáncer de pulmón, específicamente tumores de células no pequeñas³⁻⁷. Dos estudios aún encontraron efectos protectores en usuarias de hormonas contra el cáncer de pulmón, especialmente en fumadoras^{8,9}. El estudio Nurses's Health encontró un aumento en mortalidad por cáncer de pulmón en mujeres que fueron a ooforectomía bilateral temprana y que no usaron estrógenos¹⁰. A pesar de esos resultados alentadores, la expresión génica es estimulada en células de cáncer de pulmón no pequeños por estrógenos, y la proliferación de esas células se reduce con un antagonista estrogénico^{11,12}.

El editorial que acompañó el estudio de Ganti, un oncólogo que previamente reportó una disminución de sobrevivencia en mujeres con cáncer de pulmón quienes usaron terapia hormonal (TH),¹³ concluyeron que esos resultados "cuestiona seriamente si la terapia de reemplazo hormonal tiene algún papel en la medicina actual". El editorial convenientemente ignora la falta de impacto del cáncer de pulmón en no fumadoras y en mujeres menores de 60 años, también como el reporte del WHI indicando protección contra la enfermedad cardíaca coronaria en mujeres postmenopáusicas más jóvenes. Además, en contraste con el editorial de Ganti, otros no han detectado una disminución de la sobrevivencia en pacientes con cáncer de pulmón que han usado TH^{14,15}.

Los datos generales, incluyendo el análisis del WHI, sugieren que el inicio de la terapia de TEP en mujeres más viejas con historia de fumadoras puede promover el crecimiento de cánceres de pulmón preexistentes. La evidencia del WHI en mujeres debajo de los 60 años es tranquilizador, y datos de cohortes, caso y controles reflejan que el uso de hormonas en una

población más joven que la del WHI indica que los estrógenos están asociados con alguna protección contra el cáncer de pulmón.

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

Referencias

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2008. Available at: http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0.asp Accessed October 1, 2009.
2. Stabile LP, Davis AL, Gubish CT, et al. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen. *Cancer Res* 2002;62: 2141-2150.
3. Blackman JA, Coogan PF, Rosenberg L, et al. Estrogen replacement therapy and risk of lung cancer. *Pharmaco-epidemiol Drug Saf* 2002;11:561-567.
4. Schabath MB, Wu X, Vassilopoulou-Sellin R, Vaporciyan AA, Spitz MR. Hormone replacement therapy and lung cancer risk: a case-control analysis. *Clin Cancer Res* 2004; 10:113-123.
5. Chen KY, Hsiao CF, Chang GC, et al. Hormone replacement therapy and lung cancer risk in Chinese. *Cancer* 2007;110:1768-1775.
6. Rodriguez C, Spencer Feigelson H, Deka A, et al. Postmenopausal hormone therapy and lung cancer risk in the cancer prevention study II nutrition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:655-660.
7. Schwartz AG, Wenzlaff AS, Prysak GM, et al. Reproductive factors, hormone use, and estrogen receptor expression and risk of non small-cell lung cancer in women. *J Clin Oncol* 2007;25:5785-5792.
8. Kreuzer M, Gerken M, Heinrich J, Kreienbrock L, Wichmann HE. Hormonal factors and risk of lung cancer among women? *Int J Epidemiol* 2003;32:263-271.
9. Olsson H, Bladstrom A, Ingvar C. Are smoking-associated cancers prevented or postponed in women using hormone replacement therapy? *Obstet Gynecol* 2003;102:565-570.
10. Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the Nurses' Health Study. *Obstet Gynecol* 2009;113:1027-1037.
11. Hershberger PA, Vasquez AC, Kanterewicz B, Land S, Siegfried JM, Nichols M. Regulation of endogenous gene expression in human non-small cell lung cancer cells by estrogen receptor ligands. *Cancer Res* 2005;65: 1598-1605.
12. Marquez-Garban DC, Chen HW, Goodglick L, Fishbein MC, Pietras RJ. Targeting aromatase and estrogen signaling in human non-small cell lung cancer. *Ann NY Acad Sci* 2009;1155:194-205.
13. Ganti AK, Sahmoun AE, Panwalkar AW, Tendulkar KK, Potti A. Hormone replacement therapy is associated with decreased survival in women with lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:59-63.
14. Huang B, Carloss H, Wyatt SW, Riley E. Hormone replacement therapy and survival in lung cancer in post-menopausal women in a rural population. *Cancer* 2009; 115:4167-4175.
15. Ayeni O, Robinson A. Hormone replacement therapy and outcomes for women with non-small-cell lung cancer: can an association be confirmed? *Curr Oncol* 2009;16:21-25.

¿Cuándo es apropiado el muestreo endometrial?

Una nueva investigación ha confirmado que la edad de 45 años es un umbral útil para el muestreo del endometrio en las mujeres premenopáusicas que experimentan sangrado uterino anormal, para excluir hiperplasia endometrial o carcinoma.

Fuente: European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2009;

In press Issue 22 - 17 Nov 2009

Especialistas de centros en Ipswich y Norwich, Reino Unido, llevaron a cabo una revisión retrospectiva de informes histopatológicos de muestras endometriales que fueron tomadas de un total de 3.006 mujeres que habían presentado sangrado uterino anormal y que se ubicaban en el rango etáreo de 30-50 años. Se entiende que esta es la serie más grande en su tipo.

En su nuevo trabajo, a ser publicado en *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* y actualmente disponible en línea en el sitio Web de la revista, los investigadores (Iram S y cols.) informan que dividieron a las mujeres en tres grupos basándose en la edad:

- 30 años a <40 años: 862 mujeres.
- 40 años a <45 años: 1.035 mujeres.
- 45 años a 50 años: 1.109 mujeres.

En general, los hallazgos histológicos endometriales indicaron que no había enfermedad o patología benigna en el 96 por ciento de las mujeres. Se reportó hiperplasia simple en el 1,9 por ciento, hiperplasia compleja en el 0,5 por ciento, hiperplasia atípica en el 1,0 por ciento y carcinoma en el 0,7 por ciento.

Un análisis de regresión logística mostró que la hiperplasia atípica era significativamente más predominante en el grupo de más edad (45 a 50 años) que en los otros dos grupos. El coeficiente de probabilidad de hiperplasia atípica en el grupo de más edad fue 3,85 (intervalo de confianza del 95 por ciento: 1,75-8,49; $p = 0,01$).

De modo similar, el carcinoma fue significativamente más prevalente en el grupo de más

edad que en los otros dos grupos, con un coeficiente de probabilidad de 4,03 (intervalo de confianza del 95 por ciento: 1,54-10,05; $p = 0,04$).

No hubo diferencias significativas entre los tres grupos de mujeres en la prevalencia de hiperplasia simple e hiperplasia compleja.

Al investigar la utilidad del punto límite de 45 años sugerido para el muestreo endometrial, los investigadores hallaron que todas menos una de las 23 mujeres menores de 45 años que tenían hiperplasia compleja o atípica o carcinoma habían presentado sangrado menstrual irregular y no menorragia cíclica.

Estos hallazgos avalan el uso de la edad de 45 años como umbral para el muestreo del endometrio en las mujeres premenopáusicas que experimentan sangrado uterino anormal, concluyen los investigadores. Y comentan que esto concuerda con las recomendaciones actuales del Instituto Nacional para la Excelencia Clínica (NICE) del Reino Unido.

La guía del NICE, publicada en 2007, recomienda muestreo endometrial en las mujeres con sangrado menstrual irregular persistente; en las mujeres de 45 años de edad o más con menorragia cíclica, y en casos de tratamiento inefectivo o fallido.

Los investigadores subrayan que las mujeres más jóvenes pueden presentar hiperplasia y carcinoma, como lo mostró el estudio. Tomar conciencia de este riesgo puede dar lugar al diagnóstico y tratamiento precoz. También señalan que el sangrado menstrual irregular debería ser un indicador del muestreo endometrial en todas las mujeres, independientemente de su edad.

Biomarcadores ayudan a detectar cáncer endometrial

Investigadores han identificado un panel de tres biomarcadores que podrían ser una herramienta clínica útil para detectar cáncer endometrial.

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

Issue 21 - 26 Oct 2009

Los especialistas de la Facultad de Medicina David Geffen de la UCLA en Los Ángeles, California, EE.UU., habían identificado previamente tres proteínas séricas: la apolipoproteína-1 (ApoA-I), la pre-albúmina (TTR), y la transferrina (TF), como útiles en la detección temprana del cáncer ovárico.

Teniendo en cuenta las similitudes histológicas entre los adenocarcinomas endometrioides del ovario y del endometrio, llevaron a cabo un estudio para determinar si los mismos tres biomarcadores eran útiles en el diagnóstico del cáncer de endometrio en estadio inicial o avanzado.

Los investigadores midieron las concentraciones de ApoA-1, TTR, y TF en muestras de suero obtenidas de un total de 433 mujeres: 90 mujeres con endometrio normal (el grupo control), 210 mujeres con cáncer endometrial en estadio inicial, y 133 mujeres con cáncer endometrial en estadio avanzado. Se definió estadio inicial como los estadios I-II, y estadio avanzado como los estadios III-IV.

Se utilizaron análisis de regresión logística múltiples para construir modelos de modo tal de evaluar el uso de los biomarcadores para detectar cáncer endometrial.

Al informar sus hallazgos en un nuevo trabajo programado para publicación en la revista American Journal of Obstetrics & Gynecology, los investigadores dicen que, en conjunto, los tres biomarcadores distinguieron las muestras normales de las muestras que representaban todos los tipos histopatológicos de cáncer endometrial en estadio inicial con una sensibi-

lidad del 71 por ciento y una especificidad del 88 por ciento.

De modo similar, los tres biomarcadores distinguieron las muestras normales de las muestras que representaban el cáncer endometrial en estadio inicial con una sensibilidad del 82 por ciento y una especificidad del 86 por ciento.

Agregar el biomarcador antígeno de cáncer 125 (CA125), el que previamente había mostrado ser útil para detectar cáncer ovárico en estadio avanzado, al panel de biomarcadores no mejoró la sensibilidad o la especificidad, ni para el cáncer endometrial en estadio inicial ni en estadio avanzado. Esto coincide con las investigaciones previas que hallaron que las concentraciones séricas de CA125 tenían un escaso valor diagnóstico de detección temprana del cáncer endometrial.

En la discusión de sus hallazgos, los investigadores señalan que este es el primer estudio en evaluar los tres biomarcadores en el cáncer endometrial. Y concluyen que “estos 3 marcadores podrían ser clínicamente útiles en la detección de patología en estadio inicial, cuando las modalidades terapéuticas hormonal o quirúrgica pueden utilizarse para curar la enfermedad y ante la presencia de síntomas o signos clínicos”.

Los investigadores escriben que es necesaria la validación de los resultados en estudios más grandes. Asimismo, agregan que más análisis también podrían ser útiles para determinar si los tres biomarcadores podrían ser de utilidad para monitorear a las pacientes por recurrencia de la patología y para monitorear a las pacientes por respuesta a la terapia.

Una revisión aborda el embarazo en las mujeres mayores

Un nuevo trabajo de revisión ha presentado los riesgos maternos y perinatales asociados con el embarazo en las mujeres con más de 44 años de edad.

Fuente: Maturitas 2009;64:109-13

Issue 21 - 03 Nov 2009

Investigadores de la Facultad de Medicina Robert Wood Johnson en New Brunswick, Nueva Jersey, EE.UU., realizaron una búsqueda de bibliografía para identificar un total de 16 estudios relevantes publicados desde 1990, en los que habían investigado los resultados obstétricos en mujeres mayores de 44 años de edad.

Estos eran estudios ya de cohortes retrospectivos, ya de series de casos retrospectivos, o de series de casos prospectivos, con poblaciones que variaron de 7 a 16.739 mujeres. En la mayoría de los estudios el grupo control comprendió a mujeres de 20-29 años de edad.

En un nuevo trabajo publicado en la actual edición de la revista *Maturitas*, los investigadores informan los siguientes riesgos elevados para las mujeres mayores de 44 años, sobre la base de los estudios revisados:

- Hipertensión inducida por el embarazo (hipertensión gestacional o preeclampsia): Riesgo relativo 2,8 (intervalo de confianza del 95 por ciento, 2,5-3,1).
- Cesárea: Riesgo relativo 4,1 (intervalo de confianza del 95 por ciento, 3,9-4,3).
- Mortalidad perinatal: Riesgo relativo 2,4 (intervalo de confianza del 95 por ciento, 2,2-2,7).
- Diabetes gestacional: Riesgo relativo 14,2 (intervalo de confianza del 95 por ciento, 11,5-17,8).

El alto riesgo de diabetes gestacional puede haber sido sesgado por un estudio que reportó una muy alta incidencia mientras que no reportó factores tales como el peso materno, el CUAL podría haber afectado los hallazgos. No obstante, incluso después de excluir este estudio, el riesgo relativo de diabetes gestacional en las

mujeres mayores de 44 años continuó siendo alto, en 11,2 (intervalo de confianza del 95 por ciento: 8,8-14,2).

Los investigadores realizaron más análisis para investigar la influencia de las técnicas de reproducción asistida en los riesgos, comparando los hallazgos de seis estudios en los que la mayoría de los embarazos fueron espontáneos con seis en los que la mayoría involucraba TRA.

Los investigadores hallaron que las TRA se asociaban con un alto riesgo de parto por cesárea en las mujeres mayores de 44 años (riesgo relativo 1,8; intervalo de confianza del 95 por ciento: 1,6-2,0) en comparación con la concepción espontánea; no había información disponible en los estudios sobre las indicaciones precisas para el procedimiento en las concepciones mediante TRA.

No hubo diferencias significativas en los riesgos de diabetes gestacional o hipertensión inducida por el embarazo entre las concepciones por TRA y las espontáneas en las mujeres mayores de 44 años. La TRA pareció tener un efecto protector en relación con la mortalidad perinatal en comparación con las concepciones espontáneas (riesgo relativo 0: intervalo de confianza del 95 por ciento: 0,0-0,4), pero los investigadores comentan en su trabajo que sólo dos estudios de TRA informaron tasas de mortalidad perinatal. Además sugieren que la rareza relativa de la complicación sugeriría que la presente revisión careció de potencia suficiente para detectar diferencias en el riesgo.

Los investigadores discuten sus hallazgos exhaustivamente en su trabajo completo. Allí enfatizan que, aun cuando la revisión comparó a mujeres mayores de 44 años con mujeres de 20-29 años, “no hay un aumento súbito en las

complicaciones maternas una vez que uno llega a los 44 años de edad”. En cambio, se esperaba que los riesgos aumenten año tras año, tal como lo indican otros estudios publicados.

Los investigadores concluyen que los resultados generales fueron buenos, y agregan: “Ex-

cluyendo cualquier desarrollo de enfermedad durante el embarazo o enfermedades maternas pre-existentes, a estas mujeres probablemente les irá bien con el nivel de atención estándar brindado a sus contrapartes más jóvenes en un consultorio general”.

PERLAS

Sudoraciones nocturnas menopáusicas reducen riesgo posterior de mortalidad

Determinan las asociaciones entre los sofocos y las sudoraciones nocturnas durante la menopausia y el subsiguiente riesgo de muerte.

Fuente: Menopause 2009; 16: 888-91

Week 44 - 10 Nov 2009

MedWire News: las mujeres que refieren sudoraciones nocturnas durante la menopausia tienen menor riesgo de muerte a lo largo de los próximos 20 años, independientemente del uso actual o pasado de terapia de estrógeno posmenopáusica, según sugieren los hallazgos de un estudio.

Johan Svartberg, del Hospital Universitario de Noruega del Norte en Tromsø, y colaboradores realizaron el seguimiento de 867 mujeres posmenopáusicas que informaron su historial de hábitos de vida y relacionado con la menopausia durante 1984-1987 y completaron un cuestionario sobre la menopausia y los síntomas vasomotores en 1989.

En total, el 73 por ciento de las mujeres refirió sofocos y el 39 por ciento también refirió sudoraciones nocturnas. Hubo un total de 405 muertes a lo largo del período de seguimiento promedio de 11,5 años, con 194 muertes debidas a enfermedad cardiovascular (CVD) y 71 a cardiopatía coronaria (CHD).

Aunque los sofocos por sí mismos no se asociaron con la mortalidad por cualquier causa, las mujeres que también tenían sudoraciones tuvieron una significativa reducción del 28 por ciento de mortalidad por toda causa en comparación con las otras mujeres.

Cuando se controló el uso pasado de estrógeno o de progestina, la reducción del riesgo de CVD y CHD en las mujeres con sudoraciones nocturnas fue similar, en un 38 y un 49 por ciento. No obstante, las reducciones no fueron más significativas tras tener en cuenta el índice de masa corporal, el ejercicio físico y el hábito de fumar.

Los investigadores dicen: “Las sudoraciones nocturnas se asociaron con un riesgo reducido de muerte a lo largo de los siguientes 20 años, independientes de múltiples factores de riesgo, incluyendo el uso pasado o presente de terapia hormonal”.

Sofocos menopáusicos tratados efectivamente con hierba de San Juan

Investigan si la hierba de San Juan es efectiva para el tratamiento de los síntomas vasomotores menopáusicos.

Fuente: Menopause 2009; Advance online publication

Week 44 - 10 Nov 2009

MedWire News: el extracto de hierba de San Juan es efectivo para tratar los síntomas vasomotores en las mujeres peri- y posmenopáusicas, de acuerdo con los resultados de un estudio.

Marjan Khajehei (Universidad Shiraz de Ciencias Médicas, Irán) y colaboradores designaron al azar a 100 mujeres de 50,4 años de edad en promedio para que recibieran 60 gotas de extracto de hierba de San Juan con 0,2 mg/ml por día o placebo durante 8 semanas. Las molestias climatéricas fueron evaluadas en dos visitas de control a las 4 y a las 8 semanas después del tratamiento.

En total, 45 mujeres en el grupo de tratamiento y 43 en el grupo de control completaron el estudio. Las mujeres de ambos grupos tuvieron similar duración y severidad de los sofocos, medidos a lo largo de un período de 24 horas, en la base y a un promedio de 21,7 y 20,5 minutos, y puntajes de 2,3 y 2,3 en el Índice de Blatt-Kupperman, respectivamente.

Ambos grupos respondieron al tratamiento tras 4 semanas, pero no se observaron diferen-

cias significativas en la duración de los síntomas vasomotores entre las mujeres que recibieron tratamiento y las que recibieron placebo (16,2 y 18,0 min.).

Sin embargo, la severidad de los síntomas disminuyó significativamente a un punto mayor en las mujeres que recibieron tratamiento en comparación con las que recibieron placebo (1,7 vs. 2,1) a las 4 semanas.

Después de las ocho semanas de tratamiento, las mujeres que tomaron la hierba de San Juan mostraron más reducción de los síntomas vasomotores y la severidad de los síntomas, lo cual fue significativamente diferente a lo observado en las pertenecientes al grupo con placebo (10,7 vs. 15,7 min., y 0,93 vs. 1,7).

“La influencia positiva de la hierba de San Juan en los sofocos ofrece un tratamiento efectivo para los síntomas vasomotores asociados con la fluctuación hormonal de la perimenopausia o la menopausia”, concluyen los investigadores.

La opinión de los padres influye en la de la hija y en su aceptación de la vacuna contra el HPV

Investigan la aceptación de la vacuna contra el virus de papiloma humano en las adolescentes.

Fuente: British Journal of Cancer 2009; Advance online publication

Week 44 - 10 Nov 2009

MedWire News: el respaldo de los padres respecto de la vacuna contra el virus de papiloma humano (HPV) es crucial para el éxito del programa de vacunación, según muestran los resultados de una encuesta del Reino Unido de adolescentes de sexo femenino a quienes se les ofrece la vacuna.

“Este es el primer esclarecimiento en cuanto a cómo decide una niña si la vacuna es importante para ella y quién influye en su decisión”, dijo la investigadora principal, Loretta Brabin (Universidad de Manchester).

Los investigadores enviaron cuestionarios postales sobre la vacunación a 553 niñas de 12-13 años de edad a quienes se les ofrecieron tres dosis de la vacuna.

Los resultados mostraron que el 77 por ciento de las niñas compartían con sus padres la decisión de recibir la vacuna. De las 13 niñas cuyos padres rechazaron la vacunación, el 42 por ciento declaró que querían la vacuna, y

entre las niñas cuyos padres insistieron en la vacunación, el 10 por ciento no querían ser vacunadas.

En total, el 47 por ciento de las niñas dijo que su opinión acerca de la vacuna estaba principalmente influenciada por sus padres.

A pesar de que el 54 por ciento de las niñas declaró que la vacuna era muy importante para ellas, el 39 por ciento de las niñas vacunadas dijo que no la recomendaría a otros, y casi la mitad de todas las niñas reportó rumores en torno al temor a la vacunación.

“Si la decisión sobre la vacuna hubiera dependido solamente de ellas, el número de niñas que podrían haber rechazado inicialmente o abandonado el programa habría superado el número de las que habrían optado o permanecido en éste; por ende, todavía se requiere el apoyo para la vacunación”, concluyen los investigadores.

Factores menstruales tempranos y endometriosis

Investigadores han identificado una serie de características menstruales tempranas que podrían afectar el futuro riesgo de endometriosis.

Fuente: American Journal of Obstetrics & Gynecology 2010; in press

Issue 01 - 28 Jan 2010

Para investigar las posibles asociaciones entre las características menstruales tempranas y un diagnóstico posterior de endometriosis, investigadores de centros de Brisbane, Australia, y de San Francisco, California, EE.UU., llevaron a cabo un estudio de casos y controles.

Los casos eran 268 mujeres con endometriosis moderada a severa confirmada quirúrgicamente (media etárea 36,4 años), y los controles eran 244 mujeres sin endometriosis (media etárea 36,3 años) que fueron reclutadas de un registro de gemelares. Ninguno de los casos tenía una hermana que hubiera sido diagnosticada con endometriosis.

Todas las mujeres en el estudio completaron un cuestionario autogestionado que preguntaba acerca de factores demográficos, hormonales y reproductivos; y sobre características físicas y hábitos de estilo de vida. Las preguntas específicas acerca de las características menstruales tempranas consultaban sobre la edad al experimentar la menarca, la duración del ciclo, la abundancia del flujo menstrual, la duración de la menstruación y sobre el dolor pélvico relacionado con la menstruación.

Para los análisis de exposición, los investigadores (Treloar SA y cols.) utilizaron la edad referida por los casos al inicio de la endometriosis (síntomas) como punto límite. Los investigadores presentan sus hallazgos en un nuevo trabajo a ser publicado en la revista American Journal Of Obstetrics & Gynecology y actualmente disponible en línea.

Una edad tardía al momento de la menarca, definida como primera menstruación a la edad de 14 años o más, resultó asociarse significati-

vamente con un menor riesgo de endometriosis. Tal edad fue reportada por el 24 por ciento de los casos y el 35 por ciento de los controles; y arrojó un coeficiente de probabilidad ajustado de endometriosis de 0,3 (intervalo de confianza del 95 por ciento: 0,1-0,6).

Por el contrario, un historial temprano de dismenorrea (nuevamente antes del inicio de los síntomas en los casos) se asoció significativamente con un riesgo elevado de endometriosis. En general, el 54 por ciento de los casos y el 35 por ciento de los controles reportaron un historial temprano de dismenorrea, con un coeficiente de probabilidad ajustado de endometriosis de 2,6 (intervalo de confianza del 95 por ciento: 1,1-6,2).

Otros factores, incluyendo la duración del ciclo menstrual, la duración de la menstruación, la abundancia del flujo y el dolor pélvico durante la ovulación, no se asociaron significativamente con el riesgo de endometriosis.

En la sección de discusión de su trabajo, los investigadores escriben que los hallazgos “más interesantes y novedosos” de su estudio es que la dismenorrea temprana (antes del inicio de los síntomas) se asocia significativamente con el desarrollo subsiguiente de endometriosis. Los investigadores reconocen que el otro hallazgo importante - un riesgo reducido de endometriosis a mayor edad al momento de la menarca - podría tener una significación clínica limitada, pero sugieren que “una menarca posterior a los 14 años podría ayudar a guiar el diagnóstico y la estrategia terapéutica si los síntomas sugieren endometriosis como posible diagnóstico”.

Efectos genotóxicos y citotóxicos endometriales relacionados con el DIU de cobre

Evalúan los posibles efectos citotóxicos y genotóxicos de diferentes concentraciones de iones de cobre liberados desde los dispositivos intrauterinos de cobre en células de mamíferos.

Fuente: Contraception 2010; Advance online publication

Week 04 - 02 Feb 2010

MedWire News: la disolución del cobre, tras la inserción inicial de un dispositivo intrauterino (DIU) de cobre (Cu), podría dar como resultado efectos citotóxicos y genotóxicos en las células endometriales circundantes, según sugieren los hallazgos de un estudio.

Algunos estudios han mostrado elevadas concentraciones de cobre en el fluido uterino de las usuarias de DIU-Cu hasta 12 meses después de la inserción, con estudios *in vitro* que mostraron concentraciones de cobre 10 y dos veces más altas tras 1 y 30 días, respectivamente, que tras 6 meses.

Por lo tanto, el equipo investigador evaluó la potencial citotoxicidad y genotoxicidad de concentraciones clínicamente relevantes de iones de cobre (1,56-28,62 mg/l) en células ováricas de hámsteres chinos (CHO-K1) utilizando pruebas colorimétricas de tetrazolio/azul de tripano (TB su sigla en inglés) y el ensayo Comet.

La actividad mitocondrial se redujo significativamente a causa de las concentraciones de iones de cobre de al menos 7,42 mg/l, con concentraciones de 10,85 mg/l o más que dieron como resultado una disminución en la viabilidad de las células de más del 80 por ciento. Además, la prueba de exclusión de TB para la integridad de la membrana plasmática mostró una disminución del 90 por ciento en la viabilidad de las células para concentraciones de 10,85 mg/l como mínimo.

Los investigadores también hallaron que exponer células de CHO-K1 al cobre en concentraciones de entre 5,67 y 7,42 mg/l indujo daño genotóxico en el ADN.

“Nuestros hallazgos enfatizan la importancia de reducir el efecto del estallido inicial de iones cúpricos de los DIU”, dicen Mónica Fernández Lorenzo de Mele (Universidad Nacional de La Plata, Argentina) y colaboradores.

Tabaquismo, ingesta de calcio y paridad asociados con pérdida ósea inducida por DMPA

Identifican posibles factores de predicción de gran pérdida de densidad mineral ósea a lo largo del tiempo en las usuarias de acetato de medroxiprogesterona de depósito

Fuente: Obstetrics and Gynecology 2010; 115: 35-40

Week 04 - 02 Feb 2010

MedWire News: la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) asociada con el acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA) puede disminuir si se abandona el hábito de fumar y se incrementa la ingesta de calcio, sugieren investigadores estadounidenses.

“Falta información sobre los factores de predicción clínicamente importantes de una mayor pérdida ósea (con el uso de DMPA) que podrían utilizarse en la práctica clínica”, dicen Mahbubur Rahman y Abbey Berenson, ambos de la Universidad de Texas en Galveston.

Por ende, el equipo investigador evaluó la DMO de columna lumbar y cuello femoral cada 6 meses en 95 mujeres blancas, afroamericanas e hispánicas de 23,8 años de edad en promedio, que usaron DMPA durante un período de seguimiento de 24 meses.

En general, el 47,4 por ciento de las usuarias tuvieron mayor pérdida de DMO –definida como una pérdida del 5 por ciento como

mínimo desde la base tras 24 meses de uso– en la región lumbar y en el cuello femoral al final del seguimiento.

El análisis de regresión multivariado reveló que la mayor pérdida de DMO se asociaba con el hábito de fumar al presente (coeficiente de probabilidad ajustado [aOR] = 3,88), la ingesta de calcio (aOR cada 100 mg/día = 0,81), y la paridad (aOR = 0,49). Específicamente, las que habían dado a luz un bebé, que no fumaban y que consumían como mínimo 600 mg/día de calcio no perdieron más del 2 por ciento de su DMO a lo largo de los 24 meses.

La edad, la raza o la etnia, el uso previo de anticonceptivos y el índice de masa corporal no se relacionaron con la alta pérdida de DMO.

Rahman y Berenson instan a ofrecer asesoramiento adicional sobre cómo reducir el riesgo de pérdida de DMO con el uso de DMPA a las mujeres con factores de riesgo identificados.

Cáncer cervical mejor tratado con quimio-radioterapia

Llevan a cabo un meta-análisis de datos individuales de pacientes para evaluar el efecto de la quimio-radioterapia en todos los resultados en el cáncer cervical.

Fuente: Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; 1: CD008285

Week 04 - 02 Feb 2010

MedWire News: los resultados de un meta-análisis de Cochrane confirman que agregar quimioterapia a la radioterapia mejora la supervivencia general y la supervivencia sin enfermedad (DFS, su acrónimo en inglés) en las mujeres con cáncer cervical en comparación con la radioterapia sola.

Claire Vale (Medical Research Council, Londres, Reino Unido) y colaboradores dicen que el análisis respalda las recomendaciones hechas en la alerta del Instituto Nacional de Cáncer de 1999, y “también demuestra su aplicabilidad a todas las mujeres y un beneficio de la quimio-radioterapia no basada en platino”.

Los investigadores reunieron datos individuales de pacientes (n = 3.452 mujeres) de 15 ensayos aleatorizados y controlados que compararon la radioterapia con la quimio-radioterapia concomitante.

El análisis de 13 ensayos mostró que las mujeres que recibieron quimio-radioterapia, experimentaron una mejoría del 6 y del 8 por ciento en la supervivencia a 5 años general y la DFS, respectivamente; en comparación con las que recibieron radioterapia sola.

Se observaron mayores beneficios de supervivencia en los dos ensayos en los que se administró quimioterapia adicional después de quimio-radioterapia, con una mejoría absoluta del 19 por ciento a 5 años.

Cabe destacar que los investigadores no hallaron diferencia significativa en la supervivencia general entre las mujeres que usaron regímenes de quimioterapia con platino y la no basada en platino (coeficiente de riesgo [HR] = 0,84 y 0,76, respectivamente).

No hubo evidencias de una diferencia en el grado de beneficio de supervivencia en términos de dosis de radioterapia o de quimioterapia, o de programación del tratamiento. El efecto de la quimio-radioterapia fue coincidente en todos los subgrupos de pacientes, pero hubo un efecto relativo en disminución en la supervivencia a mayor estadio tumoral.

“Sugerimos que se necesitan nuevos ensayos para descubrir si aplicar quimioterapia extra es mejor o no para las mujeres con cáncer cervical”, dijo Vale.

El uso hormonal peri- y postmenopáusico moderaría la depresión y la inflamación

Investigan la asociación entre las concentraciones de proteína C-reactiva y los síntomas depresivos en mujeres pre-, peri- y posmenopáusicas.

Fuente: Journal of Psychosomatic Research 2010; Advance online publication

Week 04 - 02 Feb 2010

MedWire News: los hallazgos de un estudio sugieren que el uso de anticonceptivos orales o de terapia hormonal podría tener un efecto moderador en la asociación depresión e inflamación en las mujeres peri- y posmenopáusicas.

Las actuales investigaciones sugieren que existe una asociación entre la inflamación de bajo grado y la depresión, con estudios epidemiológicos que muestran una relación entre las concentraciones de proteína C-reactiva (CRP) y la depresión unipolar en los hombres.

Para investigar esta asociación en las mujeres, Timo Liukkonen (Universidad de Oulu, Finlandia) y colaboradores midieron las concentraciones de CRP de alta sensibilidad (hs, su acrónimo en inglés) en 512 mujeres que también fueron evaluadas por síntomas depresivos utilizando el Inventario de Depresión de Beck-21 (BDI-21).

Se hallaron síntomas depresivos en el 12,6, 17,8 y 23,2 por ciento de las mujeres premenopáusicas (33-41 años de edad), perimenopáusicas (44-51 años de edad) y postmenopáusicas (54-56 años de edad), respectivamente.

Las concentraciones medias de hs-CRP fueron 0,60; 1,04 y 1,3 mg/l, respectivamente.

El equipo investigador halló una correlación positiva entre las concentraciones de hs-CRP y los síntomas depresivos en las mujeres perimenopáusicas que no usaban hormonas exógenas. Además, tras agrupar conjuntamente a las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas que no usaban hormonas exógenas (n = 302), el análisis multivariado reveló una interacción significativa entre las concentraciones de hs-CRP y el uso de hormonas exógenas en el puntaje del BDI-21.

Por el contrario, no se hallaron correlaciones significativas en las mujeres premenopáusicas, o en las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas que usaban hormonas exógenas.

Los investigadores concluyen que el estudio “podría producir nuevas consideraciones para el desarrollo de estudios prospectivos de seguimiento respecto del efecto moderador de las hormonas femeninas en la asociación entre la depresión y la inflamación”.

La osteoinmunidad desempeña un rol mayor que la inflamación en la osteoporosis postmenopáusicas

Investigan las correlaciones entre la osteoprotegerina, la proteína C-reactiva de alta sensibilidad, y la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas sanas.

Fuente: Menopause 2009; 16: 950-5

Week 41 - 20 Oct 2009

MedWire News: el sistema de osteoinmunidad desempeña un papel mayor que la inflamación subclínica en la patogénesis de la osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas, sugieren los hallazgos de un estudio.

Tras investigaciones que indicaron que las concentraciones de proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP, su acrónimo en inglés) predicen el riesgo de fractura osteoporótica, Iraj Nabipour (Centro de Investigación de Medicina Tropical del Golfo Pérsico, Bushehr, Irán) y colaboradores examinaron la relación entre la hs-CRP, los marcadores de recambio óseo, la osteoprotegerina (OPG), el activador del receptor del ligando del factor nuclear kappa B (RANKL) y la densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar y cuello femoral en 382 mujeres posmenopáusicas (media etárea, 58,7 años).

El análisis multivariado mostró que la concentración de RANKL se asociaba negativa y significativamente con la DMO, tanto en la

columna lumbar como en el cuello femoral, mientras que la proporción RANKL:OPG se relacionaba positiva y significativamente con la DMO en ambos sitios. La OPG se asoció significativamente con la DMO lumbar.

La DMO lumbar se predijo por la edad, el Índice de Masa Corporal (IMC), RANKL, y OPG, mientras que la DMO de cuello femoral se asoció con la edad, el IMC y RANKL.

No obstante, no hubo relación significativa entre el log de hs-CRP y la DMO en cualquiera de los sitios, o entre el log hs-CRP y la DMO, RANKL, OPG o la relación RANKL respecto de la OPG, después de controlar la edad y el IMC.

“Estos hallazgos sugieren que los componentes del sistema osteoinmunológico RANKL/OPG podrían proporcionar claves clínicas y biológicas para el tratamiento y prevención de la osteoporosis posmenopáusica en el futuro”, escriben Nabipour y cols.

TCC: tratamiento efectivo para síntomas menopáusicos

Evalúan la efectividad de la terapia cognitivo-conductual para los síntomas menopáusicos después del tratamiento contra el cáncer de mama.

Fuente: National Cancer Research Institute Cancer Conference; Birmingham, UK: 4-7 October 2009

Week 41 - 20 Oct 2009

MedWire News: Los resultados de un estudio muestran que la terapia cognitivo-conductual (TCC) es efectiva para tratar los síntomas menopáusicos en las mujeres que se han sometido a tratamiento contra el cáncer de mama.

Los resultados sugieren que la TCC podría resultar una opción para todas las mujeres que atraviesan la menopausia y podría servir de complemento del tratamiento estándar.

Eleanor Mann (King's College London, Reino Unido) y colaboradores evaluaron un formulario adaptado de TCC para los síntomas menopáusicos en 24 mujeres que habían completado un tratamiento contra el cáncer de mama activo.

Se solicitó a las mujeres que llevaran un diario de síntomas día a día durante 2 semanas y luego se les asignaron seis sesiones semanales de 90 minutos de TCC grupal, las que incluyeron información, discusión, respiración rítmica,

y TCC para reducir el estrés y controlar los sofocos, las sudoraciones nocturnas y el sueño.

Al momento de control a los 3 meses, los sofocos y las sudoraciones nocturnas habían disminuido significativamente, con una reducción del 49 y del 59 por ciento en la frecuencia y en la calificación de problema, respectivamente.

El estado de ánimo deprimido, la ansiedad y el sueño mejoraron, tal como el funcionamiento del rol emocional y la vitalidad. Asimismo, las ideas negativas sobre los sofocos y las sudoraciones nocturnas también disminuyeron tras la terapia.

“Los resultados son muy prometedores, dado que se mantuvieron las mejorías significativas en las mujeres al control a los 3 meses. Ahora estamos trabajando en un ensayo controlado más grande, respaldado económicamente por Cáncer Research UK, el que incluirá mediciones tanto fisiológicas como subjetivas de los sofocos”, dijo Mann.

Cambios genéticos asociados con progresión de enfermedad en cáncer cervical

Determinan genes impulsores que participan en la carcinogénesis y la quimio-radio-resistencia de cánceres cervicales.

Fuente: PLoS Genetics 2009; 5: e1000719

Week 46 - 16 Nov 2009

MedWire News: los hallazgos de un estudio sugieren que cambios genéticos específicos son responsables de la progresión del cáncer cervical hacia un estado agresivo y resistente al tratamiento.

Heidi Lyng (Hospital Radium, Oslo, Noruega) y colaboradores dicen que los genes identificados en su estudio representan nuevos biomarcadores que podrían ser usados además del tamaño tumoral para clasificar a las pacientes dentro de este grupo de riesgo durante la toma de decisiones clínicas.

Para investigar la importancia de los cambios genéticos en la progresión y el tratamiento de la enfermedad en el cáncer cervical, los investigadores llevaron a cabo un análisis de datos de dosificación, expresión y ontología de genes de 102 pacientes con enfermedad localmente avanzada. Se utilizó una cohorte independiente de 41 pacientes para validar las expresiones genéticas asociadas con el resultado clínico.

Los investigadores identificaron 29 aumentos y pérdidas recurrentes y tres pérdidas en 3p, 13q y 21q que se hallaban asociados con un mal resultado tras la quimio-radioterapia. Las pacientes sin ninguna pérdida tuvieron una probabilidad del 91 por ciento de supervivencia sin progresión, mientras que las pacientes con pérdida de 21q tuvieron la peor probabilidad de supervivencia sin progresión del 44 por ciento.

Además, estas alteraciones genéticas mostraron heterogeneidad intra-tumoral, lo que sugiere su participación en eventos tempranos de la carcinogénesis. Por otro lado, cuatro genes en 3p (RYBP, GBE1) y 13q (FAM48A, MED4) se correlacionaron con un peor resultado, tanto a nivel de la dosificación de los genes como de la expresión.

Lyng y equipo instan a realizar más estudios para validar sus resultados antes de que sus hallazgos sean considerados para uso en la toma de decisiones clínicas.

Osteoporosis postmenopáusica: posible factor de riesgo de enfermedad de arterias coronarias

Evalúan la correlación entre la densidad mineral ósea, la rigidez arterial y la aterosclerosis coronaria en mujeres posmenopáusicas.

Fuente: Menopause 2009; 16: 937-43

Week 46 - 24 Nov 2009

MedWire News: los resultados de un estudio muestran que las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis son más propensas a tener rigidez arterial que las mujeres con osteopenia o densidad mineral ósea (DMO) normal.

Byung Seok Lee (Facultad de Medicina de la Universidad Yonsei, Seúl, Corea) y equipo sugieren por ende que la osteoporosis podría ser un factor de riesgo de enfermedad de arterias coronarias (EAC), y dice que las mujeres posmenopáusicas osteoporósicas deberían ser controladas por aterosclerosis coronaria durante las visitas médicas.

El análisis de 152 mujeres posmenopáusicas sometidas a un control de rutina mostró que la aterosclerosis coronaria era significativamente más común en las pacientes osteoporósicas que en las que tenían osteopenia o DMO normal, en un 16,1 versus un 8,1 y un 0,0 por ciento, respectivamente.

El estudio también mostró que la DMO se asociaba negativamente con la velocidad de la onda pulsátil braquial-tobillo (baPWV, su acrónimo en inglés), una medida de rigidez arterial, y que las pacientes osteoporósicas tenían valores significativamente más altos de baPWV que las mujeres con osteopenia o DMO normal (1.477 vs. 1.365 y 1.319 cm/s, respectivamente).

Además, un límite de baPWV de 1.506 cm/s predijo el diagnóstico de aterosclerosis coronaria con un 83,3% de sensibilidad y un 82,9% de especificidad. La baPWV se asoció negativamente con la DMO del fémur, así como positivamente con la edad, la presión sistólica y diastólica, y la proporción neutrófilos-linfocitos.

Los investigadores dicen: “La rigidez arterial midiendo la baPWV puede ser un factor de predicción útil e independiente de aterosclerosis coronaria”, en las mujeres posmenopáusicas.

La edad y el actual estado menopáusico predicen riesgo de fractura de cadera

Investigan la incidencia de fractura de cadera en relación con la edad, el estado menopáusico y la edad a la menopausia en una gran cohorte de mujeres que nunca usaron terapia de reemplazo hormonal.

Fuente: PLoS Medicine 2009; Advance online publication

Week 46 - 24 Nov 2009

MedWire News: el riesgo de fractura de cadera en las mujeres posmenopáusicas lo predice predominantemente la edad, con a lo sumo sólo un débil efecto adicional de la edad a la menopausia, de acuerdo con los resultados de un estudio.

“Nuestros hallazgos muestran que la edad es muchísimo más importante que los factores relacionados con la menopausia para determinar el riesgo de fractura de cadera”, dicen Emily Banks (The Australian National University, Acton) y colaboradores.

Para el estudio, los investigadores realizaron el seguimiento de 561.609 mujeres que nunca habían utilizado terapia de reemplazo hormonal y que habían tomado parte del Million Women Study del Reino Unido durante 1996-2001, durante un promedio de 6,2 años por mujer.

Entre las mujeres de 50-54 años de edad, las que eran posmenopáusicas tuvieron un riesgo

2,2 veces mayor de fractura de cadera que las mujeres premenopáusicas.

A pesar de la creencia generalizada de que la menopausia temprana es un factor de riesgo a largo plazo de osteoporosis y fractura, la edad a la menopausia tuvo poco o ningún efecto en el riesgo de fractura de cadera en las mujeres posmenopáusicas.

Banks y equipo también hallaron que el riesgo de fractura de cadera era 7,0 veces más alto en las mujeres de 70-74 años de edad en comparación con las que tenían 50-54 años.

En los comentarios sobre los hallazgos del estudio, el equipo investigador concluye: “Las decisiones clínicas en torno a la prevención de la fractura de cadera deberían basarse en la edad, en los factores relacionados con la edad, tales como la fragilidad, un bajo Índice de Masa Corporal, el deterioro sensorial y comorbilidad, en lugar de tomar como base la edad a la menopausia”.

Trastornos del sueño en mujeres menopáusicas

Los hallazgos de un nuevo estudio han confirmado la alta prevalencia de trastornos del sueño entre las mujeres menopáusicas, con más de la mitad de todas las mujeres que reportan problemas de sueño.

Fuente: Maturitas 2009; 64: 177-81

Issue 23 - 01 Dec 2009

Las investigaciones publicadas han demostrado congruentemente una asociación entre la menopausia y la dificultad para dormir. La prevalencia de trastornos del sueño ha mostrado ser dos veces más alta en las mujeres maduras que en los hombres maduros. Los trastornos del sueño han sido asociados con las reducciones de las concentraciones de estrógeno que acompañan la menopausia y con los síntomas de sofocos y sudoraciones nocturnas que mantienen despiertas a las mujeres.

En un nuevo estudio, publicado en la presente edición de la revista *Maturitas*, investigadores de la Escuela Universitaria de Salud Inönü en Malatya, y de la Universidad de Estambul, Turquía, llevaron a cabo un estudio poblacional de 887 mujeres seleccionadas al azar de 45-59 años de edad que vivían en Malatya. Se obtuvieron las respuestas de las mujeres a una serie de cuestionarios durante visitas domiciliarias realizadas por los investigadores (dado que muchas mujeres eran amas de casa o jubiladas/retiradas).

En general, la media etárea de las mujeres era 50,6 años y su Índice de Masa Corporal promedio era de 27,7 kg/m². Poco menos de una cuarta parte de las mujeres (24,6 por ciento) eran premenopáusicas y aún no habían experimentado falta de tres ciclos menstruales consecutivos; el 19,8 por ciento eran perimenopáusicas, y habían experimentado falta de 3-11 ciclos consecutivos; por último, el 55,6 por ciento eran posmenopáusicas.

Las mujeres dormían una media de 7,2 horas por día, lo que de acuerdo con los investigadores es normal para estos grupos etáreos. Sin embargo, señalan que la calidad del sueño es quizás más importante que la cantidad, e infor-

man que un total del 54 por ciento de las mujeres en el estudio refirió trastornos del sueño el mes anterior.

El análisis de los puntajes del cuestionario reveló que las mujeres perimenopáusicas y las posmenopáusicas tuvieron puntuaciones significativamente más altas en la Escala de Calificación del Insomnio del Estudio Women's Health Initiative (hecho que indicó más problemas del sueño) que las mujeres premenopáusicas en el estudio ($p < 0.001$).

Un subsiguiente análisis de regresión logística reveló que los siguientes eran factores de riesgo significativos de trastorno del sueño:

- Estado perimenopáusico: coeficiente de probabilidad 2,44 (intervalo de confianza del 95 por ciento, 1,55-3,83).
- Enfermedad médica crónica: coeficiente de probabilidad 1,55 (intervalo de confianza del 95 por ciento, 1,14-2,09).
- Uso de terapia hormonal: coeficiente de probabilidad 1,75 (intervalo de confianza del 95 por ciento, 1,09-2,82).
- Puntaje en el Inventario de Depresión de Beck igual a 17 ó más, el que indica depresión: coeficiente de probabilidad 3,92 (intervalo de confianza del 95 por ciento, 2,90-5,28).
- Mayor edad: coeficiente de probabilidad 1,05 (intervalo de confianza del 95 por ciento, 1,00-1,09).

En su trabajo, los investigadores señalan que en los estudios publicados la terapia hormonal ha mostrado reducir la prevalencia de problemas vasomotores y mejorar la calidad del sueño. Y sugieren que el conflictivo hallazgo de

este estudio (las mujeres que recibieron terapia hormonal informaron una prevalencia más alta de trastornos del sueño que las mujeres que no recibieron terapia hormonal) podría deberse a la naturaleza poblacional del estudio y al hecho de que las mujeres que se postularon para recibir terapia hormonal tendían a ser las que experimentaban síntomas vasomotores más severos.

Los investigadores concluyen que “las mujeres sufren altas tasas de problemas del sueño durante la transición menopáusica” y que la depresión y el estado perimenopáusico fueron dos de los factores de riesgo más importantes. Asimismo, dicen que los hallazgos subrayan la necesidad de incluir la calidad del sueño en los programas de cuidados para la menopausia.

Denosumab: más efectivo que alendronato y preferido para osteoporosis postmenopáusica

Comparan la eficacia de denosumab subcutáneo versus alendronato oral en los cambios de la densidad mineral ósea, y evalúan la preferencia de las pacientes en cuanto a la forma de administración.

Fuente: 20th Annual Meeting of the North American Menopause Society; San Diego, California, USA: 30 September - 3 October 2009

Week 47 - 01 Dec 2009

MedWire News: el anticuerpo monoclonal denosumab aumenta la densidad mineral ósea (DMO) con mayor eficacia que el alendronato en las mujeres posmenopáusicas con poca o ninguna exposición a bifosfonatos, de acuerdo con los resultados de dos ensayos de fase III.

Deborah Gold (Universidad de Duke, Carolina del Norte, EE.UU.) y colaboradores analizaron datos de 1189 y 504 mujeres posmenopáusicas con poca o ninguna exposición a bifosfonatos registradas en el estudio DECIDE, del inglés, Determinación de la Eficacia: Comparación de Inicio de Denosumab versus Alendronato, y el estudio STAND, Transición del Alendronato al Denosumab, respectivamente.

Los investigadores informaron que a los 12 meses, las mujeres que recibieron 60 mg de denosumab dos veces al año más placebo oral por semana tuvieron una DMO significativamente mayor que las que recibieron 70 mg/semana de alendronato oral más inyecciones de placebo dos veces al año, con significativas

diferencias porcentuales respectivas de 0,9-1,0; 1,1-1,2 y 0,6-0,7 en cadera total, columna lumbar y tercio del radio, respectivamente.

Las respuestas al Cuestionario de Preferencia y Satisfacción mostraron que el 64 por ciento de las pacientes prefirió la inyección dos veces al año en comparación con el 19 por ciento que prefirió el comprimido oral semanal, mientras que el resto no mostró preferencias. Además, el 64 por ciento indicó mayor satisfacción general, comodidad y mejor adaptación al estilo de vida con la inyección dos veces al año que con el comprimido semanal, en comparación con el 16 y el 20 por ciento que prefirieron el comprimido oral semanal o que no indicaron preferencias, respectivamente.

“Una medicación más favorable para la paciente que considere las conductas con aumentos significativos de la DMO podrían impactar favorablemente en la reducción del riesgo de fractura”, concluye el equipo investigador.

CONGRESOS

ENDOCRINOLOGÍA

14TH WORLD CONGRESS OF GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY

March 04, 2010 - March 07, 2010

Florence, Guyane

36TH ANNUAL DIABETES SYMPOSIUM

March 05, 2010

Sacramento, CA, United States

9º CONGRESSO DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE DIABETOLOGIA

March 10, 2010 - March 13, 2010

Vilamoura, Portugal

14TH INTERNATIONAL CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY

March 26, 2010 - March 30, 2010

Kyoto, Japan

6TH WORLD CONGRESS ON DIABETES AND ITS COMPLICATIONS (WCPD)

April 08, 2010 - April 11, 2010

Dresden, Germany

2ND INTERNATIONAL CONFERENCE ON ADVANCES IN DIABETES AND INSULIN THERAPY - ADIT 2010

April 16, 2010 - April 18, 2010

Dubrovnik, Croatia

AMERICAN ASSOCIATION OF ENDOCRINE SURGEONS (AAES) 2010 ANNUAL MEETING

April 18, 2010 - April 20, 2010

Pittsburgh, PA, United States

THE 12TH EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY (ECE)

April 24, 2010 - April 28, 2010

Prague, Czech Republic

DIABETES AND ENDOCRINOLOGY UPDATE FOR FAMILY PHYSICIANS

April 30, 2010

Toronto, ON, Canada

7TH METABOLIC SYNDROME, TYPE II DIABETES AND ATHEROSCLEROSIS CONGRESS (MSDA)

May 12, 2010 - May 16, 2010

Marrakesh, Morocco

AMERICAN THYROID ASSOCIATION (ATA) SPRING MEETING: THYROID DISORDERS IN THE ERA OF PERSONALIZED MEDICINE

May 13, 2010 - May 16, 2010

Minneapolis, MN, United States

5TH CONGRESS OF THE BULGARIAN DIABETES ASSOCIATION

May 13, 2010 - May 17, 2010

Pomorie, Bulgaria

2ND INTERNATIONAL CONGRESS ON METABOLIC SYNDROME, OBESITY & DIABETES

June 16, 2010 - June 18, 2010

Zanjan, Iran, Islamic Republic of

ENDO 2010

June 19, 2010 – June 22, 2010
San Diego, CA, United States

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA) 70TH SCIENTIFIC SESSIONS

June 25, 2010 - June 29, 2010
Orlando, FL, United States

7TH INTERNATIONAL CONGRESS ON NEUROENDOCRINOLOGY

July 10, 2010 - July 15, 2010
Rouen, France

3RD INTERNATIONAL NEUROSCIENCE SUMMER SCHOOL ON BIOLOGICAL PSYCHIATRY OF STRESS

August 05, 2010 - August 12, 2010
Barcelona, Spain

28TH WORLD CONGRESS OF ENDOUROLOGY

September 01, 2010 - September 04, 2010
Chicago, IL, United States

ITC 2010: THE 14TH INTERNATIONAL THYROID CONGRESS

September 11, 2010 - September 16, 2010
Paris, France

46TH EASD MEETING

September 20, 2010 - September 24, 2010
Stockholm, Sweden

ESPE 2010: 49TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

September 22, 2010 - September 25, 2010
Prague, Czech Republic

ASBMR 32ND ANNUAL MEETING

October 15, 2010 - October 19, 2010
Toronto, ON, Canada

20TH WORLD CONGRESS OF THE IASGO

October 20, 2010 - October 23, 2010
Cairo, Egypt

2010 CARDIOMETABOLIC HEALTH CONGRESS

October 20, 2010 - October 23, 2010
Boston, MA, United States

IDOF 2010 - 1ST INTERNATIONAL DIABETES & OBESITY FORUM

October 21, 2010 - October 23, 2010
Athens, Greece

XIV CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE DIABETES

November 07, 2010 - November 11, 2010
Santiago, Chile

14TH ASIA-OCEANIA CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY

December 02, 2010 - December 05, 2010
Kuala Lumpur, Malaysia

HEART, VESSELS & DIABETES - THE EUROPEAN CONFERENCE
December 09, 2010 - December 11, 2010
Lisbon, Portugal

AMERICAN ASSOCIATION OF ENDOCRINE SURGEONS (AAES) 2011 ANNUAL MEETING
April 10, 2011 - April 12, 2011
Houston, TX, United States

AACE 20TH ANNUAL MEETING & CLINICAL CONGRESS
April 13, 2011 - April 17, 2011
San Diego, CA, United States

ENDO 2011: THE 93RD ANNUAL MEETING OF THE ENDOCRINE SOCIETY
June 04, 2011 - June 07, 2011
Boston, MA, United States

ESB 2010-ANNUAL CONFERENCE OF EUROPEAN SOCIETY FOR BIOMATERIALS
September 04, 2011 - September 09, 2011
Dublin, Ireland

ASBMR 33RD ANNUAL MEETING
September 16, 2011 - September 20, 2011
San Diego, CA, United States

81ST ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION
October 26, 2011 - October 30, 2011
Indian Wells, CA, United States

AMERICAN ASSOCIATION OF ENDOCRINE SURGEONS (AAES) 2012 ANNUAL MEETING
April 29, 2012 - May 01, 2012
Iowa City, IA, United States

39TH EUROPEAN SYMPOSIUM ON CALCIFIED TISSUES
May 19, 2012 - May 23, 2012
Stockholm, Sweden

AACE 21ST ANNUAL MEETING & CLINICAL CONGRESS
May 23, 2012 - May 27, 2012
Philadelphia, PA, United States

ENDO 2012: THE 94TH ANNUAL MEETING OF THE ENDOCRINE SOCIETY
June 23, 2012 - June 26, 2012
Houston, TX, United States

82ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION
September 19, 2012 - September 23, 2012
Quebec City, QC, Canada

ASBMR 34TH ANNUAL MEETING
October 12, 2012 - October 16, 2012
Minneapolis, MN, United States

ENDO 2013: THE 95TH ANNUAL MEETING OF THE ENDOCRINE SOCIETY
June 15, 2013 - June 18, 2013
San Francisco, CA, United States

ASBMR 35TH ANNUAL MEETING
October 04, 2013 - October 08, 2013
Baltimore, MD, United States

ENDO 2014: THE 96TH ANNUAL MEETING OF THE ENDOCRINE SOCIETY
June 21, 2014 - June 24, 2014
Chicago, IL, United States

ASBMR 36TH ANNUAL MEETING
September 12, 2014 - September 16, 2014
Houston, TX, United States

84TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION
October 29, 2014 - November 02, 2014
Coronado

ENDO 2015: THE 97TH ANNUAL MEETING OF THE ENDOCRINE SOCIETY
June 20, 2015 - June 23, 2015
San Diego, CA, United States

ASBMR 37TH ANNUAL MEETING
October 09, 2015 - October 13, 2015
Seattle, WA, United States

ENDO 2016: THE 98TH ANNUAL MEETING OF THE ENDOCRINE SOCIETY
June 04, 2016 - June 07, 2016
Boston, MA, United States

GERIATRÍA

2010 ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR GERIATRIC PSYCHIATRY

March 04, 2010 - March 07, 2010
Savannah, GA, United States

AGHE 2010: ASSOCIATION FOR GERONTOLOGY IN HIGHER EDUCATION ANNUAL MEETING

March 04, 2010 - March 07, 2010
Reno, NV, United States

**AAGP 2010: AMERICAN ASSOCIATION FOR GERIATRIC PSYCHIATRY
23RD ANNUAL MEETING**

March 05, 2010 - March 08, 2010
Savannah, GA, United States

25TH INTERNATIONAL CONFERENCE OF ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL (ADI)

March 10, 2010 - March 13, 2010
Thessaloniki, Greece

**AGING IN AMERICA 2010: AMERICAN SOCIETY ON AGING AND NATIONAL COUNCIL
ON THE AGING (ASA-NCOA) JOINT CONFERENCE**

March 16, 2010 - March 20, 2010
Chicago, IL, United States

9TH FRENCH CONGRESS FOR GERIATRIC CARE

March 27, 2010 - March 30, 2010
Paris, France

2ND FRENCH CONGRESS OF GERIATRIC EDUCATORS

March 28, 2010 - March 30, 2010
Paris, France

KEYSTONE SYMPOSIA: DIABETES

April 12, 2010 - April 17, 2010
Whistler, BC, Canada

INTERNATIONAL FORUM ON QUALITY AND SAFETY IN HEALTH CARE

April 20, 2010 - April 23, 2010
Nice, France

BRITISH GERIATRICS SOCIETY SPRING MEETING 2010

April 22, 2010 - April 24, 2010
Edinburgh, Scotland, United Kingdom

4TH INTERNATIONAL SOCIAL AND APPLIED GERONTOLOGY SYMPOSIUM IN TURKEY

April 28, 2010 - April 30, 2010
Antalya, Turkey

INTERNATIONAL FEDERATION ON AGEING 10TH GLOBAL CONFERENCE

May 03, 2010 - May 06, 2010
Melbourne, Australia

BELGIAN SOCIETY OF GERONTOLOGY AND GERIATRICS GENERAL ASSEMBLY

May 05, 2010
Brussels, Belgium

AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND SOCIETY FOR GERIATRIC MEDICINE 2010
ANNUAL SCIENTIFIC MEETING
May 05, 2010 - May 07, 2010
Coolum, QLD, Australia

2010 ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY (AGS)
May 12, 2010 - May 16, 2010
Orlando, FL, United States

INTERNATIONAL SOCIETY FOR GERONTECHNOLOGY 7TH WORLD CONFERENCE
May 27, 2010 - May 30, 2010
Vancouver, BC, Canada

AHS 2010 - INTERNATIONAL CONFERENCE ON ADULT HEARING SCREENING
June 10, 2010 - June 12, 2010
Cernobbio, Italy

AGING AND SLEEP 2010
June 25, 2010 - June 26, 2010
Lyon, France

THE 1ST INTERNATIONAL CONGRESS ON LONGEVITY, HEALTH AND AGING (CoLONGY)
July 01, 2010 - July 04, 2010
Barcelona, Spain

2ND SYMPOSIUM OF CLINICAL AND APPLIED ANATOMY PRAGUE 2010
July 09, 2010 - July 11, 2010
Prague, Czech Republic

EUROPEAN UNION GERIATRIC MEDICINE SOCIETY 6TH CONGRESS
September 29, 2010 - October 01, 2010
Dublin, Ireland

18TH INTERNATIONAL CONGRESS ON PALLIATIVE CARE
October 05, 2010 - October 08, 2010
Montreal, QC, Canada

7TH WORLD STROKE CONGRESS, ORGANIZED BY THE WORLD STROKE ORGANIZATION (WSO)
October 13, 2010 - October 16, 2010
Seoul, Korea, Republic of

THE FIRST INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY FORUM ON PALLIATIVE CARE
November 11, 2010 - November 14, 2010
Budapest, Hungary

THE 3RD INTERNATIONAL CONFERENCE ON FIXED COMBINATION IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION, DYSLIPIDEMIA AND DIABETES MELLITUS
November 18, 2010 - November 20, 2010
Brisbane, QLD, Australia

2ND CONFERENCE ON POSITIVE AGING
November 26, 2010 - November 27, 2010
Vancouver, BC, Canada

**THE 7TH INTERNATIONAL CONGRESS ON MENTAL DYSFUNCTIONS & OTHER NON-MOTOR
FEATURES IN PARKINSON'S DISEASE (MDPD 2010)**

December 09, 2010 - December 12, 2010

Barcelona, Spain

2011 ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR GERIATRIC PSYCHIATRY

March 18, 2011 - March 21, 2011

San Antonio, TX, United States

2010 ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY (AGS)

May 11, 2011 - May 15, 2011

Landover, MD, United States

2012 ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR GERIATRIC PSYCHIATRY

March 16, 2012 - March 19, 2012

Washington, DC, United States

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

XVII CONGRESO COLOMBIANO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

Mayo 19, 2010 - Mayo 22, 2010
Cali, Colombia

THE 19TH ANNUAL INTERNATIONAL CONGRESS OF THE EGYPTIAN SOCIETY OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS (ESGO): ADVANCES AND DEBATES IN CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

March 03, 2010 - March 05, 2010
Hurghada, Egypt

27TH ANNUAL MIAMI BREAST CANCER CONFERENCE

March 06, 2010 - March 10, 2010
Miami, FL, United States

NYSORA WORLD ANESTHESIA CONGRESS

March 07, 2010 - March 12, 2010
Dubai, United Arab Emirates

FEMALE PELVIC FLOOR DISORDERS

March 12, 2010 - March 15, 2010
Fort Lauderdale, FL, United States

PRIMARY CARE WOMEN'S HEALTH INAUGURAL CONFERENCE

March 12, 2010 - March 13, 2010
Manchester, England, United Kingdom

2010 BIENNIAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR COLPOSCOPY AND CERVICAL PATHOLOGY

March 24, 2010 - March 27, 2010
Las Vegas, NV, United States

ISUOG CAIRO 2010 - 6TH INTERNATIONAL SCIENTIFIC MEETING

March 25, 2010 - March 29, 2010
Cairo, Egypt

THE FIRST INTERNATIONAL CONGRESS ON GLOBAL REPRODUCTIVE TOURISM

March 25, 2010 - March 28, 2010
Vienna, Austria

MAYO CLINIC MENOPAUSAL MEDICINE: CARE FOR THE MATURE FEMALE

March 25, 2010 - March 27, 2010
Fort Lauderdale, FL, United States

INTERNATIONAL NEONATAL AND MATERNAL IMMUNIZATION SYMPOSIUM (INMIS)

March 26, 2010 - March 28, 2010
Antalya, Turkey

5TH INTERNATIONAL ASIAN PACIFIC ORGANIZATION FOR CANCER PREVENTION (APOCP) CONFERENCE

April 03, 2010 - April 07, 2010
Istanbul, Turkey

COMPREHENSIVE COLPOSCOPY

April 07, 2010 - April 10, 2010
Portland, OR, United States

8TH ANNUAL MEETING OF THE MEDITERRANEAN SOCIETY OF PELVIC FLOOR DISORDERS
April 08, 2010 - April 10, 2010
Cairo, Egypt

THE 3RD CONGRESS OF THE ASIA PACIFIC INITIATIVE ON REPRODUCTION (ASPIRE 2010)
April 09, 2010 - April 11, 2010
Bangkok, Thailand

PACIFIC COAST REPRODUCTIVE SOCIETY: ANNUAL MEETING 2010
April 13, 2010 - April 18, 2010
Indian Wells, CA, United States

**THE NORTH AMERICAN SOCIETY FOR PEDIATRIC AND ADOLESCENT GYNECOLOGY
(NASPAG) 24TH ANNUAL CLINICAL MEETING**
April 15, 2010 - April 17, 2010
Las Vegas, NV, United States

INTERNATIONAL FORUM ON QUALITY AND SAFETY IN HEALTH CARE
April 20, 2010 - April 23, 2010
Nice, France

THE 62ND ANNUAL CONGRESS OF THE JAPAN SOCIETY OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
April 23, 2010 - April 25, 2010
Tokyo, Japan

2010 ABS ANNUAL MEETING
April 29, 2010 - May 01, 2010
Atlanta, GA, United States

THE 4TH INTERNATIONAL CONFERENCE OF BIOMARKERS IN CHRONIC DISEASES
May 04, 2010 - May 06, 2010
Riyadh, Saudi Arabia

THE EUROPEAN CONGRESS ON OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY (EBCOG)
May 05, 2010 - May 08, 2010
Antwerp, Belgium

THE SOCIETY FOR OBSTETRIC ANESTHESIA & PERINATOLOGY (SOAP) 42ND ANNUAL MEETING
May 12, 2010 - May 15, 2010
San Antonio, TX, United States

17TH INTERNATIONAL CONGRESS OF CYTOLOGY
May 16, 2010 - May 20, 2010
Edinburgh, Scotland, United Kingdom

BREAST CANCER RESEARCH 2010 CONFERENCE
May 18, 2010
London, England, United Kingdom

11TH ESC CONGRESS: 'CULTURE, COMMUNICATION AND CONTRACEPTION'
May 19, 2010 - May 22, 2010
The Hague, Netherlands

CONGRESO NACIONAL DE GINECOLOGÍA
Mayo 19, 2010 - Mayo 23, 2010
Cali - Colombia, Centro de Eventos del Pacífico

XXII ECPM- EUROPEAN CONGRESS ON PERINATAL MEDICINE

May 26, 2010 - May 29, 2010

Granada, Spain

ANTEPARTUM AND INTRAPARTUM MANAGEMENT

June 10, 2010 - June 12, 2010

San Francisco, CA, United States

NORDIC FEDERATION OF SOCIETIES OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY:

37TH NORDIC CONGRESS OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

June 16, 2010 - June 18, 2010

Copenhagen, Denmark

2ND INTERNATIONAL CONGRESS ON METABOLIC SYNDROME, OBESITY & DIABETES

June 16, 2010 - June 18, 2010

Zanjan, Iran, Islamic Republic of

37TH EUROPEAN SYMPOSIUM ON CALCIFIED TISSUES

June 26, 2010 - June 30, 2010

Glasgow, Scotland, United Kingdom

EUROPEAN SOCIETY FOR HUMAN REPRODUCTION AND

EMBRYOLOGY 26TH ANNUAL MEETING

June 27, 2010 - June 30, 2010

Rome, Italy

2ND SYMPOSIUM OF CLINICAL AND APPLIED ANATOMY PRAGUE 2010

July 09, 2010 - July 11, 2010

Prague, Czech Republic

INTERNATIONAL SOCIETY FOR PRENATAL DIAGNOSIS (ISPD)

15TH INTERNATIONAL CONGRESS

July 11, 2010 - July 14, 2010

Amsterdam, Netherlands

SOCIETY FOR THE STUDY OF REPRODUCTION: 43RD ANNUAL MEETING

July 30, 2010 - August 03, 2010

Milwaukee, WI, United States

HIGH RESOLUTION ANOSCOPY

August 12, 2010 - August 15, 2010

San Francisco, CA, United States

COMPREHENSIVE COLPOSCOPY

August 12, 2010 - August 15, 2010

San Francisco, CA, United States

THE JOINT ANNUAL MEETING OF THE INTERNATIONAL CONTINENCE SOCIETY (ICS)

AND THE INTERNATIONAL UROGYNECOLOGICAL ASSOCIATION (IUGA), 2010

August 23, 2010 - August 27, 2010

Toronto, ON, Canada

THE WORLD CONGRESS ON CONTROVERSIES IN OBSTETRICS,

GYNECOLOGY & INFERTILITY (COGI)

September 01, 2010 - October 01, 2010

Berlin, Germany

BREAST IMAGING: COMPREHENSIVE REVIEW MEETING

September 03, 2010 - September 04, 2010

Bruges, Belgium

EUROPEAN SOCIETY OF UROGENITAL RADIOLOGY: 2010 SYMPOSIUM OF THE ESUR

September 09, 2010 - September 12, 2010

Bruges, Belgium

INTERNATIONAL FEDERATION OF FERTILITY SOCIETIES (IFFS):

20TH WORLD CONGRESS ON FERTILITY & STERILITY

September 12, 2010 - September 15, 2010

Munich, Germany

1ST GLOBAL CONGRESS OF MATERNAL AND INFANT HEALTH

September 22, 2010 - September 26, 2010

Barcelona, Spain

8TH INTERVENTIONAL MRI SYMPOSIUM

September 24, 2010 - September 25, 2010

Leipzig, Germany

**PRIMARY SYSTEMIC TREATMENT IN THE MANAGEMENT OF OPERABLE BREAST CANCER
(TOWARD THE RAPID ASSESSMENT OF THERAPY EFFICACY)**

September 26, 2010 - September 28, 2010

Cremona, Italy

6TH AMSTERDAM MENOPAUSE AND WOMEN'S HEALTH SYMPOSIUM

September 26, 2010 - September 28, 2010

Amsterdam, Netherlands

AUGS 31ST ANNUAL SCIENTIFIC MEETING

September 30, 2010 - October 02, 2010

Long Beach, CA, United States

6TH WORLD CONGRESS ON OVULATION INDUCTION

September 30, 2010 - October 02, 2010

Naples, Italy

BREAST CANCER SYMPOSIUM

October 01, 2010 - October 03, 2010

Washington, DC, United States

FERTILITY SOCIETY OF AUSTRALIA 2010 ANNUAL MEETING

October 03, 2010 - October 06, 2010

Adelaide, Australia

AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE 66TH ANNUAL MEETING

October 23, 2010 - October 27, 2010

Denver, CO, United States

13TH BIENNIAL MEETING OF THE INTERNATIONAL GYNECOLOGIC CANCER SOCIETY (IGCS 2010)

October 23, 2010 - October 26, 2010

Prague, Czech Republic

UC DAVIS 2010 UPDATE IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

October 28, 2010 - November 01, 2010

Half Moon Bay, CA, United States

**THE 13TH WORLD CONGRESS ON CONTROVERSIES, GYNECOLOGY & INFERTILITY (COGI) HELD JOINTLY
WITH THE GERMAN SOCIETY OF OBSTETRICS & GYNECOLOGY**

November 04, 2010 - November 07, 2010

Berlin, Germany

33RD ANNUAL SABCS

December 09, 2010 - December 12, 2010

San Antonio, TX, United States

**SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL MEDICINE 31ST ANNUAL SCIENTIFIC MEETING
(THE PREGNANCY MEETING)**

February 14, 2011 - February 19, 2011

San Francisco, CA, United States

ISUOG 2011 - 7TH INTERNATIONAL SCIENTIFIC MEETING

February 25, 2011 - February 28, 2011

Macau SAR, China

2011 CREOG & APGO ANNUAL MEETING

March 09, 2011 - March 12, 2011

San Antonio, TX, United States

THE SOCIETY FOR OBSTETRIC ANESTHESIA & PERINATOLOGY (SOAP) 43RD ANNUAL MEETING

April 13, 2011 - April 17, 2011

Las Vegas, NV, United States

9. DEUTSCHER ENDOMETRIOSE KONGRESS

June 01, 2011 - June 04, 2011

Emmendingen, Germany

INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY: 13TH WORLD CONGRESS ON THE MENOPAUSE

June 08, 2011 - June 12, 2011

Rome, Italy

INTERNATIONAL UROGYNECOLOGICAL ASSOCIATION 2011 ANNUAL MEETING

June 28, 2011 - July 02, 2011

Lisbon, Portugal

SOCIETY FOR THE STUDY OF REPRODUCTION 44TH ANNUAL MEETING

July 25, 2011 - July 28, 2011

Portland, OR, United States

ISC 2011: INTERNATIONAL CONTINENCE SOCIETY ANNUAL CONGRESS

August 29, 2011 - September 02, 2011

Glasgow, Scotland, United Kingdom

WORLD ENDOMETRIOSIS SOCIETY 11TH WORLD CONGRESS ON ENDOMETRIOSIS

September 04, 2011 - September 07, 2011

Montpellier, France

AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE 67TH ANNUAL MEETING
October 15, 2011 - October 19, 2011
Orlando, FL, United States

34TH ANNUAL SABCS
December 07, 2011 - December 10, 2011
San Antonio, TX, United States

**SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL MEDICINE 32ND ANNUAL SCIENTIFIC MEETING
(THE PREGNANCY MEETING)**
February 06, 2012 - February 11, 2012
Dallas, TX, United States

AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE 68TH ANNUAL MEETING
October 20, 2012 - October 24, 2012
San Diego, CA, United States

**SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL MEDICINE 33RD ANNUAL SCIENTIFIC MEETING
(THE PREGNANCY MEETING)**
February 04, 2013 - February 09, 2013
San Francisco, CA, United States

**69TH ANNUAL MEETING OF THE ASRM HELD CONJOINTLY WITH THE MEETING
OF THE INTERNATIONAL FEDERATION OF FERTILITY SOCIETIES**
October 12, 2013 - October 27, 2013
Boston, MA, United States

Revista Colombiana de Menopausia

Indicaciones a los Autores

1. **Revista Colombiana de Menopausia**, como órgano oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia, publica artículos de la especialidad o relacionados con ella, previa aprobación del Comité Editorial.
2. Los trabajos deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la revista. Su reproducción total o parcial debe contar con la aprobación del editor y dar crédito a la publicación original.
Al someter un trabajo para publicación, el autor debe siempre informar al editor sobre las remisiones e informes previos que puedan considerarse publicaciones previas. Para facilitar el trabajo del editor debe remitirse copia de todo el material mencionado anexo al original. En algunos casos, y sólo por acuerdo con el editor, podrá aceptarse la difusión pública previa de los datos contenidos en el artículo, por ejemplo, para alertar sobre riesgos de salud pública.
La publicación posterior o reproducción total o parcial de un artículo aparecido en **Revista Colombiana de Menopausia**, por parte del mismo autor o de otras personas interesadas, requerirá de la autorización del editor.
3. Los trabajos deben ser remitidos a **Revista Colombiana de Menopausia**, Apartado Aéreo 76827. Santa Fe de Bogotá-2, en original y una copia, escritos a máquina en papel blanco tamaño carta empleando una sola cara del papel, con tinta negra y doble espacio, guardando un margen izquierdo de 4 cm.
Si se utiliza reproducción de computador, ésta debe llenar los requisitos de puntuación y ortografía de las composiciones usuales y, preferiblemente, enviar el CD, indicando el programa o procesador utilizado.
El trabajo debe venir acompañado de una carta firmada por todos los autores, en donde se exprese claramente que ha sido leído y aprobado por todos. Igualmente, debe informar si se ha sometido parcial o totalmente a estudio por parte de otra revista.
El autor debe guardar copia de todo el material enviado.
4. Se debe seguir las siguientes secuencias: página del título, resumen, texto, resumen en inglés, agradecimientos, referencias, tablas (cada tabla en página separada con su título y notas) y leyendas para las figuras.
5. En la primera página se incluye el título, corto y que refleje el contenido del artículo, el nombre del autor y sus colaboradores con los respectivos títulos académicos y el nombre de la institución a la cual pertenecen.
Se señalan los nombres y direcciones del autor responsable de la correspondencia relacionada con el trabajo y de aquel a quien deben solicitarse las separatas. Se especifican las fuentes de ayuda para la realización del trabajo en forma de subvenciones, equipos y drogas.
6. El resumen, de no más de 250 palabras, debe enunciar los propósitos del estudio de la investigación, los procedimientos básicos, los hallazgos principales y las conclusiones, de acuerdo con los siguientes títulos: objetivos, métodos, resultados y conclusiones.
7. El texto debe incluir introducción, material y métodos, resultados y discusión; las abreviaturas deben explicarse y su uso limitarse.
8. Las referencias se numeran de acuerdo con el orden de aparición de las citas en el texto y se escriben a doble espacio.
 - a) En caso de revistas: apellidos e iniciales del nombre del autor y sus colaboradores (si son más de seis puede escribirse, después de los seis primeros, "et al."); título completo del artículo; nombre de la revista abreviado según estilo del Index medicus; año de publicación; volumen; paginación; volumen; páginas inicial y final.
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo:
Jones HR, Sickert RG, Geraci JE. Neurologic manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1969; **71**: 21-28.
 - b) En caso de libros: apellidos e iniciales de todos los autores; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo:
Fenichel O. Teoría psicoanalítica de las neurosis. 3a. ed. Buenos Aires; Editorial Paidós; 1966: 56.
 - c) En caso de capítulos de libros: apellidos e iniciales de los autores del capítulo; título del capítulo; autores o editores del libro; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo:
Drayer BP, Poser CM. Enfermedad e inclusión citomegálica del SNC. En: Toro G, Vergara I, Saravia J, Poser CM, eds. *Infecciones del sistema nervioso central*. Bogotá: Fondo Educativo Interamericano S.A.; 172-175.
9. Las tablas y cuadros se denominarán tablas, y deben llevar numeración arábiga de acuerdo con el orden de aparición. El título correspondiente debe estar en la parte superior de la hoja y las notas en la parte inferior. Los símbolos para unidades deben aparecer en el encabezamiento de las columnas.
Las fotografías, gráficas, dibujos y esquemas se denominan figuras, se enumeran según el orden de aparición y sus leyendas se escriben en hojas separadas. Al final de las leyendas de las microfotografías se deben indicar la técnica de colaboración y el aumento utilizados. No se publicarán fotografías en color; los originales en blanco y negro deben enviarse en papel y tener nitidez y contraste suficientes para lograr una buena reproducción.
Si son gráficas o dibujos deben ser elaborados en cartulina blanca o papel vegetal con tinta china e identificarse con su número de orden en la parte inferior.
Si una figura o tabla ha sido previamente publicada se requiere el permiso escrito del editor y debe darse crédito a la publicación original. Si se utilizan fotografías de personas, éstas no deben ser identificables; en caso contrario, debe obtenerse el permiso escrito para emplearlas.
El Comité Editorial se reserva el derecho de limitar el número de figuras y tablas.
10. Los editoriales y las actualizaciones se publicarán exclusivamente por solicitud del Comité Editorial.
11. Se consideran actualizaciones aquellos trabajos que contienen una completa revisión de los adelantos recientes ocurridos en un campo específico de la medicina interna.
12. Comunicaciones y conceptos son aquellos que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina o para la práctica médica. Pueden incluir una revisión del tema.
13. Comunicaciones breves son aquellas que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina y puede acompañarse de una breve revisión. Su extensión no debe sobrepasar 12 páginas y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
14. Notas técnicas son aquellas comunicaciones que describen de manera completa y detallada una técnica original o la modificación de un procedimiento, que tengan aplicación definitiva en alguna disciplina médica, sin incluir experiencias clínicas. Se debe presentar las referencias bibliográficas del caso, así como las correspondientes a los aspectos técnicos descritos, tales como equipos, reactivos, instrumentos y otros. Su extensión no debe ser mayor de 10 páginas a doble espacio y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
15. Los apuntes de la literatura biomédica son de la competencia de uno o varios colaboradores permanentes de **Revista Colombiana de Menopausia**. Se trata de cubrir los temas más interesantes y actualizados de la medicina interna a partir de artículos de importantes revistas y autores reconocidos, de forma que los lectores de la Revista puedan hacer una revisión rápida pero ilustrativa de un tópico específico.
16. Presentación de casos son los trabajos destinados a describir uno o más casos que el autor considere de interés especial; debe constar de resumen, descripción detallada del caso y discusión. Su extensión no debe ser mayor de ocho páginas a doble espacio y se acepta un máximo de cinco ilustraciones. No se admitirá revisión de la literatura.
17. Las cartas al editor son comentarios cortos sobre algún material previamente publicado por **Revista Colombiana de Menopausia**.
18. El título resumido de los artículos publicados aparece en la carátula y en las páginas impares interiores, por lo cual el autor debe sugerir este título si el de su trabajo contiene más de cinco palabras.
19. **Revista Colombiana de Menopausia** no asume ninguna responsabilidad por las ideas expuestas por los autores.
20. Para citas de referencias la abreviatura de **Revista Colombiana de Menopausia** es: *Rev Col de Menop*.
21. **Revista Colombiana de Menopausia** hace parte de las revistas que suscribieron el acuerdo "Requisitos Uniformes para Trabajos Presentados a Revistas Biomédicas".