



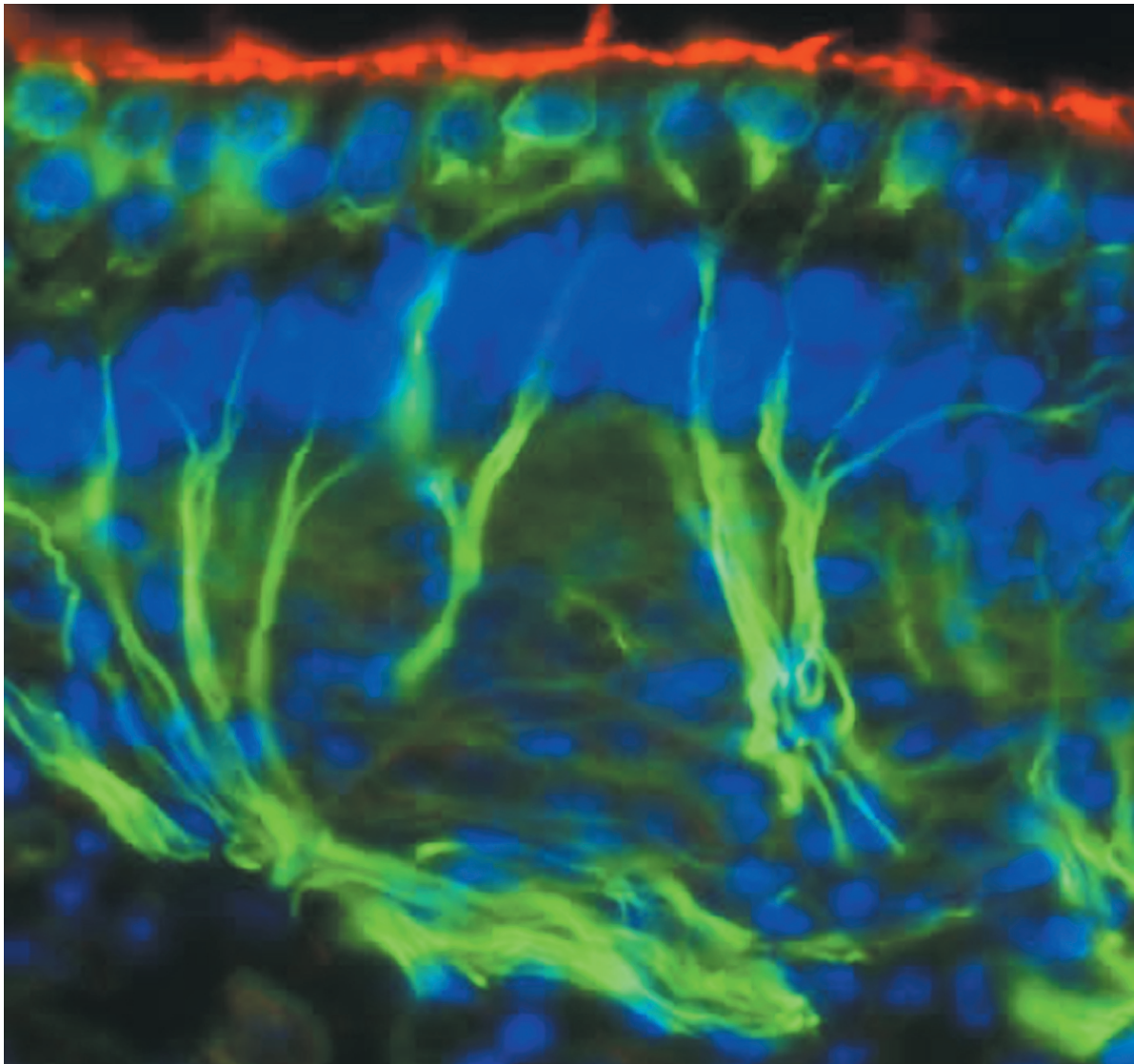
ISSN 0122-3429

VOLUMEN 16 No. 3

JULIO - SEPTIEMBRE 2010

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

OIDO INTERNO



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

AÑO

2010 VOLUMEN Volumen 16 NO. 2

ARCHIVO

Portada
1-Inicio
2-Tabla de contenido

3-Editorial

4-Dieta rica en grasa

5-Riesgo cardiovascular

6-NAMS consenso

7-Menopausia masculina
8-Menopausia al día
9-Perlas
10-Congresos
11-Indicaciones

TITULO

Portada
Inicio
Tabla de contenido
Editorial - Andropausia: un tema
cíclicamente recurrente
Efecto de la dieta rica en grasa (1%)
sobre la aorta y el hígado en conejas
ovariectomizadas. II parte
Menopausia, riesgo cardiovascular y
HDL
Uso de estrógenos y progesterona en
mujeres postmenopáusicas:
declaración de consenso 2010 de la
Sociedad Norteamericana de
Menopausia
Opinión: ¿Menopausia masculina
es realmente un síndrome?
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. 3 - Año 2010
Decimosexto número - Tercer milenio

Editor - Jefe

Gustavo Gómez T.

Editores Adjuntos

Germán Barón C.

Miguel Bueno

Director Financiero

David Vásquez Awad

Comité Científico

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

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 Torrents 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 Caparozo, M.D. - Vocal
Irina Sequeda, M.D. - Vocal
Julio Faciolince Camargo, M.D. - Fiscal

Capítulo de Córdoba

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

Capítulo Norte de Santander

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

Capítulo de Santander

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

Capítulo Eje Cafetero

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

Capítulo Valle del Cauca

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

Capítulo de Nariño

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

Capítulo de Antioquia y Chocó

Beatriz Sierra Londoño, M.D. - Presidenta
Frank Ospina Morales, M.D. - Vicepresidente
Lina María Girard Villa, M.D. - Secretaria
León Darío Arboleda Garzón, M.D. - Tesorero
Gloria Stella Penagos Velásquez, M.D. - Vocal
Lorencita Correa de Halpert, M.D. - Vocal
Javier Alberto González Jiménez, M.D. - Vocal

Capítulo 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:

EDITORA GUADALUPE S.A. Tel.: 4142884

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

CONTENIDO

EDITORIAL

Andropausia: Un tema cíclicamente recurrente

Gustavo Gómez Tabares

196

INVESTIGACIONES ORIGINALES

Efecto de la dieta rica en grasa (1%) sobre la aorta y el hígado en conejas ovariectomizadas. II parte

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

198

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Menopausia, riesgo cardiovascular y HDL

David Vásquez Awad

213

ACTUALIDAD INMEDIATA

Uso de estrógenos y progesterona en mujeres postmenopáusicas: declaración de consenso 2010 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia

221

Opinión: ¿Menopausia masculina es realmente un síndrome?

243

MENOPAUSIA AL DÍA

Nuevas guías para tamizaje de cáncer de mama

US Preventive Services Task Force.

246

Actividad física y masa ósea

Hamilton CJ, Thomas SG, Jamal SA.

248

Nueva posición de la NAMS en el manejo de la osteoporosis

The North American Menopause Society.

249

Hormonas, adiposidad, resistencia a la insulina y diabetes

Kalyani RR, Franco M, Dobs AS, et al.

251

Teriparatide transdérmico para osteoporosis

Cosman F, Lane NE, Bolognese MA, et al.

253

Bajas dosis de estradiol para pacientes con cánceres de mama avanzados

Ellis MJ, Gao F, Dehdashti F, et al.

255

ECV asociada con riesgo de fractura de cadera

Sennerby U, Melhus H, Gedeberg R, et al.

257

PERLAS	
Los quistes en el cáncer ovárico epitelial	259
Raza/etnia y diabetes gestacional	260
Las células de cáncer ovárico resistentes a la quimioterapia están allí desde el comienzo	261
Investigadores predicen con exactitud cuándo una mujer llegará a la menopausia	262
Algunas extracciones por intervención quirúrgica podrían evitarse	263
Nuevas pautas para manejar la menopausia	264
La pérdida de peso podría aliviar los sofocos en las mujeres menopáusicas con sobrepeso	265
Identifican variante genética que predice riesgo de cáncer ovárico	266
Un estilo de vida estresante y agitada contribuye al olvido de la píldora anticonceptiva	267
<hr/>	
CONGRESOS	268
<hr/>	
INDICACIÓN A LOS AUTORES	276
<hr/>	
HOJA DE SUSCRIPCIÓN	277
<hr/>	

Foto de portada:

Oído Interno

Sección vestibular del oído interno. Es el encargado de a través de un complejo funcionamiento mantenernos en equilibrio. Cuando la cabeza se mueve el fluido actúa sobre el manojito de pelillos (rojo) empujándolos para adelante o para atrás. Los nervios (verde) se conectan a la base de las células de los pelillos mandando mensajes al cerebro. El núcleo celular está teñido de azul.

Confocal micrografía por *Dawn Davies*.

Andropausia: un tema cíclicamente recurrente

El tema de la andropausia es un tema álgido para los hombres que no quieren ni pensar en la posibilidad de pérdida de la producción hormonal y la consecuente disfunción sexual y para la mujeres que tienen sentimientos encontrados por lo que a ellas las afecta si esto sucede; y si no sucede, por qué a ellas si y a ellos no.

El tema se trata en una nota de opinión que recibimos de la IMS escrita por el Dr. Ames Pines. Y vale la pena retomarla. En esta nota de opinión se hace un rápido recorrido desde si existe o no la andropausia y si se debe tratar o no.

Yo comenzaría por la definición que literalmente debe traducirse en la “pausa” o suspensión de la producción de andrógenos. Lo que sabemos a través de la historia es que con el envejecimiento masculino hay una disminución progresiva de los niveles de andrógenos incluidos testosterona total, testosterona libre y dehidroepiandrosterona sulfato, que lo llevan a un hipogonadismo relativo. La disminución logitudinal desde la línea de base es de alrededor de 1.6%/año para testosterona total y 2%-3%/año para testosterona libre. Por otra parte, también hay disminución significativa de DHEA, DHEAS, cortisol y estrona. A su vez, la DHT, gonadotropinas y PRL aumentan longitudinalmente. Como dato importante, la buena salud definida como ausencia de enfermedad crónica, toma de medicaciones, obesidad y beber en exceso agrega 10%-15% a los niveles de varios andrógenos y atenúa la tendencia de la T y la LH. El mal estado de salud, por su parte, puede acelerar la disminución de andrógenos relacionados con la edad¹.

También, relacionada con la edad hay reducción de la masa muscular y ósea y aumento de la masa grasa con disminución de la fuerza muscular y la función física en general, cambios en la función metabólica y aumento de caídas, fracturas e inestabilidad.

Pero la tendencia a disminución de niveles pasa con casi todas las hormonas, entre otras, la hormona del crecimiento (GH) y las hormonas tiroideas (T4), las cuales se manifiestan también por la disminución de los pulsos nocturnos.

Ambas hormonas son importantes para la fuerza y volumen muscular y para la energía necesaria para mover la maquinaria. Por lo tanto, el término podría mejor ser “hipoandrogenismo del hombre mayor”.

La sintomatología en el hombre envejeciente no es, en definitiva, una típica manifestación de la depleción hormonal testicular y la pérdida de energía, el cansancio fácil, la desatención intermitente, la falta de masa muscular y aún la los desórdenes sexuales pueden ser causados por déficit de GH, hormona tiroidea, falta de ejercicio, mala nutrición, falta de estímulo adecuado y no sólo a deficiencia de andrógenos. No sé con qué frecuencia se presenta, si es algo, la incidencia de fogajes y sudoraciones que describe el artículo del Dr. Pines, (pág. 242). El compromiso vascular-endotelial es muy importante. Afecciones concomitantes que afecten el sistema vascular van a incidir en toda la economía².

La milagrosa aparición –para la raza humana– del sildenafil ha mejorado notablemente algunos problemas sexuales como defectos de erección y han pospuesto el fin reproductivo del hombre por falta de acción pero no por falta de espermatozoides. Los procedimientos de reproducción asistida–especialmente el ICSI– han suplido la patología parcial del espermograma envejeciente.

El tema del reemplazo hormonal, como se ha mencionado en el artículo de opinión (pág. 242) está controvertido por su eficacia no generalizadamente comprobada y la posibilidad de efectos secundarios graves, entre los cuales están la estimulación del crecimiento de la próstata y los cambios negativos en el perfil lipídico. Algunos estudios muestran que la terapia de reemplazo androgénico en hombres mayores mejora la masa muscular y reduce la masa grasa, pero no hay datos de mejoría de la fuerza muscular ni de la sensibilidad a la insulina; además no es convincente con el aumento de la densidad ósea, que es dosis-respuesta relacionada, y se describen algunos efectos secundarios como policitemia, desórdenes del sueño y de respiración (apnea). Estos efectos son dosis dependientes. Tampoco se ha definido en pro o en contra de los efectos de los andrógenos en la seguridad clínica de la terapia sobre el aparato cardiovascular y la enfermedad prostática³.

Teóricamente, si hay deficiencia de andrógenos la suplencia sería lo de sentido común. Sin embargo, parece que la disminución de andrógenos a través de la vida del hombre es algo que el organismo lo considera como “fisiológico”. El tratamiento con andrógenos no parece funcionar convincentemente y el reemplazo hormonal con testosterona sólo se reservaría para el hombre mayor en casos con marcada disminución de los niveles de andrógenos, por debajo de los ya “fisiológicamente bajos” en la edad masculina mayor⁴.

El estado actual del tema lo resumiría en que yo hablaría de hipoandrogenismo relativo del hombre adulto mayor, que la terapia de reemplazo androgénica se reservaría para aquellos casos de disminución severa de andrógenos, que esta debe ser estrictamente monitorizada y que como todo en medicina, la calidad de vida con dieta sana y ejercicio regular, amor y ¿por qué no?, una copita de vino tinto, podría ayudarnos a pasar el chaparrón.

Gustavo Gómez Tabares
Editor Jefe

Bibliografía

1. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, et al.. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Feb;87(2):589-598.
2. Tan RS, Pu SJ. Is it andropause? Recognizing androgen deficiency in aging men. *Postgrad Med* 2004;115(1):62-66.
3. Liu PY, Swerdloff RS, Veldhuis JD. Clinical review 171: The rationale, efficacy and safety of androgen therapy in older men: future research and current practice recommendations *J. Clin Endocrinol Metab* 2004 Oct;89(10):4789-4796.
4. Handelsman DJ, Zajac 11: Androgen deficiency and replacement therapy in men. *JD Med J Aust* 2004;180(10):529-535.

Efecto de la dieta rica en grasa (1%) sobre la aorta y el hígado en conejas ovariectomizadas. II parte

Recibido para publicación julio 26 de 2010. Revisado y aceptado septiembre 1 de 2010

ONATRA W.¹, MENDOZA R.², LENIS C.³, FORERO G.⁴, RODRÍGUEZ A.⁵, PEÑA E.⁶, LAVERDE G.⁷, GALLEGU C.⁸, ESQUINAS PC.⁹, ZÚÑIGA M.¹⁰, RUIZ AI.¹¹, RÍOS MT.¹²

RESUMEN

Introducción. La enfermedad coronaria con la enfermedad cerebrovascular son las entidades que causan mayor morbilidad y mortalidad en el mundo. La aterosclerosis es una lesión arterial inflamatoria crónica exacerbada por una alteración del metabolismo lipídico y factores de riesgo cardiovascular. Fue interés de los autores evaluar el efecto de una dieta rica en grasa sobre especímenes de aorta e hígado en un modelo animal como la coneja.

Material y Métodos. Se tomaron 20 conejas New Zealand de 2.500 a 3.000 gr de peso, las cuales se dividieron en 4 grupos de 5 cada uno: grupo 1 n = 5 control (C1); grupo 2 n = 5 control + dieta rica en grasa 1% (C+D); grupo 3 ovariectomizadas n = 5 control (O1) y grupo 4 n = 5 con dieta rica en grasa 1% (O+D). Se evaluó por estudio ecográfico la aorta abdominal y al final de las 24 semanas se sacrificó una coneja de cada uno de los 4 grupos, realizándose estudios histológicos de aorta y el hígado. Se utilizó la coloración de hematoxilina eosina, cortes histológicos para alta resolución y una coloración para grasa (Red Fast).

Resultados. Ultrasonido de la aorta: el diámetro de la aorta se incrementó en un 18.40% en las conejas no ovariectomizadas y un 12.83% en las ovariectomizadas. La intima de los C y los C+D aumentó un 33.33% y entre las O controles y O+D aumentó un 15.38%, 50% menor al compararla con los controles. La evaluación de la intima entre los C1 y O1 aumentó el diámetro en un 14.72% y el grosor de la intima fue del 33.33%. En los casos de C+O y O+D el diámetro presentó un aumento de 0.33% y la adventicia presentó un aumento de 275.0%. El estudio histológico de la aorta y el hepatocito muestra que las C: presentan un aumento escaso de gránulos de grasa en la intima y en el hepatocito; las C+D: en la aorta se aprecian pequeñas gotas de grasa en la intima con aumento del espesor de la intima (290 u-390 u). En el hígado se observa un proceso inflamatorio con alteraciones hidrópicas moderadas y gotas grasas en su interior; las O: se observan muy pocos cambios en la intima, escasas gotas de lípidos y el diámetro se encuentra ligeramente aumentado (180 u-240 u) en relación con los controles. En el hígado, focos inflamatorios con degeneración hidrópica perilobulillar y grasa pericelular; en las O+D: la aorta demuestra un gran acumulo de grasa pericelular con aumento en el espesor (230 u-360 u) un poco mayor que la C+D, el hepatocito presenta cambios hidrópicos, severa vasculización y marcada reacción grasa perilobulillar.

Conclusión. La dieta rica en grasa (1%) en un modelo como el conejo produce lesiones severas a nivel del endotelio aórtico y el hepatocito, especialmente en las conejas con dieta y en menor proporción en las ooforectomizadas.

¹ Correo electrónico: wonatra@gmail.com, celular: 310-2626771, Tels: 6108777-2323656-2876901; MD, MSc, Ginecólogo, Endocrinólogo UN; Profesor titular, Docente investigador, UDCA. ² MVZ, PhD, Decano de Zootecnia, UDCA. ³ QF. Docente Laboratorio Bioquímica, UDCA. ⁴ MV, Cirujano, Profesor UDCA. ⁵ MV, Anestesiólogo, Profesor UDCA. ⁶ MV, Ecografista, Profesora UDCA. ⁷ Bacterióloga, Gerente Laboratorio de Investigaciones Hormonales. ⁸ MV, Patóloga, Profesora UDCA. ⁹ MV, Patóloga, Fundación Santa Fe. ¹⁰ MV, Coordinador Bioterio, Profesor UDCA. ¹¹ MD, MSc., Ginecólogo Endocrinólogo, Epidemiólogo, Profesor titular, Universidad Nacional de Colombia. ¹² Estadística UDCA. Institución: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (UDCA). Bogotá.

Palabras clave: dieta rica en grasa, conejas, aorta, hepatocito.

ABSTRACT

Introduction. Coronary artery disease with cerebrovascular disease are the entities that cause more increased morbidity and mortality in the world. Atherosclerosis is a chronic inflammatory arterial injury exacerbated by an altered lipid metabolism and cardio-vascular risk factors. It was the interests of authors evaluate the effect of a high diet fat on specimen of aorta and liver in an animal model such as the rabbit.

Material and Methods. 20 New Zealand rabbits were taken from 2500 to 3000 kg in weight which were divided into 2 groups: Group I (n = 10) 5 control (C), 5 control-fat diet + 1% (C+D) and group II (n = 10) ovariectomized, 5 control (O) and 5 high-fat diet with 1% (O+D). Was evaluated by ultrasonography the abdominal aorta. At the end of the 24 week was sacrificed a rabbit in each group to carried out histological studies of aorta and liver. Was used hematoxylin eosin staining and histological sections for high resolution and fat stain (Fast-Red)

Results. In ultrasound the diameter of the aorta between the C and C+D grew by 18.40% in the O and O+D was 12.83%. The intima of the C and C+D grew by 33.33% and between O and O+D controls grew by 15.38%. 50% lower when comparing with controls. The evaluation of the intima between the C1 and O1 increased the diameter in a 14.72% and the thickness of the intima was 33.33%. In the case of C+O and O+D the diameter presented an increase of 0.33% and the adventitia was increased for 275.0%. Histology of the aorta and the hepatocyte shows that the C: had a little increase of fat granules in the intima and in the hepatocyte. C+D: the aorta were seen fat droplets in the intima with thickening of the intima (290 u-390 u). In the liver there was an inflammatory process with moderate hydropic changes and fat droplets inside. O: there was very little change in the intima, small lipid droplets and the diameter is slightly increased (180 u-240 u) compared with controls and inflammatory foci in the liver with hydropic degeneration and fat perilobulillar pericellular in relation to controls. O+D: the aorta showed a large accumulation of fat pericellular with increase in thickness (230 u-360 u) are little larger than the C+D, presents hepatocyte hydropic changes, severe vacuolization and fat perilobulillar strong reaction.

Conclusion. The high-fat diet (1%) in a rabbit model produced severe injury to aortic endothelium and the hepatocyte, especially in rabbits with diet and to a lesser extent in the oophorectomised ones.

Key words: high-fat, diet, rabbits, aorta, hepatocyte.

Introducción

Es conocido y está bien documentado que la enfermedad cardiovascular (EC), y específicamente la enfermedad coronaria, es la primera causa de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados y algunos en vía de desarrollo, superando las enfermedades infecciosas con un costo que supera los US500 millones al año^{1,2}. Si bien a la presencia de placa arteriosclerótica se le han atribuido la mayoría de los eventos tanto coronarios como cerebrovasculares, no necesariamente es la causante de este resultado.

La aterosclerosis es una lesión arterial inflamatoria crónica exacerbada por una alteración del metabolismo lipídico y los factores de riesgo cardiovascular^{3,4}. Estudios de anatomía patológica postmortem revelan que la aterosclerosis se inicia muy temprano, casi desde la vida intrauterina, y se presenta en el adulto mayor en diferentes partes de los vasos arteriales; además, que a pesar de existir numerosas placas, algunas pacientes mueren de otras causas⁵. Para resolver esta paradoja se han diseñado diferentes estudios clínicos y experimentales, los cuales han mostrado que el infarto del

miocardio es debido a ruptura o erosión de la placa inestable más que a la cantidad de la misma, atribuyendo entonces a que sus diferentes elementos constitutivos son los que hacen que una placa sea o no inestable⁶. En estas condiciones se inicia el análisis de los componentes de la placa, los diferentes elementos internos y externos que puedan estar interviniendo en la misma para su desestabilización.

La mayoría de los estudios aclaratorios iniciales han dependido de los hallazgos de autopsia y de los especímenes de arteriectomía coronaria, ultrasonido cardiovascular y algunos marcadores bioquímicos⁷. A nivel terapéutico se ha probado el efecto benéfico de las estatinas a nivel de la arquitectura de la placa y algunos de los elementos constitutivos de la misma que de alguna manera contribuyen para la estabilización de la placa⁸. Para poder entender parte de los complejos mecanismos de la composición de la placa debemos remitirnos a la biología molecular. La calcificación de la media ha sido reproducida experimentalmente con dieta rica en colesterol asociada a una variedad de tratamientos, los cuales incluyen la administración de Vitamina D en ratas⁹, cerdos¹⁰ y conejos¹¹; Vitamina D con nicotina con o sin suplemento de colesterol en ratas¹² y conejos¹³; Vitamina D con deficiencia de magnesio en cerdos¹⁴ y conejos con falla renal crónica inducida por cauterización renal¹⁵ y Warfarina con o sin Vitamina K en ratas¹⁶, evidenciando el papel indirecto que tendría la Vitamina D en la etiopatogenia de la aterosclerosis.

La dieta rica en grasa tiene efectos metabólicos que fueron descritos en la primera parte (ref) y fue interés de los autores describir los efectos de la dieta rica en grasa (1%) en conejas control y ovariectomizadas en la aorta e hígado mediante estudios ecográficos e histológicos.

Material y métodos

Tipo de Estudio: Estudio experimental en conejas New Zealand con peso de 2.500 a 3.000 g sometidos a una dieta rica en grasa al 1%.

Muestra

Se tomaron 20 Conejas maduras New Zealand de 3.000 g de peso, en condiciones de temperatura 21°C y ciclo normal de día y noche.

Se dividieron en 4 grupos: Grupo A: conejas Control: 1) Dieta normal (C) n = 52). Dieta hiperlipidémica (C+D) n = 5. Grupo B: conejas ovariectomizadas (O): 1) Dieta normal (O) n = 52). Dieta hiperlipidémica (O+D).

Dieta

Se les administró dieta rica en 1% de Colesterol, además de 10% de aceites ricos en ácidos grasos saturados [palma,(A)], monoinsaturados [oliva,(B)] y poliinsaturados [maíz,(C)]²³.

Laboratorio

Durante este periodo se tomaron muestras de sangre de la vena central de la oreja en



Figura 1. Toma de muestra vena Central



Ovariectomía en una coneja

cantidad de 10 mL al inicio tiempo 0 (T0), 12 semanas (T2) y 24 semanas (T3) (Figura 1).

En las instalaciones de la Clínica Veterinaria de la UDCA se les practicó extracción bilateral de la gónada (Ovariectomía) a 10 conejas bajo anestesia general y mediante laparotomía; con los cuidados postoperatorios de acuerdo a las guías existentes para estos casos.

1. Se evaluó semanalmente el peso y el promedio de aumento de cada una de las conejas, se consignó el día de la toma en el tiempo T0 (octubre 2007), T2 (febrero 2008) y T3 (mayo 2008) que fue descrita en un número anterior de esta revista, (2009; 15: 219) así como los efectos metabólicos de la química sanguínea y estradiol.
2. Ultrasonido. Al final de las 24 semanas se realizó un ultrasonido de aorta abdominal en una coneja de cada grupo, utilizando un equipo Aloka prosound a-10 con un transductor de 13 MHz. Se evaluó el diámetro de la aorta abdominal a 1.5 cm por

encima de las arterias renales y se midió el grosor de la adventicia en mm.

3. Anatomía patológica. Al final de las 24 semanas se sacrificó una coneja de cada grupo. Se evidenció aumento de grasa en el tejido celular subcutáneo y peritoneo, especialmente en las conejas que recibieron dieta rica en grasa. Se tomaron muestras representativas de hígado y aorta, los cuales se colocaron en recipientes con formol al 10%. A los especímenes se les realizó estudios con hematoxilina eosina, cortes histológicos para microscopía de alta resolución y coloraciones especiales para grasa (Red Fast).

Manejo estadístico

Por tratarse en esta segunda parte de una descripción de los hallazgos histológicos, sólo se transcriben los hallazgos anatomopatológicos¹⁷.

Instrumento de recolección: Los datos se consignaron en un formulario diseñado para tal efecto.

Tabla 1. Valores en ultrasonido de la aorta.

ULTRASONIDO		
Aorta	Diámetro	Intima
Grupo I: Control		
C-1	1,63	0,15
Control + dieta		
C6	1,93	0,20
Aumento (%)	18.40	33.33
Grupo II		
Ooforectomía control		
O-1	1,87	0,65
Ooforectomía + Dieta		
O-6	2,11	0,75
Aumento (%)	12.83	15.38
COMPARATIVO		
Aumento %		
C1 - O1	14.72	0.33
Aumento %		
C6 - O6	9.33	275.00

Comité de Bioética

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

Resultados

Ultrasonido aórtico

Se hizo estudio de la aorta tanto por el lado derecho como por el lado izquierdo, demostrando que el izquierdo es más confiable en el momento de suministrar los datos. El diámetro entre los controles y C+D fue de 18.40% y en las ovariectomizadas controles y con dieta fue de 12.83%.

En la intima al comparar los controles y los C+D se presenta un aumento del 33.33% y entre las ovariectomizadas controles y con dieta el aumento fue de 15.38%. 50% menor al comprarla con los controles.

En cuanto a la evaluación de la intima entre los C1 y O1, el aumento del diámetro fue del 14.72% y el grosor de la intima fue del 33.33%. En los casos de C+O y O+D el diámetro presentó un aumento de 0.33%, y la adventicia presentó un aumento de 275.0% (Tabla 1).

Estudios de Anatomía Patológica (Descripción de Patología)

Evaluación histológica

Mediante este método se aprecian los efectos de la dieta y de la ovariectomía en la aorta y

el hígado tanto por microscopía de luz como por microscopía de alta resolución. Se aprecia aumento del contenido de gránulos de grasa en el endotelio y en el hepatocito.

Características Coneja C1 (control)

Aorta

Microscopía óptica: a nivel de la aorta se aprecia moderado aumento en la cantidad de tejido adiposo a nivel de la adventicia arteriolar.

Microscopía de alta resolución: la pared de la arteria tiene un espesor de 150 micras-200 micras (u). Se observa morfología normal en la lámina elástica y en la adventicia. Escasas gotas de lípidos con relación al endotelio.

Red Fast: no se observa material lipídico asociado al tejido arterial (Figura 2).

C1: Hígado

Microscopía óptica: se encuentran focos de leve infiltrado inflamatorio mononuclear. En algunos hepatocitos se encuentran vacuolas citoplasmáticas de bordes irregulares compatibles con cambio hidrópico de localización perilobulillar. No hay cambios compatibles con infiltración grasa.

Microscopía de alta resolución: la mayoría del parénquima se observa sin alteraciones; hay una degeneración hidrópica muy leve y focal en algunas células.

Red Fast: marcación positiva para grasa (Figura 3).

Tabla 2. Resumen histológico descriptivo coneja control.

	Microscopía óptica		Microscopía Alta resolución	Red Fast		
	Aorta	Hígado	Aorta	Hígado	Aorta	Hígado
Control						
C-1	Adventicia: T. adiposo. Leve	Focos inflamatorios: leves Cambios grasos: no hay	Espesor: 150 u-200 u Advent. normal Lípidos endotelio: escasos Luz: lípidos ++	Parénquima: sin alteraciones Degeneración Hidrópica: leve	Endotelio: no se observa	Negativa

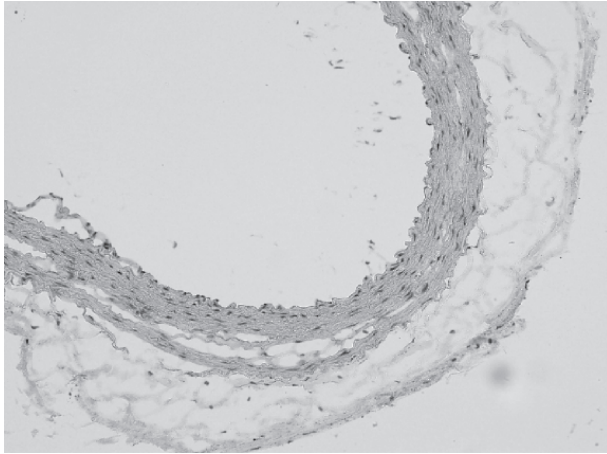


Figura 2. Microfotografía Aorta C1.

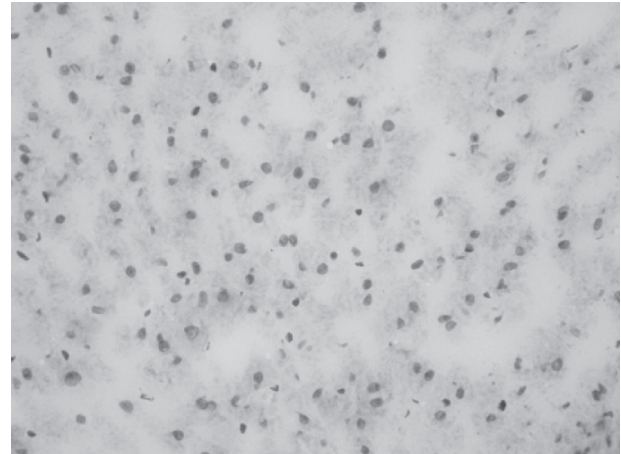


Figura 3. Microfotografía Hígado C1.

Características Coneja C6 (control + dieta)

En la aorta y a nivel de la intima se aprecian pequeñas gotas de grasa y aumento del espesor de la intima (290 um-390 um). En el hígado se observa un infiltrado inflamatorio con alteraciones hidrópicas moderadas y algunas células con gotas grasas en su interior.

Aorta

Microscopía óptica: el tejido evaluado muestra gran cantidad de tejido adiposo depositado en la adventicia arteriolar:

Microscopía de alta resolución: la pared de la arteria tiene un espesor de 290 micras a 390 micras. Se observa la morfología normal de la lámina elástica interna y adventicia. Representa poca vacuolización del endotelio y se observan escasas gotas de lípidos con relación al endotelio. Hay grandes gotas de lípidos en la luz del vaso.

Red Fast: marcación positiva en algunas regiones con pequeñas gotas de material lipídico sobre el endotelio y algunas en la lámina elástica (Figura 4).

C6: Hígado

Hay una marcada degeneración hidrópica extensa, principalmente de localización perilobulillar. Se observan ocasionales gotas lipídicas a nivel pericelular.

Red Fast: marcación positiva leve como pequeñas gotas lipídicas a nivel pericelular en algunas regiones (Figura 5).

Características Coneja O1 (ovariectomizada control)

Se observan muy pocos cambios en la intima, escasas gotas de lípidos y el diámetro se encuentra ligeramente aumentado (180 u-240 u) con relación a los controles. En el hígado se apre-

Tabla 3. Resumen histológico descriptivo coneja Control + dieta.

	Microscopía óptica		Microscopía Alta resolución		Red Fast	
	Aorta	Hígado	Aorta	Hígado	Aorta	Hígado
C6	Adventicia: T. adiposo. Moderada	Focos Inflamatorios: Leves cambios hidrópicos + grasos: no hay	Espesor: 290 u - 390 u Advent: normal Lípidos endotelio: leve Luz: lípidos +	Parénquima: sin alteraciones D. Hidrópica: moderada Lípidos: ocasionales	Endotelio: pequeñas gotas y en intima	Positiva y en algunas células

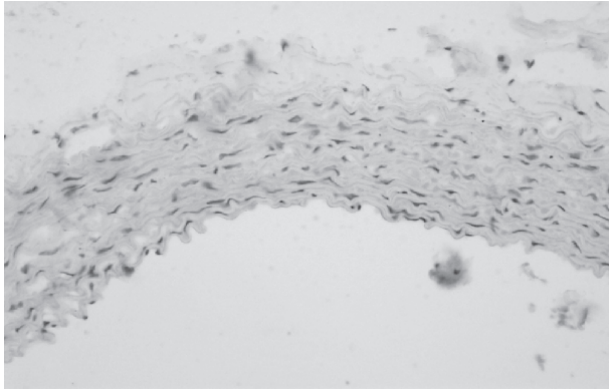


Figura 4. Microfotografía Aorta C1.

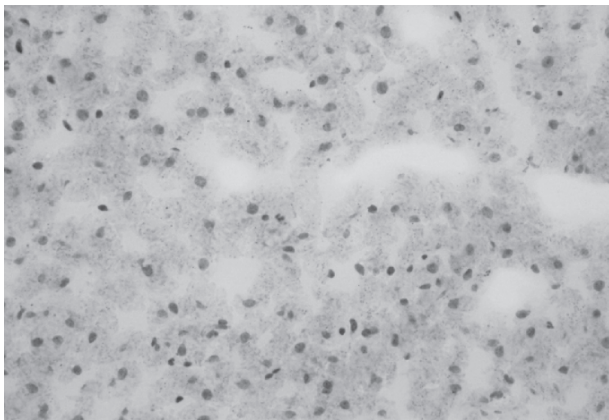


Figura 5. Microfotografía Hígado C6.

cian focos inflamatorios con degeneración hídrica perilobulillar y grasa pericelular.

O1: Aorta

El tejido evaluado muestra una gran cantidad de tejido adiposo depositado en la adventicia arteriolar.

Microscopía de alta resolución: la pared de la arteria tiene un espesor de 180 micras-240 micras. Morfología normal de la lámina elástica y la adventicia. En la lámina intima se observa una moderada vacuolización y aumento del tamaño de las células endoteliales en algunas regiones y gotas de grasa, algunas en contacto íntimo con el endotelio.

Red Fast: muy escasa marcación positiva focal a nivel pericelular (Figura 6).

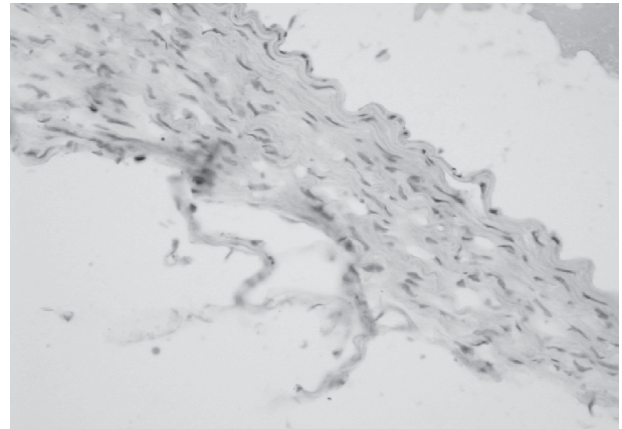


Figura 6. Microfotografía Aorta O1.

O1: Hígado:

Microscopía óptica: se encuentran leves focos de infiltrado inflamatorio mononuclear. No hay cambios compatibles con cambios grasos.

Microscopía de alta resolución: la pared de la arteria tiene un espesor de 180 μ - 240 μ . Se observa

Tabla 4. Resumen histológico descriptivo coneja ovariectomizada control.

	Microscopía óptica		Microscopía alta resolución	Red Fast		
	Aorta	Hígado		Hígado	Aorta	Hígado
O1	Adventicia: T. adiposo. Sin cambios	Focos inflamatorios: leves cambios grasos: no hay	Espesor: 180 u-240 u Adventicia: vacuolización Células > Lípidos endotelio: escasos Luz: Lípidos +	Parénquima: sin alteraciones D. Hídrica: leve; mayor a nivel perilobulillar	Endotelio: escasa	Leve positiva pericelular

la morfología normal de la lámina elástica y la adventicia. En la lámina íntima se observa una moderada vacuolización y aumento de tamaño de las células endoteliales en algunas regiones y gotas de grasa en contacto con el endotelio.

Red Fast: muy leve marcación positiva focal a nivel pericelular (Figura 7).

Características Conejas O6 (Ovariectomizada + dieta)

Los hallazgos en la aorta demuestran un gran acumulo de grasa pericelular con aumento en el espesor (230 u-360 u) un poco mayor que la C+D, el hepatocito presenta cambios hidrópicos y severa vacuolización con marcada reacción grasa pericelular.

O6: Aorta

Microscopía óptica: el tejido evaluado no muestra cambios anatomopatológicos evidentes.

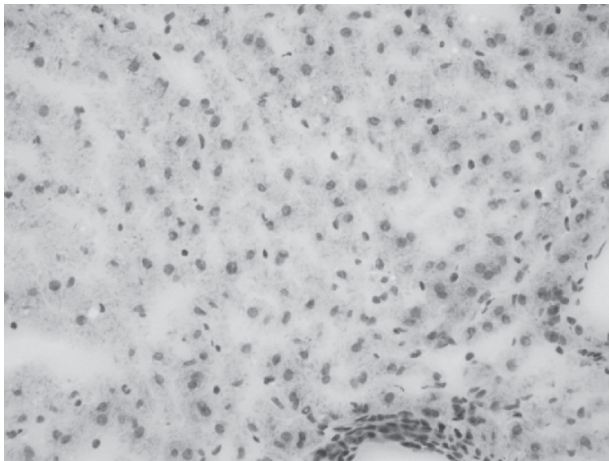


Figura 7. Microfotografía Hígado O1.

Microscopía de alta resolución: la pared arterial tiene un espesor de 230 micras a 360 micras. Se observa morfología normal en la lámina elástica y adventicia, leve o moderada vacuolización del endotelio. Gotas grasas a lo largo del endotelio (Figura 8) y más evidente en la coloración Red Fast (Figura 9).

Red Fast: se observa marcación positiva especialmente pericelular.

O6: Hígado

Microscopía óptica: se encuentran leves focos de infiltrado inflamatorio mononuclear. Presencia de vacuolas intracitoplasmáticas de bordes irregulares de localización perilobulillar. No hay cambios de degeneración grasa.

Microscopía de alta resolución: moderada a severa degeneración hidrópica en la mayoría de las células de parénquima de localización perilobulillar. Vacuolización sinusoidal leve (Figura 10).

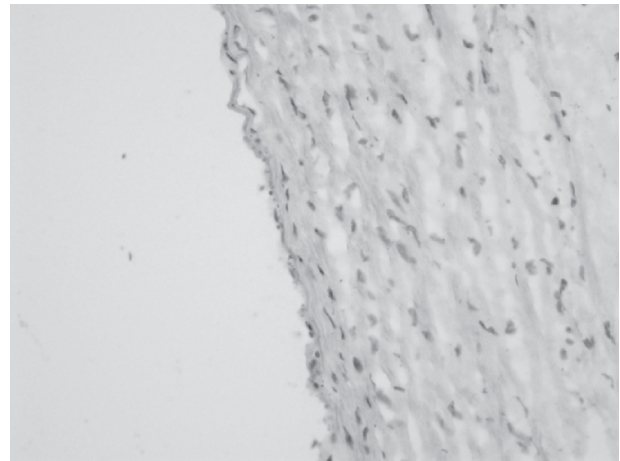


Figura 8. Microfotografía Aorta O6.

Tabla 5. Resumen histológico descriptivo coneja ovariectomizada + dieta.

	Microscopía óptica		Microscopía alta resolución		Red Fast	
	Aorta	Hígado	Aorta	Hígado	Aorta	Hígado
O6	Adventicia: aumento de tejido adiposo.	Focos inflamación: leves cambios hidrópicos + gotas grasas	Espesor: 230 u-360 u adventicia: lípidos en endotelio:	Parénquima: degeneración hidrópica: moderada a severa. Vacuolización +	Endotelio: lípidos y en la íntima	Marcada reacción pericelular

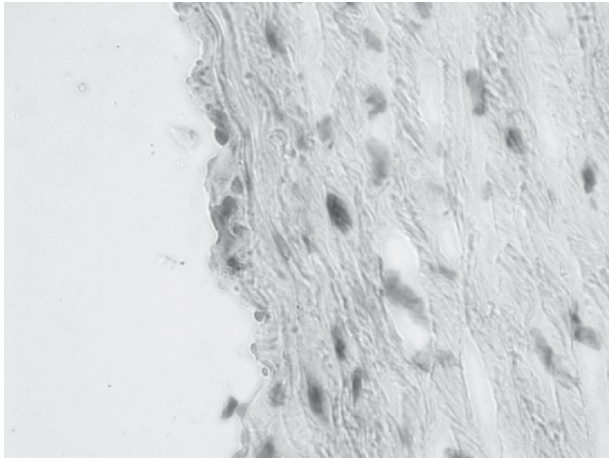


Figura 9. Microfotografía Aorta O6 (x 100).

Red Fast: se observa marcación positiva especialmente pericelular.

Espesor de la adventicia

El espesor de la adventicia muestra un aumento del 94% entre el control y el control con dieta, con una respuesta superior a lo esperado. A diferencia de las ovariectomizadas, que si bien hay un aumento, éste es del 40.4%. Al

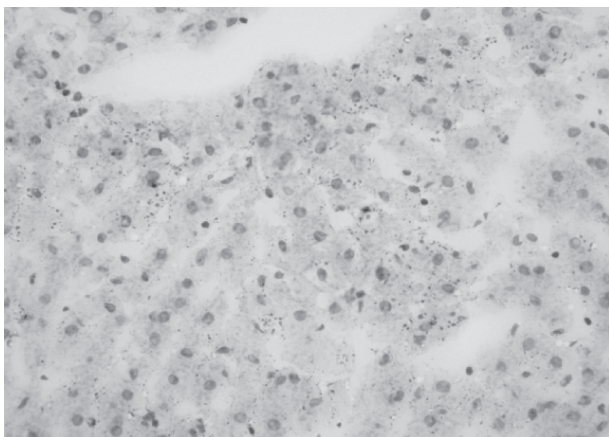


Figura 10. Microfotografía Hígado O6.

comparar los controles sin dieta y los controles de la ovariectomizada el espesor es de 20%; en cambio, si se compara el control + Dieta con la O+D presenta una disminución del 13.24% (Tabla 6).

Discusión

Una de las principales causas atribuidas a la calcificación de las arterias ha sido la dieta rica en grasas y por ende rica en colesterol con aumento de las diferentes lipoproteínas. Estudios en cultivo han mostrado que en células vasculares o mesenquimales se producen nódulos mineralizados a causa del estrés oxidativo¹⁷, leptina¹⁸ y puede ser inhibido por las lipoproteínas de alta densidad (HDL)^{19,20}. En cultivo aislado de células estromales de médula ósea de rata C57BL/6 con dieta rica en grasa *in vivo* fallan en la diferenciación de los osteoblastos así como los cultivos *in vitro* de LDL oxidada inhiben la calcificación²¹. Una posible explicación a esta paradoja es que las LDL oxidadas afectan diferencialmente la calcificación tanto en hueso como en las arterias, fenómeno que también se ha visto en tratamiento con la estatinas que tiene efecto tanto en los mecanismos de resorción como de la formación y el efecto sobre la pared arterial no ha sido documentado.

Estudios clínicos del efecto de los lípidos sobre la calcificación de la pared arterial han evidenciado que los niveles de LDL se encuentran relacionados proporcionalmente con las HDL e inversamente con la prevalencia y extensión de la calcificación coronaria midiendo el colesterol total^{22,23}. Sin embargo, esto sugiere, pero no es conclusivo, que las lipoproteínas tengan un efecto directo sobre la calcificación coronaria *per se*. La calcificación coronaria en buena medida ofrece una buena correlación con

Tabla 6. Resumen histológico descriptivo del espesor de la adventicia entre los controles y ovariectomizadas.

CONTROL				OVARIECTOMIZADAS			
Control C1	150-200	Control + D. C6	290-390	Control O1	180-240	Control + D. O6	230-360
Promedio	175		340		210		295
% Aumento			94.28				40.48
					20.00		-13.24

la arteriosclerosis coronaria y los estudios histológicos demuestran esta relación entre el aumento de placa, el nivel de arteriosclerosis²⁴ y la concentración sérica de LDL²⁵.

La evidencia muestra que la enfermedad cardiovascular tanto en el hombre como en la mujer después de los 50 años, es la primera causa de morbimortalidad por encima del cáncer cervicouterino y de mama²⁶. La lesión arteriosclerótica es multifactorial, como tuvimos la oportunidad de mencionarlo en la I parte de este artículo.

Uno de los factores en la organización de la placa ateromatosa es la dieta rica en lípidos y un modelo aceptado experimentalmente es el conejo²⁷. El primer estudio relacionado con la aterosclerosis en conejos se describe en 1908²⁸, donde se induce lesión mediante una dieta rica en colesterol. Es conocido que en humanos la restricción de hidratos de carbono conlleva a una disminución de triglicéridos y aumento de la HDL-colesterol a diferencia de la dieta rica en colesterol que presenta una disminución de la HDL y aumento de los TGs²⁹. El conejo es un buen modelo para estudio de la aterogénesis, donde se sabe que parte del colesterol pertenece a una mayor proporción de LDL, tiene proteínas de transferencia de esteres de colesterol y lipoproteínlipasa.

Podemos dividir la calcificación de las arterias en dos grandes orígenes: las que se presentan a nivel de la media y las que comprometen la intima. Se puede presentar la mineralización como un componente del ateroma o en ausencia de placa ateromatosa. Este concepto explica cómo con el correr de los años los vasos se calcifican progresivamente y sólo producen alteraciones patológicas cuando se presenta ruptura o lesión de la placa ateromatosa. Las calcificaciones que se presentan a nivel de la intima o cerca del endotelio son las que tienen más riesgo de ruptura y contribuyen en la formación de trombos. La calcificación de la media ocurre independiente de la placa de ateroma conocida como esclerosis de Monckeberg, la cual se ha observado en placas radiográficas en forma de hileras o rieles observados en gente joven con o sin enfermedad metabólica³⁰. Se han descrito estas alteraciones en trastornos metabólicos de

líquidos y electrolitos, hipervitaminosis D y estados terminales de insuficiencia renal. Experimentalmente se ha obtenido con la administración de Vitaminas D en ratas, cerdos y conejos³¹. A nivel de la intima, esta capa es mucho más delgada en todas las especies y diferentes estudios clínicos y experimentales demuestran cómo el estrés hemodinámico y la proliferación fibromuscular determinan un adelgazamiento de la intima con efectos catastróficos a nivel cardio-cerebro-vascular. La calcificación de la intima ocurre con dos patrones distintos, uno con acúmulos de áreas mineralizadas en forma de puntos, alargados y de localización, cerca de la capa media con un componente de metaplasma que incluye médula ósea y áreas similares a las encontradas en el hueso. Parece que presenta las mismas características de los osteoblastos y osteoclastos, pero este tipo de calcificación no se puede descalcificar por los métodos convencionales. Por otro lado, existe un patrón difuso de la calcificación en todas las áreas de la intima que se ha confirmado por estudios radiológicos y que al parecer está comprometido con eventos clínicos³².

El colesterol en la dieta ha sido uno de los factores más estudiados en la literatura y el conejo por su sensibilidad a producir lesiones ateromatosas ante dietas ricas en grasas, combinadas o no, con periodos de intervención cortos de 8-12 semanas y otros de 24-32-50 semanas. Los estudios de Zulli y cols.³³ desarrollaron placas de arteriosclerosis con 0,5% de colesterol durante 12 semanas; Pfister³⁴, con igual porcentaje de colesterol durante 3 semanas; Zhang y cols.³⁵ utilizaron colesterol al 1% por 12 semanas; Ozer y cols.³⁶, colesterol al 2% por 4 semanas y Shakuto y cols.³⁷ con colesterol al 1% durante 10 semanas. Otros estudios hacen combinaciones de colesterol y grasa saturada, como el equipo de Juzwłak y cols.³⁸, quienes han desarrollado aterosclerosis en conejos mezclando 0,5 g/kg de grasa saturada con 0,5 g/kg de colesterol durante 12 semanas; Gil-Hernández y cols.³⁹ provocan la aparición de estría grasa en conejos con la ingesta de colesterol al 1,5% junto a grasa saturada al 3% (manteca de cerdo) durante 4 semanas y placas de ateroma a las 8 semanas. En este grupo se observaron depósitos mínimos de macrófagos cargados de lípidos

haciéndose más abundantes a los 20 días. La placa aparece a nivel aórtico a los 30 días con depósito de macrófagos en la intima tipo estría grasa y la verdadera placa apareció a los 50 días. Este estudio confirma los hallazgos encontrados a nivel de aorta y especialmente en las conejas control con dieta rica en grasa.

La medición del adelgazamiento de la intima-media de la carótida (MIT) por ultrasonido es una técnica no invasiva disponible desde los años 80 pero que tan sólo hace una década se ha visto su utilidad clínica para calcular el riesgo cardiovascular tal como el infarto del miocardio (MI), la enfermedad coronaria (CHD) y la enfermedad cerebrovascular⁴⁰. Esta técnica tiene sus limitaciones porque sólo evidencia el adelgazamiento o engrosamiento de los vasos posiblemente en un periodo preclínico en función de la arteriosclerosis pero su información sobre la hipertensión no es clara. Es posible que en la medida que se pueda diagnosticar tempranamente la formación de placa y posible ruptura será un elemento importante en la enfermedad cardiovascular⁴¹.

En la evaluación de la placa en aorta de conejos se han utilizado diferentes métodos invasivos y no invasivos: desde sondas para lesión endotelial, radiación, sustancias químicas y doppler⁴². En el presente estudio se observa como las conejas intactas sometidas a dieta aumentan el diámetro de la aorta y de la intima 18.4% y 33,33%, respectivamente, siendo menor en las conejas ovariectomizadas. Estos datos concuerdan con un estudio similar utilizando estatinas donde disminuyen la formación de placa con relación a la coneja control⁴³. En un estudio utilizando espectrometría de absorción atómica (AAS) se encuentra que la dieta rica en grasa en conejas aumenta en un 95% las concentraciones de hierro en el pulmón y 7% en el riñón; hay disminución de cobre del 16% en la aorta y 71% de Zinc en el riñón, postulándose que el hierro tiene que ver con el proceso de aterogénesis por producción de radicales libres, depósito y absorción de lípidos intra y extracelular en la intima, en el tejido conectivo, proliferación de músculo liso, degradación de la matriz extracelular e inestabilidad de la placa. En anemia inducida previene la progresión de la arteriosclerosis⁴⁴.

Es así que una evidencia en este mismo sentido demuestra cómo la administración de fosfolípidos esenciales (EPL) a la dieta rica en grasa a conejos presenta una disminución significativa de las áreas arterioscleróticas en la aorta, con baja en la concentración de los lípidos, aparición de colesterol eterificado y del malonaldehído a nivel plasmático. Por otro lado, existe una disminución en la concentración de radicales libres de ascorbato en sangre e hígado⁴⁵. Recientemente, desde el punto de vista de la biología molecular, la paroxonasa-1 (PON-1) es una enzima que hidroliza fosfolípidos oxidados, la cual ante una dieta rica en grasa reduce la actividad de esta enzima aumentando la oxidación de las LDL, postulándose esta molécula como un candidato para terapia génica antiaterogénica⁴⁶.

Con relación al hígado, la dieta rica en grasa en conejos produce una alteración en el sistema de monocito – macrófago con infiltraciones grasas en dicho órgano⁴⁷. La activación de este sistema se presenta como una simple esteatosis similar a la observada en el hígado graso (NASH) no alcohólico. Desde el punto de vista nutricional se observan alteraciones de citoquinas, especies reactivas de oxígeno (ROS), peroxidación lipídica y disfunción mitocondrial. Etiopatogénicamente la resistencia a la insulina juega un papel primordial en la esteatosis hepatocelular con acumulación de lípidos, especialmente triglicéridos en todo el complejo de la cascada de la inflamación⁴⁸. Los resultados de este estudio también así lo demuestran (Figura 11).

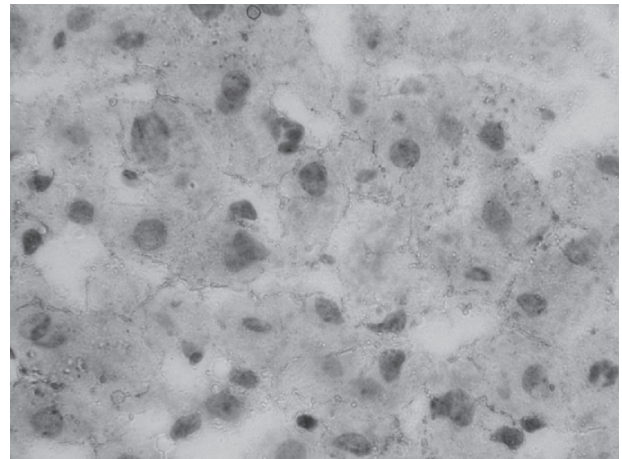


Figura 11. Microfotografía hígado O6 (x 100).

Conclusiones

Los efectos de la dieta rica en grasa (1%) en conejas evidencia aumento en el grosor de la intima-media con depósito de lípidos a nivel del endotelio y músculo liso. En el hígado se aprecian lesiones perilobulillares y signos de hígado graso, especialmente en las conejas con dieta y ovariectomizadas. Aunque estamos conscientes de las limitaciones para sacar conclusiones al haber sacrificado un solo sujeto, este modelo permitirá futuras investigaciones en el campo de la arteriosclerosis.

Agradecimientos

A las directivas de la universidad y a la Vicerrectoría de Investigaciones por el apoyo recibido para la realización de este proyecto. A todos nuestros colaboradores, quienes desinteresadamente nos ayudaron en la consecución de los conejos, su control pre y postoperatorio.

A la clínica veterinaria que nos prestó sus instalaciones para la realización de los procedimientos quirúrgicos. Al personal de la clínica: bioterio, médicos veterinarios cirujanos, anestesiólogo, ecografista, patólogos y estadística de la UDCA, quienes hicieron posible concluir exitosamente esta investigación.

Referencias

1. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics 2003 update. Dallas: American Heart Association. 2003.
2. World Health Organization. The world health report: making a difference. Geneva: World Health Organization. 1999.
3. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2000;420:868-874.
4. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 400:233-241.
5. Strong JP Landmark. perspective coronary atherosclerosis in soldiers. A clue to the natural history of atherosclerosis in the young. *JAMA* 1986;256:2863-2866.
6. Libby P, Aikawa M. Stabilization of atherosclerotic plaque: new mechanism and clinical targets. 2000;8:1257-1262.
7. Falk E, Shah PK, Fuster V. coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-671.
8. Chiton R, O'Rourke RA. The expanding role of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) in the prevention and treatment of ischemic heart disease. *Curr Probl Cardiol* 2001;26:734-764.
9. Kitagawa S, Yamaguchi Y, Kunitomo M, Fujiwara M. Impairment of endothelium dependent relaxation in aorta from rats with arteriosclerosis induced by excess vitamina D and high cholesterol diet. *Jpn Pharmacol* 1992;59:339-347.
10. Ito M, Sekine I, Kummerow FA. Dietary magnesium effect on swine coronary atherosclerosis induced by hypervitaminosis D. *Acta Pathol Jpns* 1987;37:955-957.
11. Stehbens WE. Localization of experimental calcification in rabbit blood vessels with particular reference to hemodynamics. *Angiology* 1988;39:597-608.
12. Niederhoffer N, Bobryshev YV, Lartaud-Idjouadiene I, Giumelly P, Atkinson J. Aortic calcification produced by vitamin D plus nicotine. *J Vasc Res* 1997;34:386-398.
13. Hass GM, Laderholm W, Hemmens A. Production of calcific-athero-arteriosclerosis and tromboarteritis with nicotine, vitamin D and dietary cholesterol. *Am J Pathol* 1966;49:739-771.
14. Ito M, Cho BH, Kummerow FA. Effects of dietary magnesium deficiency and excess vitamin D3 on swine coronary arteries. *Jam Coll Nutri* 1990;9:155-163.
15. Tvedegaad E. Arterial disease in chronic renal failure an experimental study in the rabbit. 1987;290:1-28.
16. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarina causes rapid calcification on the elastic lamellae in rat arteries and heart valves. *Arteriocler Thromb Vasc Biol* 2000;20:317-327.
17. Mody N, Parhami F, Sarafian TA, Demer LL. Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation on vascular and bone cells. *Free Radic Biol Med* 2001;31:509-519.
18. Parhami F, Tintuf Y, Ballard A, Fogelman AM, Demer LL. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target leptin. *Circ Res* 2001;88:954-960.
19. Jonarta AL, Pudyani PS, Sosroseno W. Effects of high density lipoprotein on lipopolysaccharide induced alveolar bone resorption in rats. *Oral Dis* 2002;8:261-267.

20. Parhami F, Basseri B, Hwang J, Tituf Y, Demer LL. High density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ Res* 2001;91:570-576.
21. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, Leitinger N, Watson AD, Tintut Y, Beliner JA, Demmer LL. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiations. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 1997;17:680-687.
22. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, et al. American College of Cardiology / American Heart Association Expert Consensus document on electron – beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:126-140.
23. Dextrano RC, Doherty TM, Davies MJ, Stary HC. Predicting coronary events with coronary calcium: pathophysiologic and clinical problems. *Curr Probl Cardiol* 2000;25:374-402.
24. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in human: a histologic study of 723 coronary artery segments using noncalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:126-133.
25. Gordon T, Kannel WB. Premature mortality from coronary heart disease. The Framingham study. *JAMA* 1971;215:1617-1625.
26. Mooradian AD, Hass MJ, Norman C, Wong W. The effect of select nutrients on serum High-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels. *Endocrine Review* 2006;27:2-16.
27. Gil-Hernández A, Ramírez MC, Aguilera MC, Mesa-García MD. Modelos experimentales de enfermedad cardiovascular. *Nutri Hosp* 2007;22:122-136.
28. Ignatowski AI. Influence of animal food on the organism of rabbits. *ST Petersburg Izvest Imp Voenno-Med Akad* 1908;16:154-176.
29. Fletcher B, Berra K, Ades P, et al. Managing abnormal blood lipids: a collaborative approach. *Circulation* 2005;112:3184-3209.
30. Prokofyev D, Shanahan CM. Biology of calcification in vascular cells: intima versus media *Herz* 2001;26:245-251.
31. Stehens WE. Localization of experimental calcification in rabbit blood vessels with particular reference to hemodynamics. *Angiology* 1968;39:597-608.
32. Doherty IM, Asotra K, Fitzpatrick LA, et al. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:11201-11206.
33. Zulli A, Buxton BF, Black MJ, Hare DL. CD34 Class III positive cells are present in atherosclerotic plaques of the rabbit model of atherosclerosis. *Histochem Cell Biol* 2005; 124:517-522.
34. Pfister SL. Aortic thromboxane receptor deficiency alters vascular reactivity in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2006; 1 (in press).
35. Zhang ZS, Jame AE, Huang Y, Ho Wk, Sabota DS, Chen ZY. Quantification and characterization of aortic cholesterol in rabbits fed a high-cholesterol diet. *Int J Food Sci Nutr* 2005;56:359-366.
36. Ozer NK, Negis Y, Aytan N, Villacorta L, Ricciaralli R, Zingg JM, Azzi A. Vitamin E inhibits CD36 scavenger receptor expression in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis* 2006;184:15-20.
37. Shakuto S, Oshima K, Tsuchiya E. Glimepiride exhibits prophylactic effect on atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2005;182:209-217.
38. Juzwiak S, Wojcicki J, Mokrzycki K, Marchlewicz M, Bialecka M, Wenda-Rozewicka L, Gawronska-Szklarz B, Drozd-zik M. Effect of quercetin on experimental hyperlipidemia and atherosclerosis in rabbits. *Pharmacol Rep* 2005;57:604-609.
39. Gil Hernández A, Ramírez T. MC, Aguilera García MC, Mesa García MD. Modelos experimentales de enfermedad cardiovascular. *Nutr Hosp*. 2007;22.
40. Pokorski R. Use of carotid intima-media thickness in an insurance context. *J Insur Med* 2009;41:127-131.
41. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal-media thickness

and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:177-181.

42. Iwata A, Miura S, Imaizumi S, Zhang B, Saku K. Measurement of atherosclerotic plaque volume in hyperlipidemic rabbit aorta by intravascular ultrasound. *J Cardiol* 2007;50:229-234.
43. Soma MR, Donetti E, Parolini C et al. HMG CoA reductase inhibitors. In vivo effects on carotid intimal thickening in normocholesterolemic rabbits. *Arterioscler Tromb*. 1993;13:571-578.
44. Abdelhalim MA, Alhadlang HA, Moussa SA. Elucidation of the effects of high diet on trace elements in rabbit tissue using atomic absorption spectroscopy. *Lipids Health Dis* 2010;9:2.
45. Wocicly J, Dufkiewicz T, Gietdanowski, J et al. Essential phospholipids modify immunological functions and reduce experimental atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 1992;93:7-16.
46. Miyoshi M, Nakano Y, Sakaguchi T, et al. Gene delivery of paraoxonase-1 inhibits neointimal hyperplasia after arterial balloon-injury in rabbits fed a high-fat diet. *Hiper tens Res* 2007;30:85-91.
47. Song SH, Min BI, Lee JH, et al. Chronological effects of atherogenic diets on the aorta and spleen of rabbits. *J Korean Med Sci* 2000;15: 413-419.
48. Birkner E, Kasperczyk S, Zalejka-Fiolka J. Metabolic and antioxidative changes in liver steatosis induced by high fat, low carbohydrate diet in rabbits. *J Physiol Pharmacol* 2005;56: 45-58.

Menopausia, riesgo cardiovascular y HDL

Recibido para publicación julio 7 de 2010. Revisado y aceptado agosto 15 de 2010

DAVID VÁSQUEZ AWAD*

Introducción

Con el aumento de la expectativa de vida que tan vertiginosamente se ha observado en el último siglo, el perfil epidemiológico de la salud y la enfermedad ha cambiado de una manera importante; enfrentándose, entonces, el equipo de salud a una serie de enfermedades que, durante milenios, sólo se presentaba de manera exótica habida cuenta de que los seres humanos morían en su gran mayoría de traumatismos, infecciones o como consecuencia de heridas de guerra. Es así como hasta hace apenas 100 años la expectativa de vida era de 50 años, mientras en la actualidad hay países que tienen un promedio de expectativa de vida de más de 80 años, siendo en Colombia de 72 años en los hombres y de 75 años en las mujeres¹, confirmando el hecho de que siempre el género femenino tiene una expectativa de vida mayor, consecuencia –o compensación– quizá al hecho de que nacen más hombres que mujeres. En Colombia, al año 2005 existían 41 millones de habitantes, siendo el 48,6% hombres y el 51,4% mujeres¹. En ese contexto, las enfermedades que más aportan a la morbimortalidad sufrieron y siguen sufriendo una modificación total, siendo las enfermedades malignas, la osteoporosis, la enfermedad de Alzheimer y las enfermedades reumatológicas las que más aportan a los padecimientos de los seres humanos en la actualidad; pero ninguna tiene la importancia desde el punto de vista epidemiológico que tienen las enfermedades cardiovasculares (ECV).

Las ECV son la mayor causa de muerte en el mundo en ambos sexos, son una muy importan-

te causa de discapacidad y quizá la mayor responsable de los gastos en salud. La aterosclerosis es una grave situación silenciosa que, paulatinamente, afecta, ocluye y destruye las arterias de toda la economía del organismo hasta producir una grave afectación o la muerte del individuo.

Por muchos años –y aún hoy en muchos círculos de opinión– se ha considerado que el hombre es más propenso a sufrir ECV que la mujer. Sin embargo, lo que todas las evidencias señalan es que a partir de principios de la década de los 80, el número de muertes por ECV en hombres empezó a decaer y la de mujeres empezó a aumentar, tendencia que todavía se mantiene. En la actualidad, según datos de la *American Heart Association* y la *American Stroke Association*, la ECV se presenta aproximadamente en un 20% a 30% más frecuentemente en mujeres que en hombres por encima de los 60 años. También es importante resaltar que, según datos de las mismas asociaciones científicas, entre los 20 y 39 años, la ECV es más común en hombres; entre los 40 y 59 años se igualan en frecuencia, pero por encima de los 60 años es más común en mujeres que en hombres; por encima de los 80 años, el 83% de los hombres y el 92% de las mujeres sufren ECV^{44,45}.

La enfermedad coronaria (EC) es la mayor causa de morbimortalidad de la mujer mayor en el mundo. A los 65 años, es responsable de más muertes que todas las enfermedades malignas juntas². La curva de ascenso de las ECV se inicia en la mujer a los 50 años, coincidiendo

* Ginecólogo, epidemiólogo, especialista en Seguridad Social. Miembro de la Academia Nacional de Medicina. Presidente de la Asociación Colombiana de Menopausia.

con la edad de la menopausia y su prevalencia no deja de crecer hasta la muerte.

En Colombia, según datos del Ministerio de Salud del año 2002³, la mortalidad de mujeres entre los 45 y 64 años fue de 23,59% entre EC y Accidente cerebrovascular (ACV), una cifra realmente importante si la comparamos, por ejemplo, con la mortalidad por cáncer de útero, 6,39% y de mama, 4,76%, en este mismo grupo etáreo. En mujeres de 65 ó más años, la suma de EC y ACV contribuyó en un 31,64% a la mortalidad global y si le sumamos el 6,65% que aportó la diabetes mellitus y el 6% de la hipertensión arterial, nos da una cifra de 44,29% de mortalidad debida a esas 4 enfermedades; es decir, casi la mitad de la mortalidad de las mujeres mayores de 65 años es de causa cardiovascular, cifra que debe llamar la atención y encender las alarmas entre todos los involucrados en la protección y el bienestar de las mujeres mayores. Este llamado de atención se hace aún más fuerte cuando se tiene en cuenta que los factores de riesgo cardiovascular son, en su gran mayoría, modificables, y es en ese cambio de hábitos y en la promoción de estilos de vida saludables donde está la herramienta que redundará en lograr revertir la tendencia tan desfavorable en el género femenino y en poder impactar los indicadores de salud.

Prevención del riesgo cardiovascular

Establecer el nivel de riesgo de ECV es vital para una estrategia clara y costo-efectiva con el ánimo de reducir la morbimortalidad por esta causa.

La Organización Mundial de la Salud divulgó un documento en 2004⁴, y, por su parte, el *EU Council on Employment, Social Policy, Health, and Consumer Affairs*, en junio del mismo año y el *EU Heart Health Conference* divulgaron la Declaración de Luxemburgo el 29 de junio de 2005, la cual definió las características que son necesarias para una buena salud cardiovascular:

1. Evitar el cigarrillo.
2. Elección de alimentos saludables.
3. Evitar el sobrepeso.

4. Mantener la Tensión Arterial (TA) por debajo de 140/90 mmHg.
5. Mantener el colesterol total por debajo de 200 mg/dL.

Obligado es referirse a las “*European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary*”, que fueron diseñadas y publicadas bajo el liderazgo de la *European Society of Cardiology*⁵ así como a las Guías que las diferentes sociedades científicas norteamericanas involucradas en el tema publicaron en 2007 bajo el liderazgo de Lori Mosca⁴⁵:

¿Cuáles son las prioridades para prevención de ECV en la práctica clínica?

1. Pacientes con ECV aterosclerótica establecida.
2. Individuos asintomáticos en riesgo CV:
 - a. Múltiples factores de riesgo que resultan en incremento del riesgo CV total (más de 5% de muerte por ECV en 10 años).
 - b. Diabetes tipo II y tipo I con microalbuminuria.
 - c. Incremento marcado de factores de riesgo simples, especialmente si están asociados a daño de órgano blanco.
3. Familiares cercanos de sujetos con ECV aterosclerótica prematura o de aquellos con particular alto riesgo.

¿Cuáles son los objetivos de prevención CV?

1. Asistir a aquellos en bajo riesgo de ECV e inducirlos a mantener estilos de vida saludables y ayudar a aquellos que están en alto riesgo a reducirlo.
2. Lograr características de estilos de vida saludables:
 - a. No fumar.
 - b. Elegir alimentos saludables.
 - c. Actividad física: al menos 30 minutos de actividad moderada al día.
 - d. Índice de Masa Corporal (IMC) menor a 25 kg/m².
 - e. TA menor de 140/90 mmHg.

- f. Colesterol total menor a 190 mg/dL.
 - g. Colesterol LDL (C-LDL) menor de 115 mg/dL.
 - h. Glicemia menor de 110 mg/dL.
3. Lograr un control riguroso en pacientes de alto riesgo, especialmente aquellos con diabetes o ECV establecida:
 - a. TA menor de 130/80 mmHg o menos.
 - b. Colesterol total de 175 mg/dL o menos.
 - c. C-LDL de 100 mg/dL o menos.
 - d. Glicemia menor de 110 mg /dL y HB glicosilada (HbA1c) menor de 6,5%.
 4. Considerar farmacoterapia en pacientes de alto riesgo, especialmente aquellos con ECV establecida.

Lípidos y menopausia

En la premenopausia, las mujeres generalmente manejan niveles de C-LDL más bajos y de colesterol-HDL (C-HDL) más altos si se comparan con hombres de la misma edad, logrando consecuentemente menor riesgo CV. Después de la menopausia se incrementan los niveles de C-LDL, lipoproteína(a) –Lp(a)– (un marcador independiente de riesgo CV) y triglicéridos^{6,7}.

En el estudio *Women's Health in the Lund Area (WHILA)*, el cual incluyó 6908 mujeres, los niveles de C-HDL fueron significativamente más bajos en la postmenopausia que en la premenopausia⁸.

Es importante anotar que en adolescentes y adultos jóvenes los niveles de C-LDL son similares en ambos sexos, pero en hombres disminuyen los niveles de C-HDL y en mujeres permanecen sin cambio; además, las partículas de C-HDL son mayores en mujeres que en hombres⁹. También es importante anotar –y quizá como consecuencia de lo anteriormente descrito– que en autopsias practicadas por razones distintas a adolescentes y adultos jóvenes, se ha observado una mayor incidencia de aterosclerosis coronaria en hombres que en mujeres¹⁰.

Las mujeres tienden a tener mayores niveles de C-HDL que los hombres en todas las décadas de la vida. Aún las mujeres con ECV establecida tienen niveles mayores de 60 mg/dL (considerados protectores de ECV). En la época que cursan la mitad de su vida, las mujeres tienen menores niveles de C-LDL, colesterol-no HDL y colesterol total que los hombres. Sin embargo, al final de su vida las mujeres tienen estos niveles más altos que los hombres. Este cambio de niveles ocurre alrededor de la menopausia¹¹. La Lp(a) tiende a permanecer constante en los hombres a lo largo de su vida mientras que en mujeres se observa un incremento a medida que se avanza en edad¹².

¿Qué sucede en la transición menopáusica que hace que el riesgo CV cambie y se invierta entre hombres y mujeres?

La respuesta: por supuesto, hay que buscarla en las hormonas esteroideas sexuales, estrógenos y progestinas. Es necesario, entonces, distinguir entre hormonas endógenas y exógenas. Las dosis, las vías de administración y el tipo de estrógeno exógeno tienen implicaciones claras en las consecuencias sobre los lípidos sanguíneos. Esta aseveración aplica, por ejemplo, para los anticonceptivos orales, que han sido ampliamente estudiados demostrándose en el famoso estudio Bogalusa que su uso incrementa los niveles de colesterol total (10%), triglicéridos (57%), colesterol VLDL (29%) y C-LDL (10%) una vez hechos los ajustes por edad, tiempo de seguimiento y niveles basales de lipoproteínas; los niveles de C-HDL no mostraron cambios significativos¹³.

Se sabe que existen fluctuaciones en los niveles de lipoproteínas en las diferentes fases del ciclo menstrual⁴ y que en el embarazo se presenta un incremento en los niveles de colesterol total, C-LDL, C-HDL y triglicéridos; en el puerperio estos niveles vuelven a la normalidad, pero las mujeres que han tenido partos tienden a manejar menores niveles de C-HDL que las nulíparas¹⁵.

Múltiples estudios *seccionados cruzados* evidencian patrones adversos de niveles de lipoproteínas en la postmenopausia al compararse con la premenopausia. El colesterol total se incrementa en la postmenopausia, sea ésta natural o

quirúrgica¹⁶. El C-LDL muestra resultados variables en diversos estudios, aunque se sabe que las partículas de C-LDL se hacen más pequeñas y más densas después de la menopausia¹⁷ y que esta alteración se observa muy tempranamente desde la transición menopáusica.

Los niveles postprandiales de lipoproteínas se han asociado con el riesgo CV. Las mujeres tienden a tener una respuesta postprandial más favorable que los hombres, especialmente las jóvenes¹⁸. Sin embargo, hay evidencia de mayores niveles lipídicos postprandiales en la post que en la premenopausia¹⁹.

Todos estos cambios adversos de la postmenopausia han sido tradicionalmente atribuidos al hipoestrogenismo. En esa idea, la terapia de reemplazo hormonal (TRH) ha sido esbozada como una herramienta para atenuar estas alteraciones. El estudio PEPI²⁰ –Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention– mostró que al administrar estrógenos conjugados equinos con o sin acetato de medroxiprogesterona se reducía el C-LDL en aproximadamente 15 mg/dL. La terapia de solo estrógeno resultó en incremento de C-HDL. Por el contrario, los niveles de triglicéridos se incrementaron en todas las formas de terapia en aproximadamente 10 mg/dL a 15 mg/dL. Se anota que las mujeres con hipertrigliceridemia pre-existente aumentan los niveles de este lípido al consumir TRH. En todas las formas de TRH se observó reducción de Lp(a) en un 20% a 25%. Importante resaltar que la terapia transdérmica podría tener mejor perfil sobre los lípidos habida cuenta de que reduce el colesterol total y el C-LDL sin afectar C-HDL ni triglicéridos, por lo que podría ser una buena opción en mujeres con hipertrigliceridemia²¹.

A raíz del estudio WHI²², se presenta ahora nueva evidencia que habla de que la TRH con solo estrógeno administrada de forma temprana reduce el riesgo CV. Un subgrupo de mujeres que tenían en la línea de base entre 50 y 59 años mostró reducción de infarto de miocardio o muerte CV al recibir estrógeno solo vs. placebo (Hazard ratio 0,63, 95% CI 0,36 - 1,08). Por otra parte, la revascularización coronaria fue menos frecuente en usuarias de TRH de solo estrógeno vs. placebo (Hazard ratio 0,55, 95% CI 0,35 - 0,68)²³.

HDL

Aunque la meta para reducir el riesgo CV en la población sigue centrada en la reducción del C-LDL, cada día adquiere mayor relevancia el impacto que los niveles reducidos de HDL pueden tener sobre la morbimortalidad CV, especialmente en la mujer postmenopáusica.

El estudio Framingham demostró que el C-LDL se incrementa progresivamente en las mujeres después de la transición menopáusica hasta sobrepasar el nivel promedio que exhiben los hombres, mientras el nivel de C-HDL se reduce aunque siempre se mantiene por encima del de los hombres. El riesgo de un C-HDL bajo fue mayor entre las mujeres que entre los hombres, como quiera que las mujeres que tenían un C-HDL en el cuartil más bajo tenían 6 a 7 veces más eventos coronarios que las que estaban en el cuartil más alto, aún después de ajustar edad, colesterol total, TA, IMC, diabetes, tabaquismo y TRH^{24,25}. En un seguimiento de 26 años, el estudio Framingham analizó el riesgo coronario en relación con C-HDL para hombres y mujeres entre 50 y 90 años. Una alta relación fue importante entre las mujeres: un incremento de 1 mg/dL en el nivel de C-HDL estuvo asociado con una reducción del riesgo de 3% en las mujeres y sólo de 2% en hombres²⁶. Un estudio de Miller y cols. reportó una asociación de C-HDL bajo y EC en hombres y mujeres; aproximadamente 2/3 de los hombres con EC tenían C-HDL menor de 35 mg/dL. En contraste, 80% de las mujeres con EC tenían concentraciones menores de 45 mg/dL²⁷.

¿Cuál es la importancia del C-HDL en la protección CV?

El C-HDL tiene actividad antiaterosclerótica y se conocen bien sus acciones²⁸:

1. Inhibe la oxidación de C-LDL.
2. Induce los efectos antiinflamatorios; por ejemplo, se une y neutraliza el lipopolisacárido y endotoxina, inhibe la activación del complemento, reduce la inducción de la molécula de adhesión de células endoteliales vasculares y reduce la infiltración de macrófagos.

3. Tiene efectos antitrombóticos, incluyendo reducción de la activación/agregación plaquetaria y activación de los efectos anticoagulantes mediados por la proteína C y estimulación de la fibrinólisis.
4. Media el Transporte Reverso del Colesterol.
5. Tiene efecto antiaterotrombótico normalizando la función endotelial.

¿Cuáles son las medidas más aceptadas para aumentar el C-HDL?

1. El ejercicio aeróbico frecuente: puede aumentar el C-HDL en aproximadamente 5% a través de múltiples mecanismos. Los efectos óptimos se logran con cinco sesiones de 30 minutos de ejercicio aeróbico enérgico a la semana²⁹. El mecanismo de acción se relaciona con aumento de Pre-beta HDL y del transporte reverso del colesterol, así como de lipoproteína lipasa (LPL) y de subpoblaciones ateroprotectoras.
2. Dejar de fumar: se ha demostrado en un estudio que aumenta el C-HDL en aproximadamente 0.1 mmol/L. El mecanismo de acción involucra el aumento de lecitina-colesterol-aciltransferasa (LCAT) y del transporte reverso del colesterol y la disminución de las proteínas de transferencia de ésteres de colesterol (CETP).
3. Por lo general, la pérdida de peso aumenta el C-HDL cuando los pacientes tienen sobrepeso o son obesos²⁹ en aproximadamente 0,001 mmol/L por cada kg de peso reducido. El mecanismo de acción se fundamenta en el aumento de LCAT, del Transporte Reverso de Colesterol y la LPL.
4. El consumo de alcohol en cantidades moderadas (1-3 bebidas al día): puede aumentar el C-HDL hasta en un 12%. Sin embargo, las guías actuales sugieren no más de 2 bebidas al día para los varones y 1 para las mujeres, y a las personas que no beben no se les debe alentar que empiecen a hacerlo²⁹. El mecanismo de acción del consumo de alcohol se basa en aumento de transportador A1 con cassette de unión a adenosina trifosfato (ABCA 1), apoli-

poproteína A1 (apo A-1) y paraoxonasa, además de reducción de CETP.

5. La dieta juega también un papel importante en al aumento de C-HDL.

Desde el punto de vista farmacológico se han usado diferentes terapias para aumentar C-HDL.

El *Heart Protection Study HPS*³⁰ y otros estudios, incluido un meta-análisis de cerca de 4000 mujeres³¹, mostró que las estatinas reducen el riesgo de evento coronario mayor en un 29% en mujeres y en un 31% en hombres. Sin embargo, esta reducción del riesgo se relaciona más con una reducción del C-LDL, que puede llegar con estatinas a ser del 25%, que con aumento de C-HDL puede llegar a ser del 9%. Sin embargo, después de lograr un descenso de C-LDL, existe un riesgo residual inaceptablemente alto que puede ser de aproximadamente un 70%³². Si bien este dato es mayoritariamente obtenido de estudios en hombres, puede aplicarse también a las mujeres, especialmente a las postmenopáusicas.

Los fibratos, ampliamente usados en reducir los niveles de triglicéridos, lo cual logra hasta en un 20%-50%, y C-LDL en un 5%-20%^{33,34}, no han mostrado mayor eficacia en aumentar C-HDL, lo cual logra sólo en un rango de 10%-15%^{34,35}. Así mismo, el ezetimibe, un inhibidor selectivo de la absorción de colesterol, solo o mezclado con estatinas, ha mostrado eficacia en reducir C-LDL, aunque su efecto en aumentar C-HDL no ha sido de gran impacto³⁶.

El ácido nicotínico (niacina), fármaco disponible desde 1955, es el agente más efectivo actualmente disponible en aumentar C-HDL plasmático, siendo también muy eficaz en reducir triglicéridos y, en menor grado, C-LDL. Estas propiedades, sumadas al hecho de que es la única sustancia capaz de reducir Lp(a), le conferirían, en teoría, el título de ser, al menos para las mujeres postmenopáusicas, el hipolipemiante más completo. La niacina puede aumentar C-HDL por encima del 26%, reducir triglicéridos en un 29%-35% y C-LDL en 14%-17% a la dosis recomendada, que es de 2 g al día^{37,38}. Adicionalmente, tiene la virtud de producir un efecto benéfico en las subclases de lipoproteínas, específicamente reduciendo el

número de partículas LDL aterogénicas densas y pequeñas e incrementando el número de partículas HDL2 grandes y cardioprotectoras³⁸. Por todo lo anterior, la niacina es también una excelente opción en el síndrome metabólico (de creciente prevalencia en las mujeres postmenopáusicas).

Sus beneficios clínicos se demostraron en el *Coronary Drug Project*, estudio que involucró 8.341 hombres con antecedente de IAM. Al hacer una evaluación del estudio al cabo de 6 años, el grupo tratado con niacina redujo el IAM no fatal en 26% y el ACV en 24% al compararlo con placebo. A los 9 años de seguimiento, el grupo tratado mostró una reducción en la mortalidad estadísticamente significativa (11% vs. placebo, $p < 0,001$)⁴¹. En el *HDL Atherosclerosis Treatment Study (HATS)*, en 160 pacientes con ECV establecida, bajo C-HDL y aceptable C-LDL; el tratamiento combinado de simvastatina-niacina produjo a los 3 años una reducción del 90% en la frecuencia de eventos coronarios mayores, así como sustancial eficacia en el subgrupo de pacientes con síndrome metabólico⁴⁰. En el estudio Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing cholesterol (ARBITER 2), se demostró que al administrar niacina de liberación prolongada a dosis de 1 g al día más simvastatina en pacientes con ECV conocida y niveles de C-HDL por debajo de 45 mg/dL, se reducía la progresión de la aterosclerosis, evaluada por espesor de la íntima media de la carótida, en un 68% a los 12 meses; la monoterapia con estatinas no detuvo esta progresión⁴³.

La dificultad de este compuesto está en su tolerabilidad, ya que se asocia con la aparición de rubefacción en un alto porcentaje de pacientes, aunque esta reacción disminuye con el tratamiento continuado. Un estudio de niacina reveló que sólo el 10% de los pacientes logran alcanzar una dosis de 1 g al día, que es la terapéutica⁴⁴. Por esta razón, que atenta contra la adherencia de los pacientes al tratamiento, ha salido recientemente al mercado la mezcla de niacina 1 g con laropiprant, un bloqueador selectivo del receptor de prostaglandinas DP-1, localizado en las células epidérmicas de Langerhans, responsable del efecto secundario de la rubefacción. Esta combinación reduce la

rubefacción a los 2 meses a una incidencia de menos del 10% en la combinación niacina 2 g – laropiprant 40 mg, sin afectar en manera alguna el efecto terapéutico del ácido nicotínico⁴³. La combinación niacina/laropiprant demostró vs. placebo una alta eficacia sobre todos los parámetros lipídicos en el Estudio lípidos/rubefacción (Protocolo 020): reducción de 18.4% en C-LDL, un aumento de 20.0% en C-HDL y una reducción en los triglicéridos de 25.8%. La eficacia se demostró cuando se usó niacina/laropiprant ya sea como monoterapia o cuando se agregó a una estatina. La coadministración de niacina/laropiprant más simvastatina fue superior a cualquiera de los componentes por separado. La eficacia modificadora de los lípidos de niacina/laropiprant fue consistente en todos los subgrupos definidos por género, edad, raza, tipo de estatinas, tipo de dislipidemia, estado glucémico y niveles iniciales de C-LDL, C-HDL y triglicéridos. Se observó una eficacia ligeramente mejorada, no significativa, en las mujeres y en los pacientes ≥ 65 años de edad⁴⁵. Por último, niacina/laropiprant 2 g/40 mg demostró eficacia duradera sobre los lípidos durante un estudio de extensión de un año⁴⁶. Importante es anotar, además, que durante la primera semana de tratamiento el 69% de los pacientes que consumían la combinación niacina/laropiprant estuvieron libres de la rubefacción⁴⁶. Es de esperarse que, finalmente, después de más de 50 años, podamos obtener las bondades de este excelente compuesto, ya sin los efectos secundarios que han limitado su uso.

Conclusión

Desde el punto de vista cardiovascular, las mujeres se comportan diferente de los hombres mayores de 50 años. Así como la incidencia de enfermedad cardiovascular en la población femenina se ha venido incrementando, así también se conocen cada día más los factores de riesgo, en su mayoría modificables, que se relacionan con esta situación, responsable del 50% de las muertes en las mujeres mayores.

Desde el punto de vista clínico, la circunferencia abdominal es el factor de riesgo más importante en las mujeres; desde el punto de vista paraclínico, la hiperlipidemia, especial-

mente los niveles de C-HDL por debajo de 40 mg/dL, es el factor de riesgo más importante.

La promoción de estilos de vida saludables, la detección temprana de los factores de riesgo y la intervención agresiva, son los puntos a tener en cuenta en el acompañamiento de la mujer en su etapa postmenopáusica con el ánimo de reducir el riesgo cardiovascular y, así, lograr un impacto de gran trascendencia en la salud pública.

Referencias

1. DANE. Censo general 2005.
2. Petersen S, et al. European cardiovascular disease statistics. London: British Heart Foundation. 2005.
3. Ministerio de Salud, República de Colombia. Indicadores básicos 2002.
4. WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Geneva: WHO; 2004.
5. Task Force, Graham I, et al. *Atherosclerosis* 2007; 194: 1-45.
6. Hall G, et al. Lipoproteins and BMI: a comparison between women during transition to menopause and regularly menstruating healthy women. *Maturitas* 2002;41:177-185.
7. Jenner JL, et al. Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham Offspring Study. *Circulation* 1993;87:1135-1141.
8. Nerbrand C, et al. Serum lipids and lipoproteins in relation to endogenous and exogenous female sex hormones. The Women's Health in the Lund Area (WHILE) Study. *Maturitas* 2004;48:161-169.
9. National Heart, Lung and Blood Institute. The Lipid Research Clinics Population Studies Data Book: Volume 1-The Prevalence Study. Bethesda, MD: US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. *NIH Publication No.* 80-1527, July 1980.
10. McGill HC, et al. for The Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation* 2000;102:374-379.
11. Gardner CD, et al. Population frequency distribution of non-high density lipoprotein cholesterol (Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III]). *Am J Cardiol* 2000;86:299-304.
12. LaRosA JC. Lipoproteins and CAD risk in women. *J Myocardial Ischemia* 1001;3:35-42.
13. Greenlund, et al. Associations of oral contraceptive use with serum lipids and lipoproteins in young women: the Bogalusa Heart Study. *Ann Epidemiol* 1997;7:561-567.
14. Gosland IF, et al. Sex, plasma lipoproteins and atherosclerosis: prevailing assumptions and outstanding questions. *Am Heart J* 1997;114:1467-1503.
15. Van Stiphout WAHJ, et al. Serum lipids in young women before, during and after pregnancy. *Am J Epidemiol* 1987;126:922-928.
16. Van Beresteijn EGC, et al. Perimenopausal increase in serum cholesterol: a 10-year longitudinal study. *Am J Epidemiol* 1993; 137:383-392.
17. Carr MC, et al. Changes in LDL density across the menopausal transition. *J Invest Med* 2000;48:245-250.
18. Bittner V. Atherogenicity of postprandial lipoproteins and coronary heart disease. *Endocrinologist* 1994;4:359-372.
19. Van Beek AP, et al. Menopause is associated with reduced protection from postprandial lipemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2737-2741.
20. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of postmenopausal estrogen or estrogen/progestin on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995;273: 199-208.
21. Orsy SJ, et al. Effects of long-term transdermal administration of estradiol on serum lipids. *Mayo Clinic Proc* 1998;73:735-738.
22. Anderson GL, et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
23. Hsia J, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:357-365.

Uso de estrógenos y progesterona en mujeres postmenopáusicas: declaración de consenso 2010 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia*

Recibido para publicación junio 20 de 2010. Revisado y aceptado agosto 25 de 2010

RESUMEN

Objetivo. Actualizar tanto para los clínicos como para el público en general, la declaración de consenso de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) publicada en julio de 2008 respecto a la terapia hormonal (TH) para la menopausia en mujeres postmenopáusicas, teniendo en cuenta la consideración de la relación riesgo-beneficio en diversos tiempos a través de la menopausia y más allá.

Métodos. Un grupo asesor de clínicos e investigadores en el campo de la salud de la mujer fue escogido para revisar la declaración de consenso de NAMS de julio de 2008, evaluar la nueva evidencia a través de un análisis basado en evidencias y llegar a consenso y recomendaciones. Las recomendaciones de este grupo fueron revisadas y aprobadas por el Consejo Directivo de la NAMS como una declaración de consenso oficial. También participaron en este proceso de revisión otras organizaciones interesadas que endosaron el documento.

Resultados. La evidencia actual soporta un consenso respecto al papel de la TH en mujeres postmenopáusicas cuando los beneficios y riesgos terapéuticos potenciales alrededor del tiempo de la menopausia son considerados. Este artículo enumera todas esas áreas en conjunto con los comentarios que las explican. Las áreas que varían del consenso de 2008 son anotadas. Lecturas sugeridas con una lista de referencias claves publicadas desde el último consenso también son aportadas.

Conclusiones. Los datos soportan la iniciación de la TH alrededor del tiempo de la menopausia para tratar los síntomas relacionados con la menopausia, para tratar o reducir el riesgo de ciertos desórdenes como la osteoporosis o fracturas en mujeres postmenopáusicas seleccionadas, o ambos. La relación riesgo-beneficio para la TH menopáusica es favorable para mujeres que la inician cerca a la menopausia pero disminuye en mujeres mayores y con el tiempo desde la menopausia en mujeres previamente no tratadas.

Palabras clave: hormonas bioidénticas, cáncer de mama, enfermedad cardiovascular, declinar cognitivo, enfermedad coronaria, demencia, depresión, diabetes mellitus, cáncer endometrial, estrógenos, terapia estrógeno progestacional, terapia estrogénica, terapia hormonal de reemplazo, terapia hormonal, menopausia, ánimo, NAMS, osteoporosis, cáncer de ovario, perimenopausia, postmenopausia, menopausia prematura, falla ovárica prematura, progestágeno, función sexual, accidente cerebrovascular, mortalidad total, salud urinaria, calidad de vida, atrofia vaginal, síntomas vasomotores, tromboembolismo venoso, Iniciativa de Salud de las Mujeres.

* Traducido del inglés por Germán Barón.

ABSTRACT

Objective. To update for both clinicians and the lay public the evidence-based position statement published by The North American Menopause Society (NAMS) in July 2008 regarding its recommendations for menopausal hormone therapy (HT) for postmenopausal women, with consideration for the therapeutic benefit-risk ratio at various times through menopause and beyond.

Methods. An Advisory Panel of clinicians and researchers expert in the field of women's health was enlisted to review the July 2008 NAMS position statement, evaluate new evidence through an evidence-based analysis, and reach consensus on recommendations. The Panel's recommendations were reviewed and approved by the NAMS Board of Trustees as an official NAMS position statement. Also participating in the review process were other interested organizations who then endorsed the document.

Results. Current evidence supports a consensus regarding the role of HT in postmenopausal women, when potential therapeutic benefits and risks around the time of menopause are considered. This paper lists all these areas along with explanatory comments. Areas that vary from the 2008 position statement are noted. A suggested reading list of key references published since the last statement is also provided.

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

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

La Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS), una organización científica sin ánimo de lucro, publicó declaraciones de consenso sobre el papel de la terapia hormonal en la menopausia (TH) en: octubre de 2002 (Menopause 2003;10:6-12), septiembre de 2003 (Menopause 2003;10:497-506), octubre de 2004 (Menopause 2004;11:589-600), marzo de 2007

(Menopause 2007;14:168-182) y julio de 2008 (Menopause 2008;15:584-603). La meta de estas declaraciones de consenso era aclarar la relación riesgo-beneficio de la TH –bien sea como terapia estrogénica (TE) o combinada estrógeno progestacional (EPT)– tanto para el tratamiento de síntomas relacionados con la menopausia como para la prevención de

enfermedades en varios momentos a través de la menopausia y posteriormente.

Dada la rapidez de la evolución de los datos que influyen la interacción de la relación riesgo-beneficio de la TH y el manejo clínico de la mujer que envejece, el Consejo Directivo de la NAMS reconoció la necesidad de actualizar su declaración de consenso. La NAMS convocó a un sexto Consejo Asesor para obtener las recomendaciones y colocar los beneficios y riesgos terapéuticos en perspectiva tanto para clínicos como para el público en general. Se aprovechó también la oportunidad para trabajar en colaboración con la Sociedad de Endocrinología en su desarrollo de un Pronunciamiento Científico respecto al uso de TH luego de la menopausia. Las recomendaciones del Asesor fueron revisadas y aprobadas por el Consejo Directivo de la NAMS 2009-2010.

Las declaraciones de consenso de la Sociedad aportan los análisis de expertos de la totalidad de los datos, incluyendo la evidencia científica más reciente, como un intento de ayudar a los proveedores de la salud en sus prácticas y a las mujeres en la toma de decisiones. Estas declaraciones no representan los estándares de práctica codificados tal como han sido definidos por los entes reguladores ni las agencias aseguradoras.

Metodología

Un Grupo Asesor de Clínicos e Investigadores expertos en el campo de la salud de la mujer fue convocado para revisar la declaración de consenso de NAMS de julio de 2008 (disponible en <http://www.menopause.org/PSHT08.pdf>), evaluar la literatura publicada de manera subsecuente, conducir un análisis basado en evidencias y tratar de llegar a un consenso sobre recomendaciones. Nuevo al proceso de desarrollo del artículo de 2010 es la colaboración de otras sociedades que fueron invitadas a participar con un representante al Grupo de TH de NAMS; estas sociedades, por ende, son verdaderos endosantes de las recomendaciones siguientes. Además, el Grupo revisó el Pronunciamiento Científico de la Sociedad de Endocrinología sobre TH postmenopáusica que se estaba desarrollando.

Se condujo una búsqueda exhaustiva de la literatura para identificar todas las nuevas publicaciones relevantes relacionadas con TE o EPT para la menopausia subsecuentes a la declaración de consenso de 2008 (usando los términos MeSH Hormonas bioidénticas, Cáncer de mama, Enfermedad cardiovascular, Declinar cognitivo, Enfermedad coronaria, Demencia, Depresión, Diabetes mellitus, Cáncer endometrial, Estrógeno, Terapia estrógeno-progestacional, Terapia estrogénica, Terapia de reemplazo hormonal, Terapia hormonal, Cáncer de pulmón, Menopausia, Ánimo, NAMS, Osteoporosis, Cáncer de ovario, Perimenopausia, Postmenopausia, Menopausia Prematura, Insuficiencia ovárica prematura, Progestágeno, Función sexual, Accidente cerebrovascular, Mortalidad total, Salud urinaria, Calidad de vida, Atrofia vaginal, Síntomas vasomotores, Tromboembolismo venoso e Iniciativa de Salud de las Mujeres). Artículos relevantes fueron también aportados por los integrantes del grupo. Las limitaciones incluyeron la escasez de datos de estudios prospectivos aleatorizados sobre las consecuencias del uso a largo plazo de la TH cuando es prescrita para el manejo de síntomas o reducción del riesgo de enfermedades. Además, la medicina basada en evidencias implica que las recomendaciones se limiten a mujeres para quienes los estudios sean relevantes. Aunque esta meta es ideal como principio, es imposible en la práctica, dado que nunca habrá los estudios controlados y aleatorizados (RCT) adecuados para cubrir todas las poblaciones, eventualidades, drogas y esquemas terapéuticos. La práctica de la medicina últimamente se basa en la interpretación en cualquier momento de la totalidad de la evidencia disponible.

NAMS reconoce que los datos de ningún trabajo pueden ser usados para extrapolar recomendaciones sobre el manejo clínico de todas las mujeres y que ningún trabajo único puede ser usado para hacer recomendaciones de salud pública. Hay muchos estudios observacionales, pero dado que los trabajos dentro de la Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI) son sólo para algunos desenlaces, el único RCT grande y relativamente a largo plazo hasta el momento de mujeres usando TH, estos hallazgos necesitaban consideración prominente dentro de todos los

estudios revisados en el desarrollo de este artículo. El Grupo también reconoció que los ensayos del WHI tenían diversas características que limitan la capacidad de generalizar los hallazgos a todas las mujeres postmenopáusicas. Éstas incluyen el uso de una sola formulación de estrógenos [estrógenos conjugados (EC), solo o combinado con una progestina (acetato de medroxiprogesterona AMP)] y una sola vía de administración (oral). Aún más, las mujeres estudiadas en el WHI eran mayores (edad promedio, 63 años), la mayoría 10 ó más años luego de la menopausia y con más factores de riesgo que mujeres más jóvenes que típicamente usan la TH, y en gran medida sin síntomas relacionados con la menopausia.

Luego de considerar toda la evidencia, el Grupo aportó sus recomendaciones, las cuales fueron revisadas y aprobadas por el Consejo Directivo 2009-2010 de NAMS como una declaración de consenso oficial de la NAMS.

Esta declaración de consenso se enfoca en el uso de productos de TH disponibles por prescripción en Estados Unidos y Canadá. Una lista actualizada de estos productos está publicada en la página web de la NAMS (<http://www.menopause.org/edumaterials/hormoneprimer.aspx>). Este artículo no incluye otras hormonas, tales como moduladores selectivos del receptor de estrógenos, aquellas disponibles sin prescripción (incluyendo fitoestrógenos) y terapia con testosterona, la última por haber sido tratada en una declaración de consenso previa de la NAMS (Menopause 2005;12:497-511).

Las referencias más actuales sobre TH se encuentran al final de esta declaración.

Terminología

La NAMS recomienda de manera especial el uso de terminología uniforme y consistente cuando se describa la TH (Tabla 1). Definiciones para terminología adicional que pueda prestarse a confusión en este artículo se encuentran en la Tabla 2.

Beneficios y riesgos de la TH

Puede surgir confusión entre el personal de la salud, el público en general y los medios cuando los conceptos generales de riesgo son discutidos. El entender los riesgos de la TH en particular es crítico para la toma de decisiones en el momento de la menopausia y más allá. Dado que estos aspectos son cruciales en la discusión del papel de la TH en una mujer individual, una adición especial al artículo de 2008 se hizo en el presente con referencia a los conceptos de riesgo (ver el Apéndice A en <http://www.menopause.org/PSHT08.pdf>).

El uso de TH debe ser consistente con las metas de tratamiento, beneficios y riesgos para la mujer individual. La relación riesgo-beneficio para una mujer individual cambia continuamente con su edad y sus síntomas relacionados con la menopausia (p. ej. síntomas vasomotores, alteración del sueño, atrofia vaginal, dispareunia o libido disminuida), cualquiera de los cuales tiene impacto negativo sobre la calidad de vida

Tabla 1. Terminología de la NAMS sobre terapia hormonal de la menopausia.

-
- EPT - Terapia combinada estrógeno-progestacional
 - TE - Terapia estrogénica
 - TH - Terapia hormonal (incluyendo ambas TE y EPT)
 - Terapia local - Administración vaginal de TE que no resulta en absorción sistémica clínicamente significativa
 - Progestágeno - Incluye ambas progesterona y progestina
 - Terapia sistémica - Administración de TH que resulta en absorción en la sangre lo suficientemente alta para proveer efectos clínicos significativos; en este artículo los términos TE, EPT, TH y progestágeno se presentan como terapia sistémica a menos que se exprese lo contrario
 - Tiempo de iniciación de la TH - Lapso transcurrido luego de la menopausia cuando la TH es iniciada
-

Tabla 2. Terminología de la NAMS para menopausia.

-
- Menopausia temprana - Menopausia natural o inducida que ocurre bastante antes de la edad promedio de la menopausia natural (51 años) o a los 45 años o antes
 - Postmenopausia temprana - Período de tiempo dentro de los primeros 5 años posteriores al último período menstrual (URN) resultando de menopausia natural o inducida
 - Menopausia inducida - Cese permanente de la menstruación luego de la ooforectomía bilateral (menopausia quirúrgica) o de la ablación iatrogénica de la función ovárica (por quimioterapia o terapia de radiación pélvica)
 - Menopausia natural/espontánea - URN, confirmado luego de 12 meses consecutivos de amenorrea sin causa patológica aparente
 - Perimenopausia/transición de la menopausia - período de tiempo en el que el ciclo menstrual y cambios endocrinos ocurren pocos años antes y 12 meses después de la URN resultando de la menopausia natural
 - Menopausia prematura - Menopausia alcanzada a los 40 años o antes, bien sea natural o inducida
 - Insuficiencia ovárica prematura - Pérdida de la función ovárica antes de los 40 años, llevando a amenorrea permanente o transitoria (con frecuencia descrita como insuficiencia ovárica prematura o menopausia prematura)
-

(QoL). Los factores de riesgo se relacionan con: los riesgos de enfermedades de base que tenga la mujer, su edad, la edad de la menopausia, la causa de la menopausia, el tiempo desde la menopausia y uso previo de cualquier hormona incluyendo el tipo, la vía de administración, la dosis y las condiciones médicas que aparecieron durante el tratamiento.

Los beneficios y riesgos potenciales para los desenlaces clínicos relevantes se describen abajo.

Síntomas vasomotores

La TE, con o sin un progestágeno, es el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores relacionados con la menopausia (oleadas de calor y sudoración nocturna) y sus consecuencias potenciales [p. ej. calidad de sueño disminuida, irritabilidad y menor (QoL)]. El tratamiento de los síntomas vasomotores moderados a severos sigue siendo la indicación primaria para la TH. Cada producto sistémico para TE o EPT tiene aprobación de las agencias reguladoras para esta indicación.

Maximizando el beneficio y minimizando los riesgos de la TH son tenidos en cuenta más adelante en este artículo. Por ejemplo, utilizar preparados de dosis más bajas se ha asociado con beneficios similares en ensayos clínicos y algunos estudios observacionales con menores riesgos.

Síntomas vaginales

La TE es el tratamiento más efectivo para los síntomas moderados a severos de atrofia vulvar y vaginal (sequedad vaginal, dispareunia y vaginitis atrófica). Muchos productos sistémicos de TE y EPT y todos los de TE local vaginal tienen aprobación de las agencias reguladoras para tratar estos síntomas vaginales. Dosis más bajas de las usadas previamente y administración menos frecuente en ocasiones dan resultados satisfactorios. Algunos esquemas sistémicos de dosis ultrabajas pueden ser inadecuados para el alivio de síntomas vaginales. Cuando la TH se usa para síntomas vasomotores sistémicos, el interrogatorio sobre lo adecuado de la terapia para la atrofia urogenital es importante. Cuando se considera la TH únicamente para la atrofia urogenital, generalmente se recomienda la TE local vaginal.

Función sexual

La mejoría de la atrofia vaginal moderada a severa con TH sistémica o local puede ser efectiva para aliviar la dispareunia, una causa común de evitar la relación. Los estrógenos locales pueden mejorar la satisfacción con el coito al mejorar la lubricación y aumentar el flujo sanguíneo y la sensibilidad en los tejidos vaginales. Un producto sistémico oral de TE está aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento del dolor con

la relación. La TH no se recomienda como tratamiento exclusivo de otros problemas de la función sexual, incluyendo la disminución de la libido.

Salud urinaria

Sin embargo, la TE local puede beneficiar a algunas mujeres con incontinencia de urgencia que tienen atrofia vaginal. No es claro si la TE por cualquier vía es efectiva para tratar la vejiga hiperactiva. Hay controversia respecto a si la TE local puede mejorar ciertos casos de incontinencia de esfuerzos pura. Por otro lado, la TH sistémica puede empeorar o provocar incontinencia de esfuerzo, posiblemente relacionada con cambios en el volumen uterino o el colágeno periuretral.

La TE local puede reducir el riesgo de infección recurrente del tracto urinario (ITU) por un efecto proliferativo directo sobre el epitelio de la uretra y la vejiga, ayudando a restaurar el medio ácido y la flora predominante de lactobacilos de la vagina y por ende disminuyendo la posibilidad de colonización de la vagina por patógenos asociados con ITU. Clínicamente sólo la TE administrada por la vía vaginal ha demostrado en un RCT ser efectiva en reducir el riesgo de ITU. Sin embargo, ningún producto de TE/EPT; tiene aprobación de las agencias reguladoras como indicación de salud urinaria.

Cambios en el peso/masa corporal

El Índice de Masa Corporal (IMC) aumenta con la edad en la vida media, con el pico de IMC ocurriendo entre los 50 y 59 años. En este momento de la vida otros factores también pueden contribuir a la ganancia de peso, incluyendo un descenso en el gasto y aumento en el consumo de energía, acoplados con una disminución en la tasa metabólica. En mujeres, los cambios hormonales asociados con la transición de la menopausia pueden afectar la composición corporal y sumarse a la tendencia a ganar peso. No se han demostrado diferencias estadísticamente significativas en la ganancia media de peso o el IMC entre mujeres que usan TH y aquellas que no.

Calidad de vida

Aunque no hay ningún producto de TH que tenga aprobación de las agencias reguladoras para mejorar la QoL, una mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud (HQoL) puede resultar del uso de TH debido a la disminución en los síntomas de la menopausia y posiblemente por otros mecanismos, incluyendo mejoría en el sueño y elevando el ánimo que lleva a una sensación de bienestar. Si la TH mejora la HQoL en mujeres asintomáticas es desconocido, así como no hay datos disponibles para determinar el efecto de la TH en la QoL global (la sensación de bienestar con o sin síntomas o debilidades físicas).

Osteoporosis

La fortaleza ósea depende de la calidad del hueso y de la densidad mineral ósea (DMO). Cambios en la DMO solos no siempre reflejan el riesgo de fracturas. Hay evidencia de RCT que la TH reduce las fracturas osteoporóticas postmenopáusicas, incluyendo las de cadera, aunque ningún producto de TH tiene aprobación de las agencias reguladoras para *tratamiento* de osteoporosis. Muchos productos sistémicos de TH, sin embargo, tienen aprobación para la *prevención* de la osteoporosis postmenopáusica a través del tratamiento a largo plazo; una lista actualizada de estos productos puede encontrarse en la página web de la NAMS ([http:// www.menopause.org/edumaterials/otcharts. pdf](http://www.menopause.org/edumaterials/otcharts.pdf)).

El uso extendido de la TH es una opción para las mujeres que tienen reducción establecida de la masa ósea, sin tener en cuenta los síntomas de la menopausia; para prevenir una mayor pérdida ósea y/o reducción de fractura osteoporótica cuando las terapias alternas no son apropiadas o causan efectos secundarios; o cuando se espera que los beneficios del uso extendido excedan los riesgos. El momento óptimo para iniciar la TH, así como su duración, no se ha establecido, pero la TH se usaría primordialmente en los primeros años luego de la menopausia. Los beneficios de la TH en la masa ósea se disipan rápidamente luego de la suspensión del tratamiento.

Efectos cardiovasculares

Se discuten tres efectos cardiovasculares primarios: enfermedad coronaria (CHD), acci-

dente cerebrovascular y tromboembolismo venoso (TEV).

Enfermedad coronaria

La mayoría de estudios observacionales y preclínicos soportan los beneficios potenciales de la TH sistémica en reducir el riesgo de CHD. La mayoría de los RCTs no. Sin embargo, hoy es entendido que las características de las mujeres que participaron en los estudios observacionales son marcadamente diferentes de aquellas mujeres reclutadas en los RCTs y que algunas de estas diferencias demográficas o biológicas, o ambas, influyen en los riesgos cardiovasculares de base y pueden modificar los efectos de la TH en el riesgo cardiovascular.

Tiempo de iniciación. Los datos indican que la disparidad en los hallazgos entre los estudios observacionales y los RCTs se relaciona en parte con el momento de iniciación de la TH con respecto a la edad y la proximidad a la menopausia. La mayoría de mujeres incluidas en los estudios observacionales de riesgo de CHD fueron menores de 55 años en el momento en que la TH fue iniciada y entre 2 y 3 años de menopausia. Por otro lado, las mujeres reclutadas hasta la fecha en los RCTs con desenlaces clínicos cardiovasculares tenían una edad promedio de 63 a 64 años y más de 10 años desde la menopausia. Cuando se analizan por edad y tiempo desde la menopausia en el momento de iniciación de la TH, el brazo de TE del WHI está de acuerdo con los estudios observacionales indicando que la TE puede reducir el riesgo de CHD (revascularización coronaria y desenlaces compuestos) cuando se inicia en mujeres más jóvenes y recientemente menopáusicas. En un análisis secundario de los datos del WHI hubo una reducción estadísticamente significativa del desenlace compuesto de infarto del miocardio, revascularización de arteria coronaria y muerte coronaria en mujeres que fueron aleatorizadas a la TE durante las edades de 50 a 59 años. Los datos combinados de ambos ensayos de TE y EPT del WHI muestran una tendencia estadística de un efecto de la TH relativo a placebo sobre la CHD por tiempo desde la menopausia, indicando que las mujeres que inician la TH más de 10 años después de la menopausia tienen riesgo incrementado de CHD y aquellas que

lo hacen durante los primeros 10 años tienden a tener menor riesgo de CHD. Sin embargo, el modelo estadístico de los datos combinados del WHI, incluyendo datos adicionales de los brazos observacionales del WHI, no encontraron que los riesgos de CHD variaran de acuerdo al tiempo de iniciación de la TH.

Duración de la terapia. Los estudios observacionales sugieren que mayor duración del uso de la TH se asocia con riesgo reducido de CHD y mortalidad relacionada. Los RCTs y el estudio observacional del WHI sugieren un patrón de menor riesgo de CHD en mujeres que usaron la TH por más de 5 años, pero esto no es conclusivo y debe ser considerado a la luz de otros factores alterados por la duración de la terapia, como el cáncer de mama.

En contraste, en el corto plazo la TH se asocia con un aumento en el riesgo de CHD en mujeres que están más distantes de la menopausia al momento de iniciación de la terapia.

Calcio de las arterias coronarias. Los estudios observacionales muestran que la TH a largo plazo se asocia con menor acumulación de calcio en las arterias coronarias, lo cual se correlaciona fuertemente con la carga de la placa ateromatosa y el riesgo futuro de eventos clínicos de CHD. En un subestudio complementario de mujeres menores (< 60 años) en el estudio de TE del WHI, luego de un promedio de 7 años de tratamiento, las mujeres que habían sido aleatorizadas a TE tuvieron menores niveles de calcio en las arterias coronarias que aquellas asignadas a placebo. Estos hallazgos sugieren que la TE iniciada en mujeres recientemente menopáusicas puede retrasar el desarrollo de placas arterioescleróticas calcificadas.

Accidente cerebrovascular

Los resultados de estudios observacionales sobre el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) con la TH han sido inconsistentes. Varios estudios [incluyendo el Estudio de Salud de las Enfermeras (NHS), el estudio prospectivo más grande sobre TH y ACV] indicó un riesgo aumentado de ACV isquémico consistente con los hallazgos del WHI, mientras que otros estudios no mostraron ningún efecto sobre el riesgo de ACV. Los ensayos de EPT y TE del WHI

demonstraron un riesgo aumentado de ACV isquémico y ningún efecto sobre el ACV hemorrágico. En estos estudios hubo 8 casos adicionales de ACV por cada 10.000 mujeres por año de EPT y 11 casos adicionales por 10.000 mujeres por año de TE cuando se analizó la cohorte entera. En análisis recientes que combinaron los resultados de ambos brazos del WHI, la TH en mujeres más jóvenes (50 a 59 años) en el momento de ingreso al estudio no tuvo un efecto significativo sobre el riesgo de ACV [riesgo relativo (RR) 1.13; intervalo de confianza (IC) 95%, 0.73-1.76]. En el Estudio Framingham del Corazón, la edad de la menopausia a los 42 años o menos se asoció con un riesgo elevado de ACV isquémico.

En mujeres aleatorizadas en el WHI dentro de los 5 años subsecuentes a la menopausia, hubo 3 casos adicionales de ACV por 10.000 mujeres por año de EPT, lo cual no es estadísticamente significativo. El exceso de riesgo de ACV en este grupo de edad observado en los estudios del WHI caería dentro de la categoría de riesgo "raro". El riesgo de ACV no se vio incrementado de manera significativa en el estudio Corazón y Reemplazo Estrógeno/Progestacional (HERS) ni en el Ensayo Estrógenos de la Mujer para el ACV (WEST), ambos estudios de prevención secundaria. El Estudio Internacional de Mujeres de Larga Duración de Estrógenos luego de la Menopausia (WISDOM), un RCT no encontró exceso de ACV en usuarias de EPT comparadas con mujeres en placebo en 1 año.

Los hallazgos del aumento en el riesgo de ACV son guiados de manera importante por los efectos de la TH sobre el ACV isquémico, ya que ni la TE ni la EPT parecen afectar el riesgo de ACV hemorrágico. Sin embargo, con pocas mujeres en los grupos de edad más jóvenes en los estudios del WHI, los ICs han sido amplios, lo que implica que no han tenido poder estadístico suficiente para llegar a una conclusión. En el NHS, entre las mujeres de 50 a 59 años, el RR de ACV para las usuarias actuales de EPT tuvo una tendencia a ser elevado (RR 1.34; IC 95%, 0.84-2.13) y fue significativamente incrementado para usuarias actuales de TE (RR 1.58; IC 95% 1.06-2.37). Dosis más bajas de estrógenos (p. ej. 0.3 mg de EC) no se asociaron

con un riesgo incrementado en el NHS, aunque esto se basó en relativamente pocas mujeres que tomaban dosis más bajas.

No hay estudios que indiquen que la TH postmenopáusica sea efectiva para reducir el riesgo de ACV recurrente en mujeres con enfermedad cardiovascular (ECV) establecida o para la prevención de un primer ACV y puede aumentar la tasa de primeros ACVs, especialmente en mujeres mayores de 60 años que inician la TH. La TH no puede ser recomendada para la prevención primaria o secundaria del ACV. Aunque el ACV no se vio aumentado en los grupos de 50 a 59 años de edad en el análisis combinado del WHI, fue casi duplicado en el grupo de ET con menos de 10 años desde la menopausia. Esta contradicción aparente en los datos es difícil de explicar, pero puede ser debida al número relativamente bajo de eventos y a la dificultad en establecer de manera acertada el momento de comienzo de la menopausia en el grupo de TE.

Tromboembolismo venoso

Datos tanto de los estudios observacionales como de los RCTs demostraron un riesgo aumentado de TEV con la TH oral. En los estudios del WHI hubo 18 TEVs adicionales por 10.000 mujeres por año de EPT y 7 TEVs adicionales por 10.000 mujeres por año de TE cuando la cohorte entera fue analizada. El riesgo de TEV en los RCTs emerge poco tiempo después de la iniciación de la TH (durante los primeros uno a dos años) y la magnitud del exceso del riesgo parece disminuir algo con el paso del tiempo. En los estudios del WHI el exceso absoluto del riesgo de TEV asociado con EPT o TE fue menor en mujeres que iniciaron la TH antes de los 60 años en comparación con aquellas que la iniciaron luego de esa edad. Hubo 7 TEVs adicionales por 10.000 mujeres por año de EPT y 4 TEVs adicionales por 10.000 mujeres por año de TE en mujeres de 50 a 59 años de edad que fueron aleatorizadas a TH. Estos riesgos caen en la categoría de riesgo raro. El riesgo de base de TEV también se aumenta de manera relativa al IMC. Para mujeres obesas (IMC > 30), el riesgo de base fue casi tres veces mayor. Para cualquier IMC, el riesgo de TEV se duplicó con la TH y regresó a

la línea de base poco tiempo después de suspender la terapia.

Evidencia creciente sugiere que mujeres con una historia previa de TEV o que poseen el factor V de Leiden tienen mayor riesgo de TEV con el uso de TH. Hay datos observacionales limitados que sugieren menores riesgos de TEV con la terapia transdérmica que con la oral, pero no hay datos de un RCT comparativo en esta materia. Dosis más bajas de TE oral también pueden conferir menor riesgo de TEV que las dosis mayores, pero no hay datos comparativos de RCT para confirmar esta suposición.

Conclusión de los efectos cardiovasculares

La TH actualmente no se recomienda como única o indicación primaria para la protección coronaria en mujeres de cualquier edad. La iniciación de la TH en mujeres de 50 a 59 años o aquellas que están dentro de los primeros años de la menopausia para tratar los síntomas típicos de la menopausia (vasomotores, vaginales) no parece aumentar el riesgo de eventos de CHD. Hay evidencia creciente de que la iniciación de la TH en la postmenopausia temprana puede reducir el riesgo de CHD.

Diabetes mellitus

El envejecimiento se asocia con un riesgo aumentado de diabetes mellitus (DM) no insulino dependiente, también conocida como DM de comienzo en el adulto o DM tipo 2. Aunque ningún producto de TH tiene aprobación de las agencias reguladoras para prevenir la DM, grandes RCTs demuestran que la TH reduce la aparición de DM tipo 2. Las mujeres que recibieron tratamiento activo en el brazo de EPT del WHI tuvieron una incidencia anualizada de DM requiriendo tratamiento de 0.61% respecto a 0.76% en las mujeres tratadas con placebo. Esto se traduce en una reducción estadísticamente significativa de 21% [razón de riesgo (HR) y 0.79; IC 95%, 0.67-0.93] de DM incidente - tratada, ó 15 casos menos por 10.000 mujeres por año de terapia. Una reducción estadísticamente significativa similar fue observada en el estudio HERS (HR 0.65; IC 95%, 0.48-0.89). En el estudio de TE del WHI hubo

una reducción de 12% (HR 0.88; IC 95%, 0.77-1.01) de DM incidente, ó 14 casos menos por 10.000 mujeres por año de TE. En el momento no es claro si el mecanismo para este beneficio es a través de menor ganancia de peso centripeto o, reducción en la resistencia a la insulina en mujeres que reciben EPT combinada o a otro factor. Los datos de meta-análisis sugieren que la TH se asocia con mejoría en la resistencia a la insulina en mujeres postmenopáusicas. Hay evidencia inadecuada para recomendar la TH como única o indicación primaria para la prevención de DM en mujeres peri o postmenopáusicas.

El control óptimo de la glucosa es una meta primaria de la terapia en mujeres postmenopáusicas que tienen DM tipo 2. Algunos datos sugieren que mujeres postmenopáusicas con DM tipo 2 que usan TE oral pueden requerir menores dosis de medicaciones para el control glicémico.

En mujeres con DM tipo 2, medidas para reducir el riesgo de CHD son probablemente la mayor preocupación. Si la TH es prescrita, el agente específico, su dosis, su régimen y vía de administración pueden ser importantes. La administración transdérmica de TE puede ofrecer ventajas sobre la vía oral. Los niveles séricos de triglicéridos y factores trombóticos, que con frecuencia están incrementados en pacientes que tienen DM, no se aumentan más con la TH transdérmica. Aún más, alteraciones adversas en la presión arterial tanto en mujeres normotensas como hipertensas (aunque vistas como reacciones muy raras si no idiosincráticas) se han reportado sólo con la terapia oral.

Cáncer endometrial

La TE sistémica sin oposición en mujeres postmenopáusicas con útero intacto se asocia con incremento en el riesgo de cáncer endometrial relacionado con la dosis de TE y la duración del uso. La terapia con dosis estándar (0.625 mg de EC o su equivalente) cuando es usada por más de 3 años se asocia con un incremento hasta de 5 veces en el riesgo de cáncer de endometrio; si se usa por 10 años, el riesgo se aumenta 10 veces. El riesgo permanece incrementado por varios años luego de suspender la TE. Para abolir este aumento en el

riesgo, un progestágeno adecuado de forma concomitante es recomendado para la mujer con útero intacto cuando usa TE sistémica (ver Indicación del progestágeno). La TH no se recomienda en mujeres con historia de cáncer endometrial.

Cáncer de mama

Terapia estrógeno - progestacional

El diagnóstico de cáncer de mama se aumenta con el uso de EPT más allá de 3 a 5 años. En el WHI este riesgo incrementado, en términos absolutos, fue de 8 casos de cáncer de mama por 10.000 mujeres usando EPT por 5 años o más. Los estudios no han aclarado si el riesgo difiere entre el uso continuo o secuencial del progestágeno, con estudios observacionales que sugieren que el riesgo puede ser mayor con el uso continuo del progestágeno. Tampoco es claro si hay un efecto de clase del progestágeno o si un agente específico influencia el riesgo de cáncer de mama. Los datos iniciales de un gran estudio observacional sugieren que la EPT con progesterona micronizada puede no asociarse con un mayor riesgo de cáncer de mama si se usa hasta por 5 años, pero estos hallazgos no deben ser sobreenfatizados y requieren confirmación.

La EPT, y en menor grado la TE, aumentan la proliferación de las células mamarias, el dolor mamario y la densidad mamográfica y la EPT puede impedir la interpretación diagnóstica de los mamogramas. Evidencia que avanza pero aún no es conclusiva sugiere que el riesgo incrementado de cáncer de mama con la EPT puede ser el resultado de la promoción de tumores preexistentes que son demasiado pequeños para ser diagnosticados en estudios de imágenes o el examen clínico. Hay una tendencia moderada a que el riesgo de cáncer de mama se disipe algo alrededor de los 3 años luego del cese de la EPT.

En el WHI el aumento del cáncer de mama se limitó a quienes habían usado EPT antes de ser reclutadas, ya que no hubo aumento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres que no habían recibido hormonas previamente (no habían recibido TH). Un total de 82% de las mujeres en este estudio (edad promedio al ingresar al

estudio, 63 años) no habían recibido hormonas. Ya que la mayoría de mujeres inician la EPT corto tiempo después de la menopausia, un reanálisis de los datos examinó el efecto del “tiempo del intervalo” (duración del tiempo entre el comienzo de la menopausia y la iniciación de la EPT) sobre el riesgo de cáncer de mama. Quienes iniciaron la EPT poco tiempo después de la menopausia experimentaron un riesgo incrementado de cáncer de mama a lo largo de los siguientes 5 años, mientras que aquellas con un tiempo de intervalo mayor a 5 años no. El estudio francés E3N (una cohorte prospectiva de mujeres francesas que examinó la relación potencial entre la ocurrencia de cáncer de mama pre y postmenopáusica) también reportó un mayor riesgo de cáncer de mama en aquellas mujeres con un tiempo de intervalo corto opuesto a aquellas con intervalos largos.

Terapia estrogénica

Las mujeres en el brazo de TE del WHI demostraron no tener incremento en el riesgo de cáncer de mama luego de un promedio de 7.1 años de uso con 6 casos menos de cáncer invasivo por 10.000 mujeres por año de uso de TE, lo cual no es estadísticamente significativo. El descenso en el riesgo se observó en todos los tres grupos de edad estudiados (iniciando la TE a los 50 a 59, 60 a 69 y 70 a 79 años). Sin embargo, el riesgo fue reducido estadísticamente en tres subgrupos luego del análisis *post hoc*: menor número de tumores con enfermedad localizada fueron diagnosticados en el grupo de TE a diferencia del de placebo (HR 0.69; IC 95%, 0.51-0.95); una reducción similar se encontró para los carcinomas ductales (HR 0.71; IC 95%, 0.52-0.99) y una reducción mayor y más significativa se observó en un seguimiento a 6 meses cuando las mujeres ya no estaban usando TE (HR 0.67; IC 95%, 0.47-0.97). Cuando la TE se extendió más allá de 10 a 15 años en estudios observacionales, el riesgo de cáncer de mama pareció incrementar.

Luego de cáncer de mama

La controversia rodea el aspecto de seguridad de la EPT en sobrevivientes de cáncer de mama. Los estudios observacionales sugieren que la EPT es segura y posiblemente incluso

protectora contra la recurrencia del cáncer de mama. Sin embargo, estos datos han sido cuestionados por los posibles sesgos de selección de pacientes con bajo riesgo de recurrencia usando TE. Dos RCT concurrentes encontraron resultados conflictivos, uno que no reportó ningún daño y el otro que reportó un aumento significativo de 2.4 veces en nuevos eventos de cáncer de mama. Estos datos indicarían que el uso de TE en sobrevivientes de cáncer de mama no ha probado ser segura y puede asociarse con riesgo de recurrencia.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovarios causa más muertes que cualquier otro cáncer del sistema reproductivo, principalmente porque suele detectarse en un estado avanzado. En los Estados Unidos las tasas de supervivencia a 1 y 5 años son 79% y 53%, respectivamente. Si el cáncer de ovario es detectado y tratado tempranamente, 95% de las mujeres sobreviven por lo menos 5 años; sin embargo, sólo 25% de los casos son detectados en el estado más temprano, localizado. El cáncer de ovario es responsable de 4% de todos los tumores malignos entre las mujeres de Estados Unidos y es la quinta causa que lidera las muertes entre mujeres de Estados Unidos y Canadá.

Los datos sobre el papel de la TH y el riesgo de cáncer de ovario son conflictivos. La mayoría de estudios epidemiológicos no han mostrado asociación o un incremento modesto. Hay un volumen relativamente grande de datos de estudios observacionales que apunta a una asociación entre el uso de TH y un riesgo incrementado de cáncer de ovario.

En el WHI (el único RCT hasta la fecha que ha estudiado el cáncer de ovario), mujeres postmenopáusicas que tomaron un esquema continuo combinado de TEP por un seguimiento promedio de 5.6 años no tuvieron un aumento significativo en el cáncer de ovario. Hubo 20 casos de cáncer invasivo de ovario entre las receptoras de EPT ($n = 8.506$) y 12 casos entre aquellas que tomaron placebo ($n = 8.102$). Esto se traduce en 42 casos por 100.000 para usuarias de TH y 27 casos por 100.000 por año para el grupo placebo.

Estudios epidemiológicos de casos y controles y de cohorte han reportado riesgos de cáncer de ovario tanto con TE como con EPT. Un gran estudio basado en población de mujeres dancas peri y postmenopáusicas seguidas por un promedio de 8 años encontró que las usuarias actuales de TH tenían razones de incidencia de 1.38 (IC 95%, 1.26-1.51) para todos los tumores de ovario y 1.44 (IC 95%, 1.30-1.58) para cáncer epitelial del ovario. Un total de 2 a 4 años luego de suspender la TH el riesgo declinó a 0.98 (IC 95%, 0.75-1.28). El riesgo atribuible a la TH fue de 0.6 mujeres por 1.000 por 5 años.

Un meta-análisis reportó un aumento en el riesgo anual de cáncer de ovario para la EPT de 1.11 veces (IC 95%, 1.02-1.21) y de 1.28 veces (IC 95%, 1.18-1.40) para la TE. Un segundo meta-análisis reportó un RR de 1.24 (IC 95%, 1.15-1.34) para cualquier TH. Usuarias actuales de TH por menos de 5 años no tuvieron aumento significativo en el riesgo (RR 1.04, IC 95%, 0.91-1.20) comparado con mujeres que usaron la TH por más de 5 años (RR 1.47, IC 95%, 1.12-1.92), con riesgos mayores para la TE que para la EPT.

La asociación entre cáncer de ovario y TH por más de 5 años caería dentro de la categoría de rara o muy rara. Mujeres con riesgo incrementado para cáncer de ovario (aquellas con historia familiar) deben ser aconsejadas sobre esta asociación rara.

Cáncer de pulmón

La causa que lidera la mortalidad por cáncer en mujeres y hombres norteamericanos es el cáncer de pulmón; 87% de las muertes ocurren en fumadores y el cáncer de pulmón resulta en el doble de muertes en mujeres que lo que produce el cáncer de mama.

En un análisis *post hoc* del brazo de EPT del WHI que combinó datos de seguimiento de 0 a 4 años, la incidencia de cáncer de pulmón diferente al de células pequeñas (que corresponde a cerca de 80% del cáncer de pulmón) no se vio incrementada significativamente (HR 1.23, IC 95%, 0.92-1.63, $P = 0.16$), pero el número de muertes y el número de tumores pobremente diferenciados se aumentó en el grupo de tratamiento (HR 1.87, IC 95%, 1.22-2.88, $P = 0.004$).

Los casos fueron esencialmente limitados a fumadoras actuales y pasadas mayores de 60 años. Dado que el WHI no fue diseñado para evaluar el cáncer de pulmón y las imágenes de tórax no fueron parte del protocolo del estudio, estos hallazgos son preliminares y requieren validación en estudios posteriores.

Los datos globales, incluyendo el análisis del WHI, sugieren que iniciar la EPT en mujeres mayores con una historia de consumo de cigarrillo puede promover el crecimiento de tumores existentes de pulmón. Sin embargo, la evidencia del WHI y algunos estudios de casos y controles y de cohorte de TH en una población más joven (edad < 60) muestra alguna protección contra el cáncer de pulmón. Aunque estos hallazgos confunden en relación a cualquier relación entre cáncer de pulmón y fumar, refuerzan la necesidad de promover la prevención o suspender el consumo de cigarrillo y posiblemente aumentar la vigilancia en anti-guas fumadoras que son pasadas o actuales usuarias de TH.

Ánimo y depresión

La mayoría, pero no todos los estudios de mujeres de edad media, sugieren que los síntomas depresivos no son más comunes después de la transición de la menopausia que antes y la mayoría de mujeres de edad media no experimentan más síntomas depresivos que mujeres más jóvenes. Sin embargo, la transición menopáusica de por sí, así como la menopausia temprana, puede ser de vulnerabilidad aumentada para un subgrupo de mujeres. Para mujeres sin historia previa de depresión, varios estudios longitudinales basados en comunidades han observado un mayor riesgo de inicio de depresión mayor o menor durante la perimenopausia o la menopausia temprana, en comparación con la premenopausia.

Para mujeres sin depresión clínica la evidencia es mixta respecto a los efectos de la TH en el humor. Varios estudios pequeños, a corto plazo entre mujeres de edad media, sugirieron que la TH mejora el ánimo, mientras que los resultados de otros no mostraron cambios.

Los progestágenos en la EPT pueden empeorar el humor en algunas mujeres, posible-

mente en aquellas con historia de síndrome premenstrual, trastorno depresivo premenstrual o depresión clínica.

Sólo unos pocos RCTs han examinado los efectos de la TH en mujeres de edad media o mayores que tienen depresión. Dos RCTs pequeños soportan la eficacia antidepresiva de la TE a corto plazo, mientras que otro falló en demostrar algún efecto de la TE en mujeres deprimidas que llevaban 5 a 10 años de postmenopausia. Es controvertido si la TE puede en algunas circunstancias aumentar los efectos antidepresivos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

En conclusión, aunque la TH puede tener un efecto positivo sobre el humor y el comportamiento, no es un antidepresivo y no debe considerarse como tal. La evidencia es insuficiente para soportar su uso como tratamiento de la depresión.

Envejecimiento cognitivo y demencia

El término “cognición” describe un grupo de procesos mentales a través de los cuales el conocimiento es adquirido o usado. A medida que avanza la edad, el desempeño tiende a declinar en muchas, pero no en todas, las pruebas cognitivas. La demencia es un declinar progresivo en la función cognitiva debido a lesión o enfermedad en el cerebro más allá de lo que puede esperarse del envejecimiento cognitivo normal. La enfermedad de Alzheimer (AD) es la causa más común de demencia.

Hallazgos de cohortes bien caracterizadas sugiere que la menopausia natural tiene poco efecto sobre el desempeño de la memoria u otras áreas de la función cognitiva.

Para mujeres postmenopáusicas mayores de 65 años, hallazgos de varios estudios clínicos grandes, bien diseñados, indican que la TH no mejora la memoria u otras habilidades cognitivas. Un estudio dentro del WHI –El Estudio de Memoria de la Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHIMS)– de mujeres de 65 a 79 años reportó un aumento en la incidencia de demencia con el uso de TH. El estimado de casos de demencia atribuido a la TH fue de 12 por 10.000 personas por año de uso de TE y de 23 por 10.000 personas por año de uso de EPT.

Como forma de contraste, un número de estudios observacionales ha reportado asociaciones entre la TH y riesgo reducido de desarrollar AD. Es más probable que la exposición a TH en estudios observacionales involucre el uso en mujeres más jóvenes cercanas al momento de la menopausia que por las mujeres elegibles para el estudio WHIMS. De manera especulativa, esta diferencia implica una ventana temprana durante la cual la TH puede reducir el riesgo de AD. Sin embargo sesgos de memoria de la usuaria sana pueden ser responsables de la asociación protectora en los estudios observacionales. Ningún dato de ensayo clínico a largo plazo aboca el tema de las consecuencias cognitivas a largo plazo de la exposición a TH durante la transición de la menopausia y la postmenopausia temprana. Para mujeres con AD, resultados clínicos limitados sugieren que la TE no tiene efecto substancial en los síntomas de demencia o la progresión.

Con base en estas consideraciones, la TH no puede ser recomendada a ninguna edad como única o indicación primaria para la prevención del envejecimiento cognitivo o la demencia. La TH parece incrementar la incidencia de demencia cuando se inicia en mujeres de 65 años de edad o mayores. Similarmente, la TH no debe ser usada para mejorar la función cognitiva en mujeres postmenopáusicas más jóvenes con ovarios íntactos, aunque ensayos clínicos muy pequeños soportan el uso de la TE iniciada inmediatamente después de la menopausia inducida por ooforectomía bilateral. Los datos disponibles no miran adecuadamente si la TH usada temprano luego de la menopausia aumenta o disminuye posteriormente el riesgo de demencia. Los datos limitados no soportan el uso de TH como tratamiento de la AD.

Menopausia prematura e insuficiencia ovárica prematura

Las mujeres que experimentan menopausia prematura (= 40 años) o insuficiencia ovárica prematura son médicamente un grupo distinto de las mujeres que llegan a la menopausia a la edad mediana de 51.3 años. La menopausia prematura y la insuficiencia ovárica prematura se asocian con menor riesgo de cáncer de mama

y comienzo temprano de osteoporosis, CHD y enfermedad de Parkinson; la ooforectomía bilateral posiblemente se asocia también a un declinar cognitivo. Hay datos inadecuados respecto a la TH en estas poblaciones. La mayoría de reportes observacionales sugieren un riesgo aumentado de CHD con la menopausia temprana natural o quirúrgica en ausencia de TH y un efecto protector de la TH cuando es administrada. Los datos existentes respecto a la TH en mujeres que llegan a la menopausia en la edad mediana no deben ser extrapolados a mujeres con menopausia prematura y que inician la TH en ese momento. Los riesgos atribuibles al uso de TH por estas mujeres jóvenes puede ser más pequeño y los beneficios potencialmente mayores que aquellos en mujeres mayores que inician la TH en el momento de la edad mediana de la menopausia o más allá, aunque no existen datos comparativos.

Mortalidad total

Los estudios del WHI son consistentes con los estudios observacionales indicando que la TH puede reducir la mortalidad total cuando se inicia temprano luego de la menopausia. El WHI sugiere que tanto la TE como la EPT reducen de manera no significativa la mortalidad en 30% cuando se inician en mujeres jóvenes menores de 60 años y, cuando se combinan los datos de los brazos de TE y EPT, la reducción con la TH fue estadísticamente significativa. En contraste, la TH no se asoció con reducción en la mortalidad en mujeres que iniciaron la TH a la edad de 60 años o mayores.

Aspectos terapéuticos prácticos

Clase vs. efecto específico del producto

Los estrógenos y los progestágenos tienen algunas características y efectos comunes, así como propiedades potencialmente diferentes. Sin embargo, el patrón de oro para determinar el desenlace clínico neto de cualquier agente dado (solo o en combinación) es a través de RCTs. En ausencia de RCTs a gran escala, rigurosos, cabeza a cabeza de varios estrógenos y progestágenos, que es poco probable que sean conducidos, los clínicos deberán generalizar los

resultados de los ensayos clínicos de un agente a los demás de la misma familia hormonal. Sobre una base teórica, sin embargo, es probable que haya diferencias en cada familia con base en factores como potencia relativa del compuesto, androgenicidad, efectos glucocorticoides, biodisponibilidad y vía de administración. Diferencias potenciales son destacadas cuando es necesario en las secciones precedentes.

Indicación del progestágeno

La indicación primaria relacionada con la menopausia para el uso de progestágenos es evitar el incremento del riesgo de cáncer endometrial asociado con la utilización sistémica de TE. Todas las mujeres con útero intacto que usan TE sistémica también deben tener prescripción de un progestágeno adecuado. Mujeres postmenopáusicas sin útero no deben ser prescritas con progestágeno con la TE sistémica. El progestágeno generalmente no está indicado cuando la TE recomendada en dosis bajas se administra localmente para atrofia vaginal o por vía transdérmica en la dosis ultrabaja aprobada para la prevención de la pérdida ósea. El progestágeno concomitante puede mejorar la eficacia de la TE en dosis bajas para tratar los síntomas vasomotores. Algunas mujeres que usan EPT pueden experimentar efectos secundarios indeseables dados por el componente progestacional. Una combinación de estrógeno con un agonista/antagonista de los estrógenos actualmente está en investigación y puede convertirse en una opción alterna al uso del progestágeno.

Dosis

La dosis mínima efectiva de estrógeno consistente con la meta de tratamiento, beneficios y riesgos de la mujer individual debe ser la meta terapéutica, con la correspondiente baja dosis de progestágeno para contrarrestar los efectos adversos de la TE sistémica sobre el útero. Dosis más bajas de TE y EPT son mejor toleradas y pueden tener una mejor relación riesgo-beneficio que las dosis estándar. Sin embargo, las dosis más bajas no han sido evaluadas en estudios a largo plazo que soporten lo asumido de una relación más favorable riesgo-beneficio. Dentro de las dosis diarias usadas típicamente

cuando se inicia TE sistémica están 0.3 mg de EC orales, 0.5 mg de 17 β -estradiol micronizado oral y 0.014 a 0.025 mg de 17 β -estradiol transdérmico en parche. La dosis de progestágeno varía con base en el tipo utilizado y la dosis de estrógeno, típicamente iniciando con la dosis efectiva más baja de 1.5 mg de AMP, 0.1 mg de acetato de noretindrona, 0.5 mg de drospirenona o 50 mg de progesterona micronizada. Dosis diferentes pueden tener desenlaces distintos sobre la salud. Algunas mujeres pueden requerir ET local adicional para síntomas vaginales persistentes mientras reciben terapia sistémica.

Vías de administración

Actualmente no hay ningún beneficio claro de alguna ruta de administración respecto a otras para la TE sistémica. Las rutas no orales de administración, incluyendo la transdérmica y sistemas intrauterinos, pueden ofrecer tanto ventajas como desventajas comparadas con la vía oral, pero la relación riesgo-beneficio a largo plazo no ha sido demostrada. Las diferencias estarían relacionadas con el efecto de primer paso hepático, las concentraciones de hormonas en sangre alcanzadas con una determinada ruta y la actividad biológica de los ingredientes. Con la terapia transdérmica no hay aumento significativo de los triglicéridos, no hay cambio en la proteína C reactiva, no hay aumento en la globulina transportadora de esteroides sexuales y pocos efectos en la presión sanguínea. Hay evidencia observacional de que la TE transdérmica puede estar asociada con menor riesgo de trombosis venosa profunda que la administración oral, pero ninguna evidencia derivada de RCTs está disponible. La administración local de TE se prefiere cuando se tratan exclusivamente síntomas vaginales. Aunque una absorción sistémica mínima es posible, no hay reportes sobre efectos adversos cuando una dosis baja es prescrita.

El progestágeno sistémico es requerido para la protección endometrial de la TE no opuesta. La administración de progesterona transdérmica tópica no se recomienda cuando se prescribe EPT. Los sistemas intrauterinos tampoco pueden ser recomendados en este momento (para más detalles ver Indicación del progestágeno).

Esquemas

Hay múltiples opciones de esquemas y dosis para seguridad endometrial cuando se adiciona un progestágeno al estrógeno. La investigación es inadecuada para endosar un régimen sobre otro. Los datos actuales soportan la recomendación de minimizar la exposición al progestágeno a través de una o de varias opciones. La evidencia es insuficiente respecto a la seguridad endometrial para recomendar como alternativas a los esquemas estándar de EPT el uso fuera de etiqueta de esquemas de ciclos largos, administración vaginal de progesterona, el uso del dispositivo intrauterino de liberación de levonorgestrel o dosis bajas de estrógenos sin progestágeno. Si alguna de estas aproximaciones es usada, la vigilancia estrecha del endometrio es recomendada, estando pendiente una investigación más definitiva, mucha de la cual está en progreso. El complejo estrógeno tejido selectivo –que es una combinación de estrógeno con un agonista/antagonista de estrógeno– puede convertirse en una opción alternativa.

También hay múltiples esquemas de dosificación para escoger cuando se usa la TE sola en mujeres luego de histerectomía. No hay ninguna guía sobre cual régimen sea mejor para todas las mujeres.

Hormonas bioidénticas

NAMS reconoce que un área de confusión en la práctica clínica es la llamada “preparaciones de hormonas bioidénticas”. Este término se ha utilizado para referir muchos compuestos de TH de marca, bien ensayados, aprobados por agencias reguladoras que contienen hormonas químicamente idénticas a aquellas producidas por las mujeres (primariamente en los ovarios), tales como 17 β -estradiol o progesterona. Sin embargo, el término se usa con mayor frecuencia para describir formulaciones de TH hechas por encargo (llamada “terapia hormonal bioidéntica” o BHT), que son mezcladas para un individuo de acuerdo a la prescripción de su médico.

La composición por encargo de la TH puede proveer diferentes dosis, ingredientes (p. ej. estriol) y vías de administración (p. ej. implantes subdérmicos) que no están aprobados por el gobierno y terapias con compuestos no hormo-

nales (p. ej. colorantes, preservativos) que algunas mujeres no pueden tolerar. El uso de BHT se ha escalado en los últimos años, frecuentemente con la dosis calculada por medición de hormonas en saliva, un procedimiento que no ha demostrado ser acertado ni confiable. Puede haber riesgos incrementados en las mujeres que utilizan estos productos. Las formulaciones compuestas por encargo, incluyendo la BHT, no se han probado para eficacia o seguridad; la información de seguridad no se ha aportado de manera consistente a las mujeres en conjunto con su prescripción, tal como se requiere con la TH disponible de manera comercial; un bache en la estandarización y pureza puede estar presente. Las drogas preparadas por encargo no están aprobadas por ninguna agencia reguladora, aunque algunos ingredientes activos cumplen las especificaciones de la *Farmacopea de los Estados Unidos*. El costo también es un aspecto, ya que muchas formulaciones de compuestos preparadas por encargo son vistas como drogas experimentales y no están cubiertas por terceros pagadores, resultando en mayor costo para el paciente.

La Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) ha reglamento que farmacias de compuestos han hecho reclamos sobre la seguridad y la efectividad de la BHT no soportados sobre datos de ensayos clínicos considerados como falsos y engañosos. Las farmacias no pueden elaborar compuestos que contengan estriol sin que exista autorización para la investigación de una nueva droga. La FDA también declara que no hay una base científica para el uso de pruebas en saliva para ajustar los niveles de hormonas.

La NAMS recomienda que las prescripciones dispensadas para BHT deben incluir un inserto en el paquete del paciente, idéntico a aquel requerido para productos que tienen aprobación de las agencias reguladoras. En ausencia de datos sobre eficacia y seguridad de alguna prescripción en particular, los datos generales sobre la relación riesgo-beneficio de los productos comercialmente disponibles de TH debe aplicar igualmente a la BHT. Para la gran mayoría de mujeres, la TH aprobada por agencias proveerá terapia apropiada sin los riesgos de las preparaciones por encargo.

Aspectos de tratamiento

Evaluación pretratamiento

La TH debe considerarse tan solo cuando una indicación para la terapia ha sido claramente identificada, las contraindicaciones descartadas y los posibles riesgos y beneficios individuales discutidos adecuadamente con cada mujer, de manera tal que una decisión informada pueda ser tomada. Antes de iniciar la TH una historia completa y un examen físico son esenciales. La NAMS recomienda la evaluación de factores de riesgo para ACV, TEV, osteoporosis y cáncer de mama y la discusión de estos resultados con cada mujer antes de iniciar la terapia. La mamografía debe ser realizada de acuerdo a las guías nacionales y la edad, pero preferiblemente dentro de los 12 meses previos a la iniciación de la terapia. Otros exámenes específicos tales como densitometría ósea pueden ser considerados en base a cada caso.

Tiempo de iniciación

Los datos que han emergido revelan que el tiempo de iniciación de la TH en relación a la proximidad a la menopausia puede ser importante. Qué tan cerca al momento de la menopausia se inicie el tratamiento parece tener un impacto sobre el desenlace de aspectos de salud a largo plazo (p. ej. la iniciación temprana puede reducir las tasas de mortalidad y riesgo de CHD; ver Enfermedad coronaria y Mortalidad total).

Mujeres mayores de 60 años que experimentaron la menopausia natural a la edad mediana y nunca han usado TH tendrán de base riesgos elevados para CHD, ACV, TEV y cáncer de mama y por ende la TH no debe ser iniciada en esta población sin una indicación absoluta y luego de una consejería apropiada y atención a factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

La menopausia prematura y la insuficiencia ovárica prematura son condiciones asociadas con menor riesgo de cáncer de mama y comienzo temprano de osteoporosis y CHD, pero no hay datos claros si la TE o la EPT afectarán la morbilidad o mortalidad por estas condiciones. A pesar de esto es lógico y se considera seguro el recomendar la TH para estas mujeres más jóvenes,

por lo menos hasta la edad mediana de la menopausia natural. Mujeres más jóvenes con menopausia prematura pueden también requerir dosis mayores de TH para el alivio de síntomas de la menopausia que las dosis usualmente recomendadas para mujeres de 50 a 59 años.

Duración de uso

Uno de los aspectos de mayor reto respecto a la TH es la duración de uso. Los datos existentes no aportan una indicación clara sobre si la duración mayor de la terapia mejora o empeora la relación riesgo-beneficio.

Dado que los efectos a largo plazo de la TH sobre el riesgo de cáncer de mama, CHD, ACV, enfermedad cardiovascular total y fractura osteoporótica en mujeres perimenopáusicas con síntomas de la menopausia moderados a severos no se han establecido en RCTs, los hallazgos en diferentes poblaciones deben, por lo tanto, ser extrapolados con precaución. Por ejemplo, datos de grandes estudios como el WHI y el HERS no deben ser extrapolados a mujeres postmenopáusicas sintomáticas que inician la TH a una edad menor de 50 años, ya que estas mujeres no fueron estudiadas en estos ensayos. WHI y HERS involucraron predominantemente mujeres postmenopáusicas asintomáticas mayores de 50 años (con edades promedio de 63 y 67, respectivamente), la mayoría llevando 10 años o más desde la menopausia; y HERS fue conducido exclusivamente en mujeres con enfermedad coronaria conocida. Los resultados obtenidos de RCTs en mujeres sin enfermedad establecida no deben extrapolarse a mujeres sin esas condiciones. Los datos tampoco deben ser extrapolados a mujeres que experimentan menopausia prematura (= 40 años) e iniciando la TH en ese momento.

Extender la TH más allá de los años que rodean la menopausia puede ser motivo de preocupación para los médicos y sus pacientes. Los beneficios sobrepasan los riesgos en algunas mujeres, mientras que lo contrario es cierto para otras. Las recomendaciones de tratamiento son diferentes para mujeres con menopausia prematura, aquellas que son usuarias por primera vez de la TH o mujeres que están en sus sesentas y previamente han usado la TH por varios años.

Dado que la menor dosis efectiva es usada y que la mujer es bien consciente de los beneficios y riesgos potenciales, además de que hay supervisión clínica, extender el uso de TH para las metas individuales de tratamiento de una mujer es aceptable bajo algunas circunstancias, incluyendo:

- La mujer para quien, en su propia opinión, los beneficios de alivio de los síntomas de la menopausia exceden los riesgos notablemente luego de fallar en un intento de suspender la TH.
- La mujer con reducción establecida de la masa ósea para quien las terapias alternas no son apropiadas o causan efectos colaterales inaceptables o la relación riesgo-beneficio del uso extendido es desconocida.

Recurrencia de síntomas

Los síntomas vasomotores tienen una probabilidad aproximada del 50% de recurrir cuando la TH es descontinuada, independiente de la edad y la duración de uso. La decisión de continuar la TH debe ser individualizada sobre la base de la severidad de los síntomas y las consideraciones actuales de la relación riesgo-beneficio, dadas a la mujer en la consulta con su médico, teniendo en cuenta que cree que la continuación de la terapia es garantizada.

Suspensión

Los datos actuales sugieren que las tasas de recurrencia de síntomas vasomotores son similares cuando la TH es reducida gradualmente o suspendida abruptamente. No se puede hacer ninguna recomendación sobre cómo descontinuar la terapia.

Respecto a los desenlaces luego de la suspensión, como un análisis inicial de los datos del registro del Instituto Nacional de Cancerología, Investigación, Epidemiología y Resultados Finales (SEER), mostraron que la tasa de incidencia ajustada por edad de cáncer de mama en mujeres de Estados Unidos cayó rápidamente (en 6.7%) en 2003, comparada con la tasa de 2002. El descenso fue evidente tan solo en mujeres mayores de 50 años y fue más evidente en tumores positivos para receptores de estrógenos

que en aquellos negativos. Se teorizó que la caída podría estar relacionada con el gran número de mujeres que descontinuaron la TH luego de la terminación del brazo de EPT del WHI. Sin embargo, debe notarse que de acuerdo a la declaración de SEER, debe tenerse precaución al comparar los datos antes de 2002 y después, debido al cambio en la metodología de investigación.

Cuando fueron seguidas por 3 años luego de suspender la TH, las mujeres en el WHI que habían sido asignadas a EPT tenían una tasa de eventos cardiovasculares, fracturas y cánceres de colon equivalentes a la de las mujeres que habían sido asignadas a placebo. La única diferencia estadística fue un incremento en las tasas de todos los cánceres en mujeres que habían sido asignadas a EPT, con un exceso de 30 tumores por 10.000 mujeres por año de EPT, incluyendo un número de casos fatales de cáncer de pulmón. Las mujeres que fuman deben ser avisadas acerca de que supervisión adicional puede ser prudente.

Los datos crecientes indican que la suspensión de la TH llevará a complicaciones esperadas tales como aumento en la incidencia de fracturas, incluyendo la de cadera. Cuando la TH se descontinúa luego de varios años de uso, la densidad mineral ósea debe ser monitorizada y debe iniciarse terapia para preservar el hueso si está indicado. Las posibles secuelas de la atrofia urogenital pueden ser tratadas, como se ha establecido en la sección de Síntomas vaginales.

Las razones de riesgo para la mortalidad por todas las causas, reflejando el balance de todos los anteriores y otros desenlaces, tendió a ser neutra en ambos brazos, el EPT y el TE del WHI (HRs 0.98 y 1.04, respectivamente). Durante la fase de los 3 años posterior a la intervención del ensayo del EPT, las tasas de mortalidad estuvieron elevadas en el límite (HR 1.15; IC 95% 0.95-1.39) debido, principalmente, al incremento en el riesgo de cáncer de mama descrito anteriormente. Durante todo el período de seguimiento el EPT (tratamiento activo más fases posterior a suspensión), el HR para la mortalidad por todas las causas fue 1.04 (HR, 0.91-1.18).

Individualización de la terapia es la clave

El perfil de riesgo individual es esencial para cada mujer que contempla la posibilidad de cualquier régimen de EPT o TE. La mujer debe ser informada sobre los riesgos conocidos, pero no se puede asumir que los riesgos y beneficios de la TH aplican a todos los rangos de edad y duraciones de la terapia. El deseo de una mujer de aceptar los riesgos de la TH variará dependiendo de su situación individual, particularmente si la TH está siendo considerada para tratar síntomas existentes o para reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas que pueden ocurrir o no. Aún más, dado que la incidencia de los desenlaces de la enfermedad aumenta con la edad y el tiempo desde la menopausia, la relación riesgo-beneficio para la TH es probablemente más aceptable para el uso a corto plazo para la reducción de síntomas en una población más joven. En contraste, el uso a largo plazo de la TH o su iniciación en mujeres mayores puede tener una relación menos aceptable. Las mujeres que experimentan menopausia prematura, bien sea natural o inducida, tienen una situación diferente, incluyendo mayor riesgo de osteoporosis y enfermedad cardiovascular y con frecuencia síntomas más intensos, que aquellas que llegan a la menopausia a la edad mediana. Las recomendaciones serían diferentes para mujeres que son usuarias por primera vez de la TH que para aquellas que están en sus sesentas y previamente han usado la terapia por varios años.

Cada mujer es única y tiene su propio perfil de riesgo y sus preferencias. Cuando la TH es deseada por las pacientes, la individualización de la terapia es la clave para proveer beneficios en la salud con riesgos mínimos, por ende mejorando la CLD.

Variaciones de la declaración de consenso de 2008

Cada sección de la declaración de consenso de 2010 ha sido actualizada usando nuevos estudios y hallazgos. Específicamente, las secciones sobre cáncer de mama, envejecimiento/declinar cognitivo y demencia, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y suspensión recibieron atención especial por parte del Comité Asesor a la luz de la literatura publicada

recientemente. Nuevas secciones adicionadas son las de Cáncer de ovario y Cáncer de pulmón.

Acceso a la declaración de consenso previa, con tablas y apéndices, puede encontrarse en la página web de la NAMS: <http://www.menopause.org/PSHT08.pdf>.

Resumen

Los riesgos absolutos publicados hasta ahora para el uso de la TH son bajos, particularmente para el estudio de TE del WHI, el cual aportó evidencia de seguridad considerable para 0.625 mg diarios de EC orales. Los riesgos en el estudio de EPT del WHI son raros según los criterios del Consejo para las Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, excepto para el accidente cerebrovascular, que estuvo por encima de la categoría de raro. Para mujeres menores de 50 años o aquellas con riesgo bajo de CHD, ACV, osteoporosis, cáncer de mama o cáncer de colon, el riesgo o beneficio absoluto de la TE o la EPT es probablemente incluso menor que aquel demostrado en el WHI, aunque el riesgo relativo en diferentes edades pueda ser similar. Hay un cuerpo de evidencia creciente que cada tipo de estrógeno y progestágeno, vía de administración y tiempo de la terapia tiene distintos beneficios y efectos adversos. Investigación posterior permanece siendo esencial.

Lecturas recomendadas

La siguiente lista de lecturas recomendadas está restringida a la literatura publicada desde la declaración de consenso previa o pertinente a la información adicionada. Para la lista completa de lecturas recomendadas publicada antes de 2008 vea la página web de NAMS: <http://www.menopause.org/PSHT08.pdf>.

Síntomas relacionados con la menopausia

- Bachmann G, Lobo RA, Gut R, Nachtigall L, Notelovitz M. Efficacy of low-dose trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:67-76.
- 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.

- Dedeoglu EN, Erenus M, Yoruk P. Effects of hormone therapy and tibolone on body composition and serum leptin levels in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009; 91:425-431.
- Huang AJ, Grady D, Jacoby VL, Blackwell TL, Bauer DC, Sawaya GF. Persistent hot flushes in older postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2008;168:840-846.
- Martin KA, Manson JE. Approach to the patient with menopausal symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4567-4575.
- Quinn SD, Domoney C. The effects of hormones on urinary incontinence in postmenopausal women. *Climacteric* 2009; 12:106-113.
- Thurston RC, Sowers MR, Chang Y, et al. Adiposity and reporting of vasomotor symptoms among midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2008;167:78-85.
- therapy, and cardiovascular risk. *Menopause* 2009;16:619-620.
- Bray PF, Larson JC, Lacroix AZ, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Usefulness of baseline lipids and C-reactive protein in women receiving menopausal hormone therapy as predictors of treatment-related coronary events. *Am J Cardiol* 2008;101:1599-1605.
- Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227-1231.
- Casanova G, Radavelli S, Lhullier F, Spritzer PM. Effects of nonoral estradiol-micronized progesterone or low-dose estradiol-drospirenone therapy on metabolic variables and markers of endothelial function in early postmenopause. *Fertil Steril* 2009;92:605-612.
- Collins P, Mosca L, Geiger MJ, et al. Effects of the selective estrogen receptor modulator raloxifene on coronary outcomes in the Raloxifene Use for The Heart Trial: results of subgroup analyses by age and other factors. *Circulation* 2009;119:922-930.

Osteoporosis

- Islam S, Liu Q, Chines A, Helzner E. Trend in incidence of osteoporosis related fractures among 40- to 69-year-old women: analysis of a large insurance claims database, 2000-2005. *Menopause* 2009;16:77-83.
- The North American Menopause Society. The management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:25-54.
- Stanosz S, Zochowska E, Safranow K, Sieja K, Stanosz M. Influence of modified transdermal hormone replacement therapy on the concentrations of hormones, growth factors, and bone mineral density in women with osteopenia. *Metabolism* 2009;58:1-7.
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:861-866.
- Huang AJ, Sawaya GF, Vittinghoff E, Lin F, Grady D. Hot flushes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:639-643.
- Liu S, Tinker L, Song Y, et al. A prospective study of inflammatory cytokines and diabetes mellitus in a multiethnic cohort of postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2007;167: 1676-1685.

Cardiovascular effects & diabetes

- Allison MA, Manson JE, Langer RD, et al. For the Women's Health Initiative and Women's Health Initiative Coronary Artery Calcium Study Investigators. Oophorectomy, hormone therapy, and subclinical coronary artery disease in women with hysterectomy: the Women's Health Initiative coronary artery calcium study. *Menopause* 2008;15:639-647.
- Allison MA, Manson JE. The complex interplay of vasomotor symptoms, hormone therapy, and cardiovascular risk. *Menopause* 2009;16:619-620.
- Lokkegaard E, Andreasen AH, Jacobsen RK, Nielsen LH, Agger C, Lidegaard O. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J* 2008; 29:2660-2668.
- Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, et al. Hormone therapy protects from diabetes: the Kuopio osteoporosis risk factor and prevention study. *Eur J Endocrinol* 2009; 160:979-983.

- Rossouw JE, Cushman M, Greenland P, et al. Inflammatory, lipid, thrombotic, and genetic markers of coronary heart disease risk in the Women's Health Initiative trials of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:2245-2253.
- Stevenson JC, Hodis HN, Pickar JH, Lobo RA. Coronary heart disease and menopause management: the swinging pendulum of HRT. *Atherosclerosis* 2009;207:336-340.
- Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 2008;118:1234-1240.
- Tinker LF, Bonds DE, Margolis KL, et al. Low-fat dietary pattern and risk of treated diabetes mellitus in postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized controlled Dietary Modification Trial. *Arch Int Med* 2008;168:1500-1511.
- analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2009;274:1243-1251.
- Crandall CJ, Aragaki AK, Chlebowski RT, et al. New-onset breast tenderness after initiation of estrogen plus progestin therapy and breast cancer risk. *Arch Intern Med* 2009;169:1684-1691.
- Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, et al, for the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1361-1367.
- Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103-111.
- Fournier A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Breast cancer and hormonal therapy in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009;360:2366.

Cancers

- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2009. Disponible en: http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0.asp. Recuperado en noviembre 29, 2009.
- 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.
- Beral V, for the Million Women Study Collaborators, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365:1543-1551.
- Calle EE, Feigelson HS, Hildebrand JS, Teras LR, Thun MJ, Rodriguez C. Postmenopausal hormone use and breast cancer associations differ by hormone regimen and histologic subtype. *Cancer* 2009;115:936-945.
- Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al, for the WHI Investigators. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009;360:573-587.
- Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. 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;274:1243-1251.
- Greiser CM, Greiser EM, Doren M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007;13:453-463.
- Guidozi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: a randomized controlled trial. *Cancer* 1999;86:1013-1018.
- Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, et al. For the HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:475-482.
- Huang B, Carlsson H, Wyatt SW, Riley E. Hormone replacement therapy and survival in lung cancer in postmenopausal women in a rural population. *Cancer* 2009;15:4167-4175.
- Johnson JR, Lacey JV Jr, Lazovich D, et al. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:196-203.
- Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol* 2009;14:1197-1204.
- Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009;113:65-73.

- Morch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, Kruger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009; 302:298-305.
- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Recuperado en: noviembre 29, 2009.
- Ness RB, Albano JD, McTiernan A, Cauley JA. Influence of estrogen plus testosterone supplementation on breast cancer. *Arch Intern Med* 2009;169:41-46.
- Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Conjugated equine estrogens and breast cancer risk in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Am J Epidemiol* 2008;167:1407-1415.
- Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2008;167:1207-1216.
- Ritenbaugh C, Stanford JL, Wu L, et al. For the Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and colorectal cancer incidence and survival: the Women's Health Initiative randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2609-2618.
- Robbins AS, Clarke CA. Regional changes in hormone therapy use and breast cancer incidence in California from 2001 to 2004. *J Clin Oncol* 2007;25:3437-3439.
- Rohan TE, Negassa A, Chlebowski RT, et al. Conjugated equine estrogen and risk of benign proliferative breast disease: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100: 563-571.
- Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Weiss NS. Menopausal hormone therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2548-2556.
- 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.
- Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. For the WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647-1657.
- Zhou B, Sun Q, Cong R, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2008;108:641-651.

Brain effects

- Asthana S, Brinton RD, Henderson VW, et al. For the Frontiers Proposal for Estrogen and Cognitive Aging Work Groups. Frontiers proposal. National Institute on Aging Bench to bedside: estrogen as a case study. *Age (Dordr)* 2009;31:199-210.
- Coker LH, Hogan PE, Bryan NR, et al. Postmenopausal hormone therapy and subclinical cerebrovascular disease: the WHIMS-MRI Study. *Neurology* 2009;72:125-134.
- Greendale GA, Huang MH, Wight RG, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology* 2009;72:1850-1857.
- Henderson VW. Estrogens, episodic memory, and Alzheimer's disease: a critical update. *Semin Reprod Med* 2009;27:283-293.
- Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD003122.
- Maki PM, Sundermann E. Hormone therapy and cognitive function. *Hum Reprod Update* 2009;15:667-681.
- Persad CC, Zubieta JK, Love T, Wang H, Tkaczyk A, Smith YR. Enhanced neuroactivation during verbal memory processing in postmenopausal women receiving short-term hormone therapy. *Fertil Steril* 2009; 92:197-204.
- Resnick SM, Espeland MA, An Y, et al. For the Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4152-4161.
- Resnick SM, Espeland MA, Jaramillo SA, et al. Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes: the WHIMS-MRI Study. *Neurology* 2009;72:135-142.

- Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69:1074-1083.
- Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2008;70:200-209.
- Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2008;15:1050-1059.
- Rocca WA, Shuster LT, Grossardt BR, et al. Long-term effects of bilateral oophorectomy on brain aging: unanswered questions from the Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging. *Women's Health (Lond Engl)* 2009;5:39-48.

Timing of initiation & duration of use

- Banks E, Canfell K. Invited Commentary: Hormone therapy risks and benefits V. The Women's Health Initiative findings and the postmenopausal estrogen timing hypothesis. *Am J Epidemiol* 2009;170:24-28.
- Barbaglia G, Macia F, Comas M, et al. Trends in hormone therapy use before and after publication of the Women's Health Initiative

trial: 10 years of follow-up. *Menopause* 2009;16:1061-1064.

- Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, Suckling JA, Lamberts Q. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004143.
- Lindh-Astrand L, Brynhildsen J, Hoffman M, Hammar M. Vasomotor symptoms usually reappear after cessation of postmenopausal hormone therapy: a Swedish population-based study. *Menopause* 2009;16:1213-1217.
- Prentice RL, Manson JE, Langer RD, et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009;170:12-23.
- Salpeter SR, Buckley NS, Liu H, Salpeter EE. The cost-effectiveness of hormone therapy in younger and older postmenopausal women. *Am J Med* 2009;122:42-52.
- Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian metaanalysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* 2009; 122:1016-1022.

Bioidentical hormones

- Rosenthal MS. The Wiley Protocol: an analysis of ethical issues. *Menopause* 2008;15:1014-1022.

Opinión: ¿Menopausia masculina es realmente un síndrome?

Recibido para publicación agosto 20 de 2010. Revisado y aceptado septiembre 5 de 2010

Introducción

La menopausia en la mujer está bien definida e investigada, principalmente por sus diferentes manifestaciones y la sintomatología relativamente aguda. El rápido descenso de la producción hormonal durante la perimenopausia es la base de los mecanismos fisiopatológicos que pueden ser fácilmente demostrados y seguidos. En el hombre, los niveles de testosterona sérica disminuyen con la edad¹, pero esto es un proceso lento y de larga duración, y por lo tanto es más difícil de correlacionar con los síntomas. Sin embargo, el “síndrome climatérico masculino”, un término sugerido hace 70 años², está caracterizado por un patrón que no es fácilmente diferenciable de los cambios fisiológicos relacionados con la edad y la disminución en la salud general. La depresión, la fatiga, la falta de energía y los síntomas cognitivos son los principales síntomas no específicos, mientras los fogajes y sudoración, disminución de la libido y la disfunción eréctil están directamente relacionados con el hipogonadismo. Otro aspecto importante es la habilidad para aliviar las consecuencias de la deprivación hormonal con la terapia de reemplazo. De nuevo, esta funciona bien en las mujeres quienes reciben terapia hormonal, pero solo parcialmente en los hombres quienes usan testosterona³. Por lo tanto, la problemática del diagnóstico por una parte y, la a veces ineficiencia del tratamiento por otro lado, han comenzado un debate de si existe tal entidad en el hombre; otro importante aspecto de la terapia androgénica es el perfil de seguridad. Los temas relevantes que han sido investigados incluyen el cáncer de próstata, la policitemia y el riesgo cardiovascular, pero los resultados han sido equívocos y no concluyentes³.

Visión general

La controversia sobre el término “menopausia masculina” se reflejó en el interesante “pro”

y “contra” de artículos publicados hace 10 años en BMJ^{4,5}. Los autores quienes apoyaban la idea del concepto de menopausia masculina⁴ resaltaron los hechos de que (a) sólo el 1% de los hombres entre 20-40 años tenían unos niveles de testosterona debajo de 11 nmol/L (320 ng/dL), lo cual servía, por lo tanto, como una definición aceptada de estado hipotestosteronémico; (b) 50% de los hombres mayores de 50 años son hipotestosteronémicos comparados con el pico de concentración de testosterona en la mañana temprano de biotestosterona en hombres jóvenes; (c) síntomas, lo mismo que varios cambios metabólicos tales como acumulación de grasa o agravamiento de otros parámetros de riesgos cardiovasculares y una disminución de la masa muscular y ósea.

Basados en los mismos datos históricos, los autores que estaban en contra del concepto⁵ decían que la asociación de un síntoma con una particular concentración de hormonas no indicaba causalidad, puesto que los hombres con un alto puntaje de síntomas a menudo tenían niveles de testosterona normales y viceversa. Ellos también mostraron ejemplos de estudios donde, a pesar de la administración de dosis fisiológicamente apropiadas de testosterona a hombres mayores, los resultados no fueron imprevisivos en relación a la masa ósea, fuerza muscular y actividad sexual. Tal vez la explicación para el último problema es que tanto como el 80% de los casos de disfunción eréctil se piensa que tiene una causa médica. Dada la fragilidad de la gente mayor, la mención del posible papel de la somatopausia –disminución de la secreción de hormona del crecimiento y de factor parecido a la insulina (IGF)– como los efectos inducidos por los desórdenes endocrinos más comunes, principalmente hipotiroidismo y diabetes mellitus. En conclusión, los autores dicen que la analogía de la menopausia femenina no es de utilidad en el manejo de los problemas de senescencia en los hombres.

Con el fin de explorar las conexiones entre la función endocrina testicular y los síntomas físicos, psíquicos y sexuales del envejecimiento masculino, se diseñaron estudios poblacionales a grande escala. Uno de ellos, en Suecia, investigó la prevalencia de diferentes síntomas de deficiencia parcial de andrógenos en 370 hombres (55-75 años de edad) y los correlacionaron con concentraciones sanguíneas de testosterona y testosterona libre⁶. Los síntomas asociados con hipotestosteronemia a menudo se encontraban en su cohorte; los datos apuntaban sólo a una asociación entre 3 síntomas y concentraciones sanguíneas de testosterona, siendo molestos fogajes y los otros dos deterioro en la función del trabajo y disminución de la fuerza. El estudio Turku Male Ageing comenzó en el 2000 y aun está en desarrollo⁷. Éste incluye más de 15.000 hombres por encima de 40 años de edad. *Anales acyttual* indica que la mayoría de la preguntas acerca de la importancia de la edad relacionada con la disminución de la producción de testosterona aún permanecen sin respuesta. Por ejemplo, la pobre correlación de los niveles bajos de testosterona con síntomas de hipogonadismo tardío genera la pregunta de si se están usando los métodos correctos para medir el estatus de andrógenos de hombres mayores. De manera interesante el estudio Turku muestra que a pesar de las contenciones previas, altos niveles de testosterona en hombres mayores no son un factor de riesgo de arterioesclerosis.

Muchos sostienen que “inicio tardío de hipogonadismo” y “menopausia masculina” no son entidades distintas y por lo tanto deben ser abandonados los términos. Un enfoque actual indica que el reemplazo con testosterona no tiene cabida en hombres mayores con bajos concentraciones de testosterona sino con hipogonadismo no clásico. Sin embargo, un nuevo estudio publicado en el *New England Journal of Medicine* nos da otras perspectivas⁹. Este estudio multicéntrico – the European Male Ageing Study (EMAS)– reclutó 3.369 hombres entre los 40 y 79 años de edad (promedio 59.7 años) que fueron invitados a llenar un cuestionario con medidas de salud, realización de test físicos y cognitivos y test sanguíneos para medición de bioquímica y hormonas. Basados en conociemien-

tos previos, se consideraron 32 ítems del cuestionario de EMAS como posibles candidatos para síntomas de deficiencia androgénica.

Sin embargo, sólo 9 síntomas fueron confirmados como relacionados con los niveles de testosterona total y testosterona libre, con diferencias significantes entre el grupo sintomático y el grupo asintomático. Esos síntomas incluyeron 3 síntomas sexuales (disminución de la frecuencia de la erección matutina, disminución de la frecuencia de pensamientos de sexo y disfunción eréctil), tres síntomas físicos (inhabilidad de involucrarse en actividades vigorosas; por ejemplo correr, levantar objetos pesados o participar en deportes extenuantes e inhabilidad de caminar más de 1 kilómetro, doblarse, arrodillarse y agacharse) y tres síntomas psicológicos (perdida de energía, tristeza “abatimiento”) en el cuestionario y fatiga. Un rango de otros síntomas no fueron relacionados con la menopausia masculina y pudieron descartarse, tales como cambios en el patrón del sueño, baja concentración, sentimientos de menosprecio, nerviosismo, ansiedad y dificultad para levantarse de una silla. Los datos también sirvieron para establecer umbrales de síntomas: aumento de probabilidades de tres síntomas sexuales y vigor físico limitado fueron ya detectables con el siguiente rango de disminución de niveles de testosterona: 8.0-134.0 nmol/L (2.3-3.7 ng/ml) para testosterona total y 160-280 pmol/L (46-81 pg/ml) para testosterona libre. Sin embargo los tres síntomas sexuales tenían una asociación sindrómica con la disminución de los niveles de testosterona. Una relación inversa se observó entre un aumento del número de síntomas sexuales y la disminución de los niveles de testosterona.

La conclusión del estudio fue que el inicio tardío de hipogonadismo actualmente afecta sólo al 2% de los hombres de acuerdo a su criterio, definido por la presencia de al menos tres síntomas sexuales asociados con unos niveles de testosterona total de menos de 11 nmol (3.2 ng/ml) y unos niveles de testosterona libre menores de 220 pmol/L (64 pg/ml)

A través del ciclo de la vida del hombre, los niveles hormonales cambian y son influenciados en la edad mayor por la adrenopausia, la somatopausia y la andropausia.

Parece que, a pesar de muchas décadas de recolección de datos en ciertos aspectos del envejecimiento masculino, todavía no hay certeza a cerca de la posible asociación de la disminución fisiológica en los niveles de andrógenos con síntomas de un hipogonadismo masculino de origen tardío. Unos niveles de testosterona total de menos de 11 nmol/L (3.2 ng/ml) y niveles de testosterona libre de menos de 220 pmol (64 pg/ml) son más probables de causar síntomas corporales y afectivos.

Varias sociedades europeas que se han enfocado en el envejecimiento masculino publicaron recientemente un conjunto de recomendaciones en este tópico¹⁰.

Sin embargo, es mi impresión; que no hay aún claridad y guías ampliamente aceptadas sobre la terapia de reemplazo de andrógenos para la hipotestosteronemia del hombre mayor. Mientras aún continúa el debate, hay razón para creer que no existe una asociación entre los niveles bajos de testosterona y la sintomatología sino en una fracción muy pequeña de la población masculina envejeciente.

Amos Pines

Department of Medicine "T", Ichilov Hospital, Tel-Aviv, Israel.

Referencias

1. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:589-598. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11836290>
2. Heller CG, Myers GB. The male climacteric, its symptomatology, diagnosis and treatment. *JAMA* 1944;126:472-477.
3. Liu PY, Swerdloff RS, Veldhuis JD. The rationale, efficacy and safety of androgen therapy in older men: future research and current practice recommendations. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4789-4796. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15472164>
4. Gould DC, Petty R. For and against: The male menopause – does it exist? *BMJ* 2000;320:858-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10731186>
5. Jacobs HS. For and against: The male menopause – does it exist? *BMJ* 2000;320:860-861. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10731186>
6. Spetz AC, Palmefors L, Skobe RS, et al. Testosterone correlated to symptoms of partial androgen deficiency in aging men (PADAM) in an elderly Swedish population. *Menopause* 2007;14:999-1005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17529900>
7. Huhtaniemi I, Mäkinen JI, Perheentupa A, Raitakari OT. Late-onset hypogonadism in men. Experience from the Turku Male Ageing Study (TuMAS). *Hormones (Athens)* 2008; 7:36-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18359743>
8. McKinlay JB, Travison TG, Araujo AB, Kupelian V. Male menopause: time for a decent burial? *Menopause* 2007;14:973-975. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17975518>
9. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010 Jun 16. Epub ahead of print. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20554979>
10. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Ageing Male* 2009;12:5.

- 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.

Nuevas guías para tamizaje de cáncer de mama

Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2009;151:716-726.

Abstract copyright © American College of Physicians. All rights reserved. Used with permission.

US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE.

Nivel de Evidencia: III

Descripción. Actualizado de las recomendaciones del Preventive Services Task Force (USPSTF) del 2002 sobre el tamizaje para cáncer de mama en la población general.

Métodos. La USPSTF examinó la evidencia de la eficacia de las 5 modalidades de tamizaje en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama; mamografía, examen del seno, autoexamen del seno, mamografía digital y resonancia magnética; con el fin de actualizar las recomendaciones del 2002. Para acompañar esta actualización, la USPSTF comisionó 2 estudios: 1) un objetivo de evidencia sistemática revisando 6 preguntas seleccionadas relativas a los riesgos y beneficios de los tamizajes y 2) un análisis decisivo que usó el modelo de las técnicas poblacionales para comparar los resultados de salud esperados y los recursos requeridos de comenzar y terminar los tamizajes mamográficos a diferentes edades y usando intervalos anuales vs. bianuales.

Recomendaciones. La USPSTF recomienda, en contra del uso rutinario de tamizaje por mamografía antes de la edad de 50 años, que

debe ser individualizado y tomar en cuenta el contexto de la paciente, incluyendo sus valores específicos acerca de riesgos y beneficios (recomendación grado C). La USPSTF recomienda tamizaje mamográfico bianual para mujeres entre 50 y 74 años (recomendación grado B). La USPSTF concluye que la evidencia actual es insuficiente para determinar los beneficios y riesgos adicionales del tamizaje mamográfico después de los 75 años (recomendación I) La USPSTF concluye que la evidencia actual es insuficiente para determinar los riesgos y beneficios adicionales del examen clínico de la mama más allá del tamizaje mamográfico en mujeres de 40 años o más. (recomendación I). La USPSTF no la recomienda de la manera en que los clínicos enseñan a las mujeres cómo hacerse el autoexamen (recomendación grado D). La USPSTF concluye que la evidencia actual es insuficiente para determinar los riesgos y beneficios de la mamografía digital o la resonancia magnética en lugar de la mamografía convencional como modalidad de tamizaje para cáncer de mama (posición I).

Comentario. Aunque las últimas guías publicadas por el USPSTF causaron sorpresa para

algunas mujeres y médicos, muchos expertos se han cuestionado por años el valor de la mamografía de rutina para mujeres en los 40s. Debido a que las guías fueron publicadas durante una época de gran debate acerca de la forma de salud, la confusión y maltrato que ha rodeado la publicación de las guías fueron magnificados. El aumento de la controversia aún posteriormente llevó a que un número de organizaciones, incluyendo la American Cancer Society, el American College of Obstetricians and gynecologists, el American College of Radiology, la American Society of Breast Surgeons, la Society for Breast Imaging y Susan G Komen for the Cure, continúan recomendando el tamizaje para mujeres en los 40s.

A corto plazo, los planes de seguros van a continuar cubriendo el tamizaje para mujeres en sus 40s, también como el tamizaje anual para mujeres de 50 ó más años. De acuerdo a eso, las mujeres en sus 40s en mi práctica actual pueden escoger si ser o no ser tamizadas y mujeres de los 50 a 74 años pueden escoger su tamizaje anual o bianual. En el último mes, he notado que la mayoría de las pacientes en sus 50s o sus 60s continúan prefiriendo el tamizaje anual. A largo plazo, anticipo que los planes de seguros van a restringir la cobertura, moviéndose en la dirección de la guías de la USPSTF.

Aquí hay cuatro puntos finales para mujeres y médicos:

1. No nos opongamos a la controversia, nosotros y nuestros pacientes pueden continuar reconociendo que todos los expertos responsables y las organizaciones están

de acuerdo que el tamizaje mamográfico reduce la mortalidad por cáncer de mama.

2. El tamizaje bianual por tiempo ha sido la norma en un número de países con objetivos para cáncer de mama similares a los de USA.
3. Las guías para tamizaje rutinario mamográfico no aplican a individuos de alto riesgo, incluyendo aquellos quienes tienen familiares de primer grado con cáncer de mama o mutaciones de BRCA. Tales mujeres deben tener tamizajes mamográficos anuales y, en algunos casos, imágenes de resonancia magnética.
4. Finalmente, una biopsia de tejido debe obtenerse en todas la mujeres con masas palpables en la mama independientemente de los hallazgos mamográficos.

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

Referencias

1. Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA* 2009;302:1685-1692.
2. Partridge AH, Winer EP. On mammography—more agreement than disagreement. *N Engl J Med* 2009;361:2499-2501.

Actividad física y masa ósea

Associations between leisure physical activity participation and cortical bone mass and geometry at the radius and tibia in a canadian cohort of postmenopausal women. Bone 2009 Nov 5. [Epub ahead of print].

HAMILTON CJ, THOMAS SG, JAMAL SA.

Nivel de Evidencia: II-2

El propósito de este estudio de una cohorte canadiense de mujeres postmenopáusicas sanas (n = 234) con un promedio de edad de 62 años fue determinar la asociación entre la participación en actividades de ejercicio por gusto y masa ósea; además de la geometría en el radio y la tibia usando tomografía cuantitativa computarizada (PQCT). La participación en la actividad física recreativa se midió usando el Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire para generar un puntaje total de actividad (promedio, 105; rango 0-840). Los investigadores usaron el PQCT para medir la masa y la geometría ósea en los sitios distales y medios del radio y la tibia no dominantes.

El puntaje de actividad total se asoció positiva y significativamente con el contenido total, el área total, el contenido cortical y el área cortical de los sitios medios del radio y la tibia ($p < 0.05$ para todas las asociaciones). No se observaron asociaciones entre los puntajes de actividad total y los parámetros del hueso trabecular. La participación en actividad física recreativa fue asociada positivamente con resistencia al doblamiento o torsión y sitios del hueso de doblamiento no relacionados con el peso, también como la masa y geometría cortical. En las mujeres postmenopáusicas, la actividad física recreativa puede tener un potencial para modificar la fuerza del hueso e influencia en la fragilidad ósea.

Comentario. Este interesante estudio reporta datos de PQCT de hueso periférico en el radio y la tibia de mujeres canadienses activas. Como es observacional, las asociaciones reportadas entre los parámetros estructurales del hueso y los índices de fortaleza no son necesariamente reflectivos de los efectos del ejercicio. Estos datos podrán, sin embargo, ser útiles en el diseño de estudios clínicos randomizados controlados y apropiados sobre los efectos de la actividad sobre el hueso cortical y trabecular. Además, los pequeños cambios notados a gran variabilidad de los coeficientes de variación hacen de tales mediciones poco útiles en pacientes individuales.

Los autores han encontrado pequeñas pero significantes asociaciones entre la actividad física y la resistencia del hueso, con el efecto en el hueso cortical. En la interpretación de estos resultados en nuestros pacientes, nosotros deberemos ciertamente enfatizar en el ejercicio y podríamos sospechar que esto mejorará la resistencia del hueso cortical. La cantidad de ejercicio óptimo para este efecto y los efectos de esta mejoría en la prevención de fracturas es un tópico para futuros estudios clínicos.

David Kendler, MD
Assistant Professor of Medicine (Endocrinology)
University of British Columbia
Vancouver, BC, Canadá

Nueva posición de la NAMS en el manejo de la osteoporosis

Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2010;17:25-54.

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

THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY.

Nivel de evidencia: III

Objetivo. Actualizar la posición basada en la evidencia de la posición publicada por la North American Menopause Society (NAMS) en el 2006 acerca del manejo de la osteoporosis en las mujeres postmenopáusicas.

Métodos. La NAMS siguió los principios generales establecidos para las guías basadas en la evidencia para crear esta actualización de este documento. Un panel de expertos clínicos e investigadores en el campo de enfermedades metabólicas del hueso y/o la salud de las mujeres fue reunido para revisar la posición de la NAMS del 2006, compilar las declaraciones de soporte y buscar consenso en las recomendaciones. Las recomendaciones del panel fueron revisadas y aprobadas por los miembros del Concejo de la NAMS.

Resultados. La osteoporosis que es especialmente prevalente entre mujeres postmenopáusicas viejas, aumenta el riesgo de fractura. Las fracturas de cadera y columna están asociadas con particularmente alta, morbilidad y mortalidad.

En esta población. Dadas las implicaciones en la salud de las fracturas osteoporóticas, el objetivo primario de la terapia de osteoporosis es prevenir las fracturas, lo cual está acompañado con disminución o detención de la pérdida ósea, mantener la resistencia ósea, y minimizar o eliminar los factores que pueden contribuir a las fracturas. La evaluación de las mujeres postmenopáusicas para el riesgo de osteoporosis requiere una historia clínica, examen físico y test diagnóstico. Los mayores factores de riesgo

para osteoporosis postmenopáusica está definida por la densidad mineral ósea, genética, factores de estilo de vida (tales como consumo de calcio y vitamina D, fumar), delgadez, y estatus menopáusico. Los más comunes factores de riesgo para fracturas osteoporóticas son la edad avanzada, baja densidad mineral ósea y fractura previa en un adulto. El enfoque de manejo inicial de medidas no farmacológicas, tales como una dieta balanceada, adecuada ingesta de calcio y vitamina D, adecuado ejercicio, no fumar, evitar ingesta excesiva de alcohol y prevención de caídas. Si esta indicada la terapia farmacológica, las opciones aprobadas por el gobierno son bisfosfonatos, moduladores selectivos de estrógenos, hormona paratifoidea, estrógenos y calcitonina.

Conclusiones. El manejo de estrategias para mujeres postmenopáusicas incluye la identificación de aquella a riesgo de fractura, seguida por institucionalizar medidas que se enfoquen a reducir factores de riesgo modificables a través de dieta y cambios en el estilo de vida y, si esta indicado, terapia farmacológica.

Comentario. La osteoporosis postmenopáusica es un trastorno común en una población en crecimiento. La baja masa ósea y/o osteoporosis de la cadera, se estima, están presentes en el 68% de las mujeres caucásicas-americanas por encima de los 50 años de edad y alrededor del 18% de esas mujeres tienen osteoporosis. Además de ser común, las consecuencias son dramáticas. Aproximadamente el 50% de las mujeres postmenopáusicas que tiene una fractura de cadera va a tener problemas de movilidad y más del 25% va a requerir cuidados a largo plazo. Además, y aun más preocupante, hay un

aumento del riesgo de mortalidad del 25% dentro de 1 año de la fractura de cadera. Aunque la osteoporosis es una condición común, muchas mujeres no son conscientes de su peligro. El hecho de que esta condición es usualmente asintomática, combinado con el hecho del primer indicador de la enfermedad, que es a menudo una fractura, aumenta la necesidad de una apropiada determinación y prevención del riesgo.

Desde la publicación de la posición de la NAMS sobre osteoporosis del 2006, ha habido significantes contribuciones a la literatura. Esas contribuciones incluyen nuevos datos acerca de terapias existentes y nuevas, la introducción de la medida *on line* del riesgo de fractura por la OMS (FRAX) y nuevas recomendaciones de otras organizaciones, incluyendo la National Osteoporosis Foundation, la Society of Obstetrics and gynecologist of Canadá y la Organización Mundial de la Salud. Un comité editorial de 5 médicos con expertos clínicos e

investigadores en la salud de la mujer y enfermedades metabólicas óseas contribuyeron con la actualización.

La declaración de la posición de la NAMS 2010 es una excelente revisión basada en la evidencia de la información pertinente acerca de la osteoporosis postmenopáusicas. Esa es una fuente invaluable que va a ayudar a guiar a los trabajadores en la salud de la mujer, medicina interna, medicina familiar y geriatría o a cualquier proveedor de salud que tiene que dar consejo y tratamiento a las mujeres postmenopáusicas.

Peter F. Schnatz, DO, FACOG, FACP, NCMP
Associate Chairman and Residency Program
Director
The Reading Hospital and Medical Center
Department of OB/GYN – R1
Reading, PA
Chair, NAMS Professional Education Committee

Hormonas, adiposidad, resistencia a la insulina y diabetes

The association of endogenous sex hormones, adiposity, and insulin resistance with incident diabetes in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:4127-4135.

KALYANI RR, FRANCO M, DOBS AS, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-1

Testosterona y estradiol (E2), endógenos biodisponibles, han sido asociados positivamente con diabetes tipo 2 (DMT2) incidente en mujeres postmenopáusicas, mientras la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) se ha asociado negativamente. El objetivo de este estudio fue examinar la asociación de hormonas sexuales endógenas con DMT2 en mujeres postmenopáusicas y los posibles factores que lo expliquen.

El estudio Multi Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) fue un estudio prospectivo de 1612 mujeres postmenopáusicas entre 45 y 84 años de edad, seguidas desde el 2000 al 2006, las cuales no estaban en terapia hormonal (TH) y no tenían enfermedad cardiovascular prevalente o DMT2 y habían completado las mediciones de hormonas sexuales. DMT2 fue definido basado en glucosa en ayunas o tratamiento para diabetes. Durante el seguimiento hubo 116 casos de DMT2 incidente. A través de los cuartiles más altos de testosterona y E2 biodisponible y los cuartiles más bajos de SHBG, los investigadores encontraron significativamente más peligro de desarrollar DMT2 (todas las P para tendencia ≤ 0.001). La testosterona biodisponible no fue asociada a DMT2 después de ajustar para Índice de Masa Corporal (IMC) y resistencia a la insulina. La asociación de E2 y SHBG con DMT2 persistió en los modelos completamente ajustados (ambas P para tendencia < 0.02) pero se explicó parcialmente por el IMC y la resistencia a la insulina. La DHEA no tiene relación con DMT2.

Los investigadores concluyeron que la adiposidad y la resistencia a la insulina explicaban

la mayor parte de la asociación de la testosterona biodisponible pero sólo parcialmente explicaba la asociación de E2 y SHBG con DMT2.

Comentario. Este estudio seccionado cruzado de los niveles de varias hormonas sexuales endógenas, la incidencia de DMT2 y el trastorno de la tolerancia a la glucosa (TTG) en una población postmenopáusica entre 45 y 84 años de edad se complicó por el hecho de que en las mujeres postmenopáusicas la obesidad tiene un marcado efecto sobre los niveles de esteroides sexuales, elevando los niveles de estrógenos. Algunas mujeres obesas tienen testosterona elevada como parte de un síndrome como el síndrome de ovario poliquístico, el cual afecta una parte significativa de la población (5%-10%). Esta puede ser una causa de obesidad.

En mujeres postmenopáusicas, los estrógenos son producto de conversión de andrógenos adrenales en el hígado y en la periferia, particularmente en la grasa. En este estudio, los niveles de testosterona se correlacionan con aumento de peso. No fue muy relacionado con TTG una vez que el peso (como IMC) fue tomado en cuenta. Sin embargo, lo mismo no fue cierto para los estrógenos, y en este estudio niveles mayores de E2 fueron asociados con un aumento del peligro relativo de desarrollar DMT2 (0.084 nmol/L - 1.42 nmol/L) cuando se comparó con el grupo control (0-0-0.43 nmol/L).

Este hallazgo es muy difícil de entender, puesto que ha sido bien documentado que la deficiencia estrogénica está asociada con el síndrome metabólico y la TTG^{1,2}.

Los hombres que tienen una deficiencia de aromatasas tienen DMT2 o al menos TTG². El reemplazo de estradiol en esta condición lleva a

una mejoría de la tolerancia de los carbohidratos, la glucosa y la insulina en ayunas³. Los niveles de estrógenos relacionados son extremadamente bajos en mujeres postmenopáusicas normales. La pérdida de estrógenos alrededor de la menopausia también ha sido asociada con TTG¹.

Esto complica más el entendimiento de los presentes hallazgos: que a mayor nivel de estrógenos, mayor posibilidad de la mujer para desarrollar TTG o DMT2.

Varios estudios (Women's Health Initiative, Heart and estrogens/progestin Replacement Study), han reportado una reducción de la incidencia de nueva DMT2 de cerca del 35% en las mujeres que reciben Premarin y medroxiprogesterona^{4,5}.

Varios de los autores de este artículo han descrito previamente el estatus de la tolerancia a la glucosa en esta misma cohorte de sujetos⁶. Ellos reportaron un aumento de trastorno de la glucosa en ayunas con mayores niveles de DHEA y mayor incidencia de DMT2 con niveles mayores de E2 y más bajos de SHBG. Este fue en un tiempo temprano de la misma población en la que se basó el estudio.

Es posible que a mayor estradiol y el aumento de la incidencia de DMT2 estén relacionados con otro factor que afecte ambos parámetros. No se ha encontrado aún una relación causal.

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. Carr MC. The emergence of metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2404-2411.
2. Lin L, Ercan O, Raza J, et al. Variable phenotypes associated with aromatase (CYP19) insufficiency in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:982-990.
3. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1998;339:599-603.
4. Crespo CJ, Smit E, Snelling A, Sempos CT, Anderson RE, NHANES III. Hormone replacement therapy and its relationship to lipid and glucose metabolism in diabetic and nondiabetic postmenopausal women: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care* 2002;25:1675-1680.
5. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: 6 the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2003;138:1-9.
6. Golden SH, Dobs AS, Vaidya E, et al. Endogenous sex hormones and glucose tolerance status in post-menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1289-1295.

Teriparatide transdérmico para osteoporosis

Effect of transdermal teriparatide administration on bone mineral density in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2009 Oct 26.

COSMAN F, LANE NE, BOLOGNESE MA, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Tratamiento de osteoporosis con un nuevo parche transdérmico que libera pulsátil y rápido teriparatide (PTH 1-34) puede ser una alternativa deseable en lugar de inyecciones subcutáneas.

Este estudio se diseñó para determinar la seguridad y eficacia del parche teriparatide transdérmico comparado con parche de placebo o la inyección subcutánea de 20 ug disponible en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. La administración por 6 meses, randomizada controlada con placebo de multidosis diarias, incluyó 165 mujeres postmenopáusicas (promedio de edad, 64 años) con osteoporosis. Los parches estuvieron disponibles en dosis de 20, 30 o 40 ug o de placebo y se auto-administraron diariamente por 30 minutos. La dosis de 20 ug inyectable subcutánea se administró diariamente. El cambio promedio de la densidad mineral ósea (DMO) en la columna desde la línea de base fue el objetivo primario de medición.

El teriparatide transdérmico aumenta significativamente la DMO de columna lumbar versus el parche de placebo a los 6 meses ($p < 0.001$). Comparado con placebo e inyección, el parche de 40 ug aumenta la DMO de cadera total ($p < 0.05$). De la línea de base, los marcadores de recambio pro colágeno tipo I N Terminal propéptido y el C Terminal ligado cruzado telopéptido de colágeno tipo I mostró un aumento en una manera de dosis dependiente en todos los grupos de tratamiento y fueron significativamente diferentes al parche de placebo ($p < 0.001$). Los autores concluyen que la liberación del parche transdérmico en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis por 6 meses es seguro y efectivo en el aumento de la DMO de la columna lumbar y la cadera.

Comentario. A los médicos que tratan osteoporosis les gustaría tener una forma conveniente de hormona paratiroidea diferente a la inyección subcutánea diaria actualmente disponible (teriparatide). Varios investigadores han examinado diferentes esquemas, rutas y fórmulas. Este reporte de un estudio fase 2 compara teriparatide administrada por un novedoso sistema de liberación por microagujas de la droga comercial. Hay 2 puntos clave de enseñanza: primero, cómo trabaja un sistema de microagujas y segundo, mirar críticamente un estudio de osteoporosis de corto plazo.

Imagine una cama de agujas microscópicas de largo suficiente para penetrar la capa superior de la piel y llegar cerca de los capilares pero de tamaño justo para evitar los receptores de dolor en la dermis. Este nuevo sistema de liberación incorpora más de un millar de agujas sólidas de titanio, cada una tan delgada como un cabello, sumergidas en teriparatide y fijas a una pequeña placa contra la piel con un diámetro de un parche de 1.3 pulgadas de diámetro. Éste provee una excelente liberación de la droga en la circulación. Este sistema aplicado por 30 minutos (y luego removido) promueve una rápida alza y caída de teriparatide en el plasma necesario para estimular la respuesta anabólica del hueso. Los niveles de la droga no son exactamente los mismos en los dos sistemas de liberación (inyección versus parche) —y la cantidad total liberada por el parche de 40 ug es sólo el 80% de la liberada por la inyección de 20 ug— aún, este nuevo sistema permanece como una gran promesa de ser confiable, menos indolora y fácil de aplicar.

Los cambios a corto plazo en la densidad ósea y los marcadores de metabolismo óseo (cada 6 meses) son usados típicamente para

guiar la escogencia de la dosis de droga antiosteoporótica para estudios subsecuentes de eficacia en prevención de fracturas entre miles de pacientes que son al final requeridos para su aprobación por la FDA. Tenemos numerosos ejemplos de drogas para osteoporosis que se ven bien en la fase 2 pero fallan en tener adecuada eficacia y seguridad en la fase 3. La densidad ósea a los 6 meses aumenta con 40 ug en el sistema de microagujas y parece tan bueno como la inyección de 20 ug subcutáneos de teriparatide, pero el aumento en los marcadores de recambio óseo (indicando los efectos anabólicos en el hueso) son mucho menores con el parche- de la mitad a un tercio de los vistos con la inyección de 20 ug. Me preocupa que la dosis de 40 ug del parche sea subóptima.

Muchas cuestiones prácticas quedan más allá de la eficacia ¿Habrá problemas de calidad en la manufactura a gran escala? ¿Estarán los costos de este sistema de liberación en línea con las drogas usualmente prescritas para osteoporosis? ¿Podrían aumentar las reacciones alérgicas de la piel? (Fueron mínimas en este estudio de 6 meses) ¿Estarán de acuerdo los pacientes viejos con osteoporosis en remover el parche a los 30 minutos? En este punto, admiramos el progreso hecho en mantener alerta para más aplicaciones de sistema de microagujas.

Bruce Ettinger, MD, NCMP
Emeritus Clinical Professor of Medicine
University of California, San Francisco
San Francisco, CA

Bajas dosis de estradiol para pacientes con cánceres de mama avanzados

Lower-dose vs. high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer: a phase 2 randomized study. JAMA 2009;302:774-780.

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

ELLIS MJ, GAO F, DEHDASHTI F, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Contexto. Se ha hipotetizado que, paradójicamente, la terapia de privación de estrógenos con inhibidores de aromatasas sensibiliza los receptores hormonales de las células cancerosas de mama a bajas dosis de estradiol.

Objetivo. Determinar si 6 mg de estradiol (diario) es una terapia viable para mujeres postmenopáusicas con avanzada resistencia a inhibidores de aromatasas en cáncer de mama con receptores hormonales positivos.

Diseño, lugar y pacientes. Un estudio randomizado fase 2 de 6 mg vs. 30 mg de estradiol diarios (abril 2004–febrero 2008). Ya se cerró la captación de pacientes. Pacientes elegibles (66 randomizados) tenían cáncer de mama metastásico tratado con un inhibidor de aromatasas con progresión libre de supervivencia ($> 0 = a$ 24 semanas) o recidivante (después de $> 0 = 2$ años) del uso coadyuvante de inhibidor de aromatasas. Pacientes a alto riesgo de efectos adversos relacionados con el estradiol se excluyeron. Las pacientes fueron examinadas después de 1 y 2 semanas para toxicidad clínica o de laboratorio y reacciones de rebote y después cada 4 semanas. El control radiológico del tumor se hizo cada 12 semanas. Al menos una lesión medible o 4 lesiones medibles (sólo enfermedad ósea) fueron evaluadas para respuesta tumoral.

Intervención. Se randomizaron a recibir una tableta genérica de estradiol de 2 mg 3 veces al día o 5 tabletas de 2 mg 3 veces al día.

Resultado principal medido. Objetivo primario: tasa de beneficios clínicos (respuesta

más estable de la enfermedad a las 24 semanas). Resultados secundarios: toxicidad, supervivencia libre de progresión, calidad de vida, tiempo de falla del tratamiento y propiedades predictivas de reacción de rebote metabólico detectado por tomografía computarizada de emisión de positrones con fluoro-deoxyglucosa F18.

Resultados. La tasa de eventos adversos ($> 0 =$ grado 3) en el grupo de 30 mg (11/32, 34%); Intervalo de confianza 95%, 23%-47%) fue mayor que en el grupo de 6 mg (4/34, 18%; IC 95% 5%-22%; $p = 0.03$). Las tasas de beneficios clínicos fueron 9 de 32 (28%; IC 95%, 18%-41%) en el grupo de 30 mg y 10 de 34 (29%; IC 95%, 19%-42%) en el grupo de 6 mg. Un aumento de la captación de estradiol estimulado en fluoro-deoxyglucosa F18) $> 0 =$ 12% definido prospectivamente fue predictivo de respuesta (valor positivo de respuesta, 80%; IC 95%, 61%-92%). Siete pacientes con enfermedad sensible al estradiol se retrataron con inhibidores de aromatasas a la progresión de estradiol, entre las cuales 2 tenían respuesta parcial y 1 tenía enfermedad estable, sugiriendo sensibilización a la privación de estrógenos.

Conclusiones. En mujeres con cáncer de mama avanzado y que adquieren resistencia a los inhibidores de aromatasas, una dosis diaria de 6 mg de estradiol provee un beneficio clínico similar que con 30 mg, con menos eventos secundarios adversos. La eficacia del tratamiento con dosis más bajas podría examinarse posteriormente en estudios de fase 3.

Comentario. La respuesta de cáncer de mama recurrente con receptores de estrógenos y receptores de progesterona positivos al tratamiento

con estradiol (E2) es contraria a lo esperado; sin embargo, la terapia con E2 en estudio estuvo en el contexto de enfermedad recurrente siguiendo la previa sobrevida libre de progresión con tratamiento con inhibidores de aromatasas (IA). Este estudio muestra que en aproximadamente el 29% de mujeres quienes desarrollan resistencia a la inhibición de aromatasas, el tratamiento con E2, ya sea 6 mg o 30 mg diarios, produjo beneficios clínicos (respuesta de enfermedad más estable a las 24 semanas). El mecanismo de acción de E2 en este punto de cáncer de mama resistente a IA se desconoce, aunque puede estar relacionado con la apoptosis¹. Se nota que varios pacientes quienes fueron inicialmente sensibles al tratamiento con E2 pero subsecuentemente tenían progresión de la enfermedad respondieron al retratamiento con IA, sugiriendo que la terapia con E2 puede resultar en algunos casos en resensibilización a la privación de estrógenos.

Notablemente, los autores validaron un marcador biológico que fue altamente predictor de la respuesta medida por el rebote metabólico, medido por los cambios inducidos por estradiol en la captación de fluoro-deoxyglucosa en la tomografía por emisión de positrones [FDG-PET]. Un rebote metabólico 12% de aumento en captación de FDG tenía un valor predictivo positivo para respuesta de 80% y valor predictivo negativo para no respuesta de 87%. Además, la sobrevida libre de progresión fue más larga para pacientes con rebote metabólico. Dada una respuesta clínica total de 28% a 29% de los pacientes, la habilidad del marcador de predecir la respuesta es un avance mayor y no orienta a personalizar el tratamiento. Las pacientes que están más propensas a beneficiarse con la terapia de E2 pueden ser identificadas después de 1 día de medicación (Test con estimulación de E², FDG-PET), evitando un tratamiento pro-

longado y sus efectos secundarios en aquellas que no muestran un rebote metabólico y es mucho menos probable que respondan a E2 u otros tratamientos endocrinos.

Los autores usan el término de “bajas dosis vs. altas dosis de estradiol oral”. Se debe tener cuidado al usar términos relativos tales como bajo o alto, ya que una dosis de 6 mg de estradiol diaria es 10 veces mayor que la dosis diaria usada en terapia hormonal menopáusica, que se debe considerar relativamente alta. Ambos, una dosis diaria de 6 mg de E2 y una diaria de 30 mg de E2, producen respuestas equivalentes, aun la dosis de 30 mg se asoció con serios eventos adversos (alto grado de náusea y vómito, disturbios electrolíticos efusión pleural) comparada con dosis de 6 mg. A pesar de la exclusión de mujeres a riesgo para trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar al entrar al estudio, un evento tromboembólico se presentó en cada grupo. Puesto que se vieron cambios similares en la captación de FDG en ambos grupos, se podría bajar más la dosis de E2 posteriormente o administrar E2 transdérmico para reducir los efectos colaterales y mantener las mismas tasas de respuesta. Claramente, esto necesita ser probado en estudios futuros.

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

Referencia

1. Maximov PY, Lewis-Wambi JS, Jordan VC. The paradox of oestradiol-induced breast cancer cell growth and apoptosis. *Curr Signal Transduct Ther* 2009;4:88-102.

ECV asociada con riesgo de fractura de cadera

Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. JAMA 2009;302:1666-1673.

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

SENNERBY U, MELHUS H, GEDEBORG R, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

Contexto. Estudios recientes encuentran etiologías comunes para enfermedad cardiovascular ECV y fracturas osteoporóticas.

Objetivos. Examinar la relación entre ECV y riesgo de fractura de cadera en gemelos y evaluar la importancia relativa de factores genéticos y estilos de vida en esta asociación.

Diseño, sitio y participantes. Una cohorte de todos los 31.936 gemelos nacidos en Suecia de 1914-1944 que fueron seguidos hasta la edad de 50 años. El Registro Nacional de Pacientes identificó gemelos con ECV y fracturas desde 1964 hasta 2005. Se evaluó la exposición tiempo dependiente usando el modelo de regresión proporcional de Cox.

Principal resultado médico. Tiempo de fractura de cadera después del diagnóstico de ECV.

Resultados. La tasa absoluta cruda de fracturas de cadera fue de 12.6 por 1000 personas-año después del diagnóstico de falla cardíaca, 12.6 por 1000 personas-año después de ACV, 6.6 por 1000 personas-año después del diagnóstico de arterioesclerosis periférica y 5.2 por 1000 personas año después del diagnóstico de enfermedad isquémica cardíaca, comparada con 1.2 por 1000 personas año para aquellas sin diagnóstico de ECV. El riesgo de peligro ajustado (RR) de fractura de cadera después del diagnóstico de falla cardíaca fue de 4.40 (IC 95%, 3.43-5.63); después de ACV, el RR fue de 5.09 (IC 95%, 4.18-6.20); después del diagnóstico de arterioesclerosis periférica, el RR fue de 3.20 (IC 95%, 2.28-4.50) y después de un evento isquémico de enfermedad cardíaca, el RR fue 2.32 (IC 95%, 1.91-2.84). Geme-

los idénticos sin falla cardíaca y ACV también tenían, después de que su co-gemelo había sido expuesto a esas enfermedades respectivas, un aumento de la tasa de fracturas de cadera. Los gemelos hermanos pseudo expuestos a falla cardíaca tenían un RR ajustado multivariable de 3.74 (IC 95%, 1.97-7.10) para fractura de cadera, mientras la pseudoexposición a ACV tenían un RR de 2.29 (IC 95%, 1.20-4.35).

Conclusiones. El diagnóstico de ECV fue asociado de manera significativa con el riesgo de subsecuente fractura de cadera. El aumento de riesgo en co-gemelos sin un índice de diagnóstico sugiere factores genéticos en la asociación entre ECV y fracturas osteoporóticas.

Comentarios. Sennerby y col. describen un excelente e innovativo estudio usando un buen número de gemelos en Suecia para evaluar la relación entre ECV y riesgo de fractura de cadera y para disminuir el impacto ambiental potencial y factores médicos versus factores genéticos. La enfermedad cerebrovascular y enfermedad cardíaca coronaria están asociadas con el aumento del riesgo de fractura de cadera. Esto, se ha presumido, podría ser en base del aumento del riesgo de caídas subsecuentes, las cuales se ha mostrado que juegan un papel importante en el aumento de riesgo de fracturas por fragilidad¹ y la inmovilización y pérdida de masa muscular asociada, debido a la limitación de movilidad, resultando en aumento del riesgo de caídas y pérdida de la densidad ósea. Los hallazgos importantes de este estudio son el aumento de 4.5 a 5.1 veces en RR después de falla cardíaca y ACV, respectivamente, en la población de análisis. Otras ECV, incluyendo arteriosclerosis

periférica y enfermedad cardíaca isquémica, fueron asociados con aumento de RR de 2.3 a 3.2.

Si las presumibles caídas y los mecanismos de pérdida ósea son corregidos, tales hallazgos podrían no ser necesariamente remarcables. Sin embargo, en contraste con los típicos estudios epidemiológicos, estos enfoques actuales hacen posible diseccionar los papeles potenciales del medio ambiente y los factores genéticos en el aumento del riesgo. Es posible comparar un gemelo afectado, quien sufre actualmente de un evento de ECV, con un gemelo no afectado. Entonces es posible examinar el riesgo de fractura del gemelo "pseudoafectado" en gemelos homocigotos y dicigotos. Como en todos los estudios de gemelos, puesto que los gemelos homocigotos comparten todos sus genes y los dicigotos tienen la mitad de sus genes variantes en común, cualquier relación genética se espera que sea más fuerte en los gemelos monocigóticos que en dicigóticos.

Una remarcable gran parte del aumento de RR para fractura de cadera, particularmente después de falla cardíaca, arterioesclerosis periférica y enfermedad cardíaca isquémica, puede ser explicada por factores genéticos comunes contribuyendo a ambos resultados mejor que cualquier efecto directo sobre un evento cardiovascular per se. Esto fue muy claro en el caso de falla cardíaca, en el cual hubo también un efecto mucho más grande en el riesgo de fractura de cadera en gemelos monocigotos que dicigotos.

Así pues, la mayoría, si no todo, el riesgo de fractura de cadera aumentado después del diagnóstico de falla cardíaca fue debido a compartir genes en lugar el efecto de facto es intermedio, tales como caídas, inmovilización y pérdida desacelerada de hueso. Una proporción del aumento de RR con arterioesclerosis periférica y enfermedad cardíaca isquémica también parece ser genética, pero no fue mayor en gemelos monocigotos que dicigotos.

Con el ACV, el cual tiene el RR más alto para fractura de cadera, una proporción de este efecto podría explicarse por factores genéticos, pero mucho menos que para los otros factores. Esto

es también consistente con el análisis Kaplan-Meier, en el cual el aumento del riesgo de fractura de cadera ocurre casi inmediatamente después del evento de ACV y por lo tanto fue más posiblemente relacionado a caídas. Sin embargo, una proporción aún de ese riesgo de fractura aumentado también parece ser genéticamente relacionado. Muy importante, el aumento del RR para riesgo de fractura de cadera después de ACV fue sustancialmente mayor en hombres que en mujeres, consistente con otros estudios que muestran que, aunque los hombres tienen menos riesgo de fracturas por fragilidad, ellos tienen un mayor aumento en el riesgo de una segunda fractura y también tiene una masa alta mortalidad prematura².

La importancia de este estudio es que no sólo nos recuerda que los clínicos deben ser más agresivos en la prevención y tratamiento de la osteoporosis en individuos con ECV sino también reconocer que, como la osteoporosis en general, hay un fuerte componente hereditario y que la historia familiar de osteoporosis y fractura por fragilidad necesita una cuidadosa atención (tal vez particularmente en el hombre).

John A. Eisman, AO, MB BS, PhD, FRACP
Director, Bone and Mineral Research Program
Garvan Institute of Medical Research Conjoint
Professor of Medicine
The University of New South Wales Staff
Endocrinologist
St. Vincent's Hospital
Sydney, New South Wales, Australia

Referencias

1. Nguyen T, Sambrook P, Kelly P, et al. Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. *BMJ* 1993;307:1111-1115.
2. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009;301:513-521.

Los quistes en el cáncer ovárico epitelial

Investigadores han determinado por primera vez la prevalencia exacta de quistes en el cáncer ovárico epitelial (EOC, su acrónimo en inglés), así como las características que se relacionan con la presencia de los quistes. Los hallazgos podrían ser útiles para la investigación de biomarcadores de predicción y pronóstico en el líquido de los quistes ováricos.

Fuente: European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2010; in press

Issue 05 - 04 May 2010

Los especialistas del Centro Médico de la Universidad Radboud de Nijmegen, en la ciudad homónima de Holanda y del Hospital Bernhoven en Veghel, también en Holanda, revisaron datos recopilados de informes patológicos de 233 pacientes con EOC primario que fueron sometidas a tratamiento quirúrgico. La edad promedio de las pacientes era de 58 años, con un rango de 17-88 años.

En su trabajo a ser publicado en European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, los investigadores (Kolwijck E y cols.) informan que el 83,7% de las pacientes tenían EOC con uno o más quistes.

De acuerdo con el estadio FIGO, la prevalencia de quistes fue del 96% para el EOC estadio I, 90% para el estadio II, 74% para el estadio III y 89% para el estadio IV.

Para los tres subtipos histológicos más comunes de EOC, la prevalencia de uno o más quistes fue del 86% de tumores serosos, 93% de tumores mucinosos y 86% de tumores endometrioides. Asimismo, el 85% de los tumores de células claras eran quísticos. La prevalencia de quistes fue menor en los adenocarcinomas tipo mixto (78,9%) e indiferenciados (60%). En

general, los quistes resultaron ser multiloculares en el 61% de los casos.

Los investigadores hallaron mediante un análisis de regresión univariado que un estadio FIGO inicial (I-IIa), un bajo grado tumoral (1 ó 2) y un gran tamaño tumoral se asociaban significativamente con la presencia de quistes.

Un subsiguiente análisis de regresión multivariado halló que los grados tumorales 1 y 2 se relacionaban más fuertemente con la presencia de quistes (coeficiente de probabilidad ajustado 4,2 en comparación con el grado 3; $p = 0,013$), aunque el tamaño del tumor también continuó siendo significativo (coeficiente de probabilidad ajustado 1,19 por cm; $p = 0,002$).

En la conclusión, los investigadores sugieren que su estudio (“el primer estudio estructurado en el que se investigó la prevalencia de quistes en el EOC”) muestra que los EOC quísticos tienden a ser tumores más grandes y mejor diferenciados. Y agregan que la relación observada entre la presencia de quistes y el grado de diferenciación, si se confirma en futuras investigaciones, podría tener implicancias para el manejo clínico, “dado que el grado es especialmente importante para el pronóstico y el tratamiento del EOC estadio I”.

Raza/etnia y diabetes gestacional

Las tasas de diabetes mellitus gestacional están influenciadas significativamente por la raza/etnia tanto materna como paterna, de acuerdo con los hallazgos de un estudio recientemente publicado. Los investigadores sugieren que los resultados podrían tener implicancias prácticas para la detección y prevención de la diabetes gestacional.

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

Issue 05 - 04 May 2010

Estudios publicados sobre la contribución de la raza/etnia al riesgo de diabetes gestacional han indicado que la maternidad o paternidad asiática se asocia con un elevado riesgo de diabetes gestacional.

Para investigar más, especialistas de la Universidad de California, en San Francisco, y de la Unidad de Investigación Perinatal de Kaiser Permanente, en Oakland, California, EE.UU., llevaron a cabo un estudio de cohortes retrospectivo de 139.848 parejas en las que la mujer tuvo un embarazo de un solo hijo dado a luz bajo un programa de atención dirigida en la región californiana del norte entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 1999.

Los dos miembros de cada pareja pertenecían a uno de cinco grupos raciales/étnicos: afroamericanos, asiáticos, hispanos, americanos nativos y blancos. Ninguna de las madres tenía diabetes gestacional pre-existente.

En un nuevo trabajo programado para publicación en American Journal of Obstetrics & Gynecology, los investigadores informan que hubo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) entre los grupos raciales/étnicos maternos y las tasas de diabetes gestacional, como se describe a continuación:

Raza/etnia de la madre = asiática: 6,8%.

Americana nativa: 5,6%.

Latina: 4,9%.

Blanca: 3,4%.

Afroamericana: 3,2%.

Hubo diferencias estadísticamente significativas similares entre los grupos raciales/étnicos paternos en las tasas de diabetes gestacional materna:

Raza/etnia del padre = asiática: 6,5%.

Latina: 4,6%.

Americana nativa: 4,5%.

Blanca: 3,9%.

Afroamericana: 3,3%.

Para estos dos análisis, las tendencias generales en las diferentes tasas de diabetes gestacional de distintas razas/etnias persistieron cuando fueron examinadas mediante la raza/etnia del otro miembro de la pareja.

Tras controlar los potenciales factores de confusión, los investigadores hallaron que la tasa de diabetes gestacional era significativamente mayor entre las mujeres asiáticas (coeficiente de probabilidad ajustado 1,52; intervalo de confianza del 95 % 1,41-1,62) y entre las mujeres hispanas (coeficiente de probabilidad ajustado 1,24; intervalo de confianza del 95% 1,11-1,38), en comparación con las mujeres blancas.

De modo similar, la tasa de diabetes gestacional fue significativamente mayor entre las mujeres cuando la raza/etnia paterna era asiática (coeficiente de probabilidad ajustado 1,41; intervalo de confianza del 95% 1,30-1,53) y cuando era hispana (coeficiente de probabilidad ajustado 1,29; intervalo de confianza del 95% 1,20-1,39), en comparación con la referencia de un padre blanco.

Los investigadores comentan que el hallazgo general de un riesgo significativamente mayor de diabetes gestacional entre las mujeres asiáticas es coincidente con investigaciones previas, y este riesgo mayor podría deberse a una predisposición genética (por ejemplo, de resistencia a la insulina).

Los investigadores concluyen que su estudio muestra que la raza/etnia tanto materna como paterna son factores de riesgo independientes de diabetes gestacional y agregan que así como

las mujeres que son asiáticas o latinas, las mujeres cuyos compañeros son de estos grupos raciales/étnicos también están en mayor riesgo de diabetes gestacional.

Los investigadores sugieren que estos hallazgos “podrían ser útiles para los médicos que eligen realizar pruebas de diabetes mellitus gestacional sobre la base de los factores de riesgo para identificar a las mujeres que deberían someterse a una prueba de carga de glucosa en el embarazo”.

PERLAS

Las células de cáncer ovárico resistentes a la quimioterapia están allí desde el comienzo

Investigan la evolución genética en cánceres ováricos serosos de alto grado.

Fuente: Oncogene 2010; Advance online publication

Week 28 - 20 Jul 2010

MedWire News: los resultados de una investigación del Reino Unido indican que la heterogeneidad genética intra-tumoral pre-existente podría explicar por qué algunos cánceres ováricos son resistentes a la quimioterapia.

“Cuando las pacientes reciben tratamiento, las células que responden a la quimioterapia son destruidas pero esto deja células resistentes que luego forman otro tumor de células completamente resistentes”, dijo el investigador James Brenton, del Instituto de Investigación de Cambridge “Cancer Research UK”.

Y agregó: “Esto parece explicar por qué es difícil un tratamiento exitoso para las pacientes con relapso”.

Brenton y colaboradores analizaron tres líneas celulares de tumores ováricos serosos de alto grado que fueron desarrolladas de pacien-

tes en el momento del diagnóstico y, luego nuevamente tras la quimioterapia, cuando sus tumores se habían tornado resistentes al tratamiento.

El equipo investigador halló evidencia genética para sugerir que las células resistentes a la quimioterapia no descendían directamente de las células no expuestas.

En cambio, los investigadores sugieren que tanto las células no expuestas a la quimioterapia como las líneas celulares resistentes podrían haberse desarrollado independientemente de un ancestro común, por lo que las células resistentes al tratamiento existen antes de que el tratamiento comenzara.

Brenton concluyó: “Lo que ahora es necesario desarrollar es una terapia diseñada para dirigirla a las células resistentes”.

Investigadores predicen con exactitud cuándo una mujer llegará a la menopausia

Diseñan un modelo estadístico para predecir la edad de las mujeres a la menopausia utilizando la concentración sérica de la hormona anti-mulleriana y la edad.

Fuente: European Society for Human Reproduction and Embryology 26th Annual meeting; Rome, Italy: 27-30 June 2010

Week 28 - 20 Jul 2010

MedWire News: investigadores iraníes han desarrollado un modelo estadístico que predice con exactitud el momento en que una mujer experimentará la menopausia.

El modelo utiliza una simple medición de la hormona anti-mulleriana (AMH), explicó la investigadora Fahimeh Ramezani Tehrani (Universidad de Ciencias Médicas Shahid Beheshti, Teherán) y es satisfactorio incluso en las mujeres jóvenes.

Y agregó: “Nuestras estimaciones... son suficientemente válidas para guiar a los médicos en su práctica diaria, de modo tal de que puedan ayudar a las mujeres con su planificación familiar”.

Las concentraciones de AMH fueron medidas tres veces (T1-T3) a intervalos de 3 años en 266 mujeres de 20 a 49 años de edad.

La edad promedio a la menopáusicas en el grupo fue 52 años y concentraciones de AMH de 4,5, 3,8 y 2,9 ng/ml como mínimo en las mujeres de 20, 25 y 30 años predijeron la menopausia pasados los 50 años, respectivamente. La prueba también predijo qué mujeres era probable que tuvieran una menopausia precoz (antes de los 45 años); por ejemplo, concentraciones de AMH de 4,1 ng/ml o menos predijeron una menopausia precoz en las mujeres de 20 años.

“La diferencia promedio entre la edad a la menopausia pronosticada utilizando nuestro modelo y la edad real de las mujeres fue sólo un tercio de un año, y el margen máximo de error fue sólo de 3 a 4 años”, informó Ramezani Tehrani.

Algunas extracciones por intervención quirúrgica podrían evitarse

Evalúan el número de casos que requieren intervención quirúrgica con internación por perforaciones causadas por el DIU, extracciones y complicaciones relacionadas con el embarazo.

Fuente: Contraception 2010; Advance online publication

Week 28 - 20 Jul 2010

MedWire News: la intervención quirúrgica por perforación debida al DIU es ampliamente aceptada pero a menudo innecesaria, informan investigadores estadounidenses.

“Existen grandes oportunidades para reducir las intervenciones quirúrgicas causadas por la extracción dificultosa del DIU”, dicen Shawn Gurtcheff, de la Universidad de Utah en Salt Lake City, y colaboradores.

Y agregan: “Respaldar las herramientas y la educación para la extracción en consultorio cuando los hilos del DIU no son visibles contribuirá a este esfuerzo”.

El equipo investigador revisó los datos de 276 mujeres tratadas en 15 hospitales de Utah entre los años 2000 y 2007.

Hubo 95 extracciones quirúrgicas de DIU por perforaciones, 157 procedimientos quirúr-

gicos por incapacidad para extraer un DIU en el consultorio y 42 complicaciones relacionadas con el embarazo tratadas en el quirófano (23 de las cuales fueron embarazos ectópicos).

El DIU que más comúnmente causó una extracción dificultosa fue el Copper-T 380A, en un 38 por ciento, y también fue el dispositivo más usado por las mujeres que experimentaron embarazo durante su uso, en un 36 por ciento.

Los investigadores observaron que la mayoría de los casos en los que las ecografías sugerían un DIU “incrustado” en realidad no constituyeron un mayor reto al extraerlo en el quirófano.

“La analgesia y la dilatación del cuello uterino... deberían ser más que adecuadas para la extracción del DIU con una pinza cocodrilo”, concluye el equipo investigador.

Nuevas pautas para manejar la menopausia

La Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia (EMAS, su sigla en inglés) ha publicado un informe de recomendaciones para el manejo de la menopausia en las mujeres con antecedente de endometriosis.

Fuente: Maturitas 2010; in press

Issue 08 - 30 Jul 2010

El informe, el cual ha sido aceptado para publicación como trabajo en la revista *Maturitas* (su principal autor, Moen MH), se basa en una revisión de bibliografía y el consenso de opinión de expertos. Los autores del informe de recomendaciones incluyen representantes de Noruega, Reino Unido, Malta, Turquía, Italia, Grecia, Suecia, Francia, Serbia y Bélgica.

Éstos señalan en el trabajo que en las pautas oficiales para el manejo de la endometriosis no existen actualmente recomendaciones sobre el tratamiento de las mujeres menopáusicas con antecedentes de la enfermedad.

Para rectificar esto, el trabajo aborda temas clínicos tales como el uso de terapia hormonal en mujeres con antecedentes de endometriosis –las preguntas tratadas incluyen cuándo es ésta apropiada, cuáles son los riesgos y beneficios y cómo deberían ser controladas las mujeres–.

Los investigadores revisan y discuten los siguientes temas específicos y, donde corresponde, citan evidencias provenientes de publicaciones revisadas por colegas:

- Menopausia quirúrgica y natural.
- Reactivación de la endometriosis.
- Transformación maligna de la endometriosis.
- Selección de regímenes de terapia hormonal.
- El momento de la terapia hormonal tras la ooforectomía.
- Tratamientos no-estrogénicos.
- Seguimiento.

La sección sobre el seguimiento, por ejemplo, subraya que en este grupo de pacientes es necesario un seguimiento regular para monitorear la recurrencia de los síntomas y de ser necesario, para ajustar los regímenes de terapia hormonal.

Los autores del informe concluyen con cuatro recomendaciones prácticas principales. La primera menciona que, en las mujeres con antecedentes de endometriosis, se requiere terapia hormonal con estrógeno al igual que en las mujeres con menopausia prematura o temprana hasta la edad promedio de la menopausia natural y que debería considerarse en las mujeres de más edad con síntomas climatéricos severos.

En la segunda recomendación, los autores comentan que los datos sobre los regímenes de terapia hormonal son limitados en esta población de pacientes y aconsejan: “No obstante, sería más seguro administrar terapias combinadas de estrógeno-progestágeno continuas o tibolona tanto en las mujeres histerectomizadas como en las no histerectomizadas, dado que podría reducirse el riesgo de recurrencia y de transformación maligna de la endometriosis residual.

La tercera recomendación es que el tratamiento farmacológico alternativo para los síntomas menopáusicos o la protección esquelética, de estar indicado, debería considerarse en las mujeres que no reciben terapia hormonal.

Finalmente, los autores del informe comentan que las preparaciones herbáceas no son recomendables en esta población de pacientes, “puesto que su eficacia es incierta y algunas podrían contener compuestos estrogénicos”.

La pérdida de peso podría aliviar los sofocos en las mujeres menopáusicas con sobrepeso

Determinan el efecto de un programa intensivo de conductas de pérdida de peso en mujeres con sobrepeso y obesas que experimentan sofocos.

Fuente: Archives of Internal Medicine 2010; 170: 1161-1167

Week 30 - 03 Aug 2010

MedWire News: en un estudio que incluyó a 338 mujeres con un Índice de Masa Corporal (IMC) de 20-50 kg/m², 226 mujeres fueron designadas al azar al programa de pérdida de peso, el cual involucró la sugerencia de 200 minutos de actividad física por semana, así como también una dieta reducida en calorías. Las restantes 112 mujeres (controles) participaron de discusiones grupales mensuales de 1 hora, las cuales les proporcionaron información general acerca de la pérdida de peso.

De 154 participantes a las que en la base los sofocos les molestaban como mínimo “levemente” (en un escala de Likert de 5 puntos desde “en absoluto” hasta “extremadamente”), las que se hallaban en el programa de pérdida de peso fueron 2,25 veces más propensas a experi-

mentar una mejoría de al menos 1 punto en los puntajes de la escala de Likert en comparación con las controles, tras 6 meses.

Alison Huang, de la Universidad de California en San Francisco, y colaboradores informan que una disminución de 5 kg de peso, una disminución de 1 punto en el IMC y una reducción de 5 cm en el diámetro de cintura se asociaron con aumentos respectivos de 1,32, 1,17 y 1,32 veces en la probabilidad de experimentar una mejoría de 1 punto en el puntaje de Likert.

Huang y colaboradores sugieren que se necesitan investigaciones futuras que aborden “otros factores biofisiológicos asociados con la pérdida de peso que podrían influir en estos síntomas en las mujeres que tienen sobrepeso o que son obesas”.

Identifican variante genética que predice riesgo de cáncer ovárico

Investigan una hipotética asociación entre una variante alélica del gen KRAS y un alto riesgo de cáncer ovárico.

Fuente: Cancer Research 2010; Advance online publication

Week 30 - 03 Aug 2010

MedWire News: los hallazgos de un estudio muestran que una variante alélica del gen KRAS podría ser un marcador de cáncer ovárico.

Joanna Weidhaas (Facultad de Medicina de la Universidad de Yale, New Haven, Connecticut, EE.UU.) y colaboradores conjeturaron que la variante de KRAS (rs 61764370) y la enfermedad podrían estar vinculadas después de que los resultados de su estudio previo revelaron que el 25 por ciento de las pacientes con cáncer ovárico tenían el gen, en comparación con el 6 por ciento de la población general.

En el presente estudio, entre una cohorte de 157 mujeres tratadas en su instituto por cáncer ovárico epitelial, el 27 por ciento portaba la variante alélica. El equipo investigador validó

este hallazgo en dos cohortes italianas independientes (n = 215 y 100) entre las que el 26 y el 25 por ciento portaban la variante de KRAS.

Un subsiguiente análisis de casos y controles utilizando dos cohortes más de instituciones de Yale y de Connecticut, reveló riesgos significativos de 2,46 y 1,70 veces más de desarrollar cáncer ovárico en las portadoras de la variante en comparación con las no portadoras, comentan los investigadores.

“Para muchas mujeres con marcados antecedentes familiares de cáncer ovárico que previamente no tenían una causa genética identificada de la enfermedad de su familia, ésta podría serlo”, dijo Weidhaas.

Un estilo de vida estresante y agitada contribuye al olvido de la píldora anticonceptiva

Examinan la relación entre factores contextuales diarios y el cumplimiento de la anticoncepción oral.

Fuente: American Journal of Obstetrics and Gynecology 2010; Advance online publication

Week 30 - 03 Aug 2010

MedWire News: entre las estudiantes universitarias, estar estresada, tener un empleo y convivir con la pareja contribuyen a un mal cumplimiento de la anticoncepción oral (AO), según muestran los resultados de un estudio.

Sobre la base de sus resultados, Melissa Gilliam, de la Universidad de Chicago en Illinois, EE.UU., y colaboradores sugieren que “cuando se asesora a las mujeres acerca de la anticoncepción, los médicos deberían considerar la influencia de la vida diaria en el cumplimiento anticonceptivo”.

En una cohorte de 112 estudiantes universitarias y graduadas, 62 informaron un cumplimiento imperfecto de la AO durante un período de 3 meses.

Las mujeres que informaron un alto nivel de estrés (57,4 por ciento de usuarias imperfectas)

y quienes informaron tener 10 ó más horas a la semana de empleo remunerado (30,6 por ciento de usuarias imperfectas) fueron 2,43 y 2,55 veces más propensas a olvidar una píldora que las que se hallaban menos estresadas y tenían un empleo de menos de 10 horas, respectivamente.

Vivir con la pareja también tendió a una asociación con el olvido de una píldora, con un coeficiente de probabilidad de 8,00.

“El incumplimiento de la AO es complejo”, escriben Gilliam y cols.

Y concluyen: “Las estudiantes con estos factores de riesgo podrían beneficiarse de métodos que impliquen menos conductas de uso, tales como los métodos reversibles de acción prolongada o los preservativos masculinos”.

CONGRESOS

ENDOCRINOLOGÍA – MENOPAUSIA

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

CONGRESO COLOMBIANO DE MENOPAUSIA

Marzo 3, 2011 - Marzo 4, 2011 - Marzo 5, 2011

Medellín, Colombia

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

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, D.C., United States

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

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, Siekert 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 arábica 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".