



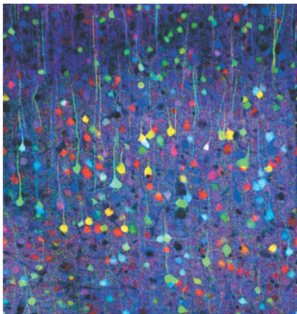
ISSN 0122-3429

VOLUMEN 17 Núm. 1

ENERO - MARZO 2011

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

PUNTOS Y CUERDAS



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

AÑO

2011 VOLUMEN Volumen 17 NO. 1

ARCHIVO

Portada

Pages from Vol 17 No 1-2

Pages from Vol 17 No 1-3

Pages from Vol 17 No 1-4

Pages from Vol 17 No 1-5

Pages from Vol 17 No 1-6

Pages from Vol 17 No 1-7

Pages from Vol 17 No 1-8

Pages from Vol 17 No 1-9

Pages from Vol 17 No 1-10

Pages from Vol 17 No 1-11

Pages from Vol 17 No 1-12

Pages from Vol 17 No 1-13

TITULO

Portada

Créditos

Tabla de contenido

Editorial - Aires de cambio en la
Sociedad Colombiana de Menopausia:
papel de los estrógenos

Editorialista invitado: Bienvenida
presidenta

Pubertad: mecanismos de Inicio

Nutrición y menopausia

Actualización de recomendaciones
clínicas sobre la Terapia de Reemplazo

Hormonal posmenopáusica de la
EMAS. Artículo de consenso

Bases para el tratamiento hormonal de
mujeres durante la menopausia y
después

Menopausia al día

Perlas

Congresos

Indicaciones a los autores

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia
Resolución Mingobierno Núm. 107 de 1995

Volumen 17 - Núm. 1 - Año 2011
Decimoséptimo número - Tercer milenio

Editor - Jefe

Gustavo Gómez Tabares

Editores Adjuntos

Germán Barón Castañeda Miguel Bueno Montaña

Comité Financiero

Frank José Ospina Morales
Camilo Rueda Betlz Beatriz Sierra Londoño

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 Núm. 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 (2011-2013)

Martha L. Marrugo Flórez, MD - Presidenta
Germán Barón Castañeda, MD - Secretario
Enrique Herrera Castañeda, MD - Fiscal
Alfredo Gómez Méndez, MD - Vocal

Beatriz Sierra Londoño, MD - Vicepresidenta
Camilo Rueda Beltz, MD - Tesorero
Sergio A. Alvernia González, MD - Vocal
Frank J. Ospina Morales, MD - Vocal

Juntas Directivas de Capítulos

Capítulo del Atlántico

Martha L. Marrugo Flórez, M.D. - Presidenta
Ricardo Torrents González, M.D. - Vicepresidenta
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
Jaime Faciolince Camargo, M.D. - Fiscal

Capítulo de Córdoba

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

Capítulo Norte de Santander

Luis Freddy Vergel Torrents, M.D. - Presidente
Luis Emilio Escalante Luzardo, M.D. - Vicepresidenta
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

Sergio A. Alvernia González, MD - Presidente
Hermes Jaimes Carvajal, MD - Vicepresidenta
Irma Moreno Hernández, Lic. - Secretaria
Luisa de la C. Salamanca Garzón, MD - Tesorera
Isabel E. Jáuregui Durán, MD - Fiscal
Claudia G. Santarelli Franco, MD - Vocal
Miguel Angel Alarcón Nivia, MD - 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:

GRAFIWEB PUBLICISTAS IMPRESORES

E-mail: grafiweb7@gmail.com – Bogotá, D.C., Colombia

CONTENIDO

EDITORIAL

Aires de cambio en la Sociedad Colombiana de Menopausia: papel de los estrógenos 5

EDITORIALISTA INVITADO

Bienvenida Presidenta 7

ENDOCRINOLOGÍA

Pubertad: mecanismos de Inicio

Gustavo Gómez Tabares, James Sáenz Salazar 9

ARTÍCULOS ORIGINALES

Nutrición y menopausia

Marta S. Cifuentes Acuña 19

ACTUALIDAD INMEDIATA

Actualización de recomendaciones clínicas sobre la Terapia de Reemplazo

Hormonal posmenopáusica de la EMAS. Artículo de consenso

A. Gompela, S. Rozenbergb, D.H. Barlowc 31

POSICIÓN DE LA EMAS

Bases para el tratamiento hormonal de mujeres durante la menopausia y después 42

MENOPAUSIA AL DÍA

Terapia Hormonal con estrógenos solos e incidencia reducida de cáncer de mama 47

Dos comentarios acerca de vitamina D y cáncer de mama

Green AK, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, Tamimi RM. 49

Vitamina D y hueso

Sai AJ, Walters Rw, Fang X, Gallagher JC. 53

Riesgo de carcinoma de células renales después de histerectomía

Altman D, Yin L, Johansson A, Lundholm C, Grönberg H. 55

Pólipos endometriales y riesgos de cáncer

Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. 56

Cimt y estatus menopáusico

Johnson BD, Dwyer KM, Stanczyk FZ, et al. 59

Contenido de proteínas e índice glicémico en la dieta para pérdida de peso

Larsen TM, Dalskov SM, van Baak M, et al 60

Tasas de disfunción sexual en una clínica de menopausia de una ciudad

Schnatz PF, Whitehurst SK, O'Sullivan DM. 62

Artículos escogidos por el editor de la Revista <i>Menopause</i>	63
Dos comentarios acerca de FSH, E2 y FUM Randolph JF, Zhengsowers MR, et al.	64
<hr/>	
PERLAS	
Ciclo anticonceptivo mensual todavía más común que ciclo extendido	66
Una revisión aborda el ejercicio del piso pélvico	67
Nueva guía clínica sobre menorragia	68
Los fibromas uterinos en el centro de la atención	69
Nuevas pautas para manejar la menopausia	71
Síntomas vasomotores asociados con peor perfil de riesgo CV	72
Mayor IMT en mujeres con sofocos podría indicar riesgo cardiovascular	73
Menopausia en mujeres con diabetes tipo 1	74
<hr/>	
CONGRESOS	75
<hr/>	
INDICACIONES A LOS AUTORES	79
<hr/>	
HOJA DE SUSCRIPCIÓN	80
<hr/>	

Foto de portada:

Family Weissman, Jeff Lichtman, and Joshua Sanes (2007)

Puntos y cuerdas

Imagen de un área de cerebro de ratón, de la neocorteza, con una organización neuronal vertical, con un fondo con patrones de luz oscuridad que sugiere distinciones anatómicas.

La banda más oscura en la porción superior de la imagen es la primera en recibir los impulsos sensoriales del mundo exterior, desde donde las neuronas pasan la información arriba y abajo para procesarla y difundirla a otras áreas del cerebro.

Tomado de Beatifull Minds. Sci Am Marzo 2011

Aires de cambio en la Sociedad Colombiana de Menopausia: papel de los estrógenos

Marzo, el mes de la mujer, ha traído a la Asociación Colombiana de Menopausia realizaciones, cambios y buenas sorpresas, y coincidentalmente muy relacionadas con el género femenino.

Comenzando con realizaciones, acabamos de asistir al Congreso Colombiano de Menopausia en la ciudad de Medellín, presidido por una mujer: la doctora Beatriz Sierra. Y a decir verdad, fue una grata sorpresa por la preparación con anticipación del programa científico y lúdico del Congreso que un año antes ya se sabía cómo iba a ser. Bien diseñado, con una dosis equilibrada de temas, con énfasis en el tema de envejecimiento como tópico diferente de la menopausia y con la participación de una plantilla de profesores nacionales y extranjeros, que en general no desentonaron con la labor realizada por los organizadores. Además de la seriedad y profundidad de la parte académica, la mano femenina se vio en los detalles, las atenciones, la generosidad y la elegancia. Una cena de inauguración muy bien servida para todos los asistentes –por primera vez en los congresos donde siempre se hacía un coctel–, precedida de un acto protocolario corto en palabras –eso sí raro en el género– con una presentación de un ballet de Antioquia de mucha categoría, clase y alegría. Luego de la cena de profesores, se completó la parte lúdica en un Museo de Botero donde se conoció la historia del maestro y se aprendió de su técnica, su vida artística y su generosidad con su pueblo de origen.

Otra actividad donde el género estuvo recargado hacia los estrógenos fue la asamblea de la Asociación donde se nominaron tres mujeres para la presidencia de la Asociación y una no aceptó. Dos se la disputaron en franca lid. De ella salió la flamante nueva y primera presidenta de la Asociación, la barranquillera –además– doctora Martha Marrugo, quien acompañada de su inseparable Alfredo Gómez ex fiscal y ahora vocal de la sociedad, presentó su plan de trabajo, que inmediatamente comenzó a ejecutar, después de su posesión como presidenta.

Todo sucedió con la aparición del doctor Andrea Genazanni –conferencista invitado de lujo y presidente del Congreso Mundial de Menopausia– quien hizo una personal invitación para que la Asociación, en representación de la menopausia colombiana, se hiciera presente con un simposio en la Ciudad Eterna en el marco de la celebración del Congreso Mundial de Menopausia a realizarse en junio próximo. Inmediatamente la doctora Marrugo procedió a organizar el simposio que ahora es una realidad si las ponencias que se mandaron son aceptadas. Esta es la segunda vez que la Asociación participa en una actividad como ésta; la anterior fue en la presidencia del doctor Hoover Canaval, en el Congreso Mundial de Madrid.

El comienzo de la gestión de la nueva presidenta es bueno, pero el reto en adelante es muy grande. La Asociación ha entrado en los últimos años en un estado comatoso, con falta de progreso, no se ha logrado cambiar parte estancada de los estatutos, no se han podido implementar acciones que logren financiar mejor la asociación, no se ha logrado convencer a los miembros de aumentar el rango de los posibles integrantes de Asociación, no se ha logrado aumentar el número de socios, no se ha logrado copiar lo que hacen otras asociaciones de éxito.

La terapia hormonal está renaciendo de las cenizas que como el Ave Fénix, después de la debacle causada por los estudios famosos del WHI y HERS, después de analizar los errores cometidos en el diseño, análisis y conclusiones de los mismos, en todos los últimos escenarios académicos y científicos que hemos asistido, se presentan evidencias del beneficio de los estrógenos en la mujer peri menopáusica cuando se usan de manera individualizada.

Esperemos que con el renacer de los estrógenos para la mujer peri y postmenopáusica y de la mano del género femenino, la Asociación supere las aguas tormentosas por donde se ha movido últimamente y llegue a puerto seguro.

Ah, el próximo Congreso Nacional de la Especialidad será en Bogotá. Buena noticia.

Gustavo Gómez Tabares
Editor y Jefe

Bienvenida Presidencia

Al fundarse la Asociación Colombiana de Menopausia en el año de 1994, en la capital de la República, todos los fundadores estuvimos de acuerdo por unanimidad, que su primer presidente debía ser el doctor William Onatra Herrera, puesto que era él quien había enarbolado la bandera de esta causa, y empuñada con manos firmes, emprendió la tarea de difundirla por todo el ámbito nacional.

Recuerdo muy bien que al momento de hacer las nominaciones para la constitución de la junta directiva, una voz desconocida se dejó oír por allá desde las sillas traseras, para hacer la propuesta de una persona que si bien tenía méritos para ser el primer presidente, no estaban estos por encima de los tantos que tenía William; después de una corta discusión e intercambio de ideas, finalmente se impuso la lógica, el doctor Onatra candidato único, procediendo seguidamente la asamblea a su elección como presidente de la que sería en adelante, la Asociación Colombiana de Menopausia.

William como lo hemos dejado sentado en el libro *Historia de la Asociación Colombiana de Menopausia*, presidió a la Asociación desde su fundación el 3 de marzo de 1994 hasta el año de 1999, fueron cinco años seguidos por convenio tácito de todos los miembros, permitiendo con esto que terminara su trabajo de organización y consolidación de la institución.

Los preliminares a la fundación de la Asociación, en realidad fue algo que requirió de un trabajo ordenado, constante, que se hizo posible porque quienes lo iniciamos, lo emprendimos con mística, con entusiasmo y tesón, sin desmayar un solo instante, pues como antes lo he dicho, teníamos a la cabeza un capitán que con pie firme sobre la proa de la nave, agitaba con fuerza cada vez más nuestra insignia con la mira puesta hacia el puerto a donde queríamos llegar, así, de puerto en puerto fueron uniéndose líderes de la causa como en efecto lo hicieron: Francisco Pardo, Jaime Urdinola, Roberto Jaramillo, Gabriel Acuña(+) nuestro inolvidable GAD, en Bogotá; Fabio Sánchez y su tropa en Medellín, Julio Faciolince, Jaime Barrios, Álvaro Monterrosa, en Cartagena, Gustavo Gómez en Cali, Jaime Machicado en Cúcuta, Hermes Jaimes en Bucaramanga pues como antes se ha dicho, acá en Barranquilla ya militaban con Edgar Meza (+) y yo, Magali Valera, Betty López, Marta Rita de la Hoz y Guillermo Acosta.

Cuando ya se consideró que era tiempo para el relevo, debo recordarlo, todo el mundo pensó que la segunda presidencia debía recaer en un miembro de la Asociación del Atlántico, por muchas razones entre otras y quizá la de más peso, que esta había sido la primera Asociación de Menopausia fundada en Colombia dos años antes, septiembre 28 de 1992.

Sea el momento para comunicarlo con toda la claridad del caso y para que no quede duda ninguna, puesto que la historia no se puede cambiar, que la propuesta nos fue hecha a los dos miembros que para la fecha éramos la cabeza visible en el Atlántico, concretamente en la ciudad de Barranquilla, Edgar Meza y yo. Lo que es más, un aspirante con sobrados méritos para reemplazar a William, tuvo la delicadeza de llamarme antes de postularse, para preguntarme si yo

aspiraba, porque de hacerlo, él no lo haría, le agradecí su gentileza y le respondí que eso no estaba en mis planes, por supuesto la respuesta fue no.

Pues bien, hoy después de cumplir nuestra Asociación diecisiete años de su fundación, se le ha dado el alto honor de presidirla a un miembro del capítulo del Atlántico, la doctora Martha Marrugo Flórez, –honor al mérito lo podemos llamar– pues, si en aquella ocasión no lo pudimos aceptar por cuestiones de salud, la persona sobre la cual ha recaído la responsabilidad es por demás, de reconocida trayectoria y prestancia en el campo de la especialidad, de formación y preparación científicas, profesora universitaria de nuestra Universidad del Norte que se ha destacado en el ámbito no solo regional y nacional, sino que también, en lo internacional con vínculos que ha obtenido mediante los estudios científicos, en los cuales ha participado y que han sido publicados en revistas de reconocido prestigio mundial, además, la doctora Martha Marrugo Flórez, hay que reconocerlo, es una mujer inquieta, inteligente, decidida y capaz, que sabe lo que quiere y además tiene metas definidas por las cuales lucha con perseverancia y tenacidad, démosle pues la bienvenida a la presidencia de la Asociación Colombiana de Menopausia a nuestro Capítulo del Atlántico, pues ya era hora, felicitemos a la doctora Marrugo por este logro y brindémosle todo el apoyo que su cargo requiere.

Israel Díaz Rodríguez. M.D.
juliande80@yahoo.com

Pubertad: mecanismos de inicio

Recibido para publicación: junio 17 de 2010. Revisado y aceptado: julio 12 de 2010

GUSTAVO GÓMEZ TABARES*, JAMES SÁENZ SALAZAR**

La pubertad es parte del desarrollo humano, teniendo variantes normales y patológicas. El límite inferior es de 8 años en la niña y 9 años en el niño; y un límite superior 13.5 años en niñas y 14 años en niños. Su duración varía entre 2 y 4 años. Los mecanismos desencadenantes incluyen factores genéticos, leptina, Ghrelin, factor crecimiento similar insulina, kisspetina, Crtc1, mTOR y peso. Hay cambios en la edad de inicio de la pubertad asociados a diversos factores. Ocurren cambios físicos, funcionales y de conducta. Hay variantes normales como es la telarca, pubarca y menarca prematura. Las variantes anormales como la pubertad precoz, el retraso del crecimiento y la pubertad retardada ameritan una revisión como un tema único.

La maduración sexual se puede dividir en cuatro etapas, la primera etapa abarca desde la vida fetal hasta el nacimiento donde ocurre la diferenciación sexual encontrando la concentración de gonadotropinas y hormonas gonadales elevadas. La segunda etapa inhibidora o prepuberal comprende la infancia temprana hasta el final de la

primera década de la vida. Hay disminución de la secreción de gonadotropinas y esteroides gonadales, por la relación hormona folículo estimulante (FSH)/ hormona luteinizante (LH) elevada con baja respuesta de la LH a la administración de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), y una gran sensibilidad del sistema hipotálamo-hipofisario a la retroalimentación negativa de los esteroides gonadales. Los pulsos de secreción GnRH y gonadotropinas son muy breves. La tercera etapa o etapa puberal incluye el final de la primera década y se caracteriza por un aumento de la secreción pulsátil de LH nocturna que depende de la liberación episódica de GnRH. La frecuencia y amplitud de los pulsos de GnRH son esenciales para una maduración sexual normal y, a medida que progresa la pubertad, aumenta la secreción de hormonas gonadales y disminuye en las diferencias entre las secreciones diurnas y nocturnas, debido a una disminución de la frecuencia y amplitud de los picos nocturnos de LH. La cuarta etapa o de maduración sexual completa, se caracteriza por la desaparición de los pulsos de secreción nocturna de LH.



* Profesor titular y distinguido Universidad del Valle. UMR Centro Médico Imbanaco.

** Residente cuarto año de Ginecología y Obstetricia. Universidad del Valle. Rotante Clínica Endocrinología-ginecología, Cali-Colombia.

La pubertad se puede definir como el período final del crecimiento y maduración del niño, una etapa de transición entre la infancia y la edad adulta. Comienza cuando aparecen los caracteres sexuales secundarios y aumenta la velocidad de crecimiento ocurriendo cambios somáticos y psicológicos hasta alcanzar la talla adulta, la madurez psicosocial y la fertilidad. La pubertad normal se completa en 3-4 años, variando según el sexo. En la mujer entre los 8.5 a 13 años y en el hombre entre los 9.5 a 14 años. Generalmente la aparición de los caracteres sexuales secundarios tiene un orden cronológico aunque puede variar:

Telarca. Inicio a los 10,5 años. Se ha encontrado variaciones según la raza (Blancas 10.4 años, Negras 9.5 años, México/Americano 9.8 años)

Pubarca. Generalmente inicia 6 meses después de la telarca, aunque 10-20% de niñas normales ocurre antes de esta.

Adrenarca. Inicia a los 6-8 años. Este fenómeno es secundario a la producción de andró-

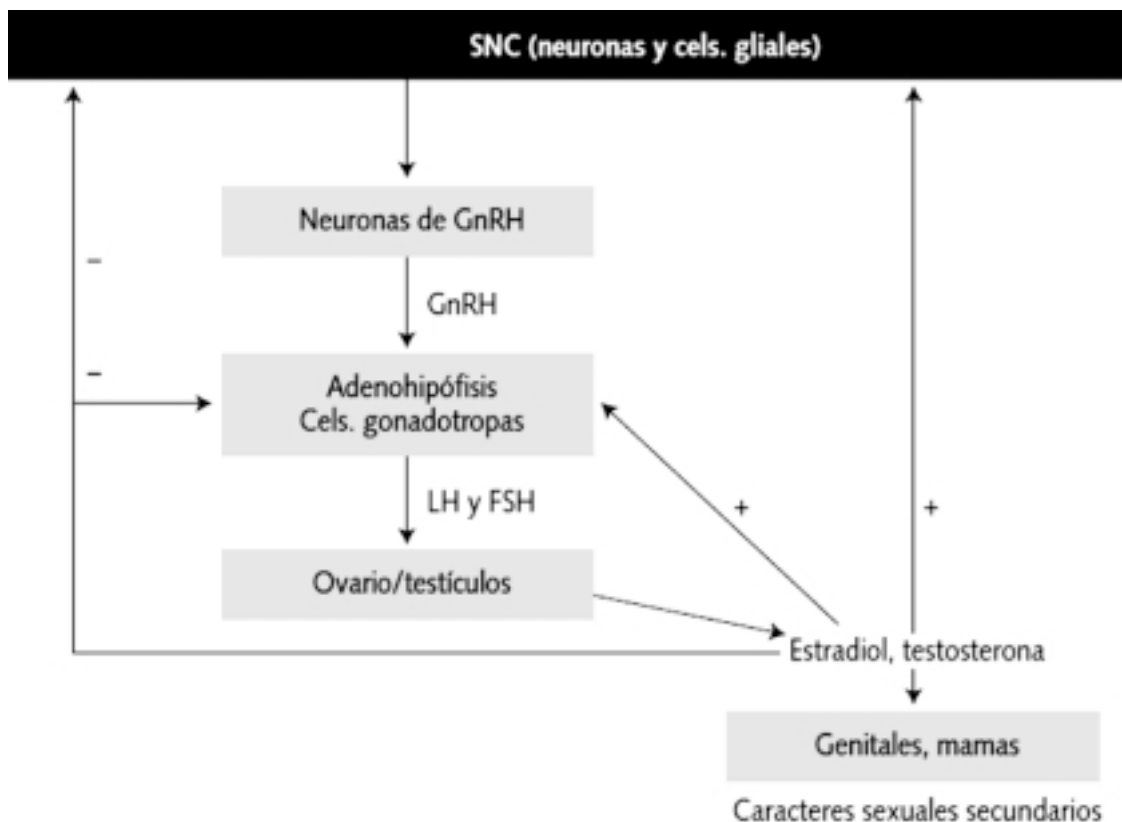
genos adrenales (androstenediona, DHEA, y DHEAS), independiente del eje hipotálamo, hipófisis.

Velocidad de crecimiento máximo. En la pubertad aumentan los estrógenos, aumenta la hormona de crecimiento, llevando a elevación de factor de crecimiento similar insulina IGF-1 y factor de crecimiento similar a la insulina ligado a proteínas IGFBP-3, que media el crecimiento esquelético.

Menarca. En promedio inicia a los 12.5 años (Blancas 12.6 años; Negras 12.1 años; México/Americanas: 12.3 años).

- Vello púbico adulto.
- Mama del adulto.
- Pubertad normal fisiológica.

En el hipotálamo las neuronas de GnRH liberan hormona estimulante de las gonadotropinas (GnRH) a la circulación portal hipofisaria, donde estimula la secreción pulsátil de gonadotropinas adenohipofisarias a la circulación periférica. Ambas gonadotropinas (LH: hormo-



na luteinizante y FSH: hormona folículo estimulante) inducen la síntesis de estradiol por el ovario, que a su vez favorece el crecimiento del pecho y la maduración del sistema reproductivo femenino. En el varón la LH provoca la síntesis de testosterona por las células testiculares de Leydig, mientras que la FSH induce la maduración de los túbulos seminíferos. En ambos sexos los andrógenos estimulan el crecimiento de vello púbico y axilar, la maduración de las glándulas sudoríparas apocrinas responsables del sudor adulto y los cambios cutáneos relacionados con el acné. Los esteroides sexuales impulsan el gran crecimiento somático, característico de este período, en parte directamente y en parte indirectamente, aumentando la secreción de hormona de crecimiento. El estradiol es la principal hormona responsable de la maduración ósea en ambos sexos.

Retroalimentación del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas

Las inhibinas A y B relacionadas con la FSH, la masa folicular y de células de Sertoli, son detectables durante la niñez y aumentan en la pubertad colaborando en esta retroalimentación. El comienzo de la pubertad es consecuencia del aumento de la secreción episódica de GnRH, que produce a su vez secreción pulsátil de LH y FSH; al principio solo durante el sueño, pero más tarde aumentan en frecuencia y amplitud los pulsos y se extienden a lo largo de todo el día. No se conoce con exactitud donde radica el generador de pulsos de la hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH), aunque se cree que se localiza en la eminencia media hipotalámica.

Los cambios en el eje hipotálamo, hipófisis-gónadas pueden dividirse por etapas:

En el feto las gonadotropinas se elevan desde la 10 semana de gestación y disminuyen al final gestación, probablemente por la retroalimentación negativa de los esteroides placentarios.

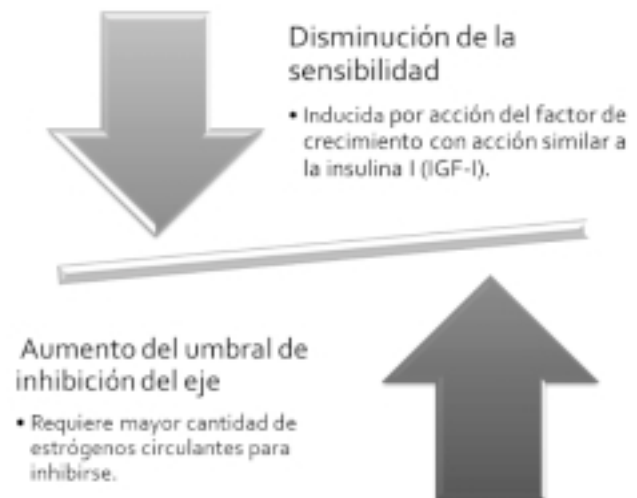
En el neonato al nacer se eleva la hormona folículo estimulante FSH (más en niñas) y la hormona luteinizante LH (más en varones), y disminuye hacia los 2 años.

Periodo prepuberal, en la Infancia hay niveles bajos de LH/FSH < 1, con pulsos LH cada 175 minutos.

Periodo puberal, las gonadotropinas aumentan desde los 9 años, primero FSH y luego LH, se incrementa los pulsos de GnRH lo cual equivale a un aumento de los esteroides gonadales, LH aumenta a pulsos rápidos cada 90-120 minutos.

Maduración del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas

Hay dos posibles mecanismos involucrados: el primero por disminución de la sensibilidad inducida por acción del factor de crecimiento con acción similar a la insulina I (IGF-I). El segundo por aumento del umbral de inhibición del eje el cual requiere mayor cantidad de estrógenos circulantes para inhibirse. Hay una disminución de la restricción del eje gonadal con un descenso inicial durante el primer mes de la vida, los niveles urinarios de LH se mantienen por debajo de 0.5 UIL hasta los 9 años en la niña y por debajo de 1.0 UIL hasta los 11 años en el niño, mientras que los niveles urinarios de FSH se mantienen por debajo de 3.0 UIL hasta los 10 años en la niña y los 12 años en el niño. Durante la pubertad los niveles de FSH y LH aumentan hasta alrededor de 5 UIL en el niño y 10 UIL en la niña. Ello representa un aumento de unas 2 a 3 veces los niveles de FSH en ambos sexos y de unas 5 y 20 veces los de LH en niños y niñas, respectivamente. Ocurre un aumento de la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y aumento del factor de crecimiento transformante α (TGF- α), capaz de estimular la liberación de

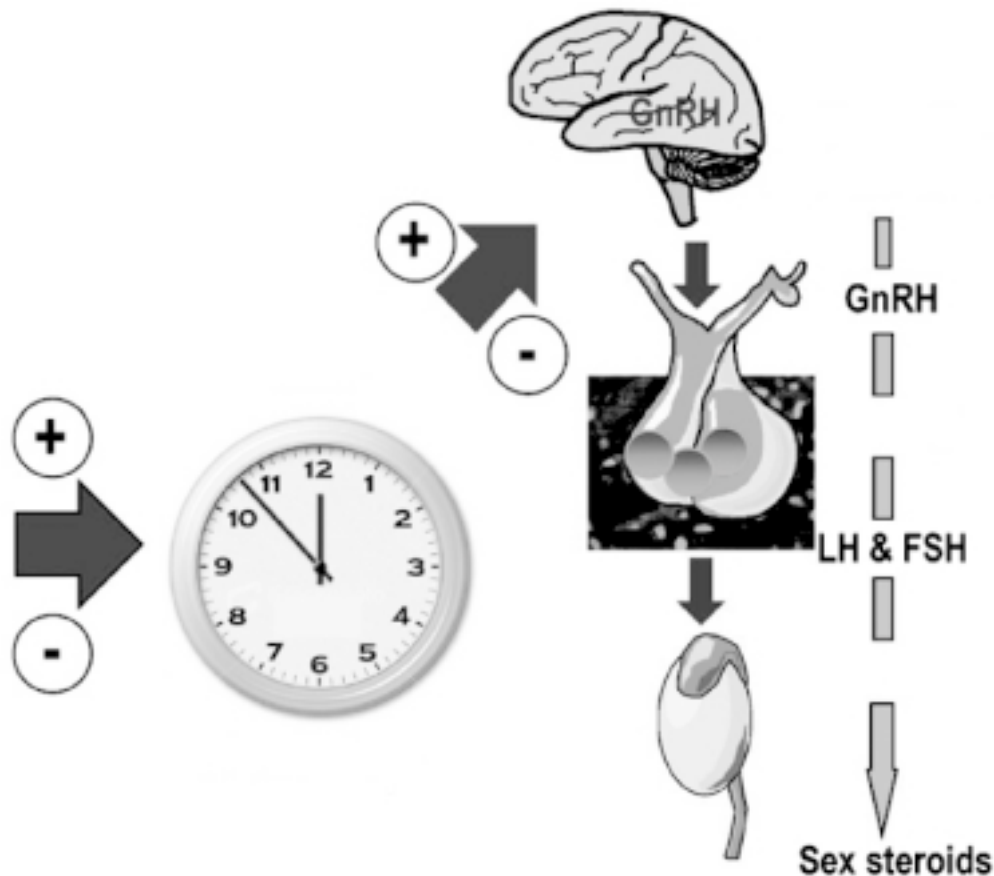


Gn-RH durante la pubertad. Por otra parte, el bloqueo del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), que también media la acción del TGF- α , demora el inicio de la pubertad. El complejo TGF- α /EGFr contribuye al proceso neuroendocrino que inicia la pubertad normal en el sexo femenino.

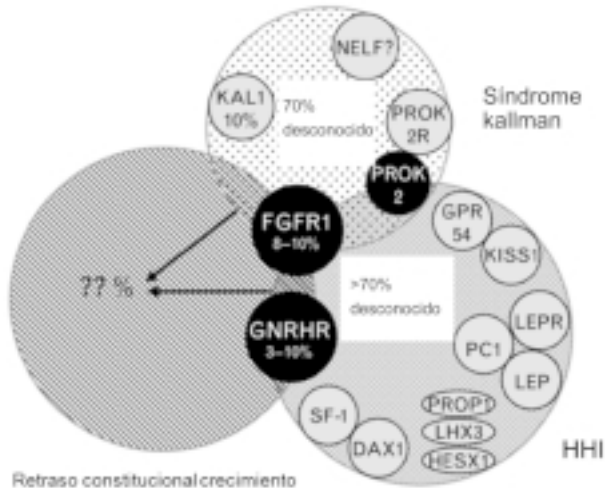
Tiempo de inicio de la pubertad

La pubertad se inicia normalmente cuando comienza 2.5 desviaciones estándar (DS) dentro de la media de la población normal de referencia. En la práctica, un límite inferior de 8 años en la niña y 9 años en el niño; y un límite superior hasta 13.5 años en niñas y 14 años en niños. El período puberal dura 2 a 6 años y las niñas inician la pubertad generalmente 1 a 2 años antes que los varones. En las sociedades desarrolladas, existe una tendencia al adelanto de unos 4 meses cada 10 años en el inicio de la pubertad y de 3 a 4 meses por década en los últimos 100 años en la aparición de la menarquía.

Hay un balance entre estimuladores e inhibidores (acetilcolina, catecolaminas, GABA, péptidos, prostaglandinas, serotonina). Al final de la primera década de la vida disminuye la secreción de GABA, encargado de inhibir los pulsos de GnRH, y aumenta simultáneamente el glutamato (aminoácido que aumenta los pulsos de GnRH), ayudado por otros factores como la noradrenalina y el neuropéptido Y. La kisspeptina parece ser necesaria para la secreción pulsátil de GnRH. La astrogliá, los péptidos anorexígenos y orexígenos y otros factores autocrinos y paracrinos parecen jugar también un papel en este proceso. Los pulsos de liberación nocturna de gonadotropinas determinan que los valores de LH plasmática aumenten de 0.2 mU/ml en la niña prepuberal, hasta 3.0 mU/mL al final de la pubertad. La FSH aumenta rápidamente en las primeras etapas de la pubertad de 0.1 mU/mL a 2.8 mU/mL y luego permanece relativamente constante. El pico nocturno de inhibina aumenta desde 151 ng/L en las niñas prepuberales, hasta 432 ng/L al final de la pubertad.



A. Control genético inicio pubertad



Se han realizado múltiples estudios asociando genes y fenotipos con alteraciones en la pubertad tratando de identificar un gen como responsable de las alteraciones, hasta el momento han encontrado asociaciones como: mutaciones LEP, LEPR, and PC1 y obesidad, PROP1, LHX3, HESX1 y deficiencia combinada de hormona pituitaria. Mutaciones en GNRHR y FGFR1 con pubertad retardada. Síndrome de Kallmann y Hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (IHH). Todavía más del 70% de las causas de alteraciones en la pubertad se desconoce su etiología genética.

B. Leptina

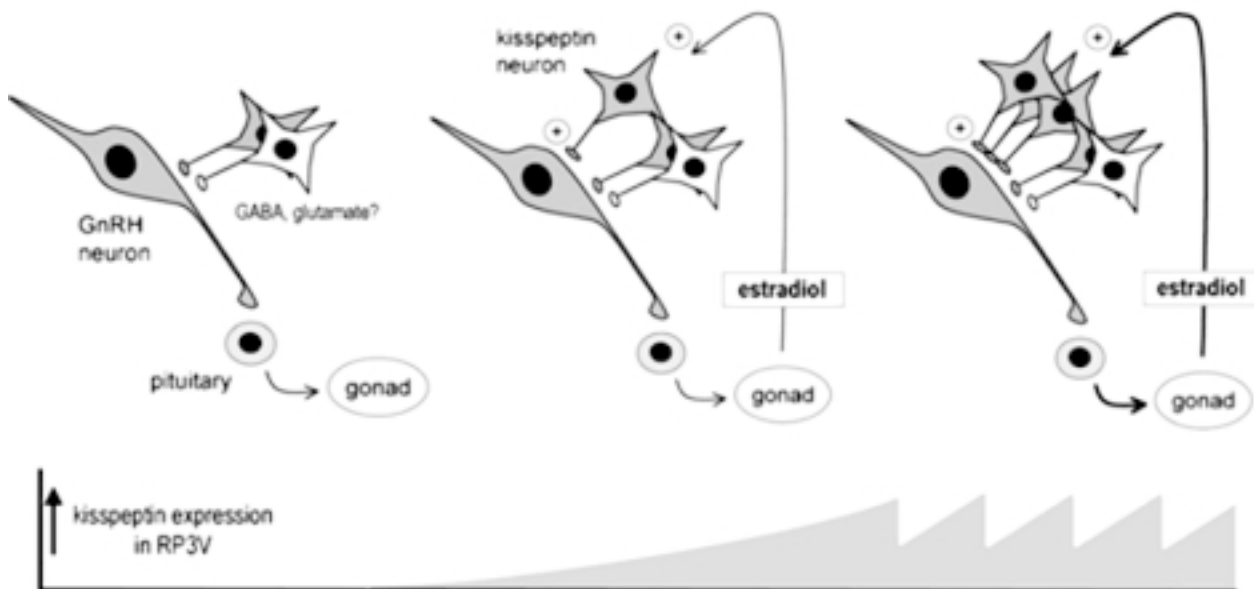
Es un péptido secretado por el tejido adiposo el cual regula al sistema nervioso central (SNC). Regula la liberación de GnRH por mecanismos indirectos. Su papel en la reproducción se descubrió por hallazgos como: administrarla acelera la pubertad en roedores, sus niveles se incrementan en la pubertad en niños normales, niveles bajos están presentes en atletas y pacientes con anorexia o pubertad retardada, en ratones la ausencia de leptina lleva a un desarrollo sexual normal pero permanecen pre púberes y nunca ovulan, restaurado su fertilidad al administrarles leptina.

C. Ghrelin

Factor circulante orexigénico que señala insuficiencia energética. Se localiza en el Gen GHRL (3p26-p25). Se expresa en la mucosa gástrica, pituitaria, hipotálamo, entre otros. Se han identificado 2 formas: acyl-gh relin activa GHS-R1a, unacyl-gh relin (UAG) cuyo receptor aun es desconocido. Es inhibidor de las señales de las gonadotropinas, además inhibe la kisspeptina, suprimiendo el gen Kiss1.

D. Kisspeptina

Es un producto del gen Kiss1. Opera por la vía de la proteína G- unida al receptor GPR54. Se encarga de la diferenciación sexual del cerebro, activación puberal de GnRH, controla la



retroalimentación negativa de secreción de gonadotropinas y la liberación de gonadotropinas pre-ovulatorias. Al parecer el neuropeptido Y (NPY), IGF1 y ghrelin puede regularlo.

El Creb1 regula la transcripción del coactivador-1 (Crct1) que media los efectos de la leptina por el sistema Kiss1 en el hipotálamo. El mTOR (mammalian target of rapamycin) serina/treonina kinasa, es un sensor del estado energético, del crecimiento y la proliferación celular. Traduce los efectos de la leptina en homeostasis energética y en la ingesta de alimentos.

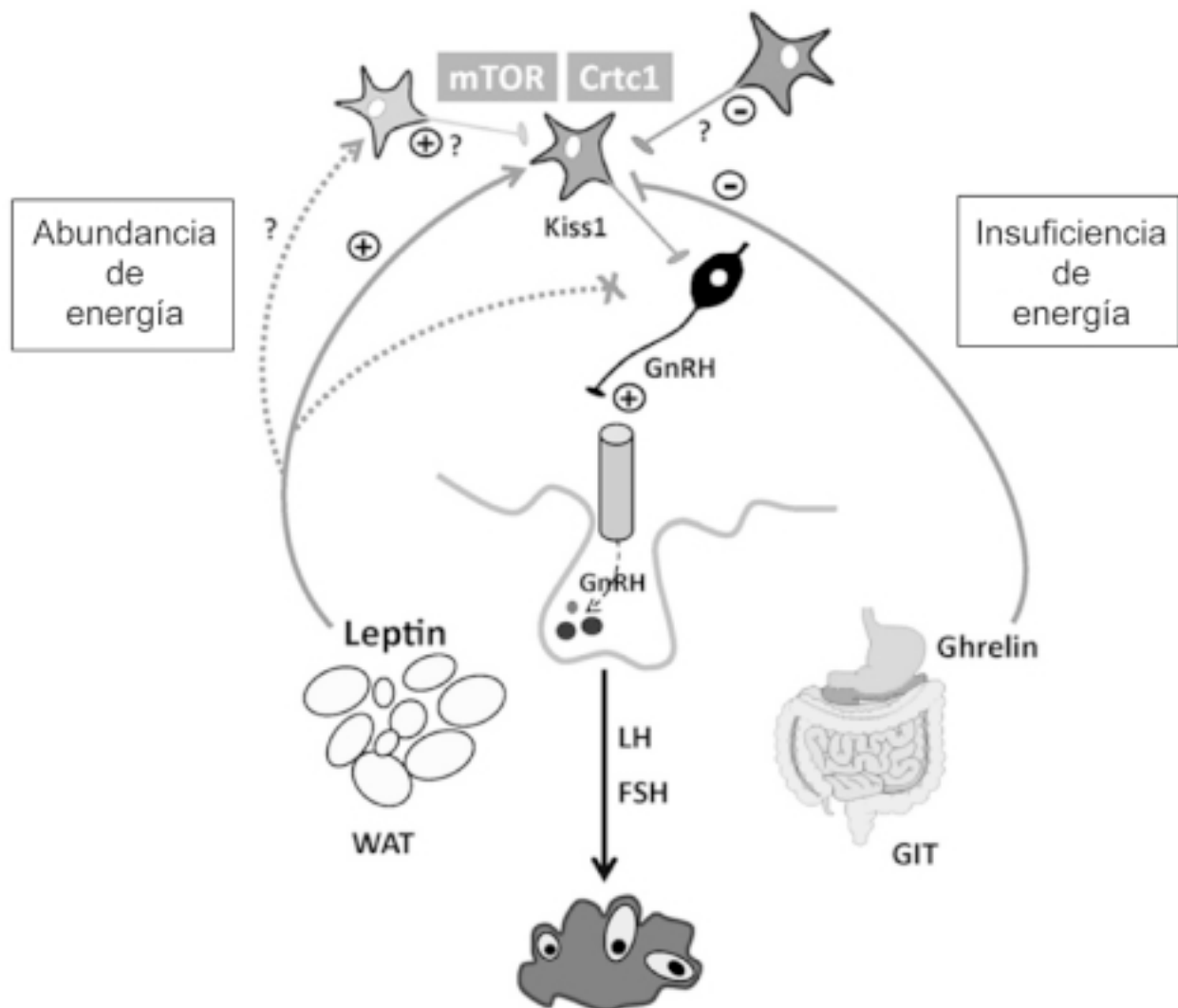
E. Cambios en la concentración del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I)

El IGF-I aumenta paralelamente al incremento de los esteroides sexuales. Sus valores se mantie-

nen elevados por encima de los valores del adulto normal durante meses o años, su concentración se relaciona con la edad, la talla, el peso, el desarrollo de la pubertad, las hormonas tiroideas, las hormonas adrenales y con los esteroides sexuales.

Disruptores endocrinos e inicio de la pubertad

Herman-Giddens en 1997 sugiere un inicio más temprano de la pubertad respecto a años anteriores. Esto aun es discutido pero podría estar involucrados factores ambientales como químicos (bisfenoles polibrominados), fitoestrogenos aumentados en la dieta por alimentos a base de soya, productos que contienen estrógenos (cosméticos, shampoo, acondicionadores), pesticidas (Dichlorodifenyltrichloroetane), o contaminaciones ambientales accidentales.



Cambios durante la pubertad

Podríamos decir que ocurren tres tipos de cambios durante la pubertad:

Físicos. Aumento de la talla, desarrollo del vello sexual, de las mamas, de la masa muscular, del tejido adiposo, del tejido linfoide, maduración de los genitales externos e internos, cambios en las proporciones corporales y otros cambios.

Funcionales. Desarrollo y maduración del eje gonadal.

Conducta. Cambios emocionales, de la personalidad y de la actitud ante la vida.

Cambios físicos

Marshall y Tanner en 1960, tomaron 192 niñas blancas entre los 8 y 18 años de bajo sector socioeconómico. Encontraron que el promedio de desarrollo mamario fue 11.15 años, algo similar a lo encontrado en EUA en diferentes estudios, pero el promedio de edad de la menarca fue 13.47 años, más de 0.5 años que en EUA. Estudios como PROS, NANHES III son obligatorios de revisión para el que desee profundizar en este aspecto, aquí se encontró niñas normales de raza negra con aparición de desarrollo mamario y vello púbico en una edad más temprana.

En la niña, los andrógenos adrenales promueven el desarrollo inicial del vello axilar y pubiano. Los estrógenos determinan la silueta femenina adulta, con la distribución característica de la grasa corporal en las caderas y mamas. El acné generalmente es comedoniano y de localización medio facial. Debe ser tratado precozmente para evitar las cicatrices y el estrés psicológico.

Talla y densidad ósea

Más evidente en las niñas a los 11 a 12 años de edad, coincidiendo con el período de mayor velocidad de crecimiento en la talla. Crece unos 7.5 cm el primer año 5.5 cm el segundo y 6 a 11 cm en el año de máxima velocidad de crecimiento.

Menarquía

El rango normal en EUA varía entre 9.1 y 17.7 años, mediana 12.8 (13-15 años). Los ciclos varían

de 21 a 45 días, irregulares los 2 a 3 primeros años. El sangrado dura 2 a 7 días en el 80-90% de los casos. El promedio de pérdida es 30 mL por ciclo. El crecimiento posterior no es mayor a 6 cm. Un 25 a 50% de adolescentes permanecen anovulatorias 4 años. La duración de los ciclos se establece cerca del sexto año, de los 19 a 20.3 años.

Relación del peso y la composición corporal con la menarquía

El peso crítico medio para la aparición de la menarquía es de 47 Kg. El porcentaje de tejido adiposo en la menarquía era de 16 a 23.5% y con una proporción similar para todas las niñas, cualquiera que fuese la edad de aparición de la menarquía. El promedio entre el inicio del desarrollo mamario y la menarquía es de unos 2 años. Las niñas obesas con más 20-30% peso normal, presentan menarca temprana comparadas con las de peso normal. La anorexia o el ejercicio intenso llevan a menarca retardada o amenorrea secundaria. En las últimas cinco décadas (1960 a 2000) se ha observado un aumento de niños entre 6 y 11 años con índice de masa corporal mayor al percentil 95.

Obesidad y pubertad

Es un estado de exceso de energía, aún no está aclarado el mecanismo asociado con la pubertad. Puede ser por exceso de estrógenos en la pubertad precoz que lleve a mayor depósito de grasa ocasionando la obesidad. Otras posibilidades son: el exceso de tejido adiposo produce altos niveles de estrógenos llevando a desarrollo mamario temprano. Una excesiva producción de leptina podría desencadenar la pubertad. El papel de la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina asociado a obesidad. Un exceso de estrógeno por acción de aromatasas localizadas en el tejido adiposo.

Cambios conducta

En la pubertad ocurren cambios de conducta incluida la diferenciación psicosexual. Existen cuatro grandes categorías de conductas:

1. **Identidad de género.** Identificación del propio individuo como hombre o mujer.

2. **Conducta de género.** Comportamiento diferente entre el hombre y la mujer de acuerdo con los patrones socioculturales estereotipados.
3. **Orientación de género.** La selección de la pareja sexual (homosexual, heterosexual o bisexual).
4. **Diferencias cognoscitivas.** El dimorfismo sexual en las habilidades cognitivas.

En resumen los eventos que ocurren en la pubertad, la FSH y LH aumentan antes 10 años, aumenta el estradiol. Se incrementan los pulsos de LH primero en el sueño, luego en el día. En el adulto a intervalos entre 1.5-2 horas. Los estrógenos gonadales aumentan (gonadarca) llevando al desarrollo mamario, la distribución grasa, y el crecimiento uterino y vaginal. El crecimiento esquelético rápido por bajos niveles estrógenos, estimula la hormona del crecimiento y estimula IGF-I. Los andrógenos adrenales (Adrenarca) ocasionan el crecimiento del vello púbico y axilar, es un evento independiente. En la pubertad media los estrógenos llevan a proliferar el endometrio, ocurre la pri-

mera menstruación (Menarca). En la posmenarca los ciclos pueden ser anovulatorios. Hay un aumento en la LH, aumenta el estradiol llevando a ovulación y cambios puberales tardíos.

Estadios de la pubertad

Tanner

La pubertad habitualmente dura 3-4 años, manteniendo cada estadio de Tanner unos 12-15 meses. El crecimiento de los genitales internos comienza antes del inicio clínico de la pubertad y se prolonga hasta la tercera década de la vida. La mama se desarrolla del estadio I al V de Tanner. El ovario aumenta de 1.2 a 7.3 mL y el útero de 1.6 a 43 mL. El útero continúa creciendo varios años después de la menarquía y su tamaño tiene relación con el número de años transcurridos después de esta, pero no con el peso, la talla, ni con la edad cronológica de la niña. Pueden observarse folículos en la ultrasonografía ovárica en 86% de las niñas prepuberales y en 99% de las puberales. En niñas prepuberales los folículos pueden alcanzar hasta un diámetro de 8 mm.

Escalas de Tanner en niñas



Estadio 1. Pecho infantil, no vello púbico.



Estadio 2. Botón mamario, vello púbico no rizado escaso, en labios mayores.



Estadio 3. Aumento y elevación de pecho y areola. Vello rizado, basto y oscuro sobre pubis.



Estadio 4. Areola y pezón sobreelevado sobre mama. Vello púbico tipo adulto no sobre muslos.



Estadio 5. Pecho adulto, areola no sobreelevada. Vello adulto zona medial muslo.

Escalas de Tanner en niños



Estadio 1. Sin vello púbico. Testículos y pene infantiles.



Estadio 2. Aumento del escroto y testículos, piel del escroto enrojecida y arrugada, pene infantil. Vello púbico escaso en la base del pene.



Estadio 3. Alargamiento y engrosamiento del pene. Aumento de testículos y escroto. Vello sobre pubis rizado, grueso y oscuro.



Estadio 4. Ensanchamiento del pene y del glande, aumento de testículos, aumento y oscurecimiento del escroto. Vello púbico adulto que no cubre los muslos.



Estadio 5. Genitales adultos. Vello adulto que se extiende a zona medial de muslos.

En la pubertad normal en el varón se observan a lo largo de esta, valores crecientes de LH, FSH y testosterona, como consecuencia del patrón puberal de regulación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. También aumentan otros metabolitos de origen adrenal y testicular como estrona, estradiol, 17 OH progesterona, DHEAS, inhibina B. El primer signo puberal en varones es el aumento del tamaño testicular. El testículo prepuberal tiene 2 cc o menos de volumen y menos de 1.5 cm de longitud. Cuando el testículo es mayor de 3 cc de volumen o una longitud máxima mayor de 2.2 cm, es claramente puberal y está estimulado por las gonadotropinas. Las escalas de Tanner no describen el tamaño de los testículos que son un hallazgo físico clave. La pubarquia es uno de los primeros signos puberales. El vello axilar aparece en la mitad. El vello de otras áreas corporales dependientes de andrógenos como pecho, cara, espalda y abdomen aparecen a mitad de la pubertad y sigue progresando durante años. La distribución del vello estimulado por andrógenos es muy variable entre individuos y depende más de

factores raciales, familiares y genéticos que del nivel de andrógenos. Normalmente los niños comienzan el desarrollo puberal entre los 12 y 14 años (un par de años después que las niñas). En las últimas décadas el estadio 2 de pubarquia se encuentra por término medio a los 12.3 años en varones, aunque los datos están peor recogidos que en las niñas. El pico de máxima velocidad de crecimiento en los chicos ocurre hacia la mitad de la pubertad, tras una exposición significativa a andrógenos (volumen testicular medio de 10 ml), como sucede también con el cambio de voz, el acné y el vello axilar. La velocidad de crecimiento durante el pico máximo es por término medio de 9.5 cm/año, en varones. A lo largo de la pubertad hay un aumento de la densidad mineral ósea y de la masa magra, con una disminución del contenido de tejido adiposo. Los cambios corporales empiezan al principio de la pubertad pero son más evidentes hacia la mitad. En ambos sexos el estradiol es la principal hormona que estimula la maduración ósea. Los niveles de estradiol que tienen los varones a mitad de la pubertad, son como los del comienzo de la pubertad de las

niñas y coinciden en ambos casos con el pico de máxima velocidad de crecimiento. La espermarquia ocurre hacia los 14 años, coincidiendo con el estadio III de Tanner. La ginecomastia puberal es el crecimiento palpable de las mamas que se observa en un tercio de los chicos hacia la mitad de la pubertad, es un proceso autolimitado y una variante del desarrollo normal.

Variantes normales de la pubertad

Telarca prematura. Es el desarrollo mamario que ocurre después de 6 meses de vida y entre los 2 primeros años de vida. El 30 a 60% presentan regresión de la mama entre 5.5 años del inicio. El desarrollo mamario debe ser mayor al Tanner II. No se asocia a otros cambios. Puede progresar a pubertad precoz por lo que se recomienda observación.

Adrenarca o pubarca prematura. Es la presencia de vello púbico antes de los 8 años en niñas o de los 9 años en niños. Se puede acompañar de acné, axilarquia y sudor apocrino. En 1999 Lawson-Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) encontró que podía ocurrir normalmente en niñas antes 7 años caucásicas y antes de los 6 años en niñas afroamericanas. Ocurre un incremento en la secreción basal de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAs) y androstenodiona. Es benigna y autolimitada.

Referencias

1. MC. Tembory Molina. Desarrollo puberal normal, Pubertad precoz. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2009.
2. Adelina Emmi, Lawrence C. Layman. Puberty and Its disorders, Reproductive endocrinology and infertility. *Landes Bioscience* 2007.
3. Hung Llamas Santiago. Endocrinología en ginecología. La Habana 2006;1-41.
4. Sergio R. Ojeda. Regulation of puberty. Current opinion in endocrinology & diabetes 2001;8:154-160.
5. León Speroff, ed Robert H, Glass Nathan, G. Kase. Clinical gynecologic endocrinology and infertility 6th, *Lippincott Williams & Wilkins* 1999.
6. Juan Roa. Metabolic control of puberty onset: New players, new mechanisms molecular and cellular endocrinology 2010;324:87-94.
7. Todd D. Nebesio. Historical perspectives endocrine disruptors and the timing of puberty. *The Endocrinologist* 2005.
8. Paula J. Adams Hillard. Menstruation in young girls: a clinical perspective. *Obstet Gynecol* 2002;99:655-662.
9. Andrew J. Bauer. Review of precocious puberty: Part III - Premature thelarche and premature adrenarche. *The Endocrinologist* 2001;11:196-203.
10. Matallana AM. Pubertad en endocrinología ginecológica e infertilidad 2000. Editor Gustavo Gómez T. Editora Catorce.

Nutrición y menopausia

MARTA S. CIFUENTES ACUÑA*

Recibido para publicación: enero 12 de 2011. Revisado y aceptado: febrero 18 de 2011.

Introducción

La nutrición como ciencia en constante evolución, ha contribuido a lo largo de su desarrollo, contemplando el efecto de la dieta en la salud, a través de los nutrientes en las diferentes etapas del ciclo vital de los seres humanos.

Muchos de los aspectos que influyen en la salud de las mujeres, se relacionan con los cambios hormonales a los que se encuentran expuestas a lo largo de su vida. El cese de su función ovárica a cualquier edad, es un factor importante de riesgo para el desarrollo de patologías que afectan la salud ósea, cardíaca, del sistema nervioso central, así como el desarrollo de la obesidad y algunos tipos de cáncer, estas enfermedades se ven afectadas por hormonas específicas e igualmente pueden acompañar los procesos normales de envejecimiento, llegando a representar la principal causa de morbi-mortalidad en el mundo y en nuestro país¹⁻³.

En la mujer mayor se hace necesario realizar intervenciones en los enfoques de estilos de vida que propendan a favorecer un estado de salud adecuado. La aceleración de la pérdida del hueso que coincide con la menopausia tanto natural como quirúrgica; los cambios en la composición corporal favoreciendo el incremento de la masa grasa y una marcada disminución de la masa muscular; las modificaciones en el perfil de lípido sanguíneo; el incremento en la aparición de algunos tipos de cáncer hormonodependientes, así como una mayor predisposición a desarrollar algunas patologías como depresión, déficit cognitivo y enfermedad de Alzheimer,

afectan de manera importante la calidad de vida de esta población.

Durante las dos últimas décadas se han presentado rápidos cambios en los estilos de vida, donde se observan regímenes alimenticios y modos de vida como respuesta a la industrialización, el desarrollo económico, la urbanización y la globalización de los mercados. Todos estos cambios han repercutido en la salud y el estado nutricional de la población tanto en países desarrollados como en transición o en vía de desarrollo.

Estos cambios contemplan un mayor consumo de alimentos con gran aporte energético y baja densidad nutricional, específicamente un incremento en el consumo de grasas saturadas, grasas trans, colesterol, azúcares agregados y la disminución en el consumo de fibra, micronutrientes y antioxidantes, favoreciendo deficiencias nutricionales específicas como resultado de un desequilibrio en los constituyentes de la dieta.

Todo lo anterior sumado a los drásticos cambios en la disminución del gasto energético con un modo de vida sedentario, es una cuota muy importante en el desarrollo de estas patologías que afectan a dicha población.

La Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia⁴, liderada por el Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF), evidenció que nuestra población se ve afectada por estos cambios típicos de la transición nutricional.

* Nutricionista Dietista. Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario del Valle, Cali-Colombia. Correo electrónico: martacifuentes@yahoo.es

La población colombiana presenta un patrón dietético de pobre consumo de frutas, verduras, leguminosas, cereales integrales, pescados, lácteos y sus derivados.

El sobrepeso y la obesidad afecta especialmente a la población adulta, con mayor prevalencia en las mujeres. El problema se incrementa con la edad y se presenta en todos los estratos socioeconómicos siendo mayor en los estratos altos y en el área urbana. Con relación a la obesidad abdominal, la cual es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, esta se encuentra presente en el 50,1% de la población femenina.

Se ha evidenciado deficiencia en el consumo de nutrientes como: Calcio, Zinc, Vitamina A, y Vitamina C, entre otros.

Estas evidencias obligan a mejorar el estándar de calidad de la dieta de la mujer en las diferentes etapas del ciclo de vida, mejorando el perfil de nutrientes con el objetivo de lograr un mejor estado de salud en la menopausia y postmenopausia a través de la promoción y manteni-

miento de la salud, la prevención de la enfermedad y de intervenciones adaptadas a la progresión de estas enfermedades crónicas.

Salud ósea

El proceso dinámico de crecimiento y maduración de los huesos, el cual se inicia en el útero y termina alrededor de la tercera década de la vida, se encuentra influenciado por factores endógenos y genéticos que en interacción con el medio ambiente (nutrición y ejercicio) determinan la mayor acumulación mineral en el hueso o concentración máxima de la masa ósea.

El proceso de envejecimiento se encuentra asociado al fenómeno de osteopenia y de osteoporosis. Estos fenómenos, epidemiológicamente adquieren una gran importancia en nuestras sociedades donde ha mejorado desde hace algunas décadas la esperanza de vida al nacer, dado que en la medida en que envejece la población, los problemas derivados de una pobre masa ósea o la coexistencia de fracturas asociadas a ésta, incrementan en forma significativa la

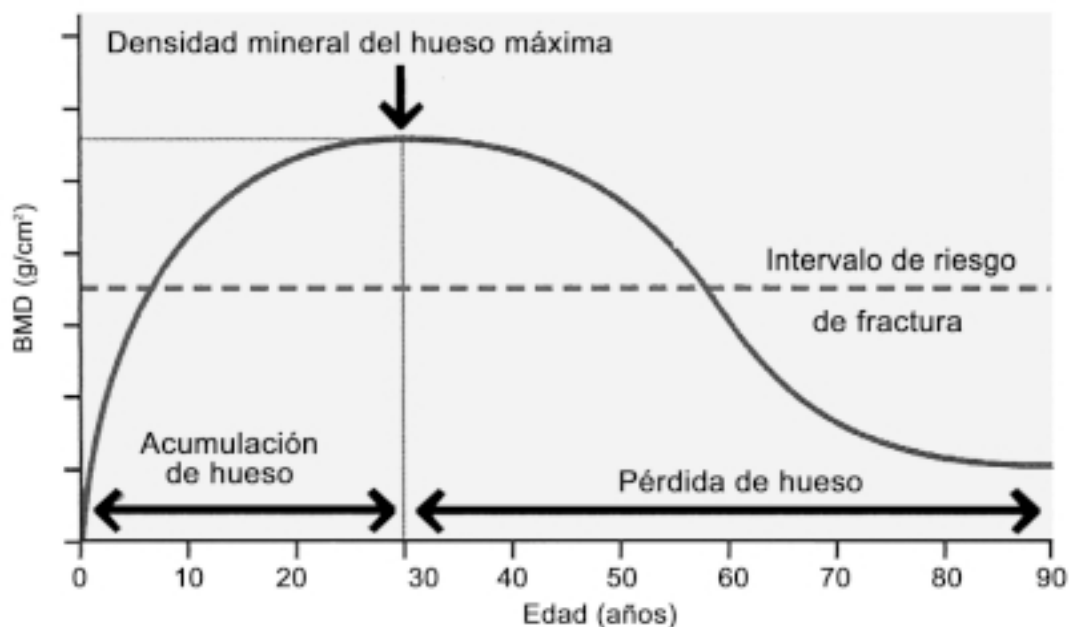


Figura 1. Ganancia inicial y pérdida tardía del hueso en las mujeres. Es típico que la densidad mineral del hueso (DMH) máxima se alcance hacia los 30 años. La menopausia ocurre hacia los 50 años o poco después. Las mujeres postmenopáusicas entran en el intervalo de riesgo de fractura a partir de los 60 años. En los varones, la disminución de la (DMH) es más gradual y se inicia a partir de los 50 años. (Tomado de John J.B. Anderson y Sanford C. Garner).

prevalencia de fracturas. Lo anterior implica que todos los esfuerzos destinados a mejorar la masa ósea adquieran especial relevancia en la actualidad. La figura 1 ilustra la ganancia inicial y pérdida tardía de hueso en las mujeres.

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de la osteoporosis se encuentran:

- Sexo.
- Herencia.
- Etnia (blanca o asiática).
- Peso corporal bajo o un escaso tejido graso subcutáneo.
- Menopausia.
- Ooforectomía precoz en la mujer.
- Depleción de estrógenos.
- Falta de ejercicio.
- Amenorrea secundaria a ejercicio excesivo en la mujer.
- Edad (> de 60 años).
- Uso prolongado de algunos fármacos (antiácidos con aluminio, difenilhidantoína, hormona tiroidea, corticoesteroides, fenobarbital, furosemida y diuréticos, metotrexato, litio, tetraciclina, ciclosporina, heparina, derivados de la fenotiacida).
- Enfermedades que afectan el metabolismo del calcio y del hueso (insuficiencia renal aguda y crónica, hipertiroidismo, diarrea crónica o mala absorción intestinal, mal absorción de grasas, alergia a la caseína, intolerancia a la lactosa, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, hiperprolactinemia diabetes, escorbuto, gastrectomía subtotal, hemiplejía, enfermedad pulmonar obstructiva).
- Ingesta inadecuada de calcio o de vitamina D.
- Ingesta inadecuada de otros nutrientes (vitamina K, magnesio, proteínas, sodio).
- Consumo excesivo de fibra.
- Consumo excesivo de cafeína.

No solo el calcio, el fósforo y la vitamina D son esenciales para la estructura y función nor-

mal del hueso. Existen otros micronutrientes como la vitamina K y el magnesio que protegen la salud ósea^{5,6}.

Calcio

Es el mineral más abundante en el organismo humano y básicamente todos los procesos orgánicos requieren este mineral. La asociación entre el aporte de calcio y la salud ósea es de rigor, dado que el 99% de calcio se halla en el esqueleto, sobre todo, en forma de hidroxiapatita, $\text{Ca}^{10}(\text{PO}_4)^6(\text{OH})^2$, lo cual hace del hueso un gran reservorio de calcio para ser utilizado en épocas de aporte inadecuado.

Alrededor de la tercera década de la vida, esta concentración comienza progresivamente a decrecer con marcadas diferencias entre ambos sexos. Se conoce claramente que la magnitud y la calidad de la densidad mineral ósea es un factor de importancia en el riesgo de fracturas en la tercera edad. Aunque el efecto protector de una adecuada alimentación tiene lugar en los primeros años de vida favoreciendo un adecuado desarrollo de pico de masa ósea, es indispensable suministrarlo en cantidades apropiadas en todas las etapas de la vida con la finalidad de favorecer una mayor reserva orgánica y posteriormente en la prevención de la pérdida ósea.

Los mayores determinantes del balance de calcio, son la ingesta de calcio y la concentración de vitamina D. Para cubrir los requerimientos de este mineral se recomiendan en primer lugar las fuentes alimenticias ya que ello supone la ingestión de otros nutrientes, lo cual favorece su consumo con una mejor densidad nutricional además de ofrecer un mejor contenido de calcio elemental y una mejor tasa de absorción del mismo.

Por lo tanto, el primer objetivo debe ser cubrir las ingestas adecuadas (IA) de calcio a partir de los alimentos pero si la cantidad de calcio de los alimentos que se consume es deficiente, deben tomarse suplementos de calcio hasta llegar a las (IA), para la edad.

Las ingestas recomendadas de calcio en mujeres de 19 a 50 años son de 1000 mg/día, en mujeres de 51 a 70 años de 1200 mg/día y en mujeres mayores de 70 años de 1500 mg/día.

En los alimentos el calcio alcanza concentraciones elevadas en la leche materna, los productos lácteos y algunos vegetales. Sin embargo si se seleccionan alternativas a los productos lácteos como fuentes primarias de calcio, es importante asegurar que también sea adecuado el aporte de otros nutrientes distintos de calcio como el magnesio, la vitamina D (leche líquida), la riboflavona y la vitamina B-12.

Existen numerosos factores que influyen en la biodisponibilidad del calcio. En general entre mayor sea la necesidad y menor sea el aporte en la dieta, la absorción de calcio es más eficiente. La absorción de calcio se incrementa durante el crecimiento, la gestación, la lactancia materna, los estados de déficit de calcio y en la práctica de ejercicio físico que incrementen la densidad ósea.

Algunos hábitos alimentarios limitan la ingesta de calcio, disminuyen su biodisponibilidad e incrementan su excreción, razón por la cual inciden negativamente en la masa ósea y pueden incrementar el riesgo de fracturas en mujeres mayores. El oxalato presente en algunos vegetales (*ruibarbo, acelgas, espinaca y las hojas de la remolacha*) y el ácido fítico (*presente en el salvado de trigo y en los cereales integrales*), son dos inhibidores de la absorción de calcio, siendo el oxalato el más poderoso inhibidor de la absorción de calcio y el ácido fítico un inhibidor menos potente. En los porotos de la soya el contenido de ácido fítico es triple, la absorción del calcio se disminuye en un 25%^{7,8}. Las formas no absorbidas de calcio se excretan con las heces en forma de oxalatos cálcicos y jabones cálcicos.

La proteína y el sodio alimentarios son los principales factores de la dieta que modulan las pérdidas urinarias de calcio. Esta excreción urinaria explica alrededor de 50% de la variabilidad en la retención de calcio⁹. Cada 43 mmol (1 g) de sodio adicionales se produce una pérdida de aproximadamente de 0.66 mmol (26.3 mg) de calcio y cada 1 g adicional de proteína una pérdida de aproximadamente 0,044 mmol (1.75 mg) de calcio^{10,11}.

Si bien es cierto, en mujeres jóvenes existe una tendencia a una ingesta elevada de proteínas, lo cual las expone a un mayor riesgo de pérdida de calcio por vía urinaria^{12,13}, en el otro

extremo, se observa que las mujeres ancianas presentan consumos pobres de proteína, lo cual también favorece una pérdida ósea rápida^{14,15} encontrándose directa relación con mayor incidencia de fracturas de cadera por esta causa nutricional¹⁵. Este grupo de mujeres se beneficia de suplementos proteicos que faciliten el cubrimiento de sus requerimientos diarios y ayuden de esta manera a mantener un adecuado tono muscular, indispensable para la fuerza mecánica principal sobre el hueso^{16,17}. En mujeres jóvenes un consumo de proteína inferior a 0.8 g/kg peso saludable/día, incrementa los niveles de secreción de paratohormona (PTH) a corto plazo¹⁸.

Los fructooligosacaridos incrementan la absorción de calcio en los adolescentes y en los adultos¹⁹. Las hortalizas del genero *Brassica* como el brócoli presentan una mayor biodisponibilidad de calcio respecto a los productos lácteos.

Las fuentes de calcio deben evaluarse por su biodisponibilidad de calcio así como por su contenido. El cuadro 1 presenta un resumen sobre la biodisponibilidad del calcio de diversos alimentos y una comparación del número de porciones necesarias para aportar una cantidad de calcio absorbible equivalente a la que se obtiene con un vaso de leche^{19A,19B}.

En general la biodisponibilidad del calcio de los alimentos suele ser similar a la de los suplementos. La biodisponibilidad del calcio de los suplementos que contienen varias combinaciones de aniones es muy buena, aunque es algo mayor en algunos productos en los que el anión es citrato, los cuales se absorben adecuadamente cuando se ingieren con las comidas.

El carbonato cálcico se absorbe mejor cuando se suministra con las comidas, este puede producir estreñimiento, que es posible minimizar dividiendo la dosis y tomando más líquidos y fibra²⁰.

La importancia del consumo de suplementos de calcio con las comidas se basa en que este solo se absorbe en forma iónica, lo que favorece su absorción en un medio ácido (ácido clorhídrico que secreta el estómago); igualmente la lactosa favorece la absorción de calcio. Una recomendación que también facilita la absorción del mineral es tomarlo repartido en dosis durante el día.

Cuadro 1. Comparación de fuentes de calcio absorbible. Fuente adaptado de Weaver et al., y Heaney et al.^{19A, 19B}

Alimento	Tamaño de la porción (g)	Contenido estimado de calcio (mg)	Absorción de fracción absorbible	Calcio por porción (%)	Porción= 237cm ³ leche (mg)
Leche	240	300.0	32.10	96.3	1.00
Fríjoles moteados	86	44.7	26.70	11.9	8.10
Fríjoles rojos	172	40.5	24.40	9.9	9.70
Fríjoles blancos	110	113.0	21.80	24.7	3.90
Repollo chino	85	79.0	53.80	42.5	2.30
Brócoli	71	35.0	61.30	21.5	4.50
Queso Cheddar	42	303.0	32.10	97.2	1.00
Brotos de mostaza de la India	85	212.0	40.20	85.3	1.10
Jugos, enriquecidos con sales ricas en calcio	240	300.0	32.10	96.3	1.00
Jugos, enriquecidos con malato citrato de calcio 240	300.0	52.00	15.6	0.62	
Berza común (variedad de Brassica oleracea)	85	61.0	49.30	30.1	3.20
Leche de soya, enriquecida con fosfato tricálcico	240	300.0	23.70	71.1	1.35
Espinaca	85	115.0	5.10	5.9	16.30
Batata	164	44.0	22.20	9.8	9.80
Ruibarbo	120	140.0	8.54	10.1	9.50
Yogur	240	300.0	32.10	96.3	1.00

El uso de estos suplementos está indicado en aquellas mujeres que presentan incapacidad para cubrir sus requerimientos nutricionales diarios de calcio con la dieta. Igualmente, la estrategia de refuerzo de algunos alimentos con calcio, lo cual se logra añadiendo calcio a algunas marcas de zumos de naranja, de leche y de leches no lácteas, contribuye a mejorar el aporte de calcio en este grupo poblacional.

Entre los riesgos potenciales asociados al excesivo suplemento de calcio se encuentran:

- Cálculos renales o urinarios en personas susceptibles.

- Hipercalcemia o síndrome de leche y alcalinos con ingestas extraordinariamente altas >4000 mg/día.
- Deficiencia de hierro y otros cationes divalentes por disminución de su absorción.
- Estreñimiento.

El envejecimiento conlleva a un compromiso en la absorción del calcio y una alteración de los niveles de vitamina D en el organismo humano. La absorción de calcio declina con la edad, la cual se exagera a partir de los 60 años. Esta absorción se encuentra vulnerable debido

al compromiso de la función intestinal que se degenera y compromete la absorción del mineral²¹, al presentar una cantidad menor de receptores de vitamina D en el intestino²².

Vitamina D

La vitamina D es esencial para la vida de los seres humanos constituyéndose en uno de los reguladores principales de la homeostasis cálcica a través de la regulación fisiológica y la estimulación de la absorción intestinal de calcio²³. Participa también en el tejido hematopoyético y en los procesos de secreción de hormona paratiroidea e insulina²⁴. Su forma biológicamente activa, es considerada en la actualidad como una hormona esteroidea.

La adecuada exposición a la luz solar es indispensable para la síntesis de vitamina D^{25,26}. La disminución de la vitamina D en el suero plasmático, la cual puede ser una consecuencia de una pobre exposición a la luz ultravioleta o una ineficiencia de la piel para sintetizarla ligada a la edad avanzada como consecuencia de un menor número de células que intervienen en su síntesis, conlleva a un incremento de la PTH y a una mayor resorción ósea²⁷. Por lo tanto, tan importante como aportar la cantidad de calcio suficiente, es hacer lo propio con la vitamina D para mejorar la salud ósea.

Vitamina D y la mineralización ósea

La vitamina D o colecalciferol se sintetiza en la piel. Su precursor, 7-dehidrocolesterol, se convierte por la luz UV del sol (UVB 290-315 nm) en provitamina D₃, la cual es lentamente isomerizada a vitamina D₃²⁸.

La proteína ligadora de la vitamina D (DBP) une la vitamina D y sus metabolitos y los transporta en la corriente sanguínea²⁹. Algunos nutrientes también contienen vitamina D₃ (grasa de pescado, huevos y productos lácteos). La vitamina D₂ o ergocalciferol se origina de la irradiación del ergosterol una planta esteroide mayor²⁸ y ha sido agregado a los productos lácteos y a las preparaciones multivitamínicas. Sin embargo, cada vez más se reemplaza por Vitamina D₃. La vitamina D₂ también es tras-

portada en la circulación por la DBP y su metabolismo es similar a la vitamina D₃.

La vitamina D se hidroxila en el hígado a 25 OH vitamina D (25 OH-D), lo cual es el mayor metabolito circulante. Posteriormente, en el riñón se hidroxila en 1,25 dihidroxi vitamina D (1,25 (OH)₂D). La hidroxilación en el riñón es estimulada por la PTH y suprimida por el fosfato. Mientras la 25(OH)D tiene actividad biológica limitada, la 1,25-(OH)₂D es el metabolito más activo estimulando la absorción de calcio y fosfato del intestino. La producción de 1,25-(OH)₂D está bajo un estricto control de retroalimentación, directamente por el calcio y el fosfato séricos e indirectamente por calcio a través de la disminución de la PTH sérica³⁰. Cuando el calcio y fosfatos séricos están suficientemente altos la producción de 1,25-(OH)₂D disminuye a favor de otro metabolito, el 24,25-dihydroxy-vitamina D. La función de este metabolito en humanos no es claro aún. La concentración de 1,25-(OH)₂D libre es muy baja y más del 99% esta de la 1,25-(OH)₂D esta unido a la DPB o a la albumina.

El metabolito activo 1,25-(OH)₂D actúa a través del receptor de vitamina D (VDR), un receptor nuclear específico, relacionado con el receptor de T₄ y los receptores hormonales esteroideos. El receptor VDR esta presente en el intestino donde la 1,25-(OH)₂D después de unirse al VDR, estimula la síntesis de varias proteínas en las células intestinales, que participan en el transporte del calcio del lumen intestinal al torrente sanguíneo³¹. Los receptores de VDR están en otros órganos como el hueso, músculo, páncreas y pituitaria³².

El metabolito activo 1,25-(OH)₂D influencia la función muscular y estimula la diferenciación celular; y la función inmunológica en general.

Se ha observado un rápido efecto no genómico de la 1,25-(OH)₂D (no relaciona el receptor VDR) en el intestino. El osteoblasto, la glándula paratiroides y otros tejidos³³.

La acción de la 1,25-(OH)₂D en el hueso no esta bien entendida. Estimula al osteoblasto para producir osteocalcina y fosfatasa alcalina y disminuye la producción de colágeno tipo I en la rata calvaria.

Por otra parte 1.25-(OH)2D estimula la resorción ósea in vitro. Los efectos de la 1.25-(OH)2D sobre la mineralización ósea parece ser indirecta estimulando los suplementos de calcio y fosfatos principalmente a través de la absorción intestinal.

La secuencia de remodelación ósea, por la cual se forman nuevos ostiones comienzan la resorción osteoclástica inexistente en el hueso³⁴. Después los osteoblastos aparecen y construyen la nueva matriz ósea no mineralizada, el osteoide. Posteriormente, el osteoide se mineraliza. La mineralización del osteoide se hace en dos fases. Durante la mineralización primaria cerca de la mitad de mineral óseo se acumula en pocos días, aumentando la densidad a 1.4 g/cm³. La mineralización secundaria se hace más lentamente durante 6 meses o más y aumenta la densidad a 1.9 g/cm³. Cuando la mineralización es normal, el contenido mineral del osteon depende de su edad joven. La densidad ósea baja es más prevalente cuando el recambio óseo es alto. En el viejo, completamente mineralizado, la densidad ósea es mayor y esta asociado con bajo recambio³⁵.

La vitamina D3 es la forma natural de la vitamina D y se obtiene a partir del 7-deshidrocolesterol. La vitamina D2 es una forma sintética de la vitamina D producida por una irradiación del ergosterol, un esteroide de levaduras vegetales. Tanto la vitamina D3 como la vitamina D2, se encuentran disponibles como suplementos de venta libre. La mayoría de multivitamínicos aportan como mínimo 400 UI de vitamina D, pero existen en el mercado fórmulas que contienen 600 UI y 800 UI de vitamina D.

Una ingesta adecuada de vitamina D es importante, aunque aún no se conoce cuál es la cantidad exacta recomendable. Su necesidad está determinada por factores como la edad, el sexo, la pigmentación de la piel³⁶ y las prácticas culturales de ciertos grupos con relación al uso de ropas que cubren todo el cuerpo e incluso el rostro³⁷.

Los excesos en el consumo de esta vitamina pueden provocar hipercalcemia e hipercalcemia favoreciendo el riesgo de calcificación de los tejidos blandos, anorexia, náuseas, vómitos, sed, poliuria, debilidad muscular, artralgias, desmineralización ósea y desorientación general, lo cual se ha observado con dosis mayores de 10000 UI/día. La producción cutánea de vitamina D desciende con la edad³⁸, afectando los niveles sanguíneos de 25(OH)D³⁹.

La ingesta recomendada por la junta de Alimentación y Nutrición del Instituto de Medicina así como de la NAS-1997 es de 400 UI/día para adultos de 51 a 70 años y de 600 UI/día para mayores de 70 años.

Se ha establecido como límite superior seguro de consumo de vitamina D, 2000 UI/día⁴⁰.

Los efectos de las ingestas bajas y altas de la vitamina D, sobre el hueso se recogen en la tabla 1.

Los estudios muestran que el uso de suplementos de calcio más vitamina D pueden tener efectos positivos sobre la pérdida de la masa ósea. El uso de vitamina D (600 UI/día - 700UI/día) asociado a calcio evidenció una disminución de esta pérdida en mujeres mayores⁴¹. Jackson y cols.⁴² encontraron que el suministro de suplemento de calcio de 1000 mg y de vitamina D de

Tabla 1. Efectos de las ingestas bajas y altas de vitamina D sobre el hueso.

Ingesta de vitamina D	Efectos sobre las células óseas	Efecto sobre el tejido óseo
Baja (=0,1 mg/kg)	Aumento de osteoblastos	Aumenta la formación de hueso, la síntesis de osteocalcina y la mineralización.
Alta (=1-5 mg/kg)	Disminución de osteoblastos	Disminuye la formación de hueso, lo que determina un aumento de la actividad de los osteoblastos.

400 UI/diarios mejoró la densidad mineral ósea, sin encontrarse diferencias significativas de fracturas con el grupo control.

Existe evidencia sobre el efecto del suplemento de vitamina D en la reducción de las caídas en las mujeres ancianas, mostrando una mejoría en la fuerza del músculo esquelético⁴³.

La síntesis de vitamina D se ve afectada por la variación estacional que se presenta en algunas regiones templadas donde los rayos ultravioleta no llegan en épocas de invierno. Igualmente la hora del día influye en una menor o mayor síntesis de esta vitamina. Se conoce que una exposición entre las 11 am y las 2 pm del día, de 10 minutos a la luz solar es lo ideal en pacientes de edad, donde existen cambios fisiológicos a nivel de piel. En la actualidad se conoce que la combinación de los efectos estacionales adversos sobre la producción de vitamina D en la piel, sumado a una ingesta insuficiente de ella, es un factor de gran importancia para una densidad mineral baja y el incremento de riesgo de fractura en las ancianas. El uso de filtros solares que bloquean los rayos UV afecta la capacidad de la piel de biosintetizar esta vitamina^{44,45}.

Entre las fuentes alimentarias de vitamina D se encuentran principalmente los productos de origen animal. *Los pescados como el salmón, el arenque, las sardinas son fuentes importantes de dicha vitamina, igualmente los aceites de hígado de pescado son una buena fuente de vitamina D3*. La carne de ternera, los huevos y los aceites vegetales son una fuente moderada de esta vitamina y su contenido en hortalizas y frutas es pobre.

La industria de alimentos ha realizado aportes importantes enriqueciendo algunos alimentos como la leche (fresca o en polvo), las margarinas, las mantequillas, los cereales y algunas preparaciones de chocolate contribuyendo a cumplir con las ANR (ingesta diaria recomendada).

El uso de suplementos de vitamina D, es una adecuada forma de cubrir los requerimientos diarios.

Magnesio

La deficiencia de magnesio se considera como un posible factor de riesgo para enfermedades

crónicas como la osteoporosis⁴⁶⁻⁴⁸, la enfermedad cardiovascular y la diabetes, aunque en la actualidad estas asociaciones son motivo de controversia.

Aproximadamente el 60% del total de magnesio (20 a 28 g) del cuerpo humano se encuentra en el hueso. El cual se encuentra en depósitos intercambiables y no intercambiables del hueso. La eficiencia de la absorción varía con el estado del magnesio de la persona, la cantidad de magnesio de la dieta y la composición de la dieta en conjunto.

Los riñones controlan el equilibrio del magnesio manteniendo un equilibrio del mineral especialmente cuando su aporte es bajo. La excreción urinaria del mismo se incrementa cuando se adicionan suplementos de magnesio a una dieta normal, en ingestas bajas de magnesio se reduce su excreción urinaria.

Una dieta normal aporta cantidades adecuadas de magnesio debido a su abundante presencia en muchos alimentos. *Las semillas, los granos enteros, las legumbres, las hortalizas de hoja verde oscuro (lo cual las hace ricas en este mineral debido a que este es constituyente esencial de la clorofila) y el tofu, son las principales fuentes dietarias. La leche es una fuente moderada, la carne, el pescado y las frutas son fuentes pobres de magnesio.*

La ingesta recomendada de magnesio es de 310 mg/día para mujeres en edades comprendidas entre los 19 a 30 años y de 320 mg/día para mujeres en edades comprendidas entre los 31 años en adelante.

Vitamina K

La vitamina K participa en la coagulación sanguínea así como en la formación del hueso y de varios sistemas enzimáticos⁴⁹. (Denisova 2005 80 K). Las filoquinonas son las formas naturales de vitamina K (vitamina K1), las cuales son sintetizadas por las plantas verdes y las menaquinonas (vitamina K2), son sintetizadas por las bacterias. La menadiona (vitamina k3) que es el compuesto sintético, posee el doble de potencia biológica que las de las formas naturales (K1 y K2).

Varios estudios han mostrado que los suplementos de vitamina K en mujeres postmenopausicas retardan la pérdida del hueso, reduciendo las fracturas y manteniendo la homeostasis del hueso^{50,51}.

La absorción de filoquinonas se establece a través de un proceso dependiente de energía en el intestino, mientras que la menaquinonas y menadiona se absorben mediante difusión pasiva en el intestino delgado y el colon.

La recomendación de consumo diario de vitamina K es de 90 ug/día para mujeres mayores de 19 años.

Las principales fuentes alimentarias de vitamina K se encuentran en las verduras de hoja verde las cuales superan concentraciones mayores de 100ug/100g. El contenido de filoquinona es > de 300ug/100g en la acelga, la espinaca, y de 100 a 200ug/100g en el brócoli, las repollitas de bruselas y el repollo. Este contenido de filoquinona varía según el grado de maduración de la verdura y la localización geográfica.

El contenido de filoquinonas de los aceites es variable. Los aceites de canola y soya presentan el mayor contenido (125-200 ug/100g), el aceite de oliva presenta un aporte de (50 a 100 ug/100g) y los aceites de maíz y semillas de girasol un bajo aporte (< 10 ug/100g). Las margarinas y los productos preparados con grasas hidrogenadas (pastelería y comidas rápidas) aportan filoquinonas.

Es importante controlar la ingesta de vitamina K en pacientes que reciben anticoagulantes, con la finalidad de alcanzar niveles de INR constantes y terapéuticos⁵².

Fibra

La fibra dietaria está presente en las paredes celulares vegetales como: la celulosa, las hemicelulosas, la pectina y la lignina, así como en los polisacáridos intracelulares como las gomas y los mucílagos.

La fibra dietaria puede reducir la absorción de calcio pero solo en grandes cantidades (más de 30 g/día). Una cantidad inferior de fibra dietaria tiene poco efecto sobre la disponibilidad de calcio en la luz intestinal. Los vegetarianos estrictos son los más vulnerables de sufrir una disminución intestinal significativa de este mineral.

Fósforo

El fósforo ocupa el segundo lugar después del calcio en relación con su abundancia en el cuerpo humano. Aproximadamente el 85% del fósforo está presente en el esqueleto y en los dientes en forma de fosfato cálcico.

Entre una de sus múltiples funciones se encuentra la formación de hidroxapatita (principal molécula inorgánica de huesos y dientes), la cual es el resultado de la combinación de fosfato con iones de calcio.

Las principales fuentes alimenticias de fósforo son la carne, las aves, el pescado, los huevos, los lácteos, los frutos secos, las legumbres, los cereales y granos son adecuadas fuentes de fósforo.

La absorción de calcio no parece verse afectada por la cantidad de fosfatos de la dieta, salvo que la ingesta de fosfatos sea excesivamente elevada.

Cafeína y bebidas carbonatadas

No existe una relación directa entre el consumo moderado de cafeína y la osteoporosis aunque se ha evidenciado que el consumo excesivo de cafeína y de bebidas carbonatadas, colas, tiene un efecto negativo sobre la densidad mineral ósea^{53,54}.

Tabaquismo

El consumo de cigarrillo es un factor de riesgo para el desarrollo de la osteoporosis. Se ha observado en diferentes estudios su relación con fracturas vertebrales, del antebrazo y de cadera, principalmente en mujeres delgadas. Probablemente el tabaco influye disminuyendo los niveles de estrógenos y de esta manera afectando la masa y densidad ósea^{55,56}.

Alcohol

El consumo excesivo de alcohol (dos o más bebidas al día), es un factor de riesgo para fracturas óseas⁵⁷. El consumo de alcohol incrementa el riesgo de caídas, lo cual debe ser contemplado dentro de recomendaciones de consumo muy moderado de bebidas alcohólicas en mujeres mayores.

La tabla 2 muestra el contenido de vitamina K de alimentos seleccionados.

Alimento	Contenido (µg)
Espinacas, congeladas, cocinadas, 1 taza	1027
Brócoli, cocinado, 1 taza	220
Espárragos, cocinados, 1 taza	144
Repollo, cocinado, 1 taza	73
Alubias verdes, crudas, 1 taza	47
Zanahorias, crudas, 1 taza	14
Lechuga, iceberg, 1 taza	13
Aguacate, crudo, 30g	6
Pavo, cocinado, 90g	0.03
Papa, asada, 1 mediana	0.5
Carne de buey picada, cocinada, 90g	1
Naranja, cruda, 1 mediana	0

Ejercicio

El mantenimiento de una adecuada salud ósea, exige la exposición a las presiones que ejerce el peso del cuerpo⁵⁸. La masa ósea se pierde en forma rápida en presencia de inactividad física o ejercicio limitado e igualmente la inactividad o la falta de ejercicio, influyen en una acumulación inadecuada de masa ósea.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo 2002. Reducir los riesgos y promover una vida sana, Ginebra. 2002.
2. Ministerio de Salud. República de Colombia. Dirección General de Salud Pública. Grupo de Vigilancia en Salud Pública. Mortalidad por grupo etario según causas, Colombia. Fuente: DANE, archivo de defunciones. 2001.
3. MacLennan AH et al. Hormone therapy, timing of initiation, and cognition in women older than 60 years: the REMEMBER pilot study, *Menopause* 2006;13:28.
4. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia (ENSIN) 2005.

5. Ilich JZ, Kerstetter JE. Nutrition in bone health revisited: a story beyond calcium, *J Am Coll Nutr* 2000;19:715.
6. Nieves JW: Osteoporosis: the role of micronutrients, *Am J Clin Nutri* 2005;81:1232.
7. Heaney RP, Recker RR, Weaver CM. Absorbability of calcium sources: the limited role of solubility. *Calcif Tissue Int* 1990;46:300-304.
8. Heaney RP, Weaver CM, Fitzsimmons ML. Soybean phytate content: effect and calcium absorption. *Am J Clin Nutr* 1991;53:745-747.
9. Weaver CM, Heaney RP. Calcium. In Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. *Modern nutrition in health and disease*, 9th ed. Baltimore: *Williams and Wilkins* 1999;141-155.
10. Weaver CM, Proulx WR, Heaney RP. Choices for achieving dietary calcium within a vegetarian diet. *Am J Clin Nutr* 1999;70:543S-548S.
11. Devine A, Criddle RA, Dick IM, et al. A longitudinal study of the effect of sodium and calcium intakes on regional bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1995;62:740-745.
12. Schuette SA, Zemel MB, Linkswiler HM. Studies on the mechanism of protein- induce hypercalcuria in older men and women. *J Nutr* 1980;110:305-315.
13. Pannemans DLE, Schaafsma G, Westerterp KR. Calcium excretion, apparent calcium absorption and calcium balance in young and elderly subjects: influence of protein intake. *Br J Nutr* 1997;77:721-729.
14. Freudenheim JL, Johnson NE, Smith EL. Ralationships between usual nutrient intake and bone mineral content in women 35-65 years of age. *Am J Clin Nutr* 1986;44:863-876.
15. Hannan M, Tucker K, Dawson-Hughes B, et al. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study (abstract). *J Bone Miner Res* 1997;12:S151.
16. Recker RR, Davies KM, Hinders SM, et al. Bone gain in young adult women. *JAMA* 1992;268:2403-2408.
17. Delmi M, Rapin CH, Bengoa JM, et al. Dietary supplementation in elderly patients with fractured neck of the femur. *Lancet* 1990;335:1013-1016.

18. Shapses SS, Robins SP, Schwartz EI, Chowdhury H. Short-term changes in calcium but not protein intake alter the rate of bone resorption in healthy subjects as assessed by urinary pyridinium cross-link excretion. *J Nutr* 1995;125:2814-2821.
19. van den Heuvel E, Muys T, van Dokkum W, Schaafsma G. Oligofructose stimulates calcium absorptions in adolescents. *Am J Clin Nutr* 1999;69:544-548.
- 19A. Weaver CM, ProulxWR, Heaney RP. Choices for achieving dietary calcium within a vegetarian diet. *Am J Clin Nutr* 1999;70:543S-548S.
- 19B. Heaney RP, Dowell MS, Rafferty K, Bierman J. Bioavailability of the calcium in fortified soy imitation milk with some observations on method. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1166-1169.
20. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-years, double-blind, placebo- controlled trial in elderly women. *Arch intern Med* 2006; 166:869-875.
21. Ireland P, Fordtran JS. Effect of dietary calcium and age on jejunal calcium absorption in humans studies by intestinal perfusión. *J Clin Invest* 1973;52:2672-2681.
22. Ebeling PR, Sandgren ME, DiMagno EP, et al. Evidence of an age-related decrease in intestinal responsiveness to vitamin D: relationship between serum 1,25- dihydroxyvitamin D and intestinal vitamin D receptor concentrations in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:176-182.
23. Norman AW. Vitamin D. The calcium homeostatic steroid hormone, 1 st ed. New York: Academic Press 1979;1-409.
24. Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocrinol Rev* 1995; 16:200-257.
25. Hypponen E and Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors, *Am J Clin Nutr* 2007;85:860.
26. Lamberg-Allardt CJE et al. Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe? *J Bone Miner Res* 2001; 16:2066.
27. Pasco JA et al. Seasonal periodicity of serum vitamin D and parathyroid hormone, bone resorption, and fractures: the Geelong Osteoporosis Study, *J Bone Miner Res* 2004;19:752.
28. Holick MF. Vitamin D and the skin: photobiology, physiology and therapeutic efficacy for psoriasis. In Heersche JNM, Kanis JA, eds. Bone and Mineral Research, Amsterdam: Elsevier 1990;7:313-366.
29. Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D binding protein (Gc-Globulin). *Endocr Rev* 1989; 10:294-307 [Abstract/Free Full Text].
30. DeLuca HF. The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. *FASEB J* 1988;2:224-236 [Abstract].
31. Norman AW, Roth J, Orci L. The vitamin D endocrine system: steroid metabolism, hormone receptors, and biological response (calcium binding proteins). *Endocr Rev* 1982;3:331-366 [Abstract/Free Full Text].
32. Walters MR. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev* 1992;13:719-764 [Abstract/Free Full Text].
33. Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev* 1995;16:200-257 [Abstract/Free Full Text].
34. Parfitt AM. Quantum concept of bone remodeling and turnover: implications for the pathogenesis of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1979;28:1-5 [CrossRef][Medline].
35. Parfitt AM. Morphologic basis of bone mineral measurements: transient and steady state effects of treatment in osteoporosis. *Miner Electrolyte Metab* 1980;4:273-287.
36. Harris SS, Dawson-Hughes B. Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women *Am J Clin Nutri* 1998;67:1232-1236.
37. Preece MA, Ford JA, McIntosh WB, et al. Vitamin-D deficiency among Asian immigrants to Britain *Lancet* 1973;1:907-910.
38. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decrease the capacity of human skin to produce vitamin D₃ *J Clin Invest* 1985;76:1536-1538.
39. Tsai KS, Heath H III, Kumar R, Riggs BL. Impaired vitamin D metabolism with aging in

- women. Possible role in pathogenesis of senile osteoporosis *J Clin Invest* 1984;73:1668-1672.
40. Standing Committee on the Scientific Evaluation of dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington, D.C. National Academy Press, 1997.
 41. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990;23:878-883.
 42. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. For the Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-683.
 43. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006.
 44. Holick MF. Vitamin D. The underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:87-98.
 45. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995;61(suppl):638S-645S.
 46. Mutlu M, Argun M, Kilic E, Saraymen R, Yazar S. Magnesium, zinc and copper status in osteoporotic, osteopenic and normal postmenopausal women. *J Int Med Res* 2007;35:692-695.
 47. Odabasi E, Turan M, Aydin A, Akay C, Kutlu M. Magnesium, zinc, copper, manganese and selenium levels in postmenopausal women with osteoporosis. Can magnesium play a key role in osteoporosis? *Ann Acad Med Singapore* 2008;37:564-567.
 48. Rude RK, Gruber HE. Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observation *F Nutr Biochem* 2004;15:710.
 49. Denisova NA, Booth SL. Vitamin K and sphingolipid metabolism: evidence to date *Nutr Rev* 2005;63:111.
 50. Braam LA et al. Vitamin K₁ supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age, *Calcif Tissue Int* 2003;73:21.
 51. Vermeer C et al. Beyond deficiency: Potential benefits of increased intakes of vitamin K for bone and vascular health, *Eur J Nutr* 2004;43:325.
 52. Ford SK et al. Prospective study of supplemental vitamin K therapy in patients on oral anticoagulants with international normalized ratios, *J Thromb Thrombolysis* 2007;24.
 53. Ruffing J et al. Determinants of bone mass and bone size in a large cohort of physically active young adult men *Nutr Metabol* 2006;3:14.
 54. Tucker KL et al. Colas, but not other carbonated beverages, are associated with low bone mineral density in older women: the Framingham Osteoporosis Study *Am J Clin Nutr* 2006;84(4):936.
 55. Moro MJ, Díaz Curiel M. Tratamiento preventivo de la osteoporosis primaria. *Rev Esp Enf Met Oseas* 2001;10(suppl A):20-25.
 56. Jensen J, Christiansen C, Rodbro P. Cigarette smoking, serum estrogens and bone loss during hormone replacement therapy early after menopause *N Engl J Med* 1985;313:973-975.
 57. Kanis JA et al. Alcohol intake as a risk factors for fracture *Osteopros Int* 2005;16:737.
 58. Dook JE, James C, Henderson NK, Price RI. Exercise and bone mineral density in mature female athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:291-296.

Actualización de recomendaciones clínicas sobre la terapia de reemplazo hormonal posmenopáusica de la EMAS. Artículo de consenso*

Recibido para publicación: octubre 10 de 2010. Revisado y aceptado: octubre 20 de 2010.

A. GOMPELA, S. ROZENBERGB, D.H. BARLOWC

La terapia hormonal es aun el tratamiento más comúnmente usado para aliviar los síntomas menopáusicos y la consecuencia de la deficiencia de estrógenos. El proceso de decisión es complejo y los beneficios se necesita se balanceen con los riesgos. No todos los beneficios y riesgos reportados no han sido bien difundidos por los medios a través de los años recientes, es por lo tanto importante actualizar el conocimiento científico actual. Esta es una actualización de la última posición de la EMAS con relación al uso de Terapia de Reemplazo Hormonal.

Visión global

La mayoría de las mujeres postmenopáusicas quienes han sido tratadas con terapia de reemplazo hormonal (TRH) usan una terapia combinada de estrógenos-progestágenos pero las mujeres con histerectomía usan generalmente tratamiento de estrógenos solos.

El uso de TRH alivia los síntomas menopáusicos y las consecuencias de deficiencia de estrógenos después de la menopausia lo cual ha sido establecido desde hace tiempo como una buena opción efectiva para las mujeres. El proceso de decisión es complejo y los beneficios necesitan se sopesados versus los riesgos y ser bien explicados a las mujeres.

Durante varios de los últimos años varias publicaciones importantes de estudios randomizados y algunos observacionales han sido publicados acerca de los beneficios y riesgos de la TRH en mujeres postmenopáusicas, necesi-

tándose una actualización de las recomendaciones anteriores de la EMAS¹⁻³. Este estamento baja y actualiza el conocimiento de este complejo cuerpo de evidencia y hace un a posición clara de la EMAS a la luz de la evidencias. Los datos de estudios randomizados y controlados sobre TRH basados predominantemente en el uso de estrógenos equinos conjugados –EEC– solos y ECC más medroxiprogesterona–AMP–.

Los estudios observacionales involucran un rango mas amplio de fórmulas de TRH.

Actualización de la posición de EMAS

En vista de la información reciente disponible, la EMAS concluye:

- La principal indicación para el uso de TRH en mujeres postmenopáusicas sigue siendo el alivio de síntomas menopáusicos.
- El tratamiento disminuye significativamente la pérdida ósea y el riesgo de fracturas osteoporóticas.
- En mujeres de 50-59 años se abre “una ventana de oportunidad que es altamente pausable”.
- El riesgo de cáncer de mama aumenta de acuerdo a la duración del tratamiento y es mayor con terapia de estrógenos-progestágenos que con estrógenos solos. Sin embargo en pacientes seleccionados con bajos factores de riesgo de base puede disminuir el riesgo de cáncer de mama como lo sugieren datos de estudios randomizados y observacionales. Uno de los beneficios

* The EMAS board members. Maturitas journal homepage: www.elsevier.com/locate/maturitas

indirectos de mujeres tratadas con TRH es que tienen más acceso a los tamizajes. La disminución de la mortalidad observada en estudios observacionales de mujeres tratadas con TRH sugieren que más tumores diferenciados con menos perfiles de agresividad son promovidos por el tratamiento y son diagnosticados en estadios menores. El conocimiento de aumento de riesgo en cánceres lobulares también indican una investigación clínica de esos pacientes puesto que los tumores lobulares están bajo el diagnóstico mamográfico.

- Además no es claro como los tratamientos previos pueden influir en varios riesgos. Se ha publicado en el WHI en el 2006 pero no en el estudio de estrógenos solos donde como se reporto en la ultima publicación casi el 60% de las mujeres fueron tratadas previamente. Es importante incluir en la evaluación del balance entre riesgos y beneficios de la TRH del aumento de la calidad de vida y los síntomas climatéricos. Se puede especular en vista de la reevaluación de los efectos de la TRH en los estudios del WHI, que prescribiendo TRH a mujeres sintomáticas usando hormonas y rutas de administración más naturales pueden mejorar aun más los efectos.
- EMAS recomienda fuertemente evaluar individualmente los riesgos antes de la prescripción de TRH. Consejería acerca del estilo de vida se recomienda fuertemente, desde el ejercicio, perdida de peso y baja ingesta de alcohol que pueden disminuir el riesgo de cáncer de mama. Esto podría mejorar la tolerancia a la TRH cuando se da después de una evaluación clínica individualizada, los beneficios van a sobrepasar cualquier riesgo potencial respetando las contraindicaciones. Además se recomienda realizar un examen clínico anual de las mueres especialmente después de los 50 años de edad aun sin útero, estén o no bajo TRH puesto que aumenta el riesgo de cáncer y otras enfermedades. Al momento de la consulta es buen tiempo de monitorizar los ries-

gos cardiovasculares, calidad de vida, y la seguridad de la indicación de TRH. Esto puede ayudar a disminuir la incidencia de algunas enfermedades y ofrece la oportunidad para recomendaciones educativas y de estilo de vida, las cuales pueden contribuir a mejor prevención de enfermedades graves.

- Tibolona es un tratamiento efectivo para prevención y tratamiento de fracturas osteoporóticas pero aumenta el riesgo de ACV en mujeres mayores. Su uso se limita a las mismas contraindicaciones en mujeres con factores de riesgo cardiovascular similar a las otras TRH orales.

1. Un examen de la evidencia actualizada

1.1. TRH y enfermedad cardiovascular

La hipótesis que el uso de TRH estaba asociado con reducido riesgo de enfermedad cardiaca coronaria a largo plazo, los cuales estaban basados en el estudio de evidencia patofisiológica y epidemiológica, no fue confirmada por los resultados finales de los estudios randomizados y controlados del Women's Health Initiative-WHI. Sin embargo, el debate ha continuado sobre si el uso de TRH en la primera década de menopausia puede estar asociada con un balance cardiovascular benéfico.

1.1.1. Nueva evidencia en el balance cardiovascular

Varias publicaciones están apoyando la teoría de “la ventana de oportunidad de la TRH para disminuir el riesgo de ECV”.

- En un subanálisis del WHI usando estrógenos solos vs. placebo (estudio de estrógenos solos del WHI), se mostró en 1.064 mujeres entre 50-59 años de edad, que la progresión de las placas coronarias calcificadas medidas como en promedio del puntaje de calcio de las arterias coronarias usando la tomografía fue menos severo en las mujeres que recibían terapia estrógenos vs. placebo⁴.
- Además, esta hipótesis es sostenida por otros subanálisis del WHI, mostrando que cuando la TRH se iniciaba cerca después de la menopausia, tendía a existir una

disminución del riesgo de ECV, comparado con un aumento del riesgo cuando la TRH era administrada tarde después del inicio de la menopausia⁵. Puesto que en los dos estudios del WHI la edad de las mujeres era por encima de 60 años y también con menopausia de más de 10 años, un efecto benéfico de la TRH se puede haber perdido dentro del pequeño grupo de mujeres postmenopáusicas más jóvenes debido al bajo poder estadístico.

- Este reanálisis consideró a 27.374 mujeres agregando los grupos de estrógenos solos (solo EEC) y el estudio combinado de estrógenos progestágenos (EEC + AMP). Los objetivos primarios fueron ECV y ACV y los otros objetivos fueron mortalidad e índice global, incluyendo efectos negativos (cáncer de mama, cáncer endometrial y tromboembolismo) y benéficos (fracturas osteoporóticas y cáncer colorectal). Los modelos usados fueron diferentes de las publicaciones previas en que la edad y el tiempo de menopausia fueron categorizados en lugar de variables tratadas como continuas. El resultado principal es que la mortalidad fue significativamente menor entre mujeres entre 50-59 años de edad RR, 0.70; IC 85% 0,51-0.96– usando TRH comparado con placebo y que el índice global no se aumento en la población de la misma edad: 0.96; IC 05%, 0.81-1.14.
- En población total, las muertes por Enfermedad Coronaria (CHD) no se alteró significativamente mezclando ambos estudios, RR 1.07-IC 95% 0.92-1.23, independiente del análisis del grupo de EEC, RR, 0.95- IC 95% 0.78-1.16- ni con EEC+AMP, RR, 1.23- IC 95%, 0.99-1.53.
- El aumento en el índice global y la ECV fue solo significativamente aumentada en mujeres por encima de los 70 años o quienes tenían 20 años de menopausia. El factor “años desde la menopausia” fue más sensible que la edad considerando los efectos de TRH sobre la ECV.
- Sin embargo se observó un aumento del riesgo de ACV, RR, 1.33, IC 95% 1.12-

1.56-, no importa si los datos se analizaban como datos mezclados o como grupos separados usando EEC o EEC+AMP.

- Esta publicación también reporta información interesante acerca de la diferencia en las características basales entre los dos estudios. Las mujeres que usaban EEC tenían un perfil cardiovascular más adverso que las mujeres bajo EEC+AMP. El uso previo de TRH fue mayor en el grupo de EEC que en el placebo, 61% de mujeres con ooforectomía bilateral, 41% en mujeres sin bilateral ooforectomía, que el estudio de EEC+AMP (26%). Estas diferencias sugiere fuertemente que la comparación de los resultados entre los dos estudios no es exacta debido a las características basales diferentes de los pacientes.
- Una nueva publicación de los estudios observacionales de las “enfermeras” reevaluó el uso de TRH en relación con el riesgo de ACV y el tiempo de inicio de la TRH, su demora desde la menopausia y la dosis de EEC usada⁶.
- Estos autores observaron un aumento significativo y equivalente del riesgo de ACV cuando usan EEC o EEC+AMP, respectivamente en RR, 1.39; IC 95% 1.18-1.83- y RR 1.2, IC 95%, 1.04-1.56-. No hubo diferencia en el riesgo si el tratamiento se iniciaba pronto desde la menopausia o más de 10 años después y de nuevo fue similar en usuarias de EEC o EEC+AMP. En las mujeres con menos de 55 años de edad y/o tomando TRH por menos de 5 años, no se observo aumento del riesgo. Sin embargo, la fracción atribuible de ACV fue aumentando con la edad debido al aumento de los riesgos basales con la edad: 0.9 casos por 10.000 personas-año ocurrió en mujeres de 50 años de edad, 1.5 en mujeres entre 50-54 años, 2.2 en mujeres de 55-59 años, 2.8 en mujeres entre 60-64 años y 7.2 en aquellas mujeres mayores de 64 años de edad. Considerando solo las usuarias, sin embargo, la fracción atribuible fue un poco más alta, es decir por un año de tratamiento un extra de 2.2 casos/

10.000 personas año ocurrió en mujeres de 50-54 años de edad y 10.2 en mujeres por encima de 65 años de edad. Se observó una posible dosis efecto; no se observó aumento del riesgo en mujeres quienes usaron 0,3 mg de EEC, pero el número de usuarios fue limitado.

Comentario. Este reanálisis del WHI mezclando los datos de ambos estudios mostró beneficios en términos de mortalidad en mujeres con TRH entre los 50-59 años y no mostró aumento del índice global antes de los 70 años. Este aumento en el índice global de riesgo después de los 70 años es debido esencialmente al aumento de ECV y en menor grado a trombo embolismo.

Finalmente el estudio “Estrogen Replacement and Atherosclerosis” nos da evidencia que es consistente con la posibilidad de la hipótesis “la ventana de oportunidad”. Este es un estudio randomizado –Gompela et al/ Maturitas 61(2008) 227-232– relacionando 309 mujeres postmenopáusicas con aterosclerosis coronaria establecida, promedio de edad, 65.8 ± 6 años, en quienes se midió el flujo mediado por vaso dilatación dependiente del endotelio (FMD) usando ultrasonido de dos dimensiones. Este estudio mostró que después de un promedio de 3.2 años de tratamiento con estrógenos sin oposición o estrógenos más progestinas vs. placebo, no se observó mejoría de la vasodilatación endotelial en mujeres más viejas con enfermedad cardiaca coronaria establecida, mientras los estrógenos mostraron aumento de FMD en mujeres jóvenes sanas en el pasado⁷.

Los efectos de la TRH en ACV, sin embargo, permanece constantemente elevado a través de los diferentes estudios en términos de riesgo relativo-RR. Sin embargo el riesgo absoluto permanece bajo en mujeres postmenopáusicas jóvenes. Estos datos sugieren que más bajas dosis de estrógenos podrían ofrecer una alternativa segura mejor que las dosis convencionales. Es también muy probable que el tratamiento modifique la coagulación en poco grado o la presión sanguínea puede disminuir.

1.1.2. Cáncer de ovario

Una reciente publicación del estudio observacional One Million Womens (MWS) re-

portó un aumento del riesgo de cáncer de ovario entre usuarias de TRH⁸. Durante el estudio, 2.273 cánceres de ovario incidentes y 1.591 muertes de cánceres malignos fueron recopilados.

Las usuarias corrientes fueron significantes y más propensas a desarrollarlo –RR, 1.20; IC 95%, 1.09-1.38–. El riesgo aumenta con la duración del uso de TRH, pero el uso pasado no se asocio con un aumento del riesgo. El riesgo también vario de acuerdo al tipo histológico del cáncer, incrementando significativamente para el tipo seroso –RR, 1.53; IC 95% 1.31-1.79–, pero no para los tumores mucinos, endometroide o de células claras –RR, 0.72; IC 95%, 0.52-1.00; RR, 1.05; IC 95% 0.77-1.43; RR 0.77; IC 95%, 0.48-1.23–. Después de 5 años, la incidencia estandarizada de cáncer de ovario en usuarias corriente y nunca usuarias de TRH fue 2,6; IC 95% 2.4-2.9 y 2.2; IC 95% 2.1-2.3 por 1000, y las tasas de mortalidad fueron de 1,6; IC 95% 1.4-1.8 y 1.3; IC 95% 1.2-1.4 por 1000. Esto podría contar para un caso adicional de cáncer de ovario en 12.500 mujeres por año una muerte adicional en 16.000 mujeres por año. La terapia de estrógenos solos y estrógenos-progestinas lleva niveles similares de riesgo a 1.34 y 1.14, respectivamente.

De forma similar los varios regímenes estudiados no mostraron diferencias. Este riesgo se incrementó en mujeres quienes habían tenido histerectomía, comparadas con mujeres con útero intacto –RR 1.47; IC 95%, 1.18-1.83- vs. 1.12; IC 95%, 1.00-1.25, p= 0.03–. Esta diferencia fue atribuida a una mayor duración del tratamiento en mujeres histerectomizadas que en la no histerectomizadas quienes usaron una combinación estrógenos progesterona (9.3 vs. 6.9 años) un meta-análisis de este estudio lo junto con 8 estudios más y dio un RR de 1,28; IC 95%, 1.20-1.36.

Comentario. El MWS es un estudio observacional, el cual estudio una cohorte de mujeres británicas que van a un tamizaje mamográfico. El uso de TRH fue reportado por las mujeres en un cuestionario al momento de la mamografía. No hubo examen clínico y el diagnóstico de cáncer se reportó a través del registro de cáncer después de un intervalo de tiempo. Por ejemplo el diagnóstico para cáncer de ovario se reportó

después de un promedio de 2,4 años más tarde que el dato del reporte de uso de TRH. En este estudio, el riesgo de aumento cesa cuando cesa la terapia hormonal. Esto es sorprendente, puesto que si el tratamiento actúa como un promotor y aumenta la tumorigénesis, es factible que este efecto vaya a persistir por varios años después del cese del tratamiento, correspondiendo a la continuación de crecimiento del tumor que se ha iniciado.

En estudios observacionales es necesario intentar corregir para imbalances en posibles factores de confusión. En este reporte del MWS, los autores han tenido en cuenta factores tales como IMC, nivel socioeducativo, paridad, ingesta de alcohol y uso de AO en el artículo y correspondencia subsecuente¹⁰. Pero el potencial para sesgos sistémicos permanece, puesto que, es difícil ajustar para todos los factores de confusión confiado en un cuestionario como fuente principal de información clónica. Por lo tanto no se puede excluir que, en estudios observacionales, un aumento de riesgo observado es al menos parcialmente debido a un sesgo entre la población tratada y no tratada. En particular, la tasa de exámenes clínicos y referencias a proveedores de salud no se ha reportado una fuerte influencia en la tasa de carcinoma de ovario⁹. Esto podría explicar porque las mujeres sin útero, que son presumiblemente menos examinadas, puedan tener un aumento del riesgo. Alternativamente, estas mujeres se prescribieron más a menudo con estrógenos solos lo cual puede llevar a un moderado aumento del riesgo comparado con estrógenos progestágenos.

El estudio Nurses Health (de las enfermeras) también reporto un leve aumento del riesgo de cáncer de ovario en usuarias corrientes y en usuaria anteriores quienes usaron TRH por más de 5 años –RR, 1.41; IC 95% 1.07-1.86- y RR 1.52; IC 95%, 1.01-2.27– respectivamente¹⁰. El uso de estrógenos sin oposición se asoció con un aumento significativo en el riesgo de cáncer ovario epitelial –p para tendencia <0.001–; RR, para 5 años incremento de uso: 1.25; IC 95% 1.12-1.38. Mientras el uso de EP, para incremento en 5 años de uso –RR, 1.04; IC 95% 0.8-1.32– no fue significativamente asociado con un aumento de riesgo de cáncer de

ovario. Donde el riesgo aumentaba el tipo histológico involucrado fue cáncer ovárico endometrioso, posiblemente con una mayor sensibilidad a los estrógenos.

En general el papel de la hormonas en la fisiopatología del cáncer de ovario permanece oscura. Los efectos benéficos de los AO son usualmente atribuidos a la inhibición de ovulación pero los efectos de la hormona por ser antes y después de la menopausia permanece oscura^{11,12}. Alternativamente, un papel diferencial de los estrógenos y Ep combinados puede ser explicado por el efecto de la progesterona sobre las células epiteliales ováricas y los cultivos de célula ováricas¹³. Ambos estudios observacionales sobre TRH reportan algún aumento en cáncer de ovario en mujeres que reciben TRH con estrógenos solos pero no aumento del riesgo con el uso de TRH combinada EP. El meta-análisis realizado al final de la publicación del MWS es fuertemente influenciado por el peso del MWS mismo y esto se refleja predominantemente sus resultados. Finalmente la causalidad entre TRH y cáncer de ovario no ha sido firmemente demostrada por estas observaciones.

1.1.3. Cáncer de mama

- La disminución de la incidencia de cáncer de mama y TRH. La relación entre TRH y cáncer de mama ha sido estudiada en un grupo de estudios.
- Varias publicaciones han reportado por primera vez una disminución de la incidencia de cáncer de mama lo cual parece coincidir con la caída de los niveles de uso de TRH, por ejemplo en los USA después de la publicación del WHI en el 2002.
- Ravdin y col.¹⁴ reportaron un 6.7% de caída en la incidencia de cáncer de mama usando el National Cancer's Institute Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). Estos registros abarcan el 13% de los cánceres de mama ocurridos en los USA. La disminución interesa a las mujeres de 50 años o más de edad. Entre 2001 y 2004, un 11.8% de disminución de la incidencia de cáncer de mama se observo en mujeres entre 50-69 años de edad.

La disminución afecta solo a tumores con RE positiva. Los autores establecen que la disminución es paralela con la disminución del uso de TRH.

- Otro reporte fue publicado usando la cohorte Kaiser Permanente¹⁵. Esto incluye 7.386 casos de cáncer de mama diagnosticados entre 1980 y 2006. Estos autores también observaron una disminución el diagnóstico de cáncer de mama. Sin embargo, la disminución interesa a todos los grupos de edad (mujeres pre y postmenopáusicas) y la mayoría comenzando alrededor de 1998-1999. En las últimas series, un importante disminución del 10% se observó en caso RE negativos. Similarmente, Jemal y col. usando los datos del SEER y Li y Daling usando los datos de 13 registros de cáncer que participaron en el SEER, reportaron una disminución (3-4%) en la incidencia de cáncer de mama que se podía detectar tan temprano como 1999^{16,17}. En el área de la bahía de San Francisco se registró una disminución del 3.6% por año -IC 95%, 1.6-5.6- en 1999-2004. Hubo una reducción adicional después del 2002. Estos autores sugirieron que ambos tamizajes y la reducción de uso de TRH, influenciaron la disminución de la incidencia de cáncer de mama observada. Es notable que la incidencia de cáncer de mama permanece casi estable en los países europeos donde el tamizaje es estable desde hace varios años.

Comentario. Debemos ser cautos en sacar conclusiones y sugerir una relación causal entre la disminución de la incidencia de cáncer de mama y la reducción del uso de TRH.

Primero que todo, el número de casos de cáncer de mama en estos estudios referidos al número de casos diagnosticados a través de programas de tamizaje y seguimiento individualmente, que es una estimación de la incidencia pero no necesariamente la incidencia real.

Segundo, aun en la publicación de Raydin, la disminución de la incidencia de cáncer de mama comienza antes de la publicación del WHI. Además en algunas publicaciones, la disminu-

ción interesa a mujeres de más de 70 años. Esta última población no es la que usualmente usa TRH. Esto sugiere que hay una disminución en la incidencia de cáncer de mama debido a varios componentes: modificación en las políticas de tamizaje y adherencia en factores de riesgo de cáncer de mama.

Papel del tamizaje

- Disminución de la adherencia al tamizaje. Una disminución del 3.2% en la adherencia al tamizaje reportado en mujeres para el año 2003 por Radvin y col.¹⁴, y Glass y col.¹⁵ reportaron una disminución de 4-5% durante el periodo 2001-2004 en la cohorte Kaiser Permanente correspondiente a la disminución de la incidencia de cáncer de mama en el mismo periodo.
- Aumento en Ca in situ vs carcinoma invasivo.

Otra posibilidad es la modificación del número de cáncer de mama invasivo como resultado del tamizaje durante el año previo. Hay un aumento inicial en el diagnóstico de carcinoma en el diagnóstico de carcinoma invasivo y carcinoma in situ y después de cierto tiempo, el tamizaje es “saturado” por los cánceres de mama ya diagnosticados y tratados y la “incidencia” parece disminuir como se reporta en varias publicaciones en los USA¹⁵⁻¹⁷. La observación de que esas disminuciones fueron más pronunciadas para enfermedad localizada y tumores de tamaño pequeño apoyan las hipótesis más recientes¹⁷.

Primer tamizaje

Un estudio de Italia ejemplifica el efecto del primer tamizaje sobre la fluctuación del diagnóstico de cáncer de mama¹⁸. La población de Turín es cubierta por un registro que opera desde 1985, y desde 1992 por un programa de tamizaje de mamografía organizado centralmente en mujeres entre 50-69 años. En esta población hubo una caída en el diagnóstico de cáncer de mama en 2003. La disminución fue más pronunciada durante el periodo 1999-2001 y se restringió a grupos de pacientes más viejos. Sin embargo, cuando los casos detectados en el primer tamizaje se excluyeron ambos, el aumento

de la tendencia en el tiempo (debido al aumento en el diagnóstico inicial) y la disminución subsecuente en la incidencia de cáncer de mama casi desaparece completamente.

En Europa, la disminución no se observa en toda parte pero el tamizaje también es variable.

- No se observó disminución significativa en las tasas de cáncer de mama en varios de otros países europeos donde el programa de tamizaje es estable (Reino Unido, Suecia, NDL)^{19,20}. En Escocia, el tamizaje fue estable desde el final de los 80 y el uso de TRH muy importante (30% de la población) mientras en NDL, el uso de TRH fue menos del 10%.
- En Canadá, la disminución interesa solo a mujeres mayores de 70 años y no se vio en mujeres jóvenes²¹.
- En Noruega dos trabajos reportaron conclusiones diferentes²²⁻²³. Uno miró al 40% de la población de todas las edades y no registró ninguna variación²² mientras el otro miró a mujeres entre 50-69 años y reportó un aumento después del programa de seguimiento y un a reciente mas pequeña disminución²³.
- En Francia, una reciente publicación ha mostrado una disminución de la incidencia de cáncer de mama, comenzando en el 2004, siguiendo de un aumento entre el 2000 y 2004²⁴. En este país el tamizaje organizado fue generalizado solamente en el 2000, sumado al tamizaje voluntario espontáneo previo. El exceso en el número de diagnóstico de casos de cáncer de mama pareció muy relacionado al efecto del primer tamizaje como en Italia y es muy difícil de atribuir la pequeña caída en la incidencia solo a la disminución del uso de TRH en Francia.

La edad de las mujeres con nuevo diagnóstico de cáncer de mama va a ayudar a interpretar estos datos y determinar una posible causalidad del uso de TRH.

Debido al tamizaje de mamografía y que las tasas de cáncer de mama varían grandemente entre regiones en los EUA y en Europa, permanece difícil determinar que parte de la inciden-

cia de cáncer de mama disminuye que se pueda atribuir a la disminución de el uso de TRH.

- Nuevas publicaciones del WHI: el riesgo de cáncer 3 años después de la finalización del estudio.
- Además, una reciente publicación del WHI²⁵ ha mostrado que, después de un promedio de 2.4 años, después del final del estudio de TRH combinado, el aumento del riesgo de cáncer de mama no se modificó, sugiriendo un efecto promotor de la TRH en cáncer de mama. Aunque, es posible que en el futuro una caída en la incidencia de cáncer de mama, siguiendo la importante caída en uso de TRH podría ser observado, aunque no es posible determinar su amplitud.
- El tiempo desde la menopausia y riesgo cáncer de mama en el WHI.

Dos publicaciones del WHI reanalizaron los datos del WHI en relación con el riesgo de cáncer de mama^{26,27}. Los objetivos de esos reanálisis fueron estudiar porque los RR de cáncer observados en los estudios de TRH combinada y el EEC solo, fueron menores que en los estudios observacionales del WHI.

Uniendo los datos del TRH combinada del WHI con un subgrupo de paciente recibiendo TRH combinada en el estudio WHI observacional, los RR de cáncer de mama observados fue 1.64; IC 95% 1.0-2.68- en un periodo de 5 años y 2.19; IC 95% 1.56-3.08- en un período de 10 años de uso cuando la TRH fue iniciada cerca después de la menopausia, es decir un exceso de 28 casos de cáncer de mama invasivo /10.000 personas año por los primeros 5 años de uso y 611 casos en 10 años de uso de TRH. Este nivel de riesgo es similar al que había sido observado en la mayoría de los estudios observacionales. Los resultados de este estudio sugieren, sin embargo, que cuando la TRH fue iniciada después de una demora de al menos 5 años después de la menopausia, no se observo incremento del riesgo de cáncer de mama.

En el grupo de mujeres usando estrógenos solos, un análisis similar mostró una tasa anual de cáncer de mama ajustada por edad muy diferente entre el estudio randomizado y la

cohorte observacional, con una tasa más baja en ensayo clínico entre mujeres usando EEC-0.22% vs. 0.37% en el grupo placebo, en mujeres sin tratamiento anterior del inicio del estudio y no disminución de la población observacional -0.43% vs 0.39%-. No hubo indicación de cualquier efecto protector del tratamiento con EEC excepto en mujeres sin uso previo de tratamiento y comenzando TRH hasta los 5 años de postmenopausia.

La distribución del espacio de tiempo desde la menopausia para el inicio de la TRH fue muy diferente en el estudio observacional donde la vasta mayoría lo comenzaron pronto después de la menopausia en contraste con el estudio clínico.

Comentario. Estas publicaciones sugieren que el más bajo riesgo de cáncer de mama observado en los dos estudios randomizados del WHI podría ser debido a que las mujeres eran mayores que en los estudios observacionales, lo cual corresponde mucho más a la vida real donde la terapia es usada predominantemente por mujeres postmenopáusicas jóvenes. Estos estudios sugieren un más bajo riesgo en cáncer de mama en mujeres más viejas usando TRH a una distancia de la menopausia. Sin embargo cuando miramos los números crudos de casos de cáncer de mama parecen muy pocos para dar suficiente poder y por lo tanto una conclusión convincente. Indudablemente la mayoría de los casos en mujeres entre 50-59 años de edad vienen de los estudios observacionales donde los factores de confusión no fueron controlados como en los estudios randomizados y especialmente como se muestra en La publicación concerniente a la TRH combinada, el efecto del tamizaje de la mamografía es importante, mayor en la mujeres tratadas que en las no tratadas y puede modificar la incidencia observada para cáncer de mama.

Tipos histológicos de cáncer de mama

Dos recientes reportes también confirmaron acerca de 10 estudios previos que muestran que un efecto predominantemente promotor de la TRH combinada sobre cáncer lobulares o lobulares mixtos más que en cánceres dúc-tales^{28,29}. Además en el estudio de cohorte fran-

cés, no se observó aumento de riesgo con estradiol combinado con progesterona confirmando las publicaciones previas de este grupo³⁰. En este estudio, los efectos de las progestinas sintéticas combinadas con estrógenos se observaron solo en tumores con RE.

Mortalidad y uso de TRH

Un estudio poblacional de casos y controles basados en 12.269 casos en USA de cáncer de mama se estableció para analizar los factores de riesgo para cáncer de mama³¹. Durante un promedio de seguimiento de 10.3 años, un total de 3.953 muertes incluyendo 1.690 muertes por cáncer de mama fueron registradas. La mortalidad por cáncer de mama fue significativamente menor en mujeres quienes usaron TRH combinada que en la no usuarias: RR, 0.73; IC 95% 0.59-0.91-. Este descenso se limitó a usuarias actuales. En usuarias de estrógenos solos no se observó disminución. El mayor beneficio de la disminución de mortalidad se observó en usuarias a largo plazo de TRH combinada -RR: 0.60; IC 95% 0,43-0.84-. El riesgo más bajo se limitó a cánceres diagnosticados en un estado regional. La muerte por todas las causas fueron significativamente menores en ambos: usuarias de TRH actuales y usuarias anteriores -RR, 0.75; IC 95% 0.68-0.83 y 0.87; IC 95%, 0,78-0.96-. La mortalidad por todas las causas fue significativamente menor en las mujeres tratadas con TRH combinada que en las tratadas con EEC solos ($p < 0.0001$). La TRH no se asoció con enfermedad cerebrovascular o muertes por otros cánceres.

Ambos tratamientos se asociaron con menos muertes de enfermedad cardiovascular -RR: 0.62; IC 95%, 0.48-0.80- para EEC solos y RR -0.27; IC 95% 0.12-0.57- para TRH combinada.

Comentario. Estos datos de mortalidad son estimulantes para el uso de TRH en la “vida real”. Ellos indudablemente corresponden a una cohorte observacional donde las mujeres con más bajo riesgo han sido seleccionadas para el tratamiento. Además, un aumento en el tamizaje por mamografía es mayor en las mujeres en tratamiento. En este estudio solo el 10% de usuarias de TRH nunca han sido tamizadas comparadas con 30% de nunca usuarias. Pero esto es lo que exactamente está ocurriendo en la práctica clínica donde los clínicos se suponen

seleccionan indicaciones de acuerdo al tratamiento y al diseño individual para cada paciente. Por lo tanto es indispensable absolutamente ver que mujer recibió el tratamiento y específicamente si recibió terapia combinada.

Tibolona

Un estudio randomizado, el “estudio LIFT” se publicó recientemente sobre los efectos de la tibolona en fracturas osteoporóticas³². Este estudio también miró el riesgo de ACV, ECV, cáncer de mama, y cáncer de colon. 4.935 mujeres entre 60 y 85 años con un “T escore” bajo y no más de una fractura vertebral, fueron reclutadas y seguidas por 3 años. Una disminución significativa en el riesgo de fractura fue observada –RR 0.55; IC 95% 0.41-0.74–, y fracturas no vertebrales –RR 0.74; IC 95% 0.58-0.93–. Una disminución del riesgo de cáncer de mama invasivo, RR 0.32; IC 95% 0.13-0.80 y cáncer de colon –RR 0,31; IC 95% 0.10-0.96– también fue observada.

Sin embargo en el grupo de tibolona había un aumento del riesgo de ACV –RR 2.19; IC 95% 1.14-4.23–. No hubo diferencias en el RR de ECV y trombosis venosa. Cuatro cánceres de endometrio se diagnosticaron en el grupo de tibolona y ninguno en el grupo placebo. El grosor endometrial se ha aumentado en 533 mujeres bajo tratamiento de tibolona y 168 bajo placebo en algún momento del estudio. Sangrado vaginal se presentó en 9.8% de las mujeres con tibolona y 2.5% bajo placebo. Se practicaron biopsias endometriales en 499 mujeres en tibolona y 136 mujeres en placebo. Dos casos de hiperplasia se observaron en el grupo de tratamiento y uno en el de placebo.

Comentario. El resultado más sorprendente de este estudio es la disminución del riesgo de cáncer de mama. La población estudiada es bastante vieja y con un bajo riesgo de cáncer de mama, en una reciente publicación del WHI, se reportó que un bajo T escore es predictivo de un bajo riesgo de cáncer de mama³³. El riesgo basal de la población del LIFT fue en el grupo placebo 2.8/1000 personas-año lo cual es mucho más bajo que en el del WHI (alrededor de 4). Veinte por ciento de la población había tenido un tratamiento previo para la menopausia, de tipo desconocido. Los resultados sin embargo se

basaron en un seguimiento de 3 años lo cual es probablemente muy corto para ver un aumento en el riesgo de cáncer de mama y sobre un número pequeño de eventos: 6 cánceres de mama en el grupo tratado y 19 en el grupo placebo. Es difícil extrapolar este resultado positivo para un tratamiento más largo y una población diferente. Similarmente, el número de eventos venosos (5 vs. 9) y de cánceres de colon (4 vs. 13) no constituyen unos datos robustos.

Referencias

1. Skouby SO, Al-Azzawi F, Barlow D, et al. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2005;51:8-14.
2. Gompel A, Barlow D, Rozenberg S, Skouby SO. Updating the EMAS 2004/2005 clinical recommendations on postmenopausal therapy following the recent publications: WHI and Nurses' Health Study. *Maturitas* 2006; 55:1-4.
3. Gompel A, Barlow D, Rozenberg S, Skouby SO. The EMAS 2006/2007 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2007;56:227-229.
4. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *The New England Journal of medicine* 2007;356:2591-602.
5. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.
6. 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. *Archives of Internal Medicine* 2008;168:861-866.
7. Yeboah J, Reboussin DM, Waters D, Kowalchuk G, Herrington DM. Effects of estrogen replacement with and without medroxyprogesterone acetate on brachial flow-mediated vasodilator responses in postmenopausal women with coronary artery disease. *American Heart Journal* 2007;153: 439-444.

8. Beral V, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369:1703-1710.
9. Abenhaim HA, Titus-Ernstoff L, Cramer DW. Ovarian cancer risk in relation to medical visits, pelvic examinations and type of health care provider. *Canadian Medical Association Journal* 2007;176:941-947.
10. Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, et al. A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. *British Journal of Cancer* 2007;96:151-156.
11. Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA, Moorman PG, Rodriguez GC. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute* 2002;94:32-38.
12. Lurie G, Thompson P, McDuffie KE, et al. Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk. *Obstetrics and Gynecology* 2007;109:597-607.
13. Syed V, Ho SM. Progesterone-induced apoptosis in immortalized normal and malignant human ovarian surface epithelial cells involves enhanced expression of FasL. *Oncogene* 2003;22:6883-6890. 232 A. Gompel et al. / *Maturitas* 61(2008)227-232.
14. Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *The New England Journal of Medicine* 2007;356:1670-1674.
15. Glass AG, Lacey Jr JV, Carreon JD, Hoover RN. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *Journal of the National Cancer Institute* 2007;99:1152-1161.
16. Jemal A, Ward E, Thun MJ. Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. *Breast Cancer Research* 2007;9:R28.
17. Li CI, Daling JR. Changes in breast cancer incidence rates in the United States by histologic subtype and race/ethnicity 1995 to 2004. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2007;16:2773-2780.
18. Ponti A, Rosso S, Zanetti R, et al. Re: Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *Journal of the National Cancer Institute* 2007;99:1817-1818 [author reply 1819].
19. Soerjomataram I, Coebergh JW, Louwman MW, Visser O, van Leeuwen FE. Does the decrease in hormone replacement therapy also affect breast cancer risk in the Netherlands? *Journal of Clinical Oncology* 2007;25:5038-5039 [author reply 5039-5040].
20. Vaidya JS. Re: Declines in invasive breast cancer and use of postmenopausal hormone therapy in a screening mammography population. *Journal of the National Cancer Institute* 2008; 100:598-599 [author reply 599].
21. Kliever EV, Demers AA, Nugent ZJ. A decline in breast-cancer incidence. *The New England Journal of Medicine* 2007;357:509-510 [author reply 513].
22. Zahl PH, Maehlen J. A decline in breast-cancer incidence. *New England Journal of Medicine* 2007;357:510-511 [author reply 513].
23. Kumle M. Declining breast cancer incidence and decreased HRT use. *Lancet* 2008;372:608-610.
24. Allemand H, Seradour B, Weill A, Ricordeau P. Decline in breast cancer incidence in 2005 and 2006 in France: a paradoxical trend. *Bulletin du cancer* 2008;95:11-115.
25. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299:1036-1045.
26. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *American Journal of Epidemiology* 2008;167:1207-1216.
27. 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. *American Journal of Epidemiology* 2008;167:1407-1415.
28. Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between menopausal hormone therapy and risk of ductal, lobular, and ductal-lobular breast carcinomas. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2008;17:43-50.
29. Fournier A, Fabre A, Mesrine S, et al. Use of different postmenopausal hormone therapies

- and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:1260-1268.
30. 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 Research and Treatment* 2008; 107:103-111.
 31. Newcomb PA, Egan KM, Trentham-Dietz A, et al. Prediagnostic use of hormone therapy and mortality after breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2008; 17:864-871.
 32. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *The New England Journal of Medicine* 2008;359:697-708.
 33. Chen Z, Arendell L, Aickin M, et al. Hip bone density predicts breast cancer risk independently of Gail score: results from the Women's Health Initiative. *Cancer* 2008;113:907-915.

Bases para el tratamiento hormonal de mujeres durante la menopausia y después*

Recibido para publicación: junio 17 de 2010. Revisado y aceptado: julio 12 de 2010

Declaración realizada por el Comité Ejecutivo de la Sociedad Internacional de Menopausia

Las comunicaciones recientes sobre el tratamiento con estrógenos o con estrógenos más progestágenos y la protección cardíaca, el riesgo de cáncer de mama y el envejecimiento cerebral han producido mucha confusión y preocupación entre las mujeres, la comunidad médica y la prensa. Las acciones que la Administración de Alimentación y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y otros Comités Nacionales de Seguridad de Medicamentos, como la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA), en respuesta a los datos publicados del estudio Women's Health Initiative (WHI)¹⁻³ y el estudio Million Women Study (MWS)⁴, también han causado preocupación. El Comité Ejecutivo de la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) ha sometido a consideración las declaraciones presentadas en su Cuarto Taller de la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS), en diciembre de 2003, revisado la información disponible de estudios observacionales, ensayos clínicos randomizados (RCT) e investigaciones pre-clínicas, y desea indicar lo siguiente:

- El estudio WHI es el más reciente de los RCT destinados a comprobar la validez de los efectos cardioprotectores de la terapia hormonal (TH) demostrados en estudios observacionales. Otros incluyen el estudio HERS (sobre terapia sustituta con estrógenos/progestágenos y el corazón) y el ERAS (estudio de aterosclerosis

y sustitución con estrógenos), que utilizaron el mismo régimen hormonal y que tenían en común la premisa de que el estudio de las mujeres que comienzan TH bien pasada la transición menopáusica era un marco aceptable para este objetivo. Esta declaración también cuestiona la validez de estos RCTs. Debido al potencial inductor de la TH sobre el cáncer de mama, se incluyó también en nuestras consideraciones, el MWS⁴, un reciente análisis de cohorte prospectivo. Se sugieren bases para la práctica clínica acerca de la TH para las mujeres a partir de la transición menopáusica.

- El WHI es un RCT continuo sobre los efectos de la TH en mujeres entre 50 y 79 años. Pocas de estas mujeres estaban en los primeros años críticos de la menopausia. Los resultados completos de este estudio no estarán disponibles durante algún tiempo. Al final del quinto año, el consejo de monitorización independiente de la seguridad de medicamentos dió por finalizado el brazo del estudio realizado con estrógeno más progestágeno debido a un aparente aumento en el riesgo de cáncer de mama y un aparente índice global adverso. Los factores incluidos en el índice, además del riesgo de cáncer de mama, eran enfermedad coronaria, infarto y embolia pulmonar. *Aunque los resultados del mayor estudio no estarán disponibles hasta dentro de algún tiempo, un subsiguiente análisis del WHI del periodo completo de los 5 años ha demostrado ya que no hay un incremento*

* Se podrá encontrar información más detallada y bases en *The Health Plan for the Adult Woman: Management Handbook*, que será publicado en nombre de la IMS por Parthenon Publishing en mayo de 2004. Director Ejecutivo: Mrs Jean Wright PO Box 687, Wray, Lancaster LA2 8WY, UK. Tel.: +44 15242 21190 - Fax: +44 15242 22596 - e-mail: jwright.ims@btopenworld.com

- estadísticamente significativo del riesgo de cáncer de mama y que el aparente riesgo cardiovascular en el quinto año había tenido lugar debido más a una bajada transitoria en los índices de estas enfermedades en el grupo de placebo que a una subida en el grupo con estrógenos más progestágenos* 1. De todas formas, la falta de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tras el estudio completo del WHI hace que las conclusiones en cuanto al valor de la TH sean inciertas y devalúan o invalidan las conclusiones de la publicación inicial que han tenido tantas implicaciones clínicas.
- Se ha revisado la aplicabilidad general de los resultados de los RCTs como el del brazo del WHI con estrógenos + progestágenos, el del HERS⁵ o del ERAS⁶. *La publicación del WHI indicaba que, por su diseño, las mujeres con sintomatología se limitaron a un ~10% de la población del estudio*⁷. *Los estudios HERS y ERAS, por su diseño, excluían a mujeres jóvenes. La media de edad en los estudios WHI, HERS y ERAS era de 63.3, 67 y 65 años respectivamente*^{1,5,8}. *Los resultados en una población así no pueden, y no deben, generalizarse a mujeres distintas a las del estudio (por ejemplo mujeres jóvenes al comienzo de la menopausia). Las mujeres de la parte del estudio con estrógenos más progestágenos tenía una edad media de 63.3 y llevaban, de media, 12 años de postmenopausia (13 años desde su último periodo). Pocas de esas mujeres (~10%) estaban en los 5 primeros años críticos de la menopausia*⁸.
 - El estudio MWS es un estudio observacional de mujeres inglesas que se ofrecieron voluntarias para un programa nacional revisión mamaria. Indicaba que todos los tipos de TH inducen un aumento del riesgo de cáncer de mama, comenzando desde el primer año de uso. Además, el riesgo desaparece después de 1 a 5 años de la retirada del tratamiento. La aparición de un riesgo significativo durante el primer año sugiere que el aumento de cáncer de mama provenía de un sesgo observacional y no inducido por el uso de las hormonas^{4,9}.
 - Al considerar las diferencias aparentes entre los resultados de los estudios observacionales positivos que inspiraron los actuales RCT y los negativos hallazgos de los mismos, el Comité Ejecutivo ha identificado importantes diferencias entre las poblaciones experimentales en los dos tipos de estudios distintos, que fueron descuidados durante la minuciosa evaluación de los resultados. *En los estudios observacionales, las hormonas fueron prescritas para mujeres en la transición menopáusica, la mayoría de ellas sintomáticas, y que tenían por lo general 55 años o menos al comenzar el tratamiento. Por el contrario, en los tres RCT, la TH se comenzó a los 55 o incluso más tarde en el 89% de los casos*^{7,8}. En general, las mujeres de los estudios observacionales eran principalmente pacientes en la transición menopáusica que buscaban ayuda con la sintomatología de la deficiencia hormona, mientras las mujeres de los RCT eran, por el diseño, reclutadas tras haber pasado de largo la época de estos síntomas, indicando una situación de fisiológica alterada que podía llevar a diferencias en los resultados. *En resumen, la edad y condición de los sujetos no soporta el argumento de que el WHI es un estudio primario de prevención cardiovascular o que estuviera estudiando la TH de la misma manera que los estudios observacionales.* Más bien, el WHI es un RCT sobre los efectos de un particular tratamiento combinado de estrógeno + progestágeno en mujeres de edad avanzada, muchas de las cuales habrán padecido trastornos vasculares sub-clínicos y cardiovasculares en la época en la que comenzaron el ensayo¹⁰. Esta es una diferencia importante entre los estudios observacionales que mostraron un efecto cardioprotector de la TH y los RCT que no consiguieron demostrar el efecto cardioprotector.
 - Un análisis monitorizado del estudio WHI mostró que tenía un poder de medición para detectar un efecto cardioprotector estrogénico temprano diez veces inferior al del indicado en el estudio observacional Nurses Health Study^{8,11}.

- Como es práctica común para la aplicación de los resultados de los RCT, los resultados del WHI no pueden ser generalizados a poblaciones para las que no fue diseñado el estudio. Esta exclusión de comparaciones atañe a los resultados de la TH en ensayos observacionales en mujeres con sintomatología de la transición menopáusica cuando comenzaban dicha TH. *Por lo tanto, los únicos estudios válidos de la TH en el área de cardioprotección de mujeres en la transición menopáusica son los estudios epidemiológicos y observacionales que generalmente están de acuerdo con los estudios de laboratorio y de animales, y que indican el efecto cardioprotector del estrógeno iniciado en mujeres durante la transición menopáusica.*
- La posibilidad de que la TH actual produzca un aumento de cáncer de mama no ha sido clarificado ni por el estudio WHI ni por el MWS y permanece sin resolver.

En resumen: Los RCT constatados hasta ahora no indican si los tratamientos actuales con estrógeno o estrógeno + progestágeno comenzados durante la transición menopáusica (la mayor parte de su uso) son efectivos como prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares o de cualquier otra enfermedad relacionada con la falta a largo plazo de esteroides sexuales.

Por lo anteriormente expuesto, el Comité propone las siguientes bases para las mujeres durante el climaterio:

- I. Los RCT disponibles no tienen valor estadístico para comprobar los resultados de la TH comenzada durante la transición menopáusica. *Por la falta de nueva información importante sobre el tratamiento hormonal en mujeres que padecen menopausia, el Comité Ejecutivo recomienda la continuación de la presente praxis global, incluyendo el uso de estrógeno más progestágeno, o estrógeno sólo en el caso de mujeres histerectomizadas, para el alivio de los síntomas menopáusicos o urogenitales, para evitar el desgaste de hueso y fracturas y la atrofia del tejido conectivo y epitelial.* Los posibles beneficios clínicos en la prevención cardiovascular y el sistema nervioso parecen posibles pero tienen que ser confirmados.

- II. *No hay nuevas razones para dar limitaciones prohibitivas en cuanto al plazo del tratamiento, incluyendo el abandono arbitrario de TH en mujeres que comenzaron la sustitución durante la transición menopáusica y permanecen sin síntomas con la TH.* Juzgando por la acelerada tasa de episodios cardiovasculares tras menopausia prematura^{12,13} y la pérdida de cardioprotección tras el abandono de la TH¹¹, este abandono puede resultar incluso dañino. *Cada paciente debe ser aconsejado conforme a los datos actuales de los riesgos y conocer los beneficios de la TH para que pueda tomar de forma apropiada, e informada, una decisión individual sobre continuar o abandonar el tratamiento.* Estas discusiones pueden ser parte de los análisis anuales del riesgo-beneficio que se realizan a cada paciente y en el contexto de un estudio puntual de mamografía o cáncer genital.

- III. *Aunque el riesgo de complicaciones de la TH sigue siendo un tema clínico importante, no hay bases generales que aplicar excepto indicar que la TH, especialmente el uso de estrógeno más progestágeno se ha asociado a un pequeño incremento absoluto de trombosis venosa y embolia pulmonar, un aparente pequeño aumento absoluto de cáncer de mama y reducción de cáncer colorectal y fracturas de hueso^{1,3}.* Estos temas siguen estando abiertos a la discusión entre paciente y doctor. Ninguna de estas generalidades imposibilitan la revisión periódica de los sistemas fisiológicos mencionados, independientemente de la decisión de comenzar o continuar con la TH. *Sin embargo, el cáncer, las enfermedades metabólicas, vasculares y la distrofia cerebral no son preocupaciones exclusivas de las mujeres que sigue la TH sino para todas las mujeres que han dejado atrás la época reproductiva.*

- IV. El uso de hormonas / sustitutos hormonales como parte del cuidado de la población de edad será un tema de creciente importancia para ambos sexos. Están surgiendo guías sobre el manejo del aumento de la vida y la calidad de vida:

- a. *La prevención, no el tratamiento, es el objetivo más viable.* El uso de hormonas / sustitutos hormonales debe ser parte de una

estrategia global que incluye el cambio de estilo de vida y otras medidas preventivas, especialmente el abandono del tabaco y el abuso del alcohol¹⁴.

- b. *No hay evidencia de que la TH sea beneficiosa para las enfermedades existentes de corazón o demencia, pero el comienzo del TH durante la transición menopáusica parece que protege contra complicaciones del climaterio como fracturas y enfermedades vasculares*¹⁵. Esta conclusión está basada en estudios observacionales e investigación pre-clínica, puesto que no hay RCT adecuados dirigidos a mujeres que comienzan el tratamiento durante la transición menopáusica.
- c. *Deberían establecerse las dosis apropiadas y efectivas para que cada sistema fisiológico sea tratado/protegido. La dosis y el régimen de TH debe individualizarse*. Las mujeres menopáusicas o postmenopáusicas mayores necesitan menos dosis que las más jóvenes.
- d. *El efecto de la vía de administración también ha de estudiarse*. Debe evitarse el efecto del primer paso de la terapia oral, especialmente para aquellas mujeres con factores de riesgo aumentados de trombosis venosa. Se precisa de más datos a largo plazo sobre resultados clínicos en vías de administración no orales.
- e. Los diferentes regímenes y tipos de TH no tienen los mismos efectos sobre el tejido o el metabolismo y no deberían agruparse juntos como si tuvieran un solo efecto común.
- f. *La progesterona / progestágenos sólo se necesitan para la protección del endometrio*. Este riesgo se tiene que equilibrar con los efectos que puede haber en otros tejidos o en el metabolismo. Los sistemas intrauterinos pueden aportar algunas ventajas. El papel de la progesterona, de los progestágenos y de las diferentes vías de administración es otro tema para estudio.
- g. Puede ser beneficiosa la combinación de hormonas con otros tratamientos.
- h. *Las evidencias de estudios de población no se pueden generalizar en pacientes individuales*. Sin embargo, tales evidencias pueden ser-

vir de guía general a la hora de tomar decisiones clínicas, en cuyo caso se debe hacer un énfasis en el riesgo absoluto en vez del riesgo relativo.

*Hay una abundancia de evidencia en experimentos pre-clínicos que apoya estos datos*¹⁶. Se debe animar la investigación clínica, tanto los estudios observacionales y RCT. La calidad del diseño experimental es todavía un factor clave en la evaluación y aplicabilidad de incluso los mayores RCT⁹. En relación con esto, el Comité Ejecutivo de la IMS apoya el anuncio de la liberación inmediata de la base de datos completa del brazo con estrógeno + progestágeno del estudio WHI y del MWS para que sea revisado independientemente.

La IMS apoya particularmente el avance de la investigación sobre el efecto de las hormonas en el sistema vascular, musculo-esquelético y nervioso, así como el papel de las hormonas y de los compuestos hormonales en la carcinogénesis y su prevención. Estamos enfrentándonos a una marea de hombres y mujeres post-reproductivos. Además de la prevención a través de cambios del estilo de vida y el control de la dieta, la TH parece una herramienta importante en la prevención de enfermedades y en el mantenimiento de la calidad de vida en esta población; por lo que debe ser tema de investigación continua (febrero 13, 2004).

H.P.G. Schneider, *Presidente*, A. Pines, S. O'Neill, F. Naftolin, D.W. Sturdee, M. Birkhäuser, M.P. Brincat, M. Gambacciani, K.K. Limpaphayom, S. Palacios, N. Siseles, D. Tan.

“Esta Declaración realizada por el Comité Ejecutivo de la Sociedad Internacional de Menopausia está publicada en *Climacteric* 2004;7:8.11”.

Referencias

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002;288:321-333.
2. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-534.

3. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Am Med Assoc* 2003;289:3243-3253.
4. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-427.
5. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary disease in postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 1998;280:605-613.
6. Herrington DM, Reboussin DR, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-529.
7. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348:1839-1854.
8. Naftolin F, Taylor HS, Karas R. Early initiation of hormone therapy and clinical cardioprotection: the Women's Health Initiative (WHI) could not have detected cardioprotective effects of starting hormone Therapy during the menopausal transition. *Fertil Steril* 2004: in press.
9. Shapiro S. Effects of hormone replacement therapy on the risks of breast cancer and cardiovascular disease: the validity of the epidemiological evidence. In Schneider HPG, Naftolin F, eds. *Climacteric Medicine. Where Do We Go?* Proceedings of the 4th Workshop of the International Menopause Society. London: Parthenon Publishing, in press, 2004.
10. Karas RH, Clarkson TB. Considerations in interpreting the cardiovascular effects of hormone replacement therapy observed in the WHI: timing is everything. *Menopausal Med* 2003;10:8-12.
11. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-941.
12. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone treatment and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769-1775.
13. Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK. Population-based study of age at menopause and ultrasound assessed carotid atherosclerosis. *J Clin Epidemiol* 2000;53:525-530.
14. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med* 2000;343:530-537.
15. Mack WJ, Hameed AB, Xiang M, et al. Does elevated body mass modify the influence of postmenopausal estrogen replacement on atherosclerosis progression: results from the estrogen in the prevention of atherosclerosis trial. *Atherosclerosis* 2003;168:91-98.
16. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, et al. Inhibition of coronary atherosclerosis by 17 β -estradiol in ovariectomized monkeys: lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990;10:1051-1057.

- 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 (Ej. estudios cross seccional e investigaciones sin controles); experimentos no controlados con resultados dramáticos. También se incluyen este tipo de evidencia.
- Nivel III: Opiniones de autoridades respetables, basadas en experiencia clínica. Estudios descriptivos y reporte de casos. Reporte del Comité Experto.

Terapia Hormonal con estrógenos solos e incidencia reducida de cáncer de mama*

Un reporte reciente del Simposio de Cáncer de San Antonio dice que es importante el uso de estrógenos sin oposición “estrógenos solos” usados en mujeres postmenopáusicas ya que reduce el cáncer de mama. Estos datos colocan el papel de los estrógenos en perspectiva para médicos y pacientes. Los datos, basados en el reanálisis del Women’s Health Initiative (WHI), indican que hay un subgrupo de mujeres que previamente tenían histerectomía y que no tienen un aumento de la incidencia de cáncer de mama mientras usan estrógenos para los síntomas menopáusicos. La posición de la International Menopause Society es que asesore la decisión acerca del uso de cualquier terapia hormonal que debe basarse en una determinación de riesgo-beneficio individual de la mujer por parte de su médico. Este es un importante calificador, porque la terapia hormonal puede tener efectos positivos en los síntomas menopáusicos y en la calidad de vida en muchas mujeres postmenopáusicas. Publicaciones previas del WHI han indicado un aumento de la incidencia de cáncer de mama en mujeres con útero intacto que usan terapia de estrógenos más progestinas. Los datos actuales indican que hay mujeres que pueden usar estrógenos sin aumentar el riesgo de cáncer de mama.

Factores de riesgo y la incidencia de cáncer de mama son importantes en el conocimiento

de quienes pueden o no utilizar terapia hormonal. Los factores de riesgo son usados por los médicos para determinar el uso de muchos medicamentos. La relación riesgo-beneficio para mujeres que son candidatas a usar terapia hormonal es uno de esos. Factores de riesgo para cáncer de mama son bien conocidos e incluyen historia de cáncer de mama en familiares de primera y segunda línea (madre o hermanas, tías paternas o abuelas) especialmente con evidencia de mutaciones BRCA-1/2 densidad mamaria aumentada a la mamografía, biopsia previa con hiperplasia atípica, radioterapia torácica, obesidad, alcohol e inactividad física. Factores que reducen el riesgo de cáncer de mama en las mujeres es considerado en estas discusiones. Edad temprana de un embarazo a término, lactancia prolongada, ejercicio, no historia de enfermedad fibroquística de la mama, están asociados con un riesgo reducido de cáncer de mama. Los médicos tienen en cuenta estos hallazgos cuando prescriben o consideran terapia hormonal en mujeres postmenopáusicas. Hay mujeres que no tienen factores de riesgo de cáncer de mama y que no incrementan su riesgo de cáncer de mama mientras usan terapia de estrógenos orales sin oposición. Reaseguran médicos y pacientes que el reciente reanálisis de los datos del WHI, no aumenta el riesgo de incidencia de cáncer de mama en mujeres bajo

* Press release by the International Menopause Society, con permiso. 14 de diciembre de 2010.

riesgo para cáncer de mama mientras usan terapia de estrógenos conjugados solos.

La International Menopause Society aconseja a toda las mujeres postmenopáusicas a tener un examen físico anual, el uso de técnicas de salud preventivas tales como el auto examen de la mama, la utilización de mamografía para tamizaje, y discutir con su médico acerca del riesgo individual y los beneficios relacionados con el cáncer de mama y la terapia hormonal.

Comentario. El reanálisis de los datos del WHI reasegura a médicos y pacientes que las mujeres bajo riesgo para cáncer de mama no aumentan la incidencia de cáncer de mama mientras usan terapia de estrógenos conjugados solos. Este hallazgo apoya la posición de la International Menopause Society, que cualquier decisión de uso de terapia hormonal debe ser

basada en la determinación individual de riesgos y beneficios. Estos son diferentes en cada mujer, y por lo tanto la decisión debe ser tomada después de evaluar los riesgos y beneficios, y la subsecuente discusión entre la mujer y su médico.

Professor David F. Archer, MD
(Norfolk, VA, USA)

Referencia

1. Ragaz J, et al. Dual estrogen effects on breast cancer: endogenous estrogen stimulates, exogenous estrogen protects. Further investigation of estrogen chemoprevention is warranted. Presented at the 2010, San Antonio, *Breast Cancer Symposium*, abstract number 1410.

Dos comentarios acerca de vitamina D y cáncer de mama

Mammographic density, plasma vitamin D levels and risk of breast cancer in postmenopausal women. Int J. Cancer 2010;127:667-674.

GREEN AK, HANKINSON SE, BERTONE-JOHNSON ER, TAMIMI RM.

Nivel de evidencia: II-2

Resumen. El estudio de casos y controles dentro de la investigación de cohortes Nurse's Health estudio conformado por 463 mujeres posmenopáusicas y 497 controles; examinó la asociación entre dicho estudio densidad mamográfica y niveles plasmáticos de 25-hidrovitamina D-25(OH)D- y 1.25-dihidroxivitamina D-1.25(OH)2D. Los investigadores no encontraron asociación cruzada entre niveles circulantes de 25(OH)D o 1.25(OH)(2)D y densidad mamaria.

Las mujeres en el tercil más alto de densidad mamográfica y más bajo de plasma 25(OH)D tenía cuatro veces más riesgo de cáncer de mama que las mujeres con la más baja densidad mamográfica y más alto nivel plasmático de 25(OH)D (RR, 3.8; IC 95%, 2.0-7.3). La interacción global entre densidad mamográfica y 25(OH)D plasmática no fue significativa ($p = 0.20$). Los investigadores concluyeron que la asociación entre densidad mamográfica y cáncer de mama es independiente de los niveles de metabolitos plasmáticos de vitamina D en mujeres posmenopáusicas.

Comentario 1

Debido a la asociación de la vitamina D con el metabolismo del calcio, ha habido una multitud de reportes implicando a la vitamina D con el aumento del riesgo de calcificaciones, incluyendo cálculos renales y calcificaciones vasculares^{1,2}. La mama, como muchos otros tejidos en el cuerpo no relacionados con el metabolismo del calcio, tiene receptores de vitamina D y es capaz de metabolizar 25(OH)D a 1,25(OH)2D^{3,4}. Ha habido varios estudios epidemiológicos que sugieren que las concentraciones más altas de 25(OH)D y un aumento en la exposición al sol

temprano en la vida reducen el riesgo de desarrollar cáncer de mama tanto de un 50% a un 70%⁵⁻⁷.

Debido a que la densidad mamaria es uno de los más fuertes factores de riesgo para cáncer de mama, varios estudios han investigado la relación entre esta vitamina D y la ingesta de calcio. Mientras tres estudios reportaron una asociación inversa entre densidad mamográfica e ingesta de vitamina D dietaria, otros estudios no sugirieron asociación con la ingesta dietaria de vitamina D o con niveles séricos de 25(OH)D^{8,9}.

Hay observaciones interesantes que sugieren que las mujeres que viven en el noreste tienen una tasa de mortalidad 25% más alta comparadas con las mujeres que viven en suroeste¹⁰. Mujeres que fueron diagnosticadas con cáncer de mama en el verano u otoño tenían mejores tasas de supervivencia que las diagnosticadas en invierno o primavera, similar a lo que se observó en el cáncer de pulmón¹¹.

Un reporte reciente del Institute of Medicine (IOM) recomienda que todos los niños y los adultos por encima de los 70 años reciban 600 UI de vitamina D diarios, lo cual, se concluyó, es fácilmente obtenido de la exposición al sol y la dieta¹². También se recomendó que los niveles sanguíneos de 25(OH)D solo necesitan ser de 20 ng/ml para ser considerados vitamina D suficiente, y que por encima de 50 ng/dl eran potencialmente dañinos, por el sugerido aumento de riesgo de desarrollar algunos cánceres. Como se ha reportado previamente, enfermeras que tenían niveles sanguíneos en promedio de 48 ng/ml redujeron su riesgo de cáncer de mama en aproximadamente un 50%¹³.

Green y col. reportaron que las mujeres en el más alto tercil para 25(OH)D circulante, el cual era de 39 a 76 ng/ml, redujeron el riesgo relativo de cáncer de mama en un 380%. Por cada 100 UI de vitamina D ingerida, los niveles de 25(OH)D se aumentan en aproximadamente 0.6 a 1 ng/ml^{14,15}. Es verdad que cuando los niveles sanguíneos de 25(OH)D son menores de 15 ng/ml, una ingesta de aproximadamente 600 UI de vitamina D puede aumentar los niveles a 20 ng/ml pero no más allá¹⁶. Este y otra multitud de estudios epidemiológicos han sugerido que los niveles sanguíneos de 25(OH)D por encima de 30 ng/ml reducen el riesgo de una variedad de cánceres en un 50%. Green y col. confirman previos estudios acerca de una asociación inversa entre riesgo de cáncer de mama y niveles de 25(OH)D. Ellos observaron disminución continua en el riesgo de cáncer de mama con el incremento de los niveles de 25(OH)D. No encontraron evidencia de que niveles sanguíneos por encima de 50 ng/ml (en más alto tercil estudiado) hubieran ocasionado un aumento de riesgo de cáncer de mama.

El mensaje es alto y claro: no hay razón para aumentar la ingesta de vitamina D (a menos que Ud. tenga sarcoidosis u otra enfermedad granulomatosa) y mantener niveles sanguíneos de 25(OH)D por encima de 30 ng/dl. Debido a la preocupación de la variabilidad del ensayo de 25(OH)D¹², es razonable mantener los niveles de 25(OH)D entre 40 y 60 ng/ml. Esto puede ser acompañado con la ingesta de 2.000 a 3.000 UI/día junto con una sensible exposición al sol.

Ahora que el nivel superior tolerable (UL) de ingesta ha sido doblado a 4.000 UI/día de vitamina D por la IOM,¹² no debe haber preocupación acerca de esta ingesta recomendada.

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

Referencias

1. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:684-696.
2. Freedman BI, Wagenknecht LE, Hairston KG, et al. Vitamin D, adiposity, and calcified atherosclerotic plaque in African-Americans. *J Clin Endo Metab* 2010;95:1076-1083.
3. Colston KW, Berger U, Coombes RC. Possible role for vitamin D in controlling breast cancer cell proliferation. *Lancet* 1989;1:188-191.
4. Saez S, Falette N, Guillot C, et al. 1,25(OH)2D3 modulation of mammary tumor cell growth in vitro and in vivo. *Breast Cancer Res Treat* 1993;27:69-81.
5. Berube S, Diorio C, Masse B, et al. Vitamin D and calcium intakes from food or supplements and mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1653-1659.
6. Brisson J, Berube S, Diorio C, et al. Synchronized seasonal variations of mammographic breast density and plasma 25-hydroxyvitamin D. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:929-933.
7. Knight JA, Vachon CM, Vierkant RA, et al. No association between 25-hydroxyvitamin D and mammographic density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1988-1992.
8. Tseng M, Byrne C, Evers KA, Daly MB. Dietary intake and breast density in high-risk women: a cross-sectional study. *Breast Cancer Res* 2007;9:R72.
9. Vachon CM, Kushi LH, Cerhan JR, Kuni CC, Sellers TA. Association of diet and mammographic breast density in the Minnesota breast cancer family cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:151-160.
10. Sturgeon SR, Schairer C, Gail M, McAdams M, Brinton LA, Hoover RN. Geographic variation in mortality from breast cancer among white women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1846-1853.
11. Røksahm TE, Tretli S, Dahlback A, Moan J. Vitamin D3 from sunlight may improve the prognosis of breast-, colon- and prostate cancer (Norway). *Cancer Causes Control* 2004;15:149-158.

12. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
13. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:708-711.
14. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77:204-210.
15. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D₂ is as effective as vitamin D₃ in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:677-681.
16. Holick MF, Chen TC, Sauter ER. Vitamin D and skin physiology: a D-Lightful story. *J Bone Miner Res* 2007;22(2):V28-V33.

Comentario 2

El comité de IOM establece en sus conclusiones que la totalidad de evidencia apoya el papel de la vitamina D en la salud del hueso pero que, para resultados no esqueléticos tales como cáncer, enfermedad cardiovascular, diabetes y enfermedad autoinmune, la evidencia para beneficios es inconsistente y no es aún concluyente como causalidad^{1,2}. La mayoría de las investigaciones relacionan la vitamina D con la reducción del riesgo de cáncer y otros objetivos no esqueléticos han sido ecológicos u observacionales; estudios clínicos randomizados (RCT) rigurosos, diseñados para estudiar estos efectos, han sido escasos. Una revisión sistemática reciente de vitamina D y enfermedad crónica llegó a conclusiones similares³.

Basada en la salud ósea, la IOM concluyó que las recomendaciones dietarias (RDA; cubriendo el requerimiento de más del 95,5% de la población norteamericana) para vitamina D son de 600 UI/día para edades entre 1 y 70 años y de 800 UI/día para personas mayores de 70 años. Estas RDA corresponden a un nivel sérico de vitamina 25(OH)D mayor o igual a 20 ng/ml, nivel sanguíneo que la IOM concluyó, podrían satisfacer los requerimientos de más del 97,5% de la población. La IOM establece el

límite superior (UL) para vitamina D como 4.000 UI/día para edades de 9 años o mayores que corresponden a un nivel sérico de 25(OH)D de 50 ng/ml. El UL se define como el nivel por encima del cual hay riesgo de eventos adversos. Sin embargo, el UL no se debe intentar interpretar como un objetivo de ingesta recomendado; no hay evidencia consistente de mayores beneficios al ingerir niveles que excedan la RDA y los riesgos pueden ocurrir a niveles por encima de la UL.

Más no es necesariamente mejor, si se refiere a ingesta de vitamina D. Evidencia emergente sugiere una curva en U para vitamina D y varios resultados de salud, incluyendo algunas formas de cáncer, con el más bajo riesgo a niveles moderados y aumento del riesgo a niveles bajos o altos de 25(OH)D. Mientras investigaciones futuras puedan elucidar claros beneficios de niveles de ingesta por encima de la RDA, en este momento la evidencia no está disponible. Más aún, estudios observacionales de 25(OH)D sérico y resultados de salud pueden ser susceptibles a sesgos de confusión y deben ser interpretados con cautela. Factores específicos que pueden confundir la relación entre 25(OH)D y cáncer incluyen obesidad (debido al secuestro de vitamina D en el tejido adiposo), actividad física (correlacionada con el tiempo de ejercicio y la exposición al sol) raza/pigmentación de la piel y estado nutricional. Así, correlaciones encontradas en estudios “asociativos” no dan una relación causa-efecto. En este aspecto, se debe anotar que muchos otros micronutrientes que en estudios observacionales parecían tener un papel promisorio en prevenir el cáncer (p. ej. beta carotenos, vitamina C, ácido fólico y selenio) no se encontró que redujeran el riesgo de éste en RCT y algunos habían encontrado que causaban daño a altos niveles de suplementación^{4,5}. Nuevos estudios que miden el papel de dosis moderadas y altas de suplementos de vitamina D en prevención de cáncer, incluyendo el estudio Vitamina D and Omega-3 (VITAL, www.vitalstudy.org) están en progreso y podrán dar información en algunos años.

Finalmente, es importante reconocer que las recomendaciones del IOM son significantes para la población general y representan valores que

van a minimizar los riesgos (de defecto o exceso) con ingesta crónica. Así, estas son guías de salud pública y no intentan reemplazar la decisión clínica individual especialmente en el caso de pacientes con condiciones médicas que afectan el metabolismo de la vitamina D o el calcio.

JoAnn E. Manson, MD, DrPH
Professor of Medicine, Harvard Medical School
Chief, Division of Preventive Medicine
Brigham and Women's Hospital
Principal Investigator, Vitamin D and
Omega-3 Trial (VITAL)
President-Elect, NAMS

Referencias

1. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
2. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamina D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-58.
3. Chung M, Balk EM, Brendel M, et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. Evidence Report No. 183 (Prepared by the Tufts Evidence-based Practice Center). AHRQ Publication No. 09-E015. Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2009.
4. Byers T. Anticancer vitamins du jour—the ABCED's so far. *Am J Epidemiol* 2010;172:1-3.
5. Toner CD, Davis CD, Milner JA. The vitamin D and cancer conundrum: aiming at a moving target. *J Am Diet Assoc* 2010;110:1492-1500.

Vitamina D y hueso

Relationship between vitamin D, parathyroid hormone and bone health. J Clin Endocrinol Metab 2010 Dec 15. [Epub ahead of print]

SAI AJ, WALTERS RW, FANG X, GALLAGHER JC.

Nivel de evidencia: II-3

Resumen. En un esfuerzo para definir la polémica definición de “Insuficiencia de vitamina D,” este análisis transversal de 488 ancianas caucásicas (edad media 71 años) analizó la evidencia para un valor de umbral de D 25-hidroxivitamina (25[OH]D) sérica y la relacionó con salud ósea. El análisis incluyó una revisión de la literatura de 70 estudios sobre la relación paratohormona (PTH) sérica a 25 (OH) D sérica. Los investigadores encontraron una correlación inversa entre PTH y 25 (OH) D séricas. Ningún umbral (es decir, la supresión de suero PTH) se encontró dentro del rango de 6 a 60 ng/ml de 25 (OH) D sérica. Se encontró un umbral para marcadores de hueso, osteocalcina sérica y N-telopeptides en orina que sólo se aumentó por debajo de un nivel de 25 (OH)D de aproximadamente 18 ng/ml. No se encontró ninguna correlación o umbral entre la absorción de calcio, PTH y 25 (OH) D séricos. Los investigadores llegaron a la conclusión de que la insuficiencia de vitamina D debe definirse como niveles séricos de 25 (OH) D inferiores a 20 ng/ml (50 nmol/L), en lo que se refiere a los huesos.

Comentario

La Organización Mundial de la Salud definió la insuficiencia de vitamina D en 2003 como un nivel de 25 (OH) D inferior a 20 ng/ml. Sin embargo, con base en las actas de una mesa redonda de expertos de renombre mundial en vitamina D publicado en 2005¹, la opinión prevaleciente en América del Norte se convirtió en que la insuficiencia de vitamina D se define más adecuadamente como un nivel de menos de 30 ng/m de 25 (OH)D. Un reporte reciente de la IOM dijo que la insuficiencia de vitamina D

debe definirse como un nivel inferior a 20 ng/ml 25 (OH)D.

¿Mientras que cualquier punto de corte es claramente superior a la antigua práctica de describir como normal cualquier 25 (OH) D nivel mayor que 10 ng/ml, ¿cuál punto es el objetivo más apropiado en la práctica clínica? Parafraseando al Dr. Robert Heaney, de la Universidad de Creighton, quien dijo esto mucho más elocuente que yo, hay tres niveles de decisión que pueden invocarse aquí: el personal, los profesionales y el nivel de decisión política. En el nivel de decisión personal, el médico decide lo que él o ella personalmente harán. En el nivel de decisión profesional, el médico decide qué recomendar a su paciente. En el nivel de decisión política, se formulan recomendaciones para toda la población. Cuando uno pasa de lo personal a lo profesional para el nivel de decisión política, las recomendaciones se vuelven adecuadamente más conservadoras. Es en este último nivel, es decir, el nivel de decisión política, en el que se formulan las recomendaciones de la IOM para vitamina D y, del mismo modo, es a nivel político que los hallazgos del reporte de Sai et al. son realmente más aplicables. Sai et al. concluyeron como lo hizo la IOM, que la deficiencia de vitamina debe ser definida como niveles de 25 (OH) D menos de 20 ng/ml, con base en la relación entre 25 (OH) D y PTH. Quizás no es sorprendente que la conclusión de los autores y la IOM sean similares, ya que uno de los autores fue miembro de la Comisión de la IOM. Sai et al. también son bastante cuidadosos de señalar que su recomendación para un punto de corte de 20 ng/ml se aplica a la definición de la insuficiencia de vitamina D en lo que se refiere al hueso solamente, lo cual es totalmente apropiado, basado en el ámbito de su investigación y revisión. Sus conclusiones

son ciertamente compatibles con gran parte de la literatura pertinente que precede a su artículo.

En el nivel de decisión profesional, aunque está claro que debe obtenerse un nivel de 25 (OH) de al menos 20 ng/ml, ¿no sería mejor y razonable empujar al alza a por lo menos 30 ng/ml? Incluso si se desea un nivel de 20 ng/ml, el médico en la práctica no debe estar satisfecho con un informe de laboratorio de 20 ng/ml. En la mayoría de los laboratorios, se produce un error de ± 4 ng/ml. Esto significa que el nivel reportado de 20 ng/ml realmente puede ser sólo 16. Así, un nivel de mediados de los años veinte sigue siendo un objetivo mejor para el paciente individual. Pero, sin duda, hay datos que más que sugerir la mejora de la absorción de calcio fraccionado, muestran la disminución de las tasas de fractura y del riesgo de algunos cánceres con niveles de 30 ng/ml y más de 25(OH)D. Y mientras algunos de esos estudios no alcanzan los niveles de evidencia que requieren ciertos revisores para considerarlos, hay abundancia de esos estudios. Cuando esto se combina con

incuestionados niveles de seguridad de 30 ng/ml de 25(OH)D, para la salud global y bienestar de nuestros pacientes, un punto de corte de 30 ng/ml parece ser, de lejos, la meta más apropiada para una decisión a nivel profesional, sin importar cómo se define la insuficiencia de vitamina D con relación al hueso.

Sydney Lou Bonnick, MD, FACP
Medical Director
Clinical Research Center of North Texas
Denton, Texas

Referencias

1. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-716.
2. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC. The National Academies Press, 2011.

Riesgo de carcinoma de células renales después de histerectomía

Risk of renal cell carcinoma after hysterectomy. Arch Intern Med 2010;170:2011-2016

ALTMAN D, YIN L, JOHANSSON A, LUNDHOLM C, GRÖNBERG H.

Nivel de evidencia: II-2

Resumen. La investigación indica que la histerectomía está asociada con carcinoma de células renales (RCC). Datos de 184.945 mujeres en un estudio de cohorte poblacional de mujeres que tuvieron histerectomía se compararon con 657.288 que no se habían histerectomizado y se examinaron los efectos de la histerectomía en la incidencia y riesgo de RCC juntando los registros de salud suizos de toda la nación. Se usaron los modelos regresionales de Cox con RR e IC 95%, para medir el riesgo de RCC con el estatus de histerectomía.

Tasas crudas de incidencia de RCC fueron 17.4 casos por 100.000 personas-año en mujeres con histerectomía y 13.1 casos por 100.000 personas año en mujeres sin histerectomía.

Los resultados corresponden a un RR global de 1.50 (IC 95%, 1.33-1.69) para RCC en mujeres con histerectomía frente a mujeres sin histerectomía. El riesgo de RCC fue dependiente de la edad; mujeres que fueron a histerectomía a la edad de 44 años o menos (RR, 2.36; IC 95%, 1.49-3.75) tenían el riesgo más alto dentro de los 10 años después de la cirugía. Después de la histerectomía, el riesgo global de RCC aumentó consistentemente y fue similar en magnitud en el tiempo: dentro de 10 años el RR fue 1.50; IC 95%, 1.26-1.78; entre 11-20 años, RR fue 1.49; IC 95%, 1.22-1.82); y después de 20 años, RR fue 1.51; IC 95%, 1.05-2.16. El estudio concluyó que había una asociación significativa entre la histerectomía por indicaciones benignas y RCC. Especialmente en riesgo estuvieron las mujeres que tenían histerectomía a edad temprana.

Comentario. Este trabajo epidemiológico bien hecho es el más reciente de una serie de investigaciones; una posible conexión entre tener una histerectomía y una subsecuente apari-

ción de un RCC. Casi todos los estudios observaron una asociación positiva, con un 50% de aumento del riesgo visto en el estudio suizo, muy cercano a los promedios en todos los estudios. Los factores de confusión por factores de riesgo conocidos para RCC (p. ej. obesidad y fumar) no parece que sean responsables de muchos, y tal vez ninguno, del exceso de incidencia asociado con histerectomía.

Sin embargo, no se sabe si la histerectomía juega un papel causal, o es simplemente una consecuencia de la patología pélvica (o de los antecedentes de tal patología) que predispone a RCC. Una ayuda potencial para entender la naturaleza de la asociación entre la histerectomía y el RCC puede ser un examen de la asociación entre ooforectomía bilateral (que a veces se acompaña de histerectomía) y RCC. Sin embargo, solo algunos de los estudios, han sido capaces de hacer tal análisis, y hasta el momento los datos son equívocos.

Los resultados de Altman y col., seis predecesores, son de interés a los epidemiólogos y otros preocupados con las causas del RCC. Pero los resultados son de poca importancia para las mujeres y sus cuidadores de salud porque el riesgo adicional de RCC por la histerectomía es muy pequeño en este estudio: cerca de cuatro por 100.000 mujeres cada año. Aun si la relación con histerectomía fuera causal, este pequeño riesgo agregado debe tener poco peso en la decisión de la mujer para remover o conservar su útero.

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

Pólipos endometriales y riesgos de cáncer

The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis.
Obstet Gynecol 2010;116:1197-1205

LEE SC, KAUNITZ AM, SANCHEZ-RAMOS L, RHATIGAN RM.

Nivel de evidencia: III

Objetivo. Revisar sistemáticamente y hacer un resumen de la literatura acerca de la asociación del estatus menopáusico, sangrado uterino y tamaño del pólipo y riesgo de malignidad entre mujeres que van a resección de un pólipo.

Origen de los datos. Suplementamos una búsqueda de entradas con base en datos electrónicos con referencias citadas en el primer estudio y artículos de revisión para identificar estudios que investiguen el riesgo de malignidad en pacientes que van a polipectomía. La palabras claves de la investigación de búsqueda fueron: “pólipo endometrial”, “malignidad”, “ultrasonido”, “sonohisterografía salina”, “histeroscopia” e “histopatología”.

Métodos de selección. Evaluamos datos sacados y realizamos análisis cuantitativos en estudios observacionales que examinaban los efectos de la menopausia, sangrado vaginal, tamaño del pólipo y riesgo de malignidad en pacientes que van a resección de pólipo (n= 1.552). Por cada estudio con resultados binarios, se calcularon los riesgos relativos con índice de confianza del 95% (IC). Los estimados en riesgos relativos se calcularon usando modelos de efectos fijos y al azar. Se midió la homogeneidad en los estudios. Se realizó análisis de sensibilidad para determinar los efectos de estudios individuales en el estimado de los efectos globales. Los sesgos de publicación se determinaron usando el test de Egger.

Tabulación, integración, resultados. Diecisiete estudios llenaron los criterios de inclusión en esta revisión. Entre mujeres que se encontraron con pólipos endometriales la prevalencia de pólipos pre o malignos fue de 5.42%

(214 de 3.946) en mujeres posmenopáusicas comparadas con 1,7% (68 de 3.997) en mujeres en edad reproductiva (RR 3.86; IC 95% 2.92-5.11). La prevalencia de neoplasia endometrial dentro de los pólipos en mujeres con sangrado sintomático fue de 4.15% (195 de 4.697) comparado con 2.16% (85 de 3.941) para aquellas sin sangrado (RR, 1.97; IC 95%, 1.24-3.14). En mujeres posmenopáusicas sintomáticas con pólipos endometriales, 4,47% (88 de 1.968) tenían un pólipo maligno en comparación con 1.51% (25 de 1.654) de mujeres posmenopáusicas asintomáticas (RR 3.36, IC 95% 1.45-7.80).

Conclusión. Con base en datos de estudios observacionales, se concluye que el sangrado vaginal asintomático y el estatus menopáusico en mujeres con pólipos endometriales están asociados con un aumento del riesgo de cáncer endometrial.

Comentario. La etiología de crecimiento de los pólipos del endometrio y factores que tienen papel en su desarrollo permanecen desconocidos. Lo más importante: no hay consenso en cómo manejar el caso de pólipos endometriales en crecimiento. La dimensión de este problema ha aumentado dramáticamente en décadas recientes con la introducción de técnicas de imágenes que proveen un diagnóstico temprano de “estructuras polipoides” en la práctica clínica rutinaria. Los médicos en la práctica hacen numerosas preguntas clínicas y costo efectivas tales como:

- ¿Qué tan segura es la evaluación por imágenes de estructuras polipoides uterinas? (p. ej. ¿deberían los hallazgos ser hechos por el radiólogo?).
- ¿Debería una mujer asintomática ser observada después o evaluarse quirúrgicamente?.

- ¿Debería la lesión ser biopsiada, y cómo? (p. ej. ¿histeroscopia operatoria o legrado?).
- ¿Cuál sería el manejo secundario de mujeres con diagnóstico de pólipo uterino con atipia?

Los autores utilizan una revisión sistemática y técnica de meta-análisis para explorar algunas de esas preguntas. Su artículo resume y reanaliza los datos de publicaciones existentes acerca de la asociación entre pólipos y malignidad endometrial en mujeres que van a resección de pólipos. Usando criterios rigurosos para evitar la heterogenidad de las publicaciones, los autores seleccionaron 17 estudios entre 1.552 publicaciones, con un total de 10.572 pacientes que fueron a polipectomía (incluyendo 377 pólipos malignos). El meta-análisis sugiere una prevalencia del doble más alta de neoplasia endometrial en mujeres con sangrado sintomático que en las sin sangrado; una prevalencia tres veces mayor de pólipos premalignos/malignos en mujeres posmenopáusicas comparadas con mujeres en edad reproductiva. Interesantemente, a pesar del gran número de publicaciones revisadas, los datos acerca de tamaño y

riesgo de malignidad del pólipo no fueron susceptibles del meta-análisis.

Mientras la mayoría del material en el artículo ha sido conocida y previamente discutida, la novedosa cuantificación puede ser útil para los que manejan menopausia para medir el riesgo potencial de malignidad. Actuando de acuerdo, los autores determinaron que en mujeres posmenopáusicas asintomáticas, solamente el 1.51% de los pólipos endometriales estuvieron asociados a cambios de malignidad, mientras en las mujeres posmenopáusicas con sangrado y pólipos endometriales, la tasa correspondiente fue del 4.47%. El aumento del riesgo relativo de malignidad, por cerca de tres veces más, apoya la práctica común de que el sangrado uterino después de la menopausia, particularmente en presencia de un pólipo endometrial, debe ser evaluado para malignidad.

George I. Gorodeski, MD, PhD
 Professor Emeritus
 Case Western Reserve University School of
 Medicine
 Cleveland, OH

Artículos escogidos por el editor de la revista *Menopause* en febrero-2011

- **Lerner MA, Morra A, Moineddin R, Manson J, Blake J, Tierney MC. Somatic and affective anxiety symptoms and menopausal hot flashes. *Menopause* 2011;18:129-132.**

La asociación positiva entre el más alto índice de ansiedad de Zung y de fogajes en mujeres posmenopáusicas recientes puede ser el resultado de una superposición de manifestaciones somáticas, y no un disturbio afectivo de ansiedad.

- **van Altena AM, Holtsema H, Hendriks JC, Massuger LF, Hullu JA. Cancer antigen 125 level after a bilateral salpingo-oophorectomy: what is the contribution of the ovary to the cancer antigen 125 level? *Menopause* 2011; 18:133-137.**

La influencia de los niveles de CA 125 se examinó midiendo CA 125 antes y después de salpingo-ooforectomía en portadoras de la mutación del gene BRCA. Del grupo total, un 18% de disminución solo se vio interactuando en el estado meno-

páusico con CA125 antes y después de cirugía.

- **Yang YS, Hur MH, Kim SY, Oh KY. Correlation between sonographic and endocrine markers of ovarian aging as predictors for late menopausal transition. *Menopause* 2011;18:138-145.**

La hormona antimulleriana sola o en combinación con hormona folículoestimulante puede ser de utilidad como indicadora de transición menopáusica tardía.

- **Gast GCM, Pop VJM, Samsioe GN, et al. Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. *Menopause* 2011;18:146-151.**

Las mujeres con síntomas menopáusicos de sudoraciones nocturnas tienen un aumento moderado de riesgo de enfermedad coronaria, lo cual podría no ser completamente explicado por los niveles de riesgos cardiovasculares.

Cimt y estatus menopáusico

The relationship of menopausal status and rapid menopausal transition with carotid intima-media thickness progression in women: a report from the Los Angeles Atherosclerosis Study. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4432-4440

JOHNSON BD, DWYER KM, STANCZYK FZ, ET AL.

Nivel evidencia: II-3

La investigación los Angeles Atherosclerosis Study examinó si la progresión de la tasa de grosor de la íntima media de la carótida (cIMT) difería de acuerdo con el estatus menopáusico y la rapidez de la transición menopáusica en 203 mujeres de comunidades entre 45 y 60 años de edad. En los tres años del estudio, las mujeres que no habían sido diagnosticadas previamente con enfermedad cardiovascular (ECV) tuvieron tres mediciones repetidas de cima y una edición preclínica de ECV. El estatus menopáusico fue determinado en cada visita: 21 mujeres permanecieron premenopáusicas, 51 en transición a través de la menopausia, 131 fueron posmenopáusicas a través del periodo observacional. En las 51 mujeres en transición menopáusica, la edad no se relacionó con la tasa de progresión de la cima pero las mujeres que pasaron de premenopausia a posmenopausia en un periodo de tres años tenían una tasa más alta de progresión de Cimt, comparadas con una transición más lenta. Los hallazgos no se alteraron por ajustes estadísticos para presión arterial sistólica, índice de peso corporal, raza, fumar o uso de terapia hormonal.

Los investigadores concluyeron que una transición menopáusica más rápida estaba asociada con una tasa mayor de progresión preclínica de ECV entre mujeres sanas que tenían mediciones repetidas de cima.

Comentario. En este provocativo artículo, una transición menopáusica rápida se asoció con una mayor tasa de progresión preclínica de ECV. Como lo anotan los autores, en su discusión de las limitantes del estudio, (sin embargo, ellos no pueden distinguir el huevo de la gallina) la tasa de transición menopáusica refleja o determina la tasa de ECV por envejecimiento. ¿Y qué determina las tasas de transición menopáusica?

Los autores sostienen la hipótesis de que los niveles elevados de cima en las mujeres con rápida transición menopáusica podrían reflejar una historia de disrupción ovárica que resulta en los niveles de estrógenos durante la premenopausia (extremos en nutrición, ejercicio, estrés).

En su práctica, ¿deberían medir la Cimt durante la perimenopausia? Se podría decir que solamente si la información que reciba va a alterar su decisión acerca de recomendar estrategias preventivas cardiovasculares. En el 2010 las guías del American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association establecieron “la medición de la IMT de la arteria carótida es razonable para medir el riesgo cardiovascular en adultos asintomáticos en riesgo intermedio”. Y si Ud. elige ordenar el test, esté seguro que sea en un laboratorio acreditado experto en la técnica.

Mientras tanto, nos gustaría otros estudios longitudinales con cuidadosa categorización de la transición menopausia y determinaciones de Cimt seriado, para seguir el camino de este estudio de Jonson y col., y corroborar o refutar estos intrigantes hallazgos.

Cynthia A. Stuenkel, MD, NCMP
Clinical Professor of Medicine, Endocrinology and Metabolism
University of California, San Diego
La Jolla, CA
Member, NAMS Board of Trustees

Referencia

Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guidelines for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report from the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122:2748-2764.

Contenido de proteínas e índice glicémico en la dieta para pérdida de peso

For the Diet, Obesity, and Genes (Diogenes) Project. Diets with high or low protein content and glycemic index for weightloss maintenance. N Engl J Med 2010;363:2102-2113

LARSEN TM, DALSKOV SM, VAN BAAK M, ET AL

Nivel de evidencia: I

Antecedentes. Estudios de dietas para control de peso que son altas en proteínas y bajas en índice glicémico han llegado a conclusiones diversas, probablemente debido al hecho de que tales estudios tienen insuficiente poder.

Métodos. Nosotros reclutamos adultos con sobrepeso de ocho países europeos; ellos habían perdido al menos 8% de su peso inicial con dieta 3.3-MJ (800 calorías) baja en calorías. Los participantes fueron randomizados, en un diseño factorial dos por dos, a una de cinco dietas *ad limitum* para evitar que volvieran a ganar peso por un periodo de 26 semanas: una dieta baja en proteínas y bajo índice glicémico; una dieta baja en proteínas y alto índice glicémico; una dieta alta en proteínas y bajo índice glicémico; una dieta alta en proteínas y alto índice glicémico, y una dieta de control.

Resultados. Un total de 1.209 adultos fueron tamizados (media de edad, 41 años; IMB-peso en kilos dividido por el cuadrado de la estatura en metros, 34), de los cuales 938 entraron a la fase de dieta baja en calorías del estudio. Un total de 773 participantes que completaron esta fase fueron randomizados a uno de los cinco grupos de dietas de mantenimiento; 548 completaron la intervención (71%). Menos participantes en el grupo de altas proteínas y bajo índice hiperglicémico que en el grupo de bajas proteínas y alto índice hiperglicémico salieron del estudio (26.4% y 25.6% respectivamente frente a 37.4%, $p = 0.02$ y $p = 0.01$ para la respectiva comparación). El promedio inicial de pérdida de peso con la dieta de baja caloría fue de 11 kg. En el análisis de los participantes que completaron el estudio, solo el de baja proteína y alto índice hiperglicémico fue

asociado con subsecuente y significativa reganancia de peso (1.67 kg, IC 95%, 0.48-2.87). En un análisis de intención de tratar la ganancia de peso fue de 0,93 kg menos (IC 95%, 0.31 a 1.55) en el grupo asignado a dieta de alta proteína que en aquellos asignados a baja proteína ($p = 0.003$) y 0,95 kg menos (IC 95% 0.33-1.57) en los grupos asignados a dieta de bajo índice glicémico que en los asignados a dieta de alto índice glicémico ($p = 0.003$). El análisis incluyó participantes que completaron la intervención produciendo resultados similares. El grupo no difiere significativamente con respecto a los eventos adversos relacionados con la dieta.

Conclusiones. En este estudio grande europeo, un modesto aumento en el contenido proteico y una modesta reducción en el índice glicémico llevan a una mejoría en la complejidad y mantenimiento de la pérdida de peso.

Comentario. El mantenimiento después de una pérdida intencional de peso es un factor clave para el tratamiento de la obesidad. De este estudio internacional grande, parece que las dietas moderadamente altas en proteínas y ligeramente bajas en índice glicémico son más efectivas para el mantenimiento del peso. Sin embargo, como los autores anotan, solo el 5,4 de puntos de porcentaje de proteína dietaria separada de los grupos de proteínas, y solo cinco unidades de índice glicémico separado de los grupos de índice glicémico. Antes de la semana 26 de la fase de mantenimiento del comienzo del estudio, todos los participantes consumían 800 a 100 calorías por día a través de productos Modifast y vegetales por ocho semanas. Aun en el grupo más motivado, solo el 71% completó la fase del estudio.

Interesantemente, este estudio solo incluyó como participantes a niños entre 5 y 17 años de edad. La tasa de abandono fue mayor que la esperada. Por esto, la investigación reconoce el papel de la unidad familiar en el control de peso también sabe de la importancia de que los padres compartan estilo y hábitos de vida sanos con sus hijos.

Este estudio refuerza que la pérdida de peso es solo el comienzo de la solución de la obesidad. Aumentando la proteína y bajando el índice glicémico en la dieta se puede ayudar a

mantener el peso. No obstante, se necesita más investigación en factores que influyen en obesidad, pérdida y mantenimiento de peso.

Joanna D. Wilson, DO
Assistant Professor, Department of Internal
Medicine
Division Chief of Women's Health
Director, Center for Women's Health and Gender-
Based Medicine
Texas Tech University Health Science Center
Amarillo, TX

Tasas de disfunción sexual en una clínica de menopausia de una ciudad

Sexual dysfunction, depression, and anxiety among patients of an inner-city menopause clinic. J Womens Health (Larchmt) 2010;19:1843-1849

SCHNATZ PF, WHITEHURST SK, O'SULLIVAN DM.

Nivel de evidencia: II-2

Schnatz y col. examinaron la prevalencia de la disfunción sexual (FSD) en una muestra de 102 mujeres en el Women's Life Center at Hartford Hospital (2004-2008) en Connecticut.

Las mujeres eran de más o menos 52.9 años de edad, 80% hispanas y 47.8% estaban desempleadas. Un total de 92,8% ganaban menos de \$25.000, y 95.8% no tenían un grado de estudio. Los investigadores definieron FSD como disminución del deseo sexual, dispareunia o sequedad vaginal, depresión y ansiedad. Así, FSD fue identificada en el 75,6% de las participantes; la prevalencia de depresión fue 80,9% en mujeres con disminución del deseo sexual frente a 52.8% ($p = 0.01$) en las que no; ansiedad fue identificada en 76,6% en mujeres con disminución del deseo sexual frente a 45.7% ($p = 0.01$) en las que no. La prevalencia de depresión fue de 83.3% entre mujeres que reportaban frente a 55.9% ($p = 0.03$) entre las que no. Ansiedad fue identificada en 76.7% entre las que reportaban dispareunia frente a 52.9% ($p = 0.07$) entre las que no. La única variable asociada con la posibilidad estadísticamente más alta de FSD fueron problemas de sueño (RR, 5.57, IC 95% 1.22-25.33, $p = 0.03$) y no hubo diferencias significativas cuando se comparó FSD entre hispanas y no hispanas.

Comentario. Schnatz y col. demuestran una asociación entre sueño pobre, ansiedad, depresión y FSD en mujeres hispanas con bajo estatus socioeconómico. Como lo informa el reporte, establecer una relación causa-efecto en este tipo de estudio, no es posible.

Sin embargo, los investigadores sugieren que los clínicos busquen causas de insomnio para asistir a sus pacientes, quienes al tener pobre calidad de sueño tienen una disfunción sexual. Una prevalencia más alta de apnea del sueño se encontró también en mujeres perimenopáusicas de de edad mediana^{1,2}.

Si la pobre calidad de sueño persiste después de que la mujer ha reducido su consumo de cafeína y alcohol y mejorado su régimen de dormir, los médicos pueden considerar recomendar un estudio de sueño para detectar apnea del sueño, particularmente si no hay mejoría con medicamentos o cambios en el estilo de vida. Donde el seguimiento adicional es posible, debe ser interesante determinar si esas mujeres diagnosticadas y tratadas para apnea del sueño tienen una más baja prevalencia de ansiedad, depresión y disfunción sexual.

Julia Schlam Edelman, MD, FACOG, NCMP
Private Practice
Middleboro, MA
Member, NAMS Professional Education
Committee

Referencias

1. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H-M, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:608-613.
2. Young T, Finn L, Austin D, et al. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1181-1185.

Artículos escogidos por el editor de la Revista *Menopause*

- **Goldstein SR, MD, Neven P, Cummings S, et al. Postmenopausal evaluation and risk reduction with lasofoxifene (PEARL) trial: 5-year gynecological outcomes. *Menopause* 2011;18:17-22.**

En un estudio randomizado en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, estas recibieron por cinco años tratamiento con lasofoxifeno o placebo. El tratamiento con lasofoxifeno resultó en cambios endometriales benignos que no parecen incrementar el riesgo para cáncer de endometrio o hiperplasia en mujeres posmenopáusicas.

- **Kurtz EG, Ridker PM, Rose LM, et al. Oral postmenopausal hormone therapy, C-reactive protein, and cardiovascular outcomes. *Menopause* 2011; 18: 23-29.**

La proteína C reactiva predice eventos cardiovasculares entre mujeres del Women's Health Study en una relación logarítmica lineal entre mujeres usuarias de terapia hormonal y no usuarias. La proteína C reactiva de 3 mg/L más parece indicar un mayor riesgo cardiovascular tanto en usuarias como no usuarias de terapia de reemplazo hormonal.

- **Labrie F, Martel C, Balsler J. Wide distribution of the serum dehydroepiandrosterone and sex steroid levels in postmenopausal women: role of the ovary? *Menopause* 2011;18:30-43.**

La medición de 11 metabolitos de hidrocortisona en mujeres ooforectomizadas y mujeres intactas indica que el ovario posmenopáusicos no secreta cantidades significantes de estradiol o testosterona pero secreta cerca del 20% de DHEA circulante y el restante 80% es de origen adrenal en este grupo de edad.

- **Bea JW, Zhao Q, Cauley JA, et al. Effect of hormone therapy on lean body mass, falls, and fractures: 6-year results from the Women's Health Initiative hormone trials. *Menopause* 2011;18:44-52.**

Una evaluación de seis años de terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas reclutadas en el Women's Health Initiative demostró que la preservación de masa corporal baja por más de tres años no persiste a través de seis años de terapia hormonal. Caídas y tasa de fracturas no se alteraron por esta temprana preservación de baja masa ósea.

- **Davis SR, Kirby C, Weekes A, Lanza-fame A, Piterman L. Simplifying screening for osteoporosis in Australian primary care: the Prospective Screening of Osteoporosis; Australian Primary Care Evaluation of Clinical Tests (PROSPECT) study. *Menopause* 2011;18:53-59.**

La herramienta PROSPECT se desarrolló para facilitar tamizaje dirigido y, por lo tanto, reduce la necesidad de test radiológicos innecesarios a nivel de cuidado primario.

- **Wiacek M, Hagner W, Zubrzycki IZ. Measures of menopause driven differences in levels of blood lipids, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone in women aged 35 to 60 years: National Health and Nutrition Examination Survey III and National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002 study. *Menopause* 2011;18: 60-66.**

La mayoría de los cambios lipídicos se deben a una combinación de menopausia y envejecimiento.

Dos comentarios acerca de FSH, E2 y FUM

Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual periodo J Clin Endocrinol Metab 2010 Dec 15. [Epub ahead ofprint]

RANDOLPH JF, ZHENG SOWERS MR, ET AL.

Nivel de evidencia: II-3

Resumen. Los patrones de cambio en los niveles séricos de hormona folículo estimulante FSH y estradiol E2 a través de transición menopáusica están asociados con la edad de la mujer al último periodo menstrual FUM?.

El estudio Women's Health Across the Nations (SWAN) (un estudio en desarrollo en siete sitios, multiétnico, longitudinal de la transición menopáusica) es realizado en 3.302 mujeres menstruando aún, con edades entre 42 y 52 años de base. El suero se recolecta anualmente y se mide E2 y FSH. En 1.215 con FUM documentada, los investigadores evaluaron patrones de cambio de hormonas usando un modelo semiparamétrico. A través de la transición, los patrones de FSH comienzan a aumentar 6.10 años antes de la FUM, y se aceleran 2.05 años antes de la FUM, y presentan una desaceleración a los 0.20 años de la FUM, con niveles estables 2.00 años después de la FUM. La obesidad atenúa el aumento de FSH, demorando el aumento inicial a 5.45 años antes de la FUM. Las concentraciones medias de E2 comienzan a disminuir 2.03 años antes de la FUM, con una tasa máxima de cambio en la FUM, luego se desacelera estabilizándose a 2.17 años después. Los investigadores concluyen que la longitud y patrones seriados generales de FSH y E2 no se relacionan con la edad a la FUM o al cigarrillo.

El tiempo transcurrido del cambio de niveles de FSH y E2, pero no de los patrones globales, se encontraron relacionados con obesidad también con raza y etnicidad.

Comentario 1. El estudio SWAN es una fuente increíble de datos longitudinales generados vía monitoría anual de mujeres antes, du-

rante y después de la transición menopáusica. En este informe, los investigadores del SWAN ofrecen una elegante presentación de los cambios fundamentales de FSH y E2 en los años antes e inmediatamente después de FUM. Ellos establecen que aun mujeres a edad tardía de FUM experimentan un patrón consistente de cambios hormonales.

Mientras se aprecia la consistencia de este proceso biológico, la exclusividad de las manifestaciones individuales en la edad de la FUM como lo determina el tamaño inicial del pool de oocitos, variación de la atresia de oocitos o ambos. Las diferencias genéticas, efectos ambientales y cambios metabólicos pueden, todos, contribuir.

Desde el punto de vista teleológico, encuentro este artículo muy satisfactorio. Mientras todas las mujeres ciertamente no experimentan los mismos síntomas menopáusicos, todas las mujeres, al menos todas las mujeres en esta muestra del estudio SWAN, demuestran fisiológicamente más o menos la misma marcha hormonal a través de la transición menopáusica. La excepción son mujeres obesas quienes demuestran más bajos niveles de E2 antes de la FUM y más altos niveles después, consistente con otro reporte reciente¹. Estos hallazgos pueden darnos pistas de diferencias clínicas emergentes en la experiencia menopáusica de mujeres obesas.

Cynthia A. Stuenkel, :MD, NCMP
Clinical Professor of Medicine, Endocrinology,
and Metabolism
University of California, San Diego La Jolla, CA
Member, NAMS Board of Trustees

Referencia

1. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR. Obesity and reproductive hormone levels in the transition to menopause. *Menopause* 2010;17:718-726.

Comentario 2. Los puntos de aceleración y desaceleración en FSH y E2 examinados en este estudio, replicando los hallazgos de Sowers y col¹, son importantes como el hallazgo de marcadores de eventos que continúan en la transición menopáusica. En el 2001 Soules y col. propusieron un modelo para clasificar la edad reproductiva basado en los patrones del ciclo menstrual y los niveles hormonales². Este paradigma fue propuesto como base a una futura investigación y como medio de ayuda a los investigadores y clínicos de adoptar terminología que podría apoyar las comparaciones de mujeres que experimenten similares estados de envejecimiento reproductivo. El debate acerca de la utilidad de usar niveles de FSH como un marcador para la transición menopáusica (entre estado tardío de envejecimiento reproductivo y la FUM) ha continuado con resultados del estudio ReSTAGE indicando que los cambios en el ciclo menstrual son marcadores más útiles que los niveles de FSH³. Estos resultados sugieren que la tasa de cambio, no los niveles de FSH, pueden ser más importantes indicadores.

Alinear los cambios endocrinos identificados por Randolph y col. con los estados de la transición menopáusica será el próximo paso para entender los eventos endocrinos relacionados con la perimenopausia y la postmenopausia temprana. Los cambios iniciales y persistentes en la ciclicidad, indicados por la diferencia de siete días o más en ciclos subsecuentes, han sido identificados como un marcador de la transición temprana y una ruptura de la ciclicidad de 60 días o más, un marcador de la transición tardía en un análisis reportado por el estudio ReSTAG³. El

estudio Seattle Midlife Women's Health Study (MWHS) reportó criterios de estadios similares para los estados tempranos y tardíos que correlacionan bien con los resultados del análisis del ReSTAGE. Los datos del MWHS indican que el estado de transición temprana ocurre en un promedio de 2.8 años y el de transición tardía en un promedio de 2.5 años, con un tiempo total en ambos estadios promediando los 5.3 años. Va a ser importante repensar la definición provisional de "postmenopausia temprana", estimada como los cinco años del tiempo de la FUM de acuerdo con los criterios de STRAW. Nosotros podemos haber desestimado la complejidad de los cambios endocrinos durante este periodo y sus consecuencias para el envejecimiento saludable de las mujeres.

Nancy Fugate Woods, PhD, RN, F AAN
Dean, School of Nursing
University of Washington
Seattle, WA

Ellen Sullivan Mitchell, PhD, RN
Associate Professor Emerita University of
Washington Seattle, WA

Referencias

1. Sowers MR, Zheng H, McConnell D, Nan B, Harlow S, Randolph JF. Estradiol rates of change in relation to the final menstrual period in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;92:3847-3852.
2. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001; 76:874-878.
3. Harlow SD, Crawford S, Dennerstein L, Burger HG, Mitchell ES, Sowers MF, for the ReSTAGE Collaboration. Recommendations from a multi-study evaluation of nonosed criteria for staging reproductive aging.

Ciclo anticonceptivo mensual todavía más común que ciclo extendido

Evalúan actitudes y patrones de profesionales del ámbito médico que prescriben anticonceptivos orales de régimen extendido.

Fuente: Contraception 2011; Advance online publication

Week 06 - 21 Feb 2011

MedWire news: las prescripciones de regímenes de anticonceptivos orales (AO) de ciclo extendido indicadas por los profesionales del ámbito médico podrían estar aumentando, pero los ciclos tradicionales de 21/7 días o los más recientes ciclos de 24/4 todavía son los regímenes más comunes prescritos, según muestran los resultados de una encuesta estadounidense.

Los regímenes de AO extendidos eliminan el intervalo libre de hormonas (ILH), durante el cual, las mujeres han referido previamente síntomas que incluyen cefaleas, dolor pélvico, hinchazón, inflamación y tensión mamaria.

Patricia Sulak (Texas A&M Health Science Center College of Medicine, Temple, EE.UU.) y colaboradores entrevistaron a 799 profesionales que concurrieron a seis conferencias educativas en Estados Unidos sobre sus actitudes y patrones de prescripción respecto de los AO de ciclo extendido. La mayoría (el 65 por ciento) se especializaba en obstetricia y ginecología.

La mayoría de los profesionales (el 92 por ciento) estuvo de acuerdo en que los regímenes

de AO de ciclo extendido deberían ofrecerse rutinariamente a las mujeres que desean optar por no experimentar un sangrado mensual, y ciertamente la misma cantidad de profesionales informó ya estar prescribiendo ciclos extendidos.

Esto demuestra un aumento en el número de profesionales que prescribían ciclos extendidos en 2004, cuando la cifra era del 81 por ciento de acuerdo con una encuesta similar llevada a cabo por Sulak y cols. aquel año.

No obstante, a pesar de estas altas cifras, el 38,5 y el 35,0 por ciento de los profesionales informaron que los ciclos de 24 días de píldora con 4 días de ILH y los de 21 días de píldora con 7 días de ILH eran el régimen de AO que más comúnmente prescribían en su consultorio.

Los investigadores concluyen: “Las investigaciones respaldan el beneficio de la reducción de los síntomas de supresión hormonal y mayor supresión pituitaria [asociados con los AO de ciclo extendido]”.

Una revisión aborda el ejercicio del piso pélvico

El entrenamiento muscular del piso pélvico es muy utilizado como tratamiento para la incontinencia urinaria, pero ¿cuál es la evidencia que lo respalda y cuáles son los beneficios? Una revisión sistemática recientemente publicada ha abordado estas preguntas.

Fuente: Maturitas 2010; in press

Issue 12 - 10 Nov 2010

Especialistas del departamento de obstetricia y ginecología del Hospital John Radcliffe de Oxford, Reino Unido, llevaron a cabo una revisión bibliográfica e identificaron un total de 107 ensayos aleatorios y controlados relevantes publicados entre 1990 y 2010. Éstos describían los efectos del entrenamiento muscular del piso pélvico en mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo, de urgencia o mixta (esfuerzo/urgencia).

En su nuevo trabajo programado para publicación en la revista *Maturitas*, los especialistas primero proporcionan una breve historia del ejercicio del piso pélvico. Comentan que la función de los músculos del piso pélvico “es sostener las estructuras pélvicas, la uretra, la vagina y el recto”. El entrenamiento muscular implica la contracción voluntaria hacia adentro y hacia arriba del piso pélvico, cuyo número preciso de contracciones recomendado en los estudios revisados variaron de 8 a 12, tres veces por día, hasta tanto como 200 por día.

Se entiende que los ejercicios del piso pélvico actúan de tres formas, mediante mejoras de la fuerza y sirviendo de contrapeso e indirectamente mediante la contracción de los músculos abdominales (los que se activan junto con los músculos del piso pélvico).

Los investigadores trazan una serie de conclusiones más importantes a partir de su revisión, incluyendo los siguientes puntos clave:

- Existe un buen conjunto de evidencias que avalan el entrenamiento muscular del piso pélvico como tratamiento conservador de primera línea en mujeres con

incontinencia urinaria de esfuerzo, de urgencia o mixta.

- Se han llevado a cabo más estudios del ejercicio del piso pélvico en mujeres con incontinencia de esfuerzo que en mujeres con incontinencia de urgencia. Estos estudios mostraron una mejoría de hasta el 70% en los síntomas de la incontinencia de esfuerzo en las mujeres que participaron en programas de entrenamiento de los músculos del piso pélvico.
- El entrenamiento muscular del piso pélvico es económico, y no tiene efectos adversos debilitantes persistentes.
- El efecto de un programa de tratamiento típicamente aumenta cuando es impartido y supervisado por un fisioterapeuta especializado o una enfermera especializada en continencia.

Los investigadores agregan que también hay pruebas que respaldan el uso del entrenamiento muscular del piso pélvico como tratamiento para las mujeres con incontinencia urinaria posparto persistente.

No obstante, los efectos a largo plazo del ejercicio del piso pélvico se entienden relativamente poco, dado que la mayoría de los estudios publicados tienen un seguimiento limitado o carecen de él. En un estudio de mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo, los investigadores hallaron que cuando el entrenamiento de los músculos del piso pélvico era inicialmente satisfactorio, había una posibilidad del 66% de que los beneficios persistieran a lo largo de un período de seguimiento de 10 años.

Los autores del trabajo de revisión dicen que todavía existe necesidad de al menos un gran ensayo aleatorio y controlado de grandes dimensiones, para proporcionar más información sobre la efectividad clínica a largo plazo. En general,

concluyen que los ejercicios del piso pélvico son “beneficiosos y no tienen efectos adversos significativos” y “se pueden lograr mejorías sustanciales y duraderas en la continencia”.

PERLAS

Nueva guía clínica sobre menorragia

Especialistas han producido nuevas pautas de práctica clínica sobre el tratamiento del sangrado uterino anormal en las mujeres de edad reproductiva fuera del embarazo.

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

Issue 10 - 28 Sep 2010

Las recomendaciones basadas en evidencias producidas por un equipo de trabajo del Colegio Francés de Obstetras y Ginecólogos, son presentadas en un nuevo trabajo programado para publicación en la revista *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* (un trabajo de Marret H, y cols.).

Las pautas fueron elaboradas para cubrir solamente la menorragia –definida como períodos menstruales que duran más de 7 días y/o que involucran un volumen de pérdida de sangre superior a los 80 ml– y no el sangrado genital antes de la pubertad o después de la menopausia, o el sangrado de origen cervical o vaginal.

En la sección sobre el diagnóstico, los investigadores discuten y dan recomendaciones sobre los siguientes temas:

- Historia clínica/entrevista.
- Examen clínico.
- Análisis de laboratorio adicionales.
- Exámenes por imágenes.
- Biopsia endometrial.

Por ejemplo, se recomienda que los médicos controlen la existencia de signos de anemia, y que realicen palpación abdominal y un examen del cuello del útero, tanto digital como con un espéculo, en todas las pacientes, excepto en quienes sean vírgenes o adolescentes.

La ecografía pélvica, tanto abdominal/suprapúbica como transvaginal, se recomienda como procedimiento de primera línea para diagnosticar la causa del sangrado uterino anormal. Los autores de las directrices agregan que la eco-Doppler puede proporcionar importante información adicional útil para ayudar en la caracterización de las anomalías endometriales y miometriales.

La segunda sección importante del trabajo se centraliza en el tratamiento, con sub-secciones separadas sobre las siguientes poblaciones:

- Mujeres que desean fertilidad continua.
- Mujeres que no desean fertilidad continua.
- Adolescentes.
- Mujeres que reciben tratamiento anticoagulante o que sufren un trastorno de la coagulación.
- Mujeres con sangrado uterino anormal mientras toman anticonceptivos (anticonceptivos combinados de estrógeno-progestina y de progestina sola).

Por ejemplo, los autores de estas pautas señalan que en las mujeres que no tienen deseo de quedar embarazadas en el futuro, y que tienen sangrado uterino anormal idiopático, “la eficacia a largo plazo del tratamiento quirúrgico conservador es mayor que la del tratamiento médico por vía oral”.

En todos los grupos, los autores enfatizan la necesidad de identificar los trastornos específicos subyacentes (tales como hiperplasia endometrial atípica, pólipos endometriales, miomas uterinos, o adenomiosis) para poder determinar el tipo de tratamiento más efectivo.

Con la prevalencia de menorragia que aumenta con la edad, y que llega al 24% de las mujeres de 36 a 40 años, se espera que estas nuevas recomendaciones mejoren y ayuden a estandarizar el diagnóstico y tratamiento de esta importante condición.

PERLAS

Los fibromas uterinos en el centro de la atención

Las mujeres con fibromas uterinos tienden a experimentar deterioro en su calidad de vida y una menor productividad laboral, de acuerdo con los nuevos hallazgos de un estudio comunitario de la carga de la enfermedad.

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

Issue 09 - 31 Aug 2010

Investigadores de centros del Reino Unido, EE.UU. y España observaron una falta de información publicada relacionada con la asociación entre los fibromas uterinos y temas tales como la calidad de vida en una población general residente en una comunidad (los estudios previos se centralizaron en mujeres que buscaban tratamiento).

Para rectificar esto, los investigadores llevaron a cabo una encuesta internacional representativa, mediante Internet, a mujeres de cinco países europeos: Francia, Alemania, Italia, España y el Reino Unido.

La encuesta se realizó en el año 2007 como parte del componente europeo de la Encuesta Nacional Anual de Salud y Bienestar de mayor dimensión, que involucró a las primeras 400 mujeres consecutivas de cada país que reunía cualquiera de dos criterios de inclusión tras completar una serie de cuestionarios validados: tener un diagnóstico de fibromas uterinos o tener síntomas de sangrado no diagnosticados. La información de quienes respondieron pero que no cumplían con ninguno de estos dos criterios fue utilizada con propósitos comparativos.

Al informar sus hallazgos en un nuevo trabajo programado para ser publicado en la revista

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, los investigadores (Downes E y cols.) comentan que la prevalencia de un diagnóstico de fibromas uterinos varió del 11,7% en Francia a un 23,6% en Italia. La prevalencia de síntomas de sangrado no diagnosticado varió del 14,7% en Francia al 24,6 % en el Reino Unido.

Entre las mujeres con un diagnóstico de fibromas uterinos, cerca de una de cada cinco esperaron más de 5 años antes de recibir finalmente tratamiento (con variaciones desde el 9% en Alemania al 32,5% en Italia). Los investigadores comentan que esta demora en buscar tratamiento es similar a la previamente informada para condiciones tales como incontinencia urinaria, “lo que sugiere que razones sociales y culturales similares podrían desempeñar un papel”.

Los puntajes promedio del cuestionario UFS-QOL de calidad de vida relacionada con la salud variaron de 59,2 en el Reino Unido a 69,7 en Italia, entre las mujeres diagnosticadas con fibromas uterinos, lo que indicó un nivel moderado de deterioro.

De modo similar, las respuestas al cuestionario revelaron que, en general, casi la tercera

parte de las mujeres empleadas con diagnóstico de fibromas uterinos informó que las ausencias al trabajo eran causada por la condición.

De acuerdo con los investigadores, la productividad laboral se redujo un 36,1%, y la actividad general un 37,9%.

En su trabajo, los investigadores concluyen que los fibromas uterinos son relativamente comunes en Europa oriental y que se asocian con un deterioro de la calidad de vida y de la

productividad laboral, generalmente entre las mujeres que residen en una comunidad. Además dicen que los datos sugieren que los fibromas uterinos y sus síntomas asociados “tiene un impacto negativo definitivo” en las mujeres mismas y en la población general (pérdidas económicas debido a una menor productividad). También sugieren que se necesitan mayores esfuerzos para que las mujeres con síntomas de fibromas uterinos busquen tratamiento en forma temprana.

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 que 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 éste apropiado, 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 para ajustar los regímenes de terapia hormonal, de ser necesario.

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, 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”.

Síntomas vasomotores asociados con peor perfil de riesgo CV

Las mujeres con síntomas vasomotores menopáusicos tienen un perfil de riesgo cardiovascular menos favorable que las mujeres de la misma edad sin estos síntomas, según informan investigadores. Éstos hallaron que el mayor riesgo cardiovascular (CV) persistió incluso después de controlar las concentraciones de estradiol circulantes.

Fuente: Maturitas 2010; in press

Issue 06 - 08 Jun 2010

Los investigadores de centros de Utrecht, Holanda y de Malmo, Suecia, analizaron datos de una muestra poblacional de 5857 mujeres de 50 a 64 años de edad (parte del estudio Salud de las Mujeres en el Área de Lund –WHILA, su sigla en inglés–). Las mujeres del estudio completaron un cuestionario que incluía preguntas sobre síntomas vasomotores menopáusicos, y se sometieron a un examen físico y a análisis de laboratorio.

La evaluación incluyó la medición del índice de masa corporal (IMC), la relación cintura:cadera, las concentraciones de glucosa, presión arterial, perfil lipídico y las concentraciones de estradiol.

En total, el 77,1% de las mujeres eran posmenopáusicas, el 7,6% eran premenopáusicas, y el 15,3% eran perimenopáusicas o de estado desconocido. Un total del 55% de las mujeres refirió síntomas de sofocos y sudoración (en respuesta a la pregunta “¿Tiene problemas de sudoraciones/sofocos?”), y el 31% informó síntomas de sudoraciones solamente (en respuesta a la pregunta “¿Experimentó síntomas de sudoración durante los 3 meses precedentes?”).

En su nuevo trabajo a ser publicado en la revista *Maturitas*, los investigadores (Gast G-C y cols.) dijeron que las mujeres sintomáticas fueron significativamente menos propensas a informar actividad física regular durante su tiempo libre y fueron significativamente más propensas a tener mayor nivel educativo que las mujeres asintomáticas.

Tras controlar la edad y el uso de hormonas, las mujeres con sofocos/sudoraciones resultaron tener concentraciones de estradiol significativamente más bajas, en comparación con las mujeres sin sofocos/sudoraciones (30,5 pmol/L versus 36,7 pmol/L, respectivamente). De modo similar, las mujeres con sudoraciones solamente también tuvieron concentraciones significativamente más bajas de estradiol que las mujeres asintomáticas (28,1 pmol/L versus 35,8 pmol/L, respectivamente).

Más análisis con control de variables de confusión, mostraron que las mujeres con sudoraciones solamente tenían un IMC, una relación cintura:cadera, concentraciones de colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos, glucosa, presión arterial sistólica y diastólica significativamente mayores que las mujeres asintomáticas. Todas estas asociaciones persistieron después de tener en cuenta las concentraciones de estradiol.

Las mujeres que refirieron sofocos/sudoraciones también tuvieron peor perfil de riesgo cardiovascular que las mujeres asintomáticas, pero las asociaciones fueron menos pronunciadas que para las sudoraciones solamente y no siempre llegaron a tener significación estadística.

En su trabajo, los investigadores discuten detalladamente posibles explicaciones de sus hallazgos. Y sugieren que un aumento en la actividad del sistema nervioso simpático “podría ser la principal causa de la asociación de los síntomas vasomotores menopáusicos con un perfil adverso de riesgo de enfermedad

cardiovascular, aunque actualmente no se pueden trazar conclusiones definitivas”.

Finalmente concluyen que los resultados del estudio avalan la hipótesis de que las mujeres con síntomas vasomotores menopáusicos difieren de las mujeres sin estos síntomas en su perfil de riesgo

cardiovascular, y agregan: “Aunque las concentraciones de estradiol fueron significativamente más bajas entre las mujeres con síntomas vasomotores menopáusicos, el perfil de elevado riesgo cardiovascular no puede explicarse por las concentraciones circulantes de estrógenos”.

PERLAS

Mayor IMT en mujeres con sofocos podría indicar riesgo cardiovascular

Examinan la relación entre los sofocos referidos y el grosor de la íntima-media carotídeo.

Fuente: Menopause 2011; Advance online publication

Week 06 - 21 Feb 2011

MedWire News: los resultados de un estudio indican que las mujeres en edad menopáusica que experimentan 6 días o más de sofocos en un período de 2 semanas tienen un grosor de la íntima media –IMT, su sigla en inglés– mayor que las mujeres que no experimentan dicha condición.

Teniendo en cuenta que el IMT es “una de las mediciones más ampliamente utilizada y bien validada de enfermedad cardiovascular (CVD) subclínica –dicen los investigadores– este trabajo sugeriría un efecto sinérgico entre los sofocos y factores de riesgo de CVD existentes”.

Rebecca Thurston (Facultad de Medicina de la Universidad de Pittsburg, Filadelfia, EE.UU.) y colaboradores evaluaron el IMT, utilizando ultrasonografía en modo B, una vez en la base en 432 mujeres de 45 a 58 años de edad, y nuevamente 2 años después.

El equipo investigador halló que las mujeres que reportaron 6 días o más de sofocos en las 2 semanas previas a la base y el seguimiento tenían un IMT significativamente mayor que las mujeres sin sofocos, después de controlar factores demográficos y de riesgo cardiovascular. La diferencia promedio de IMT entre estas mujeres fue 0,02 mm en ambos puntos temporales.

Estas asociaciones continuaron después de controlar las concentraciones de estradiol, comentan Thurston y cols., quienes agregan que la relación entre el IMT y los sofocos fue más pronunciada entre las mujeres con sobrepeso y obesas.

“Este trabajo avala la importancia del trabajo continuo para comprender el papel de los sofocos en el riesgo cardiovascular”, concluyen los investigadores.

Menopausia en mujeres con diabetes tipo 1

Fuente: *Menopause* 14-02-2011; 18(2): 158-63

Sjöberg, Lena; Pitkäniemi, Janne; Harjutsalo, Valma; Haapala, Laura; Tiitinen, Aila; Tuomilehto, Jaakko; Kaaja, Risto

From the ¹Hjelt-institute, Department of Public Health and ²Department of General Practice and Primary Health Care, University of Helsinki, Helsinki, Finland; ³Folkhälsan Institute of Genetics, Folkhälsan Research Centre, Biomedicum, Helsinki, Finland; Division of Nephrology, Department of Medicine, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland; Department of Health Promotion and Chronic Disease Prevention, Diabetes Prevention Unit, National Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland; ⁴Department of Obstetrics and Gynaecology, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland; ⁵South Ostrobothnia Central Hospital, Seinäjoki, Finland; Red RECAVA Grupo RD06/0014/0015, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; and ⁶University of Turku/Central Hospital of Satakunta, Pori, Finland.

Received April 30, 2010; revised and accepted June 28, 2010. Funding/support: This study was financially supported by the Kyllikki and Uolevi Lehtikoinen Foundation and the Else and Wilhelm Stockmann Foundation. Financial disclosure/conflicts of interests: None reported. Address correspondence to: Lena Sjöberg, MD, University of Helsinki, Department of General Practice and Primary Health Care, PO Box 20, 00014 Helsinki, Finland. E-mail: lena.sjoberg@helsinki.fi

Resumen

Objetivo. Nuestro objetivo fue estudiar edad a la menopausia y los factores asociados con ella, en un grupo grande poblacional de mujeres con inicio de diabetes tipo 1 en las niñas.

Se contactó una muestra de 978 mujeres con diabetes tipo 1 y se les envió por correo un cuestionario acerca de su historia reproductiva, diabetes y su manejo, otras enfermedades y factores de estilo de vida. La encuesta fue repetida 3 años después entre esas 641, quienes respondieron en la primera ronda y fueron elegibles para tomar parte en el estudio. Ambos diseños de esas cohortes epidemiológicas, la seccionada cruzada y la retrospectiva se aplicaron a factores de estudio asociados con la ocurrencia de la menopausia.

Resultados. La mediana de edad de la cesación de la menstruación observada en mujeres con diabetes tipo 1 fue de 52.5 años, no menor que la población general (media 51 años). Mujeres con enfermedad renal terminal (ratio de prevalencia, 2.22; 95% CI, 1.22-4.02; $p = 0.009$) o retinopatía progresiva (ratio de prevalencia, 1.89; 95% CI, 1.11-3.21; $P = 0.02$) fueron más propensas que las otras a haber entrado a la menopausia al momento del estudio. Ambas asociaciones permanecen estadísticamente significantes después del ajuste por edad.

Conclusiones. La edad de la menopausia en mujeres con diabetes tipo 1 no es menor que la población general en Finlandia. Los únicos factores independientes estadísticamente significantes asociados con menopausia temprana en nuestro estudio, fueron complicaciones microvasculares, esto es, enfermedad renal en estado terminal y retinopatía proliferativa.

Palabras clave: diabetes, complicaciones, menopausia.

CONGRESOS

ENDOCRINOLOGÍA

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 2011-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

2011 ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR GERIATRIC PSYCHIATRY

March 18, 2011 - March 21, 2011
San Antonio, TX, United States

2011 ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY (AGS)

May 11, 2011 - May 15, 2011
Landover, MD, United States

2012 ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR GERIATRIC PSYCHIATRY

March 16, 2012 - March 19, 2012
Washington, DC, United States

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

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 & APOG 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

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, 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 arábiga de acuerdo con el orden de aparición. El título correspondiente debe estar en la parte superior de la hoja y las notas en la parte inferior. Los símbolos para unidades deben aparecer en el encabezamiento de las columnas.
Las fotografías, gráficas, dibujos y esquemas se denominan figuras, se enumeran según el orden de aparición y sus leyendas se escriben en hojas separadas. Al final de las leyendas de las microfotografías se deben indicar la técnica de colaboración y el aumento utilizados.
No se publicarán fotografías en color; los originales en blanco y negro deben enviarse en papel y tener nitidez y contraste suficientes para lograr una buena reproducción.
Si son gráficas o dibujos deben ser elaborados en cartulina blanca o papel vegetal con tinta china e identificarse con su número de orden en la parte inferior.
Si una figura o tabla ha sido previamente publicada se requiere el permiso escrito del editor y debe darse crédito a la publicación original. Si se utilizan fotografías de personas, éstas no deben ser identificables; en caso contrario, debe obtenerse el permiso escrito para emplearlas. El Comité Editorial se reserva el derecho de limitar el número de figuras y tablas.
 10. Los editoriales y las actualizaciones se publicarán exclusivamente por solicitud del Comité Editorial.
 11. Se consideran actualizaciones aquellos trabajos que contienen una completa revisión de los adelantos recientes ocurridos en un campo específico de la medicina interna.
 12. Comunicaciones y conceptos son aquellos que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina o para la práctica médica. Pueden incluir una revisión del tema.
 13. Comunicaciones breves son aquellas que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina y puede acompañarse de una breve revisión. Su extensión no debe sobrepasar 12 páginas y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
 14. Notas técnicas son aquellas comunicaciones que describen de manera completa y detallada una técnica original o la modificación de un procedimiento, que tengan aplicación definitiva en alguna disciplina médica, sin incluir experiencias clínicas. Se debe presentar las referencias bibliográficas del caso, así como las correspondientes a los aspectos técnicos descritos, tales como equipos, reactivos, instrumentos y otros. Su extensión no debe ser mayor de 10 páginas a doble espacio y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
 15. Los apuntes de la literatura biomédica son de la competencia de uno o varios colaboradores permanentes de **Revista Colombiana de Menopausia**. Se trata de cubrir los temas más interesantes y actualizados de la medicina interna a partir de artículos de importantes revistas y autores reconocidos, de forma que los lectores de la Revista puedan hacer una revisión rápida pero ilustrativa de un tópico específico.
 16. Presentación de casos son los trabajos destinados a describir uno o más casos que el autor considere de interés especial; debe constar de resumen, descripción detallada del caso y discusión. Su extensión no debe ser mayor de ocho páginas a doble espacio y se acepta un máximo de cinco ilustraciones. No se admitirá revisión de la literatura.
 17. Las cartas al editor son comentarios cortos sobre algún material previamente publicado por **Revista Colombiana de Menopausia**.
 18. El título resumido de los artículos publicados aparece en la carátula y en las páginas impares interiores, por lo cual el autor debe sugerir este título si el de su trabajo contiene más de cinco palabras.
 19. **Revista Colombiana de Menopausia** no asume ninguna responsabilidad por las ideas expuestas por los autores.
 20. Para citas de referencias la abreviatura de **Revista Colombiana de Menopausia** es: *Rev Col de Menop*.
 21. **Revista Colombiana de Menopausia** hace parte de las revistas que suscribieron el acuerdo "Requisitos Uniformes para Trabajos Presentados a Revistas Biomédicas".