



ISSN 0122-3429

VOLUMEN 17 No. 2

ABRIL-JUNIO 2011

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA



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

AÑO

2011 VOLUMEN Volumen 17 NO. 2

ARCHIVO

Portada

Pages from Vol 17 No 2-2

Pages from Vol 17 No 2-3

Pages from Vol 17 No 2-4

Pages from Vol 17 No 2-5

Pages from Vol 17 No 2-6

Pages from Vol 17 No 2-7

Pages from Vol 17 No 2-8

Pages from Vol 17 No 2-10

Pages from Vol 17 No 2-11

Pages from Vol 17 No 2-12

Pages from Vol 17 No 1-12

Pages from Vol 17 No 2-14

Pages from Vol 17 No 2-15

TITULO

Portada

Créditos

Tabla de contenido

Editorial - Nuevos retos para la Asociación acompañada de un gran equipo lleno de liderazgo, dinamismo, disciplina, trabajo en equipo y mucho amor por la Asociación
Terapia hormonal en casos especiales.
Terapia hormonal oral y no oral en el síndrome metabólico
Un estudio multinacional grande de prevalencia, duración e impacto en la calidad de vida de los síntomas vasomotores, en mujeres de edad mediana

Desenlaces de salud luego de suspender estrógenos equinos conjugados en mujeres postmenopáusicas con histerectomía previa. Un estudio aleatorio controlado
Comentario de la NAMS con relación al artículo de Lecroix
Menopausia al día
Perlas
Honrosa distinción
Industria al día
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. 2 - Año 2011
Decimoséptimo número - Tercer milenio

Editor - Jefe

Gustavo Gómez Tabares

Editores Adjuntos

Germán Barón Castañeda, Hoover Canaval

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	Ginecoobstetra	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. - Vicepresidente
Alfredo Gómez Méndez, M.D. - Coordinador Científico
Humberto Molinello Blanquicet, M.D. - Vocal
Octavio de la Hoz, M.D. - Vocal
Álvaro González Rubio, M.D. - Fiscal
Rafael Campanella Medina, M.D. - Secretario
Martha Rita de la Hoz, M.D. - Tesorera

Capítulo de Bolívar

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

Capítulo de Córdoba

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

Capítulo Norte de Santander

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

Capítulo de Santander

Sergio A. Alvernia González, MD - Presidente
Hermes Jaimes Carvajal, MD - Vicepresidente
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: grafweb7@gmail.com – Bogotá, D.C., Colombia

CONTENIDO

EDITORIAL

Nuevos retos para la Asociación acompañada de un gran equipo lleno de liderazgo, dinamismo, disciplina, trabajo en equipo y mucho amor por la Asociación

Martha Lucía Marrugo Flórez

87

ARTÍCULO ORIGINAL

Terapia hormonal en casos especiales. Terapia hormonal oral y no oral en el síndrome metabólico

Fabio Sánchez Escobar

90

ARTICULO DE INVESTIGACIÓN

Un estudio multinacional grande de prevalencia, duración e impacto en la calidad de vida de los síntomas vasomotores, en mujeres de edad mediana

Juan E. Blümel, Peter Chedraui, Germán Barón, Emma Belzares, Ascanio Bencosme, Andrés Calle, Luis Danckers, María T. Espinoza, Daniel Flores, Gustavo Gómez, José A. Hernández-Bueno, Humberto Izaguirre, Patricia León-León, Selva Lima, Edward Mezones-Holguín, Álvaro Monterrosa, Desire Mostajo, Daysi Navarro, Eliana Ojeda, William Onatra, Monique Royer, Edwin Soto, Konstantinos Tserotas, Soledad Vallejo

100

ACTUALIDAD INMEDIATA

Desenlaces de salud luego de suspender estrógenos equinos conjugados en mujeres postmenopáusicas con histerectomía previa. Un estudio aleatorio controlado

LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, Aragaki AK, Johnson KC, Martin L, Margolis KL, Stefanick ML, Brzyski R, Curb JD, Howard BV, Lewis CE, Wactawski-Wende J

114

Comentario de la NAMS con relación al artículo de Lecroix

LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, Jungheim ES, Colditz GA

130

MENOPAUSIA AL DÍA

AHA (American Heart Association) actualiza las guías de ECV para mujeres

Mosca L, Benjamín EJ, Berra K, et al.

132

Escitalopram para los fogajes

Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, et al.

134

Síntomas menopáusicos y riesgo de cáncer de mama

Huang Y, Malone KE, Cushing-Haugen KL, Daling JR, LI CI.

136

Genética de la amenorrea hipotalámica

Caronia LM, Martin C, Welt CK, et al.

137

Vacuna de herpes zoster en adultos mayores

Tseng HF, Smith N, Harpaz R, Bialek SR, SY LS, Jacobsen SJ

139

Bifosfonatos y fractura

Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, et al.

142

SHBG, hormonas sexuales e inflamación

Maggio M, Ceda GP, Lauretani F, et al.

144

Dos comentarios acerca de riesgo de cáncer de mama y tiempo de inicio de TH Beral V, Reeves G, Bull D, Green J.	146
ECC y calcificaciones arteriales de mama Schnatz PF, Marakovits KA, O'sullivan DM	148
Tres comentarios acerca de la reducción de riesgo por cirugía en portadores de BRCA Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al.	151
Cáncer de pulmón y terapia hormonal Baik CS, Strauss GM, Speizer FE, Feskanich D.	155
Ejercicio de músculos de piso pélvico para el prolapso genital Braekken IH, Majida M, Engh ME, Bo K. Can	157
<hr/>	
PERLAS	
Quince es el número mágico de óvulos necesarios para lograr un parto vivo tras FIV	158
Lactancia prolongada sinónimo de menos problemas conductuales	159
La obesidad tiene impacto en el riesgo de cáncer, no en el pronóstico	160
Los sofocos podrían no aumentar el riesgo cardiovascular	161
AO con progestina asociados con perfil de riesgo cardiovascular favorable	162
El deseo de las mujeres es una opción para la anticoncepción posparto inmediata	163
Etapa menopáusica relacionada con duración de sofocos	164
Recomiendan análisis de sangre para cáncer ovárico en el Reino Unido	165
Los anticonceptivos de acción prolongada proporcionan mayor satisfacción y continuidad	166
Los factores de adherencia a los anticonceptivos varían de acuerdo con el estatus socioeconómico	167
<hr/>	
HONROSA DISTINCIÓN	168
<hr/>	
INDUSTRIA AL DÍA	169
<hr/>	
CONGRESOS	170
<hr/>	
HOJA DE SUSCRIPCIÓN	173
<hr/>	

Foto de portada:

Cerebro de un perro: El médico y científico italiano Camilo Golgi hizo este dibujo de bulbo olfatorio de un perro en 1875, basado en un método de tinción que él desarrolló. La aplicación del método de Golgi al estudio de los tejidos nerviosos marca el comienzo de la neurociencia moderna.

Ryan Draft, Jeff Lichtman y Joshua Sanes (2007)

Nuevos retos para la Asociación acompañada de un gran equipo lleno de liderazgo, dinamismo, disciplina, trabajo en equipo y mucho amor por la Asociación

El pasado 4 de marzo en el marco del Congreso Colombiano de Menopausia fui elegida Presidenta de la Asociación, primera mujer honrada con esta dignidad y espero sean muchas más quienes asuman esta responsabilidad. Lo vivo como un nuevo reto en mi vida profesional que ha sido dedicada por más de la mitad de mi tiempo en liderar en mi región, Atlántico, actividades científicas, culturales y sociales con el enfoque integral de mujer madura. Mi mayor impulso y respaldo lo he encontrado en el Dr. Israel Díaz, quien me llevó de la mano y me enseñó a amar y trabajar desinteresadamente por la Asociación. He contado siempre con grandes amigos, el inseparable batallador y asaz consejero Alfredo Gómez Méndez, quien ha sido pilar para cada idea que se me ocurre a favor del crecimiento de la Asociación. Pero debo también reconocer y expresar mi gratitud al Capítulo paisa de la Asociación liderado por la Dra. Beatriz Sierra quienes, con el apoyo del profesor Fabio Sánchez, siempre me brindaron respaldo y me dieron el valor de asumir este reto.

Estoy muy contenta y segura con el plan de trabajo diseñado para estos 2 años ya que cuento con una junta directiva que representa el mapa de mi amada Colombia, de Norte a Sur de Este a Oeste todos y cada uno de los ocho capítulos. En Medellín está Beatriz Sierra, Vicepresidenta, líder carismática; en Bogotá Germán Barón, secretario, caballeroso y prudente, y dispuesto a trabajar en lo que se necesite; Camilo Rueda de Bogotá, como tesorero, de gran habilidad e inteligencia racional para guiar las finanzas y el gran impulsador de las nuevas estrategias financieras de la Asociación; en los vocales: Frank Ospina, típico paisa, dinámico lleno de ideas, Sergio Alvernia, de Santander, estudioso y académico por naturaleza, siempre empeñado en el posicionamiento científico de la Asociación, Alfredo Gómez de Barranquilla crítico analítico y visionario; Enrique Herrera de Cali, Fiscal, ameno, con madurez y objetividad. Esta es la Junta que presento con orgullo a los miembros de la Asociación y con la que cuento y trabajo diariamente, por internet, celular, mensajes de texto, a la distancia, Barranquilla-Bogotá-Roma como lo hicimos en este último mes, visionando lo que con pies muy puestos en la tierra hemos conseguido hasta ahora.

Hemos hecho el lanzamiento de la Plataforma de Comunicaciones de la Asociación, que con mucha constancia, mano firme y liderazgo, el Comité Financiero en cabeza de Beatriz Sierra, Frank Ospina y Camilo Rueda han sabido negociar con la Industria y empresas colombianas de prestigio, pautas publicitarias en la Revista y el Portal Web, garantizando de esta forma su financiación hasta el próximo año, lo que nos dará el impulso para trabajar empeñados en la próxima indexación de la Revista y lograr su posicionamiento no sólo a nivel nacional si no internacional y de esa forma, apoyar la labor de su Editor y Jefe, profesor Gustavo Gómez Tabares.

De la Plataforma de Comunicaciones de la Asociación está también el reto de hacer crecer el Portal Web actualmente dirigido por Germán Barón, diariamente es consultado por especialistas y el público en general y que demuestra que escribiendo en él y manteniendo actualizaciones constantes conseguimos también la actualización permanente no sólo en educación médica sino a las pacientes y a la comunidad nacional e internacional.

Organizamos con éxito el Simposio Colombiano: Menopausia sin Fronteras dentro del Congreso Mundial de Menopausia en Roma, gracias a la oportunidad que nos dio el Presidente del Congreso, Profesor Andrea Genazzani. Esta fue nuestra segunda oportunidad en un Mundial, la primera hace 3 años en Madrid. Una felicidad compartida por todos los que estuvimos presentes en ese Simposio, ver a nuestro país representado por 3 compatriotas de prestigio internacional que con excelencia nos actualizaron en Calidad de sueño, Insomnio y Menopausia, Estimación de la Calidad de Vida después de la Menopausia, Consideración acerca de la Metodología de Investigación en el tema de la asociación de la Terapia de Reemplazo Hormonal como factor causal de Cáncer de Seno. A ellos, Gustavo Gómez, Álvaro Monterrosa y Ricardo Martín, gracias por su representación en Roma. Fuimos la única Asociación Latinoamericana que tuvo la representación de su país en un Simposio, y por esto recibimos muy buenos comentarios. Quiero agradecer a esos 45 colombianos que asistieron al Simposio, siendo leales a su Asociación y a su país y resaltar el esfuerzo de los conferencistas por dejar muy en alto a nuestra organización. Gracias a laboratorios Procaps, Lafrancol y MSD por apoyar el Simposio, por estimular que el número de especialistas patrocinados en Roma estuvieran en el Simposio, y gracias a sus gerentes por acompañarnos esa mañana.

En el marco del Congreso Mundial de Roma presentamos con Álvaro Monterrosa, quien lidera el Grupo CAVIMEC, 4 posters, siendo los únicos del país que mostraron el comportamiento en salud de las diferentes etnias, en especial la afro-descendiente, y los únicos en el mundo en implementar la escala Cervantes para evaluar calidad de vida en ese grupo poblacional. Recibimos elogios y los mejores comentarios acerca de los trabajos presentados.

Nuestra meta es también la internacionalización de la Asociación y un gran logro conseguido en Roma fue la aceptación de la Asociación representada por el Dr. Camilo Rueda en CAMS, y recibimos el diploma que acredita a la Asociación como miembro de CAMS. CAMS representa los intereses de las Sociedades de Menopausia Afiliadas y por el mismo motivo las sociedades afiliadas deben seguir los lineamientos de IMS a través de esta organización. CAMS debe ser el ente transmisor del conocimiento a IMS a través de las diferentes sociedades afiliadas, a través de diferentes eventos y escenarios como el día de la menopausia, estudios epidemiológicos y reuniones de trabajo a nivel mundial. Esperamos que representados por el Dr. Camilo Rueda nuestro liderazgo internacional crezca y se refleje también en la parte científica ya que la proyección de la junta es participar activamente en trabajos de investigación como el que actualmente lidera la IMS, el IMS-CAT que surgió en el Reino Unido y es un estudio epidemiológico que ya se inició con el objetivo de ver el efecto del clima, la altitud y la temperatura en la experiencia de los síntomas de la menopausia.

Nuestra meta también es seguir haciendo crecer a nuestra Asociación en número, y fortaleciendo y estimulando a los 8 capítulos hasta ahora conformados, seguir apoyando la educación médica continuada y la educación a nuestra comunidad en general y en especial a nuestras pacientes, que son nuestra razón de ser. Somos conscientes y así lo difundiremos, que la atención en salud en el climaterio debe concentrarse en desarrollar campañas y acciones para prevenir enfermedades y conservar la salud. Acciones que hagan entender y estimular a la mujer a hacer un alto y que reflexionen sobre hábitos y estilos de vida, ayudándola a identificar los factores de riesgo, cómo

obesidad, tabaquismo, sedentarismo, alcoholismo estrés, entre otros, para así proyectar y planear una posterior vida saludable.

Nuestro norte es el trabajo en equipo, y es por ello que agradezco a la junta su apoyo permanente, y espero que en 2 años cuando terminemos nuestra labor llegemos unidos como hemos comenzado con la frente alta y tranquilos del deber cumplido, con el corazón y los sentidos siempre puestos en el amor a nuestra Asociación.

Martha Lucía Marrugo Flórez
Ginecóloga y Obstetra
Presidenta Asociación Colombiana de Menopausia

Terapia hormonal en casos especiales. Terapia hormonal oral y no oral en el síndrome metabólico

Recibido para publicación: enero 12 de 2011. Revisado y aceptado: febrero 11 de 2011

FABIO SÁNCHEZ ESCOBAR*

RESUMEN

Como consecuencia de las investigaciones del WHI en pacientes en menopausia sometidas a terapia hormonal y sus efectos deletéreos que la investigación informó, ha habido mucha controversia en donde las opiniones médicas en pro y en contra de la terapia hormonal han olvidado en muchas oportunidades las condiciones y necesidades de la paciente y se ha llegado al consenso de la necesidad de que estas pacientes sean adecuadamente estudiadas y se evalúen los factores de riesgo antes de ser sometidas a terapia hormonal estrogénica. En el presente artículo se hace una revisión de la terapia hormonal oral o transdérmica en pacientes con síndrome metabólico y se propone un esquema de la necesidad de tomar determinaciones individuales de acuerdo con las condiciones de cada uno de los componentes del síndrome y las vías de administración del medicamento

Palabras clave. Síndrome metabólico, terapia hormonal estrogénica, terapia transdérmica, terapia oral, progestágenos, tibolona, fitoestrógenos.

SUMMARY

Following the WHI research on menopause in patients undergoing hormone therapy and its deleterious effects that the research reported, there has been much controversy over where the medical opinions for and against of hormone therapy have been forgotten in many occasions the conditions and needs of the patient and has reached consensus on the need for these patients are properly studied and evaluated the risk factors before undergoing estrogen hormone therapy. In this article we review the oral or transdermal hormonal therapy in patients with metabolic syndrome and propose an outline of the need to make individual determinations based on the conditions of each of the components of the syndrome and ways of administration of medicine.

Key words. Metabolic syndrome, estrogen therapy hormone, therapy transdermal, oral, progestin therapy, phytoestrogens, tibolone.

En Estados Unidos más del 60% de los adultos son obesos o con sobrepeso¹.

La prevalencia de obesidad en los últimos 30 años pasó del 15% al 30%. De las mujeres obesas, el 46.5% tienen síndrome metabólico². Siendo el síndrome metabólico una de las mayores complicaciones del sobrepeso, es necesario

hacer campañas para su prevención a nivel mundial¹.

Ha habido múltiples definiciones del síndrome metabólico (SM); la más reciente es la definición de la OMS en 1998, la cual tiene como principio básico la glicemia anormal, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa o

* Ginecólogo- Endocrinólogo

diabetes más dos de los siguientes parámetros: presión arterial mayor de 130/85, obesidad central medida por relación cintura-cadera o IMC, triglicéridos mayor de 150 mg/L y HDL menor = 39 mg d/L en mujeres y micro albuminuria. De los más recientes publicados son el ATP III en el 2001 y el IDF en el 2004, para el ATP III, el SM es el resultado de la conjugación de 3 o más de los 5 factores descritos: 2 clínicos (obesidad abdominal e hipertensión arterial) y 3 bioquímicos (niveles de triglicéridos y glicemia en ayunas elevados, c-HDL bajo), en tanto para el IDF tiene como requisito esencial tener un perímetro abdominal mayor de 80 cm en mujeres y 90 cm en hombres para la población hispana, dimensión que es diferente para otras poblaciones y más de 2 de los 4 factores restantes. Otros autores definen el síndrome como un "cluster" o una constelación de factores de riesgo o de anormalidades cardio-metabólicas³⁻⁴.

La prevalencia de esta entidad es variable de acuerdo a las diferentes clasificaciones, géneros y edades; para el NHANES III 1988-94 en 8814 personas encuestadas en Estados Unidos es del 23.1% y del 23.5% para las mujeres. La prevalencia se incrementa con la edad, es así como según el ATP III en las 4.549 mujeres es del 23.5%, en niñas adolescentes del 2.1%, 6.7% entre los 20 a 29 años, asciende a 43.5% en personas entre 60 a 69 años y 42.0% entre 70 o más años⁴.

En el estudio (NHANES III) 2003-2004 en 3.423 adultos entre 20-79 años, con los criterios del SM según NCEP, la prevalencia fue de 34%, sin diferencias importantes por sexo pero si con relación a la edad es así como la prevalencia en personas entre 20 a 29 años fue de 16%, en mayores de 40-59 fue 3 veces más y las mayores de 60 años es 3 veces: OR= 3.20; 95% CI: 2.32-4.43), con relación a las menores de 40 años. Con relación al peso las mujeres obesas tuvieron 17 veces más riesgo de SM que las mujeres de peso normal (RR= 17.14; 95% CI: 12.54-23.44)⁵.

Al comparar las 2 últimas clasificaciones con respecto a la prevalencia en edad, en 3601 hombres y mujeres mayores de 20 años entre 1999 y 2002 se aprecia para la población total según ATP III de $34.5 \pm 0.9\%$ y según la IDF $39.0 \pm 1.1\%$ y para el grupo de en 1.776 mujeres según ATP III es de 35.4 ± 1.25 y según IDF

$38.1 \pm 1.2\%$. En 316 mujeres entre 40 a 59 años el porcentaje se incrementó a $42.8 \pm 2.9\%$ según ATP III y 50.7 ± 3.4 según IDF, lo que se puede apreciar una mayor prevalencia en las pacientes con respecto a IDF⁶.

Cada vez se tienen mayores publicaciones con relación al SM en la mujer, es así como según la clasificación del estudio Framingham Offspring Study en 3.224 personas de 30 a 79 años, la prevalencia de SM es de 26.7% en la población total y 21.4% en 1.721 mujeres según el ATP III⁷.

Esta diferencia entre las dos clasificaciones se conserva, es así como según ATP III en mujeres entre los 40-49 años es de un $37.0 \pm 3,4$ y entre 50-59 años $47.4 \pm 3,6$, porcentaje que se incrementa un 8% cuando se clasifica según IDF⁶.

En Latinoamérica según en 11.502 participantes entre septiembre del 2003 a agosto del 2005, en el estudio CARMELA el SM fue más prevalente en mujeres que en hombres 22% vs. 20%, respectivamente y en mujeres mayores la prevalencia osciló en un rango entre 25% a 49%⁸.

En el estudio Latinoamericano de REDLINC en 3.965 mujeres en menopausia entre 40-44 años el SM es del 28.1% y entre los 45-64 años del 42.9%, en este mismo orden de ideas Gómez G., en 2005 informa un 31% en 300 mujeres en menopausia y Sánchez F., un 20.8% en mujeres entre 40-64 años, porcentaje que se incrementó al 26.1% en mayores de 65 años⁹⁻¹¹.

Hasta ahora pocas publicaciones se han realizado según la clasificación del IDF, en nuestro medio, Sánchez F. pudo apreciar como el porcentaje se incrementa según IDF en un 6% en personas mayores (ATP III 20.8% vs. IDF 26%)¹¹.

Todos estos estudios de prevalencia confirman el riesgo que tienen las personas mayores de padecer un síndrome metabólico con todos los riesgos que él genera, por lo cual es importante orientar la práctica médica en los programas de prevención de este síndrome y en el manejo adecuado del mismo.

Descripción del problema

Datos de la literatura demuestran que la morbilidad y mortalidad son más altas en

pacientes con SM que las que no lo presentan, especialmente en adultos de mediana edad. Mottillo S. publicó una revisión sistemática y meta análisis con el fin de evaluar la relación entre riesgo cardiovascular y síndrome metabólico con respecto a las dos últimas definiciones ATP III e IDF. Seleccionaron 87 estudios prospectivos y observacionales con 951.083 pacientes: 172.548 hombres, 164.768 mujeres, y 172.367 pacientes no diabéticos de las bases de datos publicados en Cochrane Library, EMBASE, y Medline databases desde el 2001 hasta junio del 2009, en donde se pudo apreciar la existencia de asociación entre SM y riesgo de enfermedad cardiovascular.

La mortalidad por todas las causas es 6 veces mayor en las pacientes con SM que la población general 12% vs 2.2%, riesgo que es mayor en mujeres RR 1.86 (1.37-2.52) vs hombres 1.42 (1.16-1.74)¹², en tanto la mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes con SM es el doble con respecto a la población general en 951.083 pacientes, RR 2,4 (1.87-3.08)¹². Y con relación al sexo su comportamiento es más grave en mujeres que en hombres, el RR de mortalidad en hombres es de 1,94 vs. 2.55 en mujeres¹². Porcentaje que también se incrementa en pacientes con diabetes tipo II. Dekker J. también describe un riesgo de morbilidad cardiovascular no fatal en mujeres europeas de 2 veces RR 2.05 (1.29-3.26)¹³.

Mcneill A.M. evaluó el riesgo de enfermedad cardiovascular correspondiente a cada uno de los componentes del síndrome metabólico, apreciándose como los mayores riesgos significativos eran para la hipertensión y el HDL bajo, en donde la hipertensión arterial es el mayor riesgo en mujeres RR 2.89 (2.18-0.80) que en hombres 1.55 (1.32-1.83). El HDL bajo el RR es 1.70 (1.30-2.22); triglicéridos elevados 1,05 (0.84-1.50); perímetro abdominal 1.05(0.79-1.39) e hiperglicemia 0.99 (0.60-1.42). Resultados que en conjunto son de mayor riesgo que el síndrome como tal¹⁴. El RR del síndrome es de solo 2.35 (2.02-2.73) mucho menor que la suma de los demás componentes lo que confirma que el SM es solo un cluster o una pléyade de factores de riesgo¹².

El SM, representa un riesgo de mortalidad es muy alto en mujeres para enfermedad cardio y

cerebro vascular por todas las causas, RR 1.27 (0.90 a 1.78), mortalidad por enfermedad coronaria 1.82 (1.38-2.38) según ATP III, riesgo que es más grave si se clasifica por los parámetros de la OMS en donde mortalidad por todas las causas es 1.37 (1.09 -1.74) y mortalidad por enfermedad coronaria de 2.60 (1.55 a 4.38)⁶.

Los mecanismos que explican el mayor riesgo cardiovascular en el síndrome metabólico en mujeres con respecto a hombres no son claros; sin embargo varias teorías han sido postuladas.

1. La obesidad central suele ser mayor en mujeres postmenopáusicas que en hombres de su edad.
2. El perfil de colesterol es diferente. En la post-menopausia el HDL colesterol disminuye y el LDL colesterol se aumenta en partículas pequeñas convirtiéndose en más densas y por lo tanto más aterogénicas.
3. Hay evidencias de que los triglicéridos elevados en mujeres están más asociados a ECV que en el hombre. Se demostró en un meta-análisis que el aumento de triglicéridos de 18 mg/dL se asocia a aumento del 76% de riesgo cardiovascular en las mujeres en comparación con un 32% de riesgo en hombres.
4. Hay factores únicos de riesgo para las mujeres como es el síndrome de ovario poliquístico, el uso de anticonceptivos orales y la diabetes gestacional, además de la menopausia que pueden ser responsables de una asociación más fuerte entre el síndrome metabólico y el riesgo cardiovascular¹⁵.

Terapia hormonal. Mecanismo de acción

Durante la menopausia ocurre una serie de cambios importantes sobre el metabolismo de los lípidos y a nivel del endotelio vascular que facilita la aterogénesis lo que se agrava con la presencia del síndrome metabólico. La terapia hormonal puede tener efectos benéficos o perjudiciales en función de los factores de riesgo que presente la paciente, edad, años desde la menopausia, estado de salud del sistema vascular y metabólico, naturaleza de los compuestos hormonales, dosis y vías de administración oral,

transdérmica o vaginal, como también del progestágeno asociado, efectos que se siguen investigando.

La administración de la terapia oral (TE oral) presenta incremento del metabolismo a nivel hepático, hay mayor relación estrona/estradiol en el torrente sanguíneo como resultado de la mayor conversión de una gran parte del estradiol ingerido a estrona y sus conjugados, la cual es una hormona que tiene menos actividad estrogénica que el estradiol.

La terapia oral puede tener efectos metabólicos benéficos tales como, aumentar los niveles de HDL-C, la síntesis de proteínas hepáticas como las globulinas transportadoras SHBG responsable de la regulación los andrógenos libres, globulina unida a la tiroxina (TBG) y la globulina unida al cortisol (CBG), aumenta la producción apolipoproteína A1 (apoA1), mejora la tolerancia a los hidratos de carbono e inhibe la lipasa hepática¹⁵.

Pero a la vez produce efectos indeseables tales como aumento de los factores de coagulación, producción excesiva del sustrato renina, aunque disminuye los niveles circulantes de LDL-C, modifica el tamaño de las partículas a más pequeñas de LDL-C, las cuales son más aterogénicas e incrementan la concentración de triglicéridos generando mayor riesgo de pancreatitis y cálculos en vesícula.

Comparando las nuevas evidencias entre los efectos de la terapia oral vs las transdérmica con respecto a riesgos beneficios en mujeres sanas, Moderna describe los efectos benéficos de la terapia transdérmica con respecto a la disminución de la síntesis de sustancias trombogénicas y su efecto benéfico sobre los triglicéridos¹⁶.

Salpeter en un meta análisis de 107 publicaciones entre abril de 1966 a octubre de 2004 en las bases de datos de investigaciones controladas y randomizadas en pacientes menopáusicas no diabéticas con síndrome metabólico y terapia hormonal oral vs. terapia transdérmica por más de 8 semanas de seguimiento y con el interés de evaluar los efectos metabólicos, inflamatorios y trombóticos, y evaluar los efectos de estos medicamentos en pacientes diabéticos pudo apreciar con la terapia oral disminución de la

presión arterial y la grasa abdominal y mejoría en la disminución de la glucosa, resistencia a la insulina, fibrinógeno, lipoproteína(a), PAI, LDL y efectos indeseables como incremento de la proteína C (PCR) y disminución de la proteína S, efectos que no se ven con la terapia transdérmica¹⁵.

En un estudio multicéntrico en Francia (ESTHER Study) entre 1999 y 2005, en mujeres posmenopáusicas de 45 a 70 años de edad, y con historia de un primer episodio de tromboembolismo venoso (TEV) idiopático se seleccionaron un total de 259 casos y 603 controles. Después de ajustar por factores confusión, el OR de las pacientes con terapia oral para TEV fue de 4.2 (CI 95% 1.5-11.6) y las usuarias de transdérmicos OR de 0,9 (CI 95% 0.4-2.1), además al comparar entre terapia oral y transdérmica fue 4 veces mayor el riesgo para la terapia oral. El uso de progesterona micronizada el OR 0.7 (CI 95%, 0.3-1.9) y para los derivados didrogestrona medrogestona, acetato clormadinona, acetato ciproterona, o acetato medroxiprogesterona el OR es 0.9; (CI 95%, 0.4-2.3) en tanto para los no embarazadas el OR fue de 3.9; (CI 95%, 1.5-10.0), o sea 4 veces mayor riesgo de TEV con relación a la progesterona.

En conclusión: los estrógenos orales y los no embarazadas se asocian a mayor riesgo de TEV, en tanto la terapia transdérmica y la progesterona micronizada han demostrado en numerosos estudios, tener menos riesgos dado los pocos efectos sobre las proteínas hepáticas, no modifica las globulinas transportadoras SHBG, TBG Y CBG, los factores de coagulación: fibrinógeno, antitrombina III, fibrinopéptido, factor VII, factor de von Willebrand, fragmentos de protrombina 1 y 2 y proteína C reactiva (PCR)¹⁷.

Otras terapias

Tibolona (T) y microdosis de estrógenos conjugados (THL)

Koh K.K. en 41 mujeres postmenopáusicas sanas con un promedio de edad de 59.4+1,0 años, tratadas con micro dosis de 0.3 mg de estrógenos conjugados equinos y 100 mg de progesterona micronizada (THL) vs tibolona (T) 2.5 mg diariamente durante 2 meses con 2

meses de descanso, apreció como la tibolona reduce los niveles de colesterol total, triglicéridos, HDL colesterol, la relación triglicéridos/HDL excepto la relación colesterol total/HDL. Ambos medicamentos no modifican la PCR ultrasensible. La THL reduce la antitrombina III comparada con la T que no produce cambios. La T incrementa los fragmentos de protrombina 1 y 2 y la THL no produce cambios. La T reduce el PAI-1 y la THL no produce cambios. La THL y La T sobre el PAI-1 y los fragmentos de protrombina 1 fueron significativamente diferentes. La THL y la T mejoran el flujo de la arteria braquial en una magnitud semejante.

No hay estudios con estos dos medicamentos en el manejo del síndrome metabólico¹⁸⁻²⁰.

En el estudio LIFT, efectuado en 4.538 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis o evidencia radiológica de fracturas de cadera quienes se trataron con tibolona a la dosis diaria de 1.25 mg comparadas con placebo durante un promedio de 34 meses. La investigación se suspendió prematuramente por el aumento de mayor riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres mayores con osteoporosis con un RR 2.19; (95% CI, 1.14 a 4.23). No hubo diferencias significativas con el placebo con relación a enfermedad cardiovascular y tromboembolismo venoso²¹.

Fitoestrógenos

Los fitoestrógenos son sustancias que tienen la capacidad de actuar a nivel principalmente del receptor estrogénico (RE) por lo que se denominan (fitoserms). Un meta-análisis de 38 publicaciones de estudios controlados con un total de 730 pacientes y 47 g de proteína de soya encuentra reducción significativa en los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, siendo la disminución mayor en mujeres dislipidémicas, hallazgo que no ha sido corroborado por otros investigadores por lo que el uso de fitoestrógenos, en ningún caso debe ser utilizado como estrategia de prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular en la mujer madura. Muchos autores han considerado que sus efectos no superan a los observados con el placebo, pero de igual manera otros respaldan su uso en situaciones clínicas especiales. Se carece de estudios grandes y sus efectos relacionados con el síndrome metabólico²².

Ventajas de la terapia oral

La terapia oral tiene ventajas tales como:

1. Aumentar los niveles de HDL-C, y disminuir la LDL y la lipoproteína A1.
2. Aumenta la síntesis de proteínas hepáticas como las globulinas transportadoras: SHBG, TBG y CBG.
3. Además mejora la tolerancia a los hidratos de carbono, mejora la sensibilidad a la insulina e inhibe la lipasa hepática.

Efectos indeseables de la terapia oral

Incrementa las partículas pequeñas de LDL y triglicéridos, 2. Aumenta los factores de coagulación, proteína C ultrasensible y disminuye la proteína S, por lo tanto incrementa los riesgos de trombosis venosa.

Ventajas de la terapia transdérmica

1. Administra estradiol directamente al torrente sanguíneo.
2. Administración en dosis más bajas que los orales.
3. Mínima estimulación de la síntesis de proteínas hepáticas.
4. Varias tecnologías disponibles de aplicación del estradiol transdérmico: geles tópicos, parches, crema vaginal y aerosol transdérmico.
5. Efecto positivo sobre las oleadas de calor y la densidad de masa ósea.

No modifica:

1. Las partículas pequeñas de LDL, triglicéridos.
2. Los factores de coagulación.
3. Proteína C Ultrasensible²³.

Clasificación de los estrógenos según dosis y vías de administración

Como respuesta a los resultados publicados por el WHI se han originado una serie de estudios dirigidos a conocer su efecto en las diferentes patologías de la mujer con la aplicación de la

terapia hormonal en diferentes entidades clínicas, dosis y vías de administración de hormonas que reemplacen la vía oral²⁴ (ver Tabla 1).

Terapia hormonal en pacientes con síndrome metabólico

Wild RA evaluó el riesgo-beneficio que tiene la TH en pacientes con diagnóstico de SM en 359 mujeres, sumando los dos estudios del WHI, a quienes se les administró estrógenos solos y estrógenos y progestágenos en comparación con ECV incidente (antecedentes de infarto cardiaco fatal y no fatal) vs. 817 pacientes del grupo control que no presentaron ningún problema cardiovascular incidente y se apreció en 243 pacientes sin síndrome metabólico y terapia hormonal un RR de 0,98 (0.66-1.48), en tanto que si tienen el diagnóstico de SM y TH en 172 pacientes el RR es de 1.72 (1.20-47).

De los resultados de las diferentes publicaciones originadas de las investigaciones del WHI se puede apreciar que hay diferentes respuestas de acuerdo con las condiciones de salud, edad, años desde la menopausia, etc., por lo que se puede inferir que los resultados de los ensayos clínicos no se pueden generalizar a todas las poblaciones y que es necesario hacer estudios selectivos de esa población estudiada, como ocurre en la presente revisión²⁴.

Como consecuencia de estos resultados, en la última reunión de la Sociedad Americana de Menopausia en noviembre del 2010 en Chicago se concluyó:

“Hormone therapy (HT) increased the risk for coronary heart disease (CHD) in women who had metabolic syndrome at the time they

started HT, but had no effect on CHD risk in women without metabolic syndrome, according to new research reported here”²⁵.

Una de las mayores complicaciones de la terapia oral es el tromboembolismo venoso que se agrava en pacientes con SM, riesgo que es el resultado de los efectos de la sumatoria de la predisposición genética, edad, obesidad, sedentarismo, menopausia, años desde la menopausia, alteraciones metabólicas que se suman a los efectos tromboembolicos de las altas dosis de estrógenos orales que oscilan entre 0.5 a 2.0 mg diarios, a diferencia de las dosis bajas orales y transdérmicas que pueden tener poco impacto sobre el aumento de riesgo VTE.

Se ha podido demostrar el efecto benéfico de la terapia transdérmica a nivel de los diferentes síntomas climatéricos, óseo, cardiovascular, genitourinario, vagina y endometrio, estudios comparativos abiertos, aleatorizados, doble ciego o contra placebo han demostrado un aumento entre 1.5%-2.5% de cambios en la densidad ósea a nivel lumbar y de fémur²⁶. Además alivia las oleadas de calor en porcentajes muy altos y no tiene los riesgos de la terapia oral, sin embargo son necesarios estudios prospectivos a largo plazo para determinar la seguridad de la terapia transdérmica con lo que respecta a TEV.

Es por ello que se propuso en la 21 reunión de NAMS que la terapia ideal era la transdérmica:

“Lower doses of estrogen, when used in estrogen plus progestin hormone formulations, such as the transdermal patch, for the treatment of menopausal symptoms are associated with a significantly reduced risk for cardiovascular events, according to research presented here”²⁷.

Tabla 1. Dosis y vías de administración de la terapia hormonal.

Dosis	Estrógenos conjugados equinos mg/día	Estradiol vía oral mg/día	Estradiol vía transdérmica mg/día
Alta dosis	1.25	2.0	
Dosis estándar	0.625	1.0	0.050
Bajas dosis	0.45-0.3	0.5-0.25	0.025
Ultra baja dosis	0.3	0.5-1	0.25-0.75

La terapia oral presenta elevaciones de estradiol en suero hasta 160 pg/ml con descensos al final del día en tanto la terapia transdérmica permite mantener una concentración permanente alrededor de los 50 a 70 pg/mL. Es por ello que siendo el SM, una entidad de alto riesgo para enfermedad coronaria hasta un 36.5% en mujeres, contrario a lo que se decía antes, es necesario antes de prescribir la terapia hormonal, reevaluar el riesgo cardiovascular y prescribir tratamiento adecuado para su patología cardiovascular²⁸.

De acuerdo a la revisión anterior de los efectos de la terapia hormonal y contrario a las conductas emanadas de EMAS consideró que el síndrome metabólico debe ser tratado basándose en los riesgos de cada uno de sus elementos que lo constituyen y para ello me apoyo en las conclusiones de Mottillo¹². Sugirió el siguiente esquema de tratamiento (ver Tabla 2).

En los casos de pacientes hipertensas se pudiera dar terapia oral en el momento en que esta patología sea controlada con el fin de evitar complicaciones cerebro o cardiovasculares¹². En los caso de hiperglicemia se indicaría la TE oral debido a que esta se asociaría a disminución de la resistencia a la insulina y la aparición de la diabetes. Tanto la terapia oral como transdérmica han demostrado incrementar HDL-C, siendo más rápida la acción de la terapia oral. En tanto la terapia transdérmica no tiene ningún efecto indeseable con respecto a los lípidos. La terapia transdérmica da seguridad a mujeres que tienen riesgo de utilizar la vía oral y que presenta problemas hepáticos, gastrointestinales y especialmente tienen el diagnóstico de SM.

Conclusiones

La terapia de reemplazo hormonal oral en el síndrome metabólico es benéfica en cuanto reduce la obesidad abdominal, la resistencia a la insulina, la aparición de diabetes, los lípidos principalmente el colesterol y la presión arterial. Sin embargo debido a la obesidad y a los múltiples factores de riesgos asociados al SM que padecen estas pacientes, la terapia hormonal puede no ser de interés y solo se pudieran considerar en el momento de estar controlados todos sus factores de riesgo o cuando la paciente este gravemente incapacitada por su sintomatología menopáusica.

Es por lo tanto necesario reevaluar el riesgo global de cardiopatía coronaria que tiene cada una de las pacientes y efectuar un tratamiento adecuado de su patología cardiovascular antes de prescribirle terapia hormonal²⁹.

Las pacientes con SM tienen mayor riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular si se prescribe terapia oral, es por ello que el médico debe tener criterios y parámetros muy claros para la selección de la terapia hormonal en pacientes con SM. La TH debe considerarse siempre bajo el análisis clínico juicioso e individual de cada una de nuestras pacientes.

La TH en la menopausia es una decisión no solo individual por parte de la paciente sino que es el resultado de una evaluación integral por parte del médico en donde se descarten los factores de riesgo metabólico y cardiovascular. Se le debe dar la suficiente información a la paciente sobre la medicación, dosis indicaciones y contraindicaciones antes de tomar esta

Tabla 2. Esquema de tratamiento hormonal propuesto para pacientes con síndrome metabólico.

Evento	Riesgo CV	95% CI	Terapia aconsejada
Hipertensión	2.89	2.18 - 3.80	Transdérmica
HDL bajo	1.70	1.30 - 2.22	Terapia Oral
Triglicéridos elevados	1.22	0.84 - 1.50	Transdérmica
Perímetro abdominal	1.05	0.79 - 1.39	Terapia Oral
Hiperglicemia	0.99	0.69 - 1.42	Terapia Oral

decisión, debido a que la terapia debe ser un compromiso médico/ paciente de la necesidad de una evaluación periódica.

Independientemente de la vía, se ha demostrado que luego de 2 años cerca del 75% de las mujeres han suspendido la TH. Las principales razones para la suspensión son el sangrado uterino, la mastodinia, el aumento de peso y el temor al cáncer de mama.

Referencias

1. Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PM. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Am J Med Sci* 2006;331:166-174.
2. Kevin E. Kip, Oscar C. Marroquin, David E. Kelley, B. Delia Johnson, Sheryl F. Kelsey, Leslee J. Shaw, William J. Rogers and Steven E. Reis Clinical Importance of Obesity Versus the Metabolic Syndrome in Cardiovascular Risk in Women: A Report From the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *Circulation* 2004;109:706-713.
3. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO.
4. Ford ES. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults *JAMA* 2002; 287:356-359.
5. Ervin RB. Prevalence of Metabolic Syndrome among Adults 20 Years of Age and Over, by Sex, Age, Race and Ethnicity, and Body Mass Index: United States, 2003-2006.
6. Ford ES Prevalence of the Metabolic Syndrome Defined by the International Diabetes Federation Among Adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005;28:2745-2749.
7. Meigs JB, Wilson PWF, Nathan, DM, D'Agostino RB, Williams K. and Haffner SM. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes* 2003;52:2160-2167.
8. Escobedo J, Schargrodsky H, Champagne B, Silva H, Boissonnet C P, Vinueza R, Torres M, Hernandez R, Wilson E. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: the CARMELA cross sectional study. *Cardiovascular Diabetology* 2009;8:52.
9. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women and for the Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. *Climacteric* 2007;10:164-170.
10. Gómez G, Carvajal JA, Benavides J.P. Síndrome metabólico en la menopausia. *Rev Colomb Menopausia* 2005;11:152.
11. Sánchez F, Jaramillo N, Vanegas A, Echeverri JG, Alviar CL, Echavarría E, Montoya L, Torres Y. Prevalencia y comportamiento de los factores de riesgo del síndrome metabólico según los diferentes intervalos de edad, en una población femenina del área de influencia de la Clínica Las Américas, en Medellín - Colombia *Rev Colomb Cardiol* 2008;15:102-110.
12. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg M.J. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. A Systematic Review and Meta-Analysis *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1113-1132.
13. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the horn study. *Circulation* 2005;112:666-673.
14. McNeill AM. The Metabolic Syndrome and 11-Year Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2005;28:385-390.
15. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis; effect of hormone-replacement therapy on components of methabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes obesity and metabolism* 2006;538-554.
16. Modena MG. Sismondi P, Mueck AO, Kuttann F, de Lignières B, Verhaeghe J, Foidart JM, Caufriez A, Genazzani AR. New evidence regarding hormone replacement therapies is urgently required transdermal postmenopausal hormone therapy differs from oral hormone therapy in risks and benefits. *Maturitas* 2005;52:1-10.

17. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, Barrellier M T, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY. Hormone Therapy and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women Impact of the Route of Estrogen Administration and Progestogens: The ESTHER Study. *Circulation* 2007;115:840-845.
18. Koh KK, Han SH, Shin M-S, Ahn JY, Lee Yo, and Shin EK. Significant differential effects of lower doses of hormone therapy or tibolone on markers of cardiovascular disease in postmenopausal women: a randomized, double-blind, crossover study. *European Heart Journal* 2005;26:1362-1368.
19. Shin MS, Ahn JY, Lee Yo, and Shin EK. Significant differential effects of lower doses of hormone therapy or tibolone on markers of cardiovascular disease in postmenopausal women: a randomized, double-blind, crossover study. *European Heart Journal* 2005;26:1362-1368.
20. Skouby O, Sidemann JJ, Nilas L, Gram J, and Jespersen J. The effect of continuous combined conjugated equine estrogen plus medroxyprogesterone acetate and tibolone on cardiovascular metabolic risk factors 2008;11:489-497.
21. Koh KK, Han SH, Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, et al. The Effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.
22. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. 1995 Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995;333:276-282.
23. Field CS, Ory SJ, Wahner HW et al. Preventive effects of transdermal 17 β -estradiol on osteoporotic changes after surgical menopause: a two-year placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:114-121.
24. Wild RA. North American Menopause Society 21st Annual Meeting; Oct. 6-9, 2010; Chicago.
25. Lowry F. Hormone Therapy Raises CHD Risk in Women With Metabolic Syndrome. North American Menopause Society 21st Annual Meeting; Abstract 3 <http://www.medscape.com/viewarticle/730307>.
26. Lowry F. Hormone Therapy Raises CHD Risk in Women With Metabolic Syndrome North American Menopause Society 21st Annual Meeting; Oct. 6-9, 2010; Chicago. <http://www.medscape.com/viewarticle/730307>.
27. Stevenson JC, Cust MP, Gangar KF et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy on bone density in spine and proximal femur in postmenopausal women. *Lancet* 1990;336:265-269.
28. Lowry F. Lower Doses of Estrogen in Hormone Therapy Carry Less Cardiovascular Risk. North American Menopause Society 21st Annual Meeting; Oct. 6-9, 2010; Chicago. <http://www.medscape.com/viewarticle/730361>.
29. Hoang, KC, Ghandehari H, Lopez VA, Barboza, MG. and Wong ND. Global Coronary Heart Disease Risk Assessment of Individuals With the Metabolic Syndrome in the U.S. *Diabetes Care* 2008;31:1405-1409.

Un estudio multinacional grande de prevalencia duración e impacto en la calidad de vida de los síntomas vasomotores, en mujeres de edad mediana

Recibido para publicación: febrero 1 de 2011. Revisado y aceptado: febrero 28 de 2011

JUAN E. BLÜMEL, PETER CHEDRAUI, GERMÁN BARÓN, EMMA BELZARES, ASCANIO BENCOSME, ANDRÉS CALLE, LUIS DANCKERS, MARÍA T. ESPINOZA, DANIEL FLORES, GUSTAVO GÓMEZ, JOSÉ A. HERNÁNDEZ-BUENO, HUMBERTO IZAGUIRRE, PATRICIA LEÓN-LEÓN, SELVA LIMA, EDWARD MEZONES-HOLGUÍN, ÁLVARO MONTERROSA, DESIRE MOSTAJO, DAYSI NAVARRO, ELIANA OJEDA, WILLIAM ONATRA, MONIQUE ROYER, EDWIN SOTO, KONSTANTINOS TSEROTAS, SOLEDAD VALLEJO*

RESUMEN

Objetivo. El objetivo de este estudio fue determinar los síntomas vasomotores (SVM), la prevalencia, la duración y el impacto en la calidad de vida en mujeres de mediana edad con una herramienta de la menopausia validado.

Métodos. La Menopause Rating Scale (MRS) y un cuestionario detallado que contiene datos personales y sociodemográficos se utilizaron para examinar 8.373 mujeres de 40 a 59 años de 22 centros de salud en 12 países latinoamericanos.

Resultados. Menos de la mitad (48.8%) de todas las mujeres estudiadas eran posmenopáusicas, el 14,7% usaban terapia hormonal (TH), 54.5% presentó algún grado de SVM, y el 9.6% presenta síntomas severo/o síntomas molestos. La tasa de SVM (cualquier grado) aumentó significativamente de una a la siguiente etapa de la menopausia. Las usuarias de TH presentaron más SVM (cualquier grado) que las no usuarias (58.6% vs 53.8%, $P = 0.001$). Cuando las mujeres posmenopáusicas quirúrgicas fueron comparados, con no usuarias de TH mostraron una mayor prevalencia de SVM graves (16,1% vs 9.0%, $P = 0.0001$). La presencia de SVM de cualquier grado se relacionó con una calidad de vida más deteriorada (mayor puntuación total de MRS; odds ratio, 4.7, IC 95%, 4.1-5.3). Este efecto fue aún mayor entre las mujeres que presentan SVM graves. Análisis de regresión logística determinó que el presencia de síntomas graves psicológico/urogenitales (MRS), la baja escolaridad, estado perimenopausia postmenopausia naturales, nuliparidad, menopausia quirúrgica, y vivir a gran altura eran factores de riesgo significativos para SVM graves. El uso de TH se relacionó con un menor riesgo. Un segundo modelo de regresión determinó que la menopausia quirúrgica, intensos síntomas psicológicos/urogenital, y una historia de consulta psiquiátrica fueron los factores relacionados con graves SVM persistentes en la etapa postmenopáusica tardía (5 o más años).

Conclusiones: en esta serie mujeres de edad mediana de América Latina, la prevalencia del SVM fue alta, persistiendo en la fase de menopausia tardía en una tasa alta y afectando gravemente la calidad de vida. TH se relacionó con un menor riesgo de SVM graves.

Palabras clave: síntomas vasomotores, prevalencia, Menopause Rating Escala, Menopausia, América Latina.

* Grupo de Colaboración para la Investigación del Climaterio en América Latina (REDLINC). Menopausia: Revista de la Sociedad Norteamericana de Menopausia. Vol. 18, Núm. 7, pp. 000/000. DOI: 10.1097/gme. 0b013e318207851d, 2011.

ABSTRACT

Objective. The aim of this study was to determine vasomotor symptom (VMS) prevalence, duration, and impact on quality of life in middle-aged women using a validated menopausal tool.

Methods. The Menopause Rating Scale (MRS) and an itemized questionnaire containing personal sociodemographic data were used to examine 8,373 women aged 40 to 59 years from 22 healthcare centers in 12 Latin American countries.

Results. Less than half (48.8%) of all women studied were postmenopausal, 14.7% used hormone therapy (HT), 54.5% presented VMS of any degree, and 9.6% presented severe/bothersome symptoms. The rate of VMS (any degree) significantly increased from one menopausal stage to the next. HT users presented more VMS (any degree) than did nonusers (58.6% vs. 53.8%, $P = 0.001$). When surgical postmenopausal women were compared with never users of HT had a higher prevalence of severe SVM (16.1% vs. 9.0%, $P = 0.0001$). The presence of VMS of any degree was related to a more impaired quality of life (higher total MRS score; odds ratio, 4.7; 95% CI, 4.1-5.3). This effect was even higher among women presenting severe VMS. Logistic regression analysis determined that the presence of severe psychological/urogenital symptoms (MRS), lower educational level, natural perimenopause, postmenopause status, nulliparity, surgical menopause, and living at high altitude were significant risk factors for severe VMS. HT use was related to a lower risk. A second regression model determined that surgical menopause, intense psychological/urogenital symptoms, and a history of psychiatric consultation were factors related to severe VMS persisting into the late postmenopausal stage (5 or more years).

Conclusions. In this Latin American middle-aged series, VMS prevalence was high, persisting into the late postmenopausal phase in a high rate and severely impairing quality of life. HT use was related to a lower risk of severe VMS.

Key words. Vasomotor symptoms, Prevalence, Menopause Rating Scale, Menopause, Latin America.

Durante la transición menopáusica, las mujeres muestran una variedad de síntomas relacionados con la deficiencia de estrógenos y/o el proceso de envejecimiento en sí. De acuerdo con el Instituto Nacional de Salud (NIH), los sofocos, sudores nocturnos, y la sequedad vaginal se consideran síntomas claramente relacionados a la menopausia¹. Greene² también ha informado de que los síntomas vasomotores (SVM), sofocos y sudores nocturnos constituyen un grupo independiente de los síntomas típicos de esta etapa reproductiva femenina. Más pruebas que vinculan SVM con la menopausia e hipoestrogenismo puede ser derivada de la importante número de ensayos clínicos que demuestran mejoría de los síntomas después del tratamiento con estrógenos³. Los SVM pueden afectar significativamente la calidad de vida y actualmente se consideran marcadores de riesgo de enfermedades crónicas como la

osteoporosis⁴ y enfermedad cardiovascular⁵, por lo que la evaluación de su prevalencia y duración es de máxima importancia.⁶ Un meta-análisis reciente encontró que dos años antes de la menopausia, los SVM están presentes en el 13.9% de las mujeres premenopáusicas, con un máximo de 1 año (55,7%) y disminuyendo después de 5 años (28,9%) después del inicio de la menopausia⁷. Estas cifras pueden variar y dependen de potenciales factores de confusión y metodológicos.

La inclusión de criterios de intensidad de SVM (severos o cualquier grado), uso de terapia hormonal (TH), menopausia quirúrgica, el método de seguimiento en la etapa postmenopáusica, y así sucesivamente. Por lo tanto, la INH considera que se necesita más investigación para definir mejor la historia natural de los síntomas menopáusicos y diseñar e implementar políticas apropiadas de salud pública¹.

Reportes previos sugieren que los síntomas climatéricos entre mujeres Latinoamericanas son más severos que en otras poblaciones. El estudio IV del Grupo Colaborativo para Investigación en América Latina (REDLINC) encontró que la Menopause Ratin Score (MRS) fueron más altos que los reportados para mujeres europeas y norteamericanas. Una tendencia similar se reportó en el estudio Women's Health Across the Nation (SWAN) en el cual las mujeres afrodescendientes e hispanas en los EE.UU. presentan un aumento de los SVM. El objetivo de la presente investigación fue determinar la prevalencia de SVM, duración e impacto en la calidad de vida en mujeres latinoamericanas usando una herramienta menopáusica validada.

Métodos

Participantes

Anteriormente, un estudio transversal se llevó a cabo para evaluar calidad de vida y la sexualidad entre mujeres sanas hispanas de mediana edad (40-59 años) de 18 ciudades de América Latina (22 centros de salud) con una población de al menos 500.000 habitantes.

Aspectos metodológicos y los detalles del estudio original han sido publicados anteriormente en otro sitio^{8,10}. Mujeres de origen negro o indígena, incapaz de entender la encuesta, o con incapacidad psíquica o física imponiendo dificultades durante la entrevista fueron excluidas. Estado saludable se define, según el Centro Nacional para Estadísticas de Salud, como la capacidad de llevar a cabo actividades de rutina diaria¹¹. El presente estudio tiene como objetivo presentar los datos específicamente relacionados con los SVM. Las mujeres que cumplieron los criterios de inclusión fueron informadas sobre la investigación y sus fines y se les pidió llenar el MRS y un cuestionario de datos generales después de dar su consentimiento de participación de acuerdo con la Declaración de Helsinki¹².

El protocolo de investigación del estudio original (REDLINC IV) y este subanálisis secundario fueron revisados y aprobados por el Comité de Bioética de la Fundación PROSAM, Santiago de Chile. Se calculó un tamaño de

muestra mínimo de 380 participantes por centro (EPI-INFO 6.04 del software estadístico), teniendo en cuenta que cada centro cubre una población estimada de 50.000 mujeres¹³ y suponiendo que el 50% de la población encuestada presentaría SVM 7 con un 5% de precisión deseada y un IC del 95%.

Variables incluidas en el cuestionario general

Datos generales

Un cuestionario detallado fue construido para registrar todos los datos y validado en 50 mujeres antes de la aplicación en centros de América Latina afiliados a REDLINC que participaron en el estudio REDLINC IV. En un principio se intentó evaluar la calidad de vida y la sexualidad en mujeres de edad madura y determinar los factores relacionados con su discapacidad.

Variables femeninas

Los datos de las mujeres fueron los siguientes: edad (en años), educación nivel (total de años), paridad, estado menopáusico (premenopáusicas, perimenopáusicas y postmenopáusicas), años de estado de postmenopausia, la menopausia quirúrgica (sí / no), el estado de la pareja (sí/no), estado civil, condición sexual últimas 4 semanas (activo o inactivo), y el sistema de salud accesible (libre de costo-mínimo o pagado). Estilo de vida y otros factores de carácter personal incluidos en esta sección fueron los siguientes: hábito de fumar, asistencia a la iglesia, y la historia de abuso sexual (violación). Asistencia médica y el consumo de drogas incluyó consulta psiquiátricos (sí/no) y el uso corriente de psicofármacos, los anticonceptivos, y TH/terapias alternativas para la menopausia. Se le asignó un número de código a cada centro participante REDLINC de acuerdo a la ubicación (de alta altitud: 92.500 metros sobre el nivel del mar) y la temperatura (caliente: la temperatura máxima media diaria 930-C). Insuficiente nivel educativo se define si las mujeres habían alcanzado 12 años o menos de estudio¹⁴.

La menopausia: definiciones de status

Estado de la menopausia se definió utilizando los criterios de la Stages of Reproductive Aging Workshop: premenopáusicas (mujeres con

menstruaciones regulares), perimenopausia (irregularidades ± 7 días de su ciclo normal) y postmenopáusicas (sin más menstruación en los últimos 12 meses). La última fase se dividió como menopausia temprana (1-4 años desde la menopausia) y tardías (5 años)¹⁵. La menopausia quirúrgica se ha definido si las mujeres tuvieron una histerectomía con ooforectomía bilateral. La menopausia prematura se definió como la que se produce antes de los 40 años de age¹⁶.

MRS

El MRS es un instrumento de calidad de vida relacionada con el estado de salud traducido y validado en varios idiomas incluyendo el español¹⁷⁻¹⁹. El presente estudio utilizó la versión española²⁰. La herramienta evalúa la presencia e intensidad de 11 temas o síntomas y se ha dividido en tres subescalas: 1. Somáticas: sofocos, incomodidad cardíaca, problemas para dormir, problemas musculares y articulares (puntos 1.3 y 11, respectivamente). 2. Psicológicos: depresión estado de ánimo, irritabilidad, ansiedad, agotamiento físico y mental (artículos 4.7, respectivamente). 3. Urogenital: problemas sexuales, problemas de la vejiga y la sequedad vaginal (puntos 8-10, respectivamente).

Cada elemento puede ser calificado por el participante de 0 (no presente) a 4 (1, leve; 2, moderada; 3, grave; 4, muy grave). Para un individuo en particular, la puntuación de la subescala total, es la suma de cada tema clasificado contenido en dicho subescala. La puntuación total MRS es la suma de las puntuaciones obtenidas en cada subescala. Artículos 1 se puede presentar individualmente como resultados (media y DE) o porcentajes (y correspondiente ICs). Las puntuaciones superiores a 8 (vasomotora), 6 (psicológico), 3 (urogenital), y 16 (MRS) se definieron como resultados graves y son indicativos de compromiso grave de calidad de vida²¹. El artículo 1 de la MRS se utilizó para identificar a las mujeres con SVM (aquellos con fogajes/episodios de sudoración). Debido a que pocos estudios informan de resultados para los síntomas aislados (sofocos y/o sudoración nocturna), no se trató de individualizar SVM. La MRS es una herramienta validada para la medición de la gravedad de síntomas menopáusicos (incluidos los SVM) y no el número de

los sofocos. Por lo tanto, cuantificación diaria de fogajes no se realizó, en cambio, con propósito de comparación, las mujeres con SVM se dividieron en dos grupos: cualquier grado [(MRS punto 1 puntuaciones: ≥ 1) y síntomas molestos o severos [(MRS punto 1: puntuaciones ≥ 3)²².

Análisis estadístico

El análisis se realizó usando software estadístico EPI-INFO (Versiones 6.04 y 3.5.1, los Centros para el Control de Enfermedades y Prevención, Atlanta, GA; Organización Mundial de la Salud, de Basilea, Suiza). Los datos se presentan como desviaciones estándar media de T o porcentajes (ICs del 95%). Las medias se compararon mediante análisis de varianza, prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney U, de acuerdo a la homogeneidad de la varianza de los obtenidos con la prueba de Bartlett. Los porcentajes se compararon con la prueba de W2.

Análisis de regresión logística utilizando dos modelos independientes fueron realizados para la evaluación simultánea de varias variables que influyen en la prevalencia de SVM molestos/grave (primer modelo) y su duración en la etapa de postmenopausia tardía (Segundo modelo). Los modelos de regresión fueron generados a partir de variables significativas siempre desde el análisis univariado. Interacciones entre las variables importantes que se encuentran en regresión la construcción del modelo de regresión se considera también para el modelo final. Para el primer modelo, la puntuación de SVM (MRS punto 1) fue recodificada en una variable binaria (dependiente): molestos, 1 (puntuaciones de 3 o más), y fastidioso, no 0 (resultados G3). Para el segundo modelo, se utilizó la misma graduación, sin embargo, sólo las mujeres con menopausia tardía se incluyeron en el análisis.

Las variables independientes que se entraron en cada modelo de regresión fueron los siguientes: clima cálido de la ciudad (sí/no), ciudad de ubicación a gran altitud (sí/no), el acceso a atención médica gratuita (sí/no), la edad avanzada (mediana, ≥ 50 años), nuliparidad (sí/no), la baja escolaridad (menos 12 años), puntuaciones MRS grave (total y subescala: sí/no), que tiene un pareja (sí/no), estado perimenopausia, postmenopausa, activa sexual (sí/no), (sí/no),

la menopausia quirúrgica (sí/no), tabaquismo actual (sí/no), uso de medicamentos (anticonceptivos, TH/alternativas para la menopausia, los medicamentos psiquiátricos), historia de la violación (sí/no), asistencia a la iglesia (sí/no), y si en la actualidad consulta a un psiquiatra (sí/no). Se consideró entrada de las variables en el modelo, con un nivel de significancia del 20% y el procedimiento se realiza paso a paso. Adecuación de modelo de regresión se demuestra con la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativa.

Resultados

Durante el período de estudio, un total de 8.394 mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión fueron solicitadas para participar. Debido a datos incompletos, 21 participantes fueron excluidas, dejando 8.373 encuestas completas para el análisis estadístico. Para toda la muestra, la media (desviación estándar) de edad y educación fue de 49.1 (5.7) y 11.6 (4.4) años, respectivamente. Treinta por ciento vivía en

altitud alta, el 56.2% tenían acceso a la salud gratuita, el 17.4% fumaba, 14.7% utiliza TH, el 54.4% estaban casadas, el 80.7% en la actualidad tenía una pareja, y el 48.8% eran posmenopáusicas. Las mujeres con SVM (cualquier grado), en comparación con los que no, eran de mayor edad, eran menos educadas, tenían mayor paridad, eran en su mayoría perimenopáusicas, eran menos activas sexualmente, consultaban más frecuentemente a un psiquiatra, usaban terapia hormonal o alternativas, y vivían en ciudades de altitud alta (Tabla 1). La tasa de mujeres que en la actualidad tenían una pareja, el uso de drogas psiquiátricas, o que tienen una historia de abuso sexual no fue diferente entre los grupos.

De todas las mujeres estudiadas, el 54.5% presentó algún grado de SVM, con un 9.6% graves/molestos (ver Tabla 2). La tasa de SVM (cualquier grado) aumentó significativamente a partir de una etapa de la menopausia a la siguiente, con un máximo observado entre las mujeres posmenopáusicas tempranas (68.5%) y una disminución más de las posmenopáusicas tardías (60.6%). Más de la mitad (63.6%) de las mujeres

Tabla 1. Características sociodemográficas de las mujeres de acuerdo a la presencia de síntomas vasomotores

Características	Sin síntomas vasomotores (n=3,806 mujeres)	Con síntomas vasomotores (cualquier grado) (n=4, 567 mujeres)	P
Edad, años	47.8 ± 5.9	50.3 ± 5.4	0.0001
Nivel educativo, años	12.2 ± 4.3	11.2 ± 4.5	0.0001
Paridad	2.4±1.5	2.7±1.7	0.0001
Premenopáusica	43.9 (42.3-45.5)	21.6 (20.4-22.8)	0.0001
Perimenopáusica	17.8 (16.6-19.0)	21.3 (20.1-22.5)	0.0001
Postmenopáusica	38.3 (36.8-39.9)	57.2 (55.7-58.6)	0.0001
Menopausia quirúrgica	10.6 (9.7-11.6)	16.9 (15.9-18.1)	0.0001
Actualmente con compañero	81.2 (79.9-82.4)	80.3 (79.1-81.4)	NS
Sexualmente activa	79.4 (78.1-80.7)	74.8 (73.5-76.0)	0.0001
Acceso a medicina sin costo	54.1 (52.5-55.7)	57.9 (56.4-59.3)	0.0004
Fumadora actual	18.4 (17.2-19.7)	16.6 (15.5-17.7)	0.03
Asistencia a iglesia	54.2 (52.6-55.8)	60.9 (59.5-62.3)	0.0001
Historia de violación	4.1 (3.5-4.8)	4.6 (4.0-5.3)	NS
Recibiendo consulta psiquiátrica	10.2 (9.2-11.2)	12.7 (11.8-13.7)	0.0003
Uso de drogas siquiátricas	7.8 (6.9-8.7)	8.3 (7.5-9.1)	NS
Uso de TH	13.4 (12.3-14.5)	15.8 (14.7-16.9)	0.002
Uso de contraceptivos	8.5 (7.7-9.5)	4.0 (3.4-4.6)	0.0001
Uso de terapias alternativas	5.0 (4.3-5.7)	9.9 (9.0-10.8)	0.0001
Viviendo a grandes alturas (92,500metros)	34.3 (32.8-35.9)	29.9 (28.6-31.2)	0.0001
Viviendo en ciudades con temperaturas > 30°C	44.4 (42.8-46.0)	46.3 (44.8-47.7)	NS

Tabla 2. Prevalencia de síntomas vasomotores (cualquier grado/molestos) de acuerdo con el estado de menopausia

Estado Reproductivo	n	Síntomas vasomotores (cualquier grado), % (IC 95%)	Síntomas vasomotores (molestos), % (IC 95%)
Perimenopáusica	1,648	58.9 (56.5-61.3)	10.8 (9.4-12.4)
Premenopáusica	2,655	37.1 (35.3-39.0)	5.5 (4.7-6.5)
Potmenopausia temprana	1,821	68.5 (66.3-70.7)	12.3 (10.8-13.9) NS
Postmenopausia tardía	2,249	60.6 (58.5-62.6)	11.5 (10.2-12.9) NS
Total	8,373	54.5 (53.5-55.6)	9.6 (9.0-10.3)

con 10 a 15 años del inicio de la menopausia sigue presentando SVM. Las mujeres premenopáusicas presentan SVM graves en el 5.5%, con un doble aumento observado entre mujeres perimenopáusicas. Un total de 1.230 mujeres (14.7%) eran usuarias de TH en el momento de la encuesta (ver Tabla 3). TH fue similar entre las mujeres posmenopáusicas tempranas (71.4%) y una nueva reducción de posmenopáusicas tardías (61.6%). Esta tendencia no fue observada para los usuarios TH. Cuando la gravedad de los síntomas fue tomada en cuenta, los resultados fueron diferentes. La tasa de las mujeres con síntomas graves fueron similares entre los usuarios de TH y no usuarios TH (8.8% vs 9.8%, respectivamente, NS), aunque usuaria de TH en la postmenopausia temprana muestran SVM graves en menor medida que la no usuarias de TH (6.7% vs 14.0%, respectivamente, $p = 0.0001$). Las usuarias de TH premenopáusicas muestran SVM graves en una tasa más alta en comparación con las no usuarias de TH (15.7% vs 5.1%, $p = 0.0001$). La TH fue significativamente mayor entre las mujeres con menopausia quirúrgica en

comparación con las mujeres con menopausia natural (29,2% vs 12.3%, respectivamente, $p = 0,0001$; datos no presentados en la tabla).

La prevalencia de SVM (cualquier grado) fue significativamente mayor entre las mujeres posmenopáusicas quirúrgicas, independientemente del uso de TH (ver Tabla 4). Cuando las mujeres posmenopáusicas quirúrgicas fueron comparadas con no usuarias de TH mostraron una mayor prevalencia de SVM graves (16.1% vs 9.0%, $P = 0.0001$). Prevalencia y gravedad no difirieron entre las mujeres con o sin menopausia prematura. El riesgo de presentar de forma concomitante otros síntomas de la menopausia entre las mujeres con o sin SVM se presenta en la Tabla 5. Malestar del corazón, estado de ánimo depresivo, problemas para dormir, y problemas sexuales eran más fuertemente relacionada con SVM de cualquier grado. Dado que las mujeres con SVM concomitantemente presentan otros síntomas a tasas elevadas, el deterioro de la calidad de vida también aumenta. La severidad de SVM y el riesgo de deterioro grave de calidad de vida (mayor puntua-

Tabla 3. Prevalencia de síntomas vasomotores (cualquier grado) de acuerdo al estado de menopausia y uso de TH

Estado reproductivo	No uso de TH		Uso de TH		P
	n	Con síntomas vasomotores, % (IC 95%)	n	Con síntomas vasomotores, % (IC 95%)	
Premenopáusica (n=2,655)	2,553	36.3 (34.5-38.3)	102	55.9 (45.7-65.7)	0.0001
Perimenopáusica (n=1,648)	1,477	58.5 (55.9-61.0)	171	62.6 (54.9-69.8)	NS
Postmenopausia temprana (n=1,821)	1,391	71.4 (68.9-73.7)	430	59.3 (54.5-64.0)	0.0001
Postmenopausia tardía (n=2,249)	1,722	61.6 (59.3-63.9)	527	57.3(52.9-61.6)	NS
Todas (n=8,373)	7,143	53.8 (52.7-55.0)	1,23	58.6(55.8-61.4)	0.001

Tabla 4. Prevalencia de síntomas vasomotores (cualquier grado) de acuerdo al uso de TH y tipo de menopausia

Síntomas vasomotores	Menopausia					
	No uso de TH			Uso TH		
	Natural	Quirúrgica	P	Natural	Quirúrgica	P
% Cualquier grado (IC 95%)	52.3 (51.1-53.5)	65.6 (62.2-68.8)	0.0001	55.8 (52.4-59.1)	65.8 (60.5-70.7)	0.001
% Molesto (IC 95%)	8.9 (8.2-9.7)	16.1(13.8-18.9)	0.0001	8.8(7.2-10.9)	9.0 (6.3-12.6)	NS
n	6.310	833		886	344	

Tabla 5. Riesgo de presentar de manera concomitante otros síntomas de la menopausia entre mujeres con y sin síntomas

Síntomas de la menopausia (MRS)	Sin síntomas vasomotores % (IC 95%)	Con síntomas vasomotores (Cualquier grado) % (IC 95%)	OR (IC 95%)
Discomfor cardíaco (item2)	23.1 (21.7-24.4)	61.1 (59.7-62.5)	5.24 (4.75-5.78)
Animo depresivo (item4)	42.2 (40.6-43.8)	75.7 (74.4-76.9)	4.26 (3.87-4.68)
Problemas del sueño (item3)	40.9 (39.3-42.5)	74.1 (72.8-75.4)	4.14 (3.77-4.55)
Problemas sexuales (item8)	28.8 (27.3-30.2)	61.5 (60.1-62.9)	3.96 (3.60-4.35)
Ansiedad (item6)	36.0 (34.5-37.5)	68.8 (67.5-70.2)	3.93 (3.58-4.31)
Cansancio físico y mental (item7)	48.5 (46.9-50.1)	78.3 (77.1-79.5)	3.84 (3.48-4.23)
Resequedad vaginal (item10)	29.0(27.6-30.5)	60.0 (58.6-61.4)	3.67 (3.34-4.03)
Irritabilidad (item5)	49.7 (48.1-51.3)	77.0 (75.7-78.2)	3.38 (3.08-3.72)
Problemas musculares y articulares (item11)	47.8 (46.2-49.4)	75.6 (74.4-76.9)	3.39 (3.08-3.73)
Problemas de vejiga (item9)	27.5 (26.1-29.0)	54.2 (52.7-55.6)	3.11 (2.84-3.42)

ción total en la subescala de MRS) se muestra en la Tabla 6. Se puede observar que la presencia de SVM (cualquier grado) aumenta tres a cinco veces el riesgo de presentar puntuaciones totales mayores de MRS, somáticos, psicológicos y urogenitales y por lo tanto, afectando gravemente la calidad de vida. Este efecto fue aún mayor entre las mujeres que presentan SVM graves.

Los factores de riesgo para SVM severos obtenidos después de un análisis de regresión logística se presentan en la tabla 7, puntajes urogenitales y psicológicos de MRS, bajo nivel educativo, estatus perimenopáusico-postmenopáusico, nuliparidad, menopausia quirúrgica y vivir a alta altitud fueron factores de riesgo

significativos para presentar SVM severos. El uso de TH se relacionó con bajo riesgo. La edad, anticonceptivos orales, terapias alternativas, uso de drogas psicótropas, consulta psiquiátrica, uso de tabaco, y vivir en altas temperaturas no se relacionaron con SVM más intensos. El segundo modelo de regresión encontró que las mujeres con puntajes severos psicológicos/urogenitales de MRS (RR, 3.65, IC 95%, 2.68-4.97) y RR, 2.50; IC, 1.84-3.4), respectivamente; historia de consulta psiquiátrica (RR, 1.48 IC 95%, 1.05-2.09), y menopausia quirúrgica, RR 1.42, IC, 1.07-1.89) fueron factores de riesgo para SVM severos persistiendo en la fase de menopausia tardía.

Tabla 6. Severidad de los síntomas y riesgo de alteración severa en la calidad de vida

Síntomas vasomotores	n	Riesgo de compromiso severo de la calidad de vida (MRS total y por subescala)			
		Somáticos, OR(IC95%)	Psicológicos, OR (IC 95%)	Urogenitales, OR (IC 95%)	Total MRS, OR(IC 95%)
Ausente	3,806	1.00	1.00	1.00	1.00
Cualquier grado	4,567	3.4 (2.7-4.1)	3.4 (3.1-3.8)	3.6 (3.2-4.0)	4.7(4.1-5.3)
Molestos	807	24.6(19.6-30.9)	12.8(10.7-15.2)	8.6(7.2-10.2)	20.0(16.6-24.1)
P		0.0001	0.0001	0.0001	0.0001

Figura 7. Factores de riesgo relacionados con presentar síntomas vasomotores molestos: análisis de regresión logística

Factor de riesgo	OR	IC 95%
Síntomas psicológicos severos (MRS)	4.29	3.60-5.10
Problemas urogenitales severos(MRS)	2.12	1.79-2.52
Escolaridad ? 12 años	1.83	1.54-2.18
Perimenopausia – postmenopausia natural	1.57	1.28-1.92
Nuliparidad	1.47	1.09-1.97
Menopausia quirúrgica	1.36	1.11-1.66
Vivir a grandes alturas (>2,500metros)	1.21	1.03-1.42
Uso de TH	0.74	0.59-0.93

Discusión

En general, la prevalencia de SVM fue alto (54.5%) en esta serie Latinoamericana, con tasas altas observadas entre mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas tardías (37.1% y 60.6%) Más aun, 60% o más de nuestras mujeres estudiadas aun presentan SVM 12 años después del inicio de la menopausia. A pesar del hecho que la comparación entre poblaciones no es posible, nuestros (ver Tabla 3) resultados parecen indicar que la prevalencia entre mujeres latinoamericanas es mayor que las reportadas recientemente para otros grupos étnicos y en concordancia con otros reportes de poblaciones de mujeres hispanas⁸⁻⁹. Usando la MRS, una prevalencia similar de SVM (56%) ha sido reportada entre mujeres ecuatorianas de edad medianas²³. Un estudio encontró que las mujeres hispanas que viven en USA mostraban SVM más intensos cuando se comparaban con mujeres blancas²⁴. Esta diferencia persistió aun después del ajuste para estado socioeconómico,

sugiriendo por lo tanto que la etnicidad puede ser un factor de riesgo independiente predictor de la intensidad de los síntomas.

Nosotros recientemente reportamos datos sugiriendo que la severidad de los síntomas en mujeres latinoamericanas puede estar relacionada con su origen indígena²⁵. La asociación étnica entre la presencia de SVM y la presencia de un polimorfismo de un receptor estrogénico específico. Indudablemente genotipo afroamericano (CYP1B1 vs 1056836 GC) y genotipo Chino (CYP1A1 vs 2606345 AC presentan un más bajo riesgo de SVM severos²⁶. Aunque esto puede ser un enfoque interesante en nuestra población, se necesita más investigación al respecto.

El diseño del estudio y las características y selección de la población del estudio (por ejemplo, inclusión de usuarias de TH, mujeres postmenopáusicas naturales) son factores que influyen el reporte de prevalencia de SVM. Enfatizando en esto un reciente meta-análisis

que inicialmente identificó un total de 410 estudios, de los cuales solo 10 llenaron los criterios de inclusión: 6 reportando SVM por años desde la menopausia y 4 basados en el estado de del grupo de trabajo en envejecimiento reproductivo. De los 10 incluidos, uno reportó grupos étnicos, 3 severidad de síntomas y 7 usando diferentes intervalos de tiempo de medición de síntomas. Por lo tanto, investigación futura debe confiar en un protocolo unificado comparando diferentes grupos étnicos²⁷.

En correlación con un estudio sueco²⁸, mujeres postmenopáusicas tardías de nuestra serie mostraron una alta prevalencia de SVM (60.6%). Esta tasa no difiere entre los centros participantes a pesar del hecho de que la TH fue usada similarmente entre mujeres en postmenopausia temprana y tardía (23.6% vs 23.4%, respectivamente; NS). Un reporte reciente de 205 mujeres seguidas por 13 años parece que también apoyan el hecho de que el promedio de duración de SVM molestos es 5 años²⁹, substancialmente más largo que reportes previos. Las mujeres usuaria de anticonceptivo/TH y aquellas que tienen SVM al inicio del estudio no fueron incluidas. Mas aun, las mujeres estudiadas fueron mayores, físicamente más activas, con mejor salud, y habían tenido un grado educativo más alto que las que declinaron la participación, por lo tanto con posible menos SVM que las reportadas en otras series^{30,31}. A pesar de las limitaciones del estudio, de Col y col²⁹, el sin embargo enfatiza el hecho de que la duración de los SVM es mayor que la recibida por la comunidad médica^{32,33}. La relevancia de una mayor duración de los SVM parece estar relacionada con el impacto negativo en la calidad de vida femenino, aumentando los riesgos cardiovasculares y de osteoporosis⁴, y con mayor riesgo de calcificaciones aórticas, especialmente entre usuarias de TH³⁴. Como se puntualiza por la NIH, no hay duda que se necesita mas investigación para clarificar la historia natural de los SVM.¹

Los SVM son la principal razón del uso de TH entre las mujeres postmenopáusicas³⁵. Contrario a lo esperado, las usuarias de TH de nuestras series presentaron SVM en una tasa más alta que las no usuarias. Sin embargo, esta

tendencia ha sido reportado por otros en los EUA, Tabla 5^{36,37}, Brasil³⁸, y Corea³⁹ y puede explicarse por la incompleta eficacia de la TH en aliviar los síntomas o la naturaleza intermitente de su uso. Un estudio encontró que las mujeres que toman TH antes de reportar SVM, y aquellas tomando TH, en efecto tienen SVM más severos y prolongados⁴⁰. Fentiman y col⁴¹ reportaron que más del 70% de las mujeres con SVM severos habían usado TH. Una posible explicación para la mayor prevalencia de SVM visto en usuarias de nuestras series puede estar relacionado con el hecho de que fueron más tendientes a tener menopausia quirúrgica, un grupo que muestra una mayor prevalencia de síntomas.

Las mujeres en nuestras series con SVM concomitantemente presentan una tasa más alta de otros síntomas menopáusicos. Indudablemente, disconfor cardiaco, estado depresivo, problemas de sueño estuvieron mas relacionados con SVM. Estas asociaciones han sido reportadas previamente para mujeres postmenopáusicas^{42,43} y premenopáusicas⁴⁴, sugiriendo que esos síntomas pueden tener un origen etiopatológico similar. La relación entre temperatura corporal central alta y pobre calidad del sueño⁴⁵ parece apoyar este hecho para ambas situaciones: bajo estradiol y altas gonadotropinas⁴⁵. Los bajos niveles de estradiol no afectan solo los centros de regulación hipotalámica de temperatura sino también las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas⁴⁶. Por lo tanto no es sorprendente que las mujeres con SVM concomitantemente presente una tasa más alta de síntomas psicológicos y que drogas que modulen la neurotransmisión, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina, son usados para el tratamiento de los llamados “síntomas erráticos”: cambios de animo, trastornos de sueño, y síntomas somáticos⁴⁷. La presencia de síntomas vasomotores es por lo tanto un marcador de deterioro de la calidad de vida. Mujeres con SVM en nuestra serie tienen 5 veces el riesgo de tener mala calidad de vida, definida con mayor puntaje de MRS (total y subescalas); si los SVM eran severos, el riesgo fue aun mayor.

William y col han reportado que los fogajes afectan el trabajo (46.0%), actividades sociales

(44.4%), actividades lúdicas (47.6%), sueño (82.0%), estado de ánimo (68.6%), concentración (69.0%), actividad sexual (40.9%) niveles de energía total (63.3%) y calidad de vida global (69.3%). Lo último es consistente con nuestros resultados y puntualizan el hecho que los SVM deben ser tratados y vistos como un indicador relevante de la salud femenina.

Las mujeres de nuestras series con síntomas psicológicos severos fueron más tendientes a presentar SVM severos⁴⁹. En apoyo de esto está el hecho de que las mujeres con síntomas depresivos moderados/severos reportan casi el doble de SVM⁴⁹. Contrariamente, aquellas que experimentan SVM severos reportan ansiedad y/o síntomas depresivos más frecuentemente^{42,50}. Interesantemente, los fogajes y los síntomas depresivos ocurren temprano en la transición menopáusica en mujeres que no han presentado esos síntomas previamente; los síntomas depresivos preceden más probablemente los fogajes⁵¹. Por lo tanto, el estado depresivo en la fase premenopáusica puede ser visto como un marcador predictivo de presentación subsecuente de SVM severos.

Otro factor relacionado con SVM más severos en nuestras series fue la presencia de síntomas urogenitales severos. Sin embargo, esta asociación puede solo reflejar el hecho de que ambos síntomas compartan la misma causa etiológica (ímbalance hormonal). Indudablemente, Los SVM y la sequedad vaginal están directamente relacionados con niveles de hormona folículo estimulante⁵². El estudio francés GAZEL encontró que las mujeres perimenopáusicas fueron más tendientes a reportar fogajes que las premenopáusicas⁴³. El estatus premenopáusicopostmenopáusicos en nuestras series también se relacionan con más SVM molestos, sin embargo, esto no fue tan fuerte como la presencia de severos síntomas psicológicos/urogenitales tal vez porque el 40% de nuestras mujeres postmenopáusicas también presentaron SVM. Una fuerte asociación entre estatus menopáusicos y SVM ha sido reportado para mujeres australianas⁵³. Consistente con hallazgos de otros⁵⁴⁻⁵⁶ nuestras series encontraron que la menopausia quirúrgica fue relacionada con SVM más severos, explicando porque el uso de TH entre mujeres con menopausia quirúrgica fue 2 veces mayor.

El nivel educativo más bajo en nuestras series se relaciona con SVM severos. Esta asociación ha sido reportada por otros⁵⁷ y puede también aplicarse a otros grupos étnicos^{58,59}. El nivel educativo más bajo entre mujeres latinoamericanas puede estar relacionado con más bajo niveles socioeconómicos, lo cual correlaciona con el inicio más temprano de la menopausia⁶⁰, obesidad y estilo de vida no saludable⁶¹, todo lo cual favorece la presencia de síntomas menopáusicos más intensos.

Más de un tercio de las mujeres en nuestro estudio vivían en altas altitudes, un factor relacionado con SVM más intensos. Una posible explicación para esto es el hecho que mujeres que vive en alturas altas muestra menos saturación de oxígeno una vez llegan a la menopausia, correlacionando así con más bajos niveles de estradiol y síntomas más intensos⁶². Pocos estudios han relacionado los SVM con altas altitudes. Mujeres eslovenas que vive en el valle comparadas con las de altas altitudes reportaron frecuencias similares de SVM⁶³. Al contrario de esto, Chedraui y col²³ han reportado que en las mujeres ecuatorianas que viven en altas altitudes se presentan fogajes más frecuentemente que en aquellas que viven en la costa, aunque la severidad de los síntomas fue mayor en las últimas.

Consistente con varios estudios demostrando la efectividad de la TH en el tratamiento de los SVM³, la presente serie encontró el uso de TH como un factor relacionado con SVM menos intensos. El clima y el hábito de fumar no se relacionaron con SVM más intensos en el presente estudio. Las mujeres en temperaturas más calientes reportaron menos fogajes, y la diferencia entre temperaturas más caliente y el más frías fue también un factor predictor⁶⁴. Al contrario otros han reportado una relación directa entre clima más caliente y fogajes más intensos²³. Se ha reportado una relación directa de fogajes y el número de cigarrillos fumados⁶⁵. Este no es el caso en nuestra serie, tal vez porque el hábito de fumar es bajo entre las mujeres latinoamericanas de edad mediana⁵⁹.

Muy pocos estudios han medido los factores de riesgo para SVM persistentes 5 años después del inicio de la menopausia.

Col y col²⁹ encontraron que menos actividad física, inicio temprano de SVM, y modo depresivo se relacionaban con una mayor duración de SVM severos.

La presente serie encontró que la menopausia quirúrgica, historia de consulta siquiátrica y síntomas severos psicológicos/urogenitales relacionados con SVM severos persistían en la postmenopausia tardía. Nuestros hallazgos correlacionan con los de Col y col, en relación con los síntomas depresivos.

Finalmente, por las limitaciones del presente estudio, uno puede mencionar su diseño observacional seccionado cruzado: puesto que la causa natural de cada correlación no puede ser asumida idealmente, un estudio debe ser longitudinal; sin embargo, esto requiere un seguimiento que aumenta los costos. Segundo, varias variables no se tomaron en cuenta tales como actividad física y composición corporal, factores conocidos que incrementan la prevalencia de SVM. La cuantificación diaria de los SVM no se realizó, sin embargo, esto no fue uno de los objetivos del estudio. A pesar de la limitación descritas, varias fortalezas pueden identificarse: el gran tamaño de la muestra, el uso de herramientas validadas para síntomas menopáusicos, y la inclusión de mujeres con menopausia quirúrgica y /o uso de TH.

A pesar del tamaño de la muestra estudiada, uno debe tener en mente que los hallazgos no pueden ser totalmente extrapolados a toda o a cualquier población latinoamericana. Esto debe ser visto como otra desventaja, sin embargo, los datos son indudablemente útiles como una herramienta de referencia que nos ayudará en el diseño de estudios futuros.

Conclusiones

La prevalencia de SVM fue alta en series de mujeres latinoamericanas de edad mediana, con altas tasas de SVM entre mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas tardías. Varios factores relacionados con la severidad y duración de SVM se identificaron. A la luz del hecho de que los SVM se relacionan con el deterioro severo de la calidad de vida, la diseminación de estos resultados la comunidad médica y en general debe ser realizada para mejorar el cuida-

do de salud de la mujer latinoamericana de edad mediana.

Referencias

1. NIH State of the Science Conference. Statement on management of menopause related symptoms. NIH Consens State Sci Statements 2005;22:1-38.
2. Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas* 1998;29:25-31.
3. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD002978.
4. Crandall CJ, Zheng Y, Crawford SL, et al. Presence of vasomotor symptoms is associated with lower bone mineral density: a longitudinal analysis. *Menopause* 2009;16:239-246.
5. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 2008;118:1234-1240.
6. Avis NE, Colvin A, Bromberger JT, et al. Change in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethnic cohort of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009;16:860-869.
7. Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008;23:1507-1513.
8. Chedraui P, Blümel JE, Baron G, et al. Impaired quality of life among middle aged women: a multicentre Latin American study. *Maturitas* 2008;61:323-329.
9. Green R, Santoro N. Menopausal symptoms and ethnicity: the Study of Women's Health Across the Nation. *Womens Health (Lond)* 2009;5:127-133.
10. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, et al; for the Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). Sexual dysfunction in middle-aged women: a multicenter Latin American study using the Female Sexual Function Index. *Menopause* 2009;16:1139-1148.

11. Brett KM, Chong Y. Hormone Replacement Therapy: Knowledge and Use in the United States. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2001.
12. World Medical Association. Declaration of Helsinki. JAMA 1997;277:925-926.
13. CEPAL-ECLAC. Statistical Yearbook for Latin America and the Caribbean. Santiago, Chile: United Nations, 2003.
14. CEPAL. Panorama Social de América Latina. Santiago, Chile: CEPAL, 2003:66.
15. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). Climacteric 2001;4:267-272.
16. International Menopause Society. Available at: http://www.imsociety.org/menopause_terminology.php. Accessed July 1, 2010.
17. Heinemann K, Ruebig A, Potthoff P, et al. The Menopause Rating Scale (MRS) scale: a methodological review. Health Qual Life Outcomes 2004;2:45.
18. Aedo S, Porcile A, Iribarra C. Calidad de vida relacionada con el climaterio en una población Chilena de mujeres saludables. Rev Chil Obstet Ginecol 2006;71:402-409.
19. Chedraui P, Aguirre W, Hidalgo L, Fayad L. Assessing menopausal symptoms among healthy middle aged women with the Menopause Rating Scale. Maturitas 2007;57:271-278.
20. Berlin Center for Epidemiology and health Research: MRS - The menopause rating scale. Available at: <http://www.menopause-rating-scale.info/languages.htm>. Accessed January 7, 2010.
21. Berlin Center for Epidemiology and health Research: MRS - The menopause rating scale. Available at: http://www.menopause-rating-scale.info/documents/Ref_Values_CountrGr.pdf. Accessed January 7, 2010.
22. Berlin Center for Epidemiology and health Research: MRS - The menopause rating scale. Available at: http://www.menopause-rating-scale.info/documents/MRS_English.pdf. Accessed January 7, 2010.
23. Chedraui P, Aguirre W, Calle A, et al. Risk factors related to the presence and severity of hot flushes in mid-aged Ecuadorian women. Maturitas 2010;65:378-382.
24. Schnatz PF, Serra J, O'Sullivan DM, Sorosky JI. Menopausal symptoms in Hispanic women and the role of socioeconomic factors. Obstet Gynecol Surv 2006;61:187-193.
25. Ojeda E, Monterrosa A, Blümel JE, Escobar-López J, Chedraui P. Severe menopausal symptoms in mid-aged Latin American women can be related to their indigenous ethnic component. Climacteric 2011;13:157-163.
26. Crandall CJ, Crawford SL, Gold EB. Vasomotor symptom prevalence is associated with polymorphisms in sex steroid-metabolizing enzymes and receptors. Am J Med 2006;119:S52-S60.
27. Crawford SL. The roles of biologic and nonbiologic factors in cultural differences in vasomotor symptoms measured by surveys. Menopause 2007;14:725-733.
28. Rödström K, Bengtsson C, Lissner L, Milsom I, Sundh V, Björkelund C. A longitudinal study of the treatment of hot flushes. Menopause 2002;9:156-161.
29. Col NF, Guthrie JR, Politi M, Dennerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. Menopause 2009;16:453-457.
30. Perez JA, Garcia FC, Palacios S, Pe´rez M. Epidemiology of risk factors and symptoms associated with menopause in Spanish women. Maturitas 2009;62:30-36.
31. Daley AJ, Stokes-Lampard HJ, Macarthur C. Exercise to reduce vasomotor and other menopausal symptoms: a review. Maturitas 2009;63:176-180.
32. Menopause, Vol. 18, No. 7, 2011 7, vasomotor symptoms in middle-aged Latinamerican Women Copyright © 2011 The North American Menopause Society. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.
33. Executive summary. Hormone therapy. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. Obstet Gynecol 2004;104:1S-4S.
34. North American Menopause Society. Treatment of menopause associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2004;11:11-33.

35. Thurston RC, Kuller LH, Edmundowicz D, Matthews KA. History of hot flashes and aortic calcification among postmenopausal women. *Menopause* 2010;17:256-261.
36. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;96:351-358.
37. Avis NE, Stellato R, Crawford S, et al. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Soc Sci Med* 2001;52:345-356.
38. Smith-DiJulio K, Percival DB, Woods NF, Tao EY, Mitchell ES. Hot flash severity in hormone therapy users/nonusers across the menopausal transition. *Maturitas* 2007;58:191-200.
39. Santos-Sa´ D, Pinto-Neto AM, Conde DM, Pedro AO, Oliveira SC, Costa-Paiva L. Factors associated with the intensity of hot flashes in climacteric women. *Rev Assoc Med Bras* 2006;52:413-418.
40. Lee MS, Kim JH, Park MS, et al. Factors influencing the severity of menopause symptoms in Korean post-menopausal women. *J Korean Med Sci* 2010;25:758-765.
41. Grady D. Clinical practice. Management of menopausal symptoms. *N Engl J Med* 2006;355:2338-2347.
42. Fentiman IS, Allen D, Wheeler M, Rymer J. The influence of premenopausal hormones on severity of climacteric symptoms and use of HRT. *Climacteric* 2006;9:135-145.
43. Thurston RC, Bromberger JT, Joffe H, et al. Beyond frequency: who is most bothered by vasomotor symptoms? *Menopause* 2008;15:841-847.
44. Duche´ L, Ringa V, Melchior M, et al. Hot flashes, common symptoms, and social relations among middle-aged nonmenopausal French women in the GAZEL cohort. *Menopause* 2006;13:592-599.
45. Blu¨mel JE, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, et al. Relationship between psychological complaints and vasomotor symptoms during climacteric. *Maturitas* 2004;49:205-210.
46. Murphy PJ, Campbell SS. Sex hormones, sleep, and core body temperature in older postmenopausal women. *Sleep* 2007;30:1788-1794.
47. Rossmannith WG, Ruebberdt W. What causes hot flashes? The neuroendocrine origin of vasomotor symptoms in the menopause. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:303-314.
48. Warren MP. Missed symptoms of menopause. *Int J Clin Pract* 2007;61:2041-2050.
49. Williams RE, Levine KB, Kalilani L, Lewis J, Clark RV. Menopausespecific questionnaire assessment in US population-based study shows negative impact on health-related quality of life. *Maturitas* 2009;62:153-159.
50. Reed SD, Ludman EJ, Newton KM, et al. Depressive symptoms and menopausal burden in the midlife. *Maturitas* 2009;62:306-310.
51. Seritan AL, Iosif AM, Park JH, DeatrageHand D, Sweet RL, Gold EB. Self-reported anxiety, depressive, and vasomotor symptoms: a study of perimenopausal women presenting to a specialized midlife assessment center. *Menopause* 2010;17:410-415.
52. Freeman EW, Sammel MD, Lin H. Temporal associations of hot flashes and depression in the transition to menopause. *Menopause* 2009;16:728-734.
53. Woods NF, Smith-Dijulio K, Percival DB, Tao EY, Taylor HJ, Mitchell ES. Symptoms during the menopausal transition and early postmenopause and their relation to endocrine levels over time: observations from the Seattle Midlife Women’s Health Study. *J Womens Health (Larchmt)* 2007;16:667-677.
54. Berecki-Gisolf J, Begum N, Dobson AJ. Symptoms reported by women in midlife: menopausal transition or aging? *Menopause* 2009;16:1021-1029.
55. Benshushan A, Rojansky N, Chaviv M, et al. Climacteric symptoms in women undergoing risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy. *Climacteric* 2009;12:404-409.
56. Gallicchio L, Whiteman MK, Tomic D, Miller KP, Langenberg P, Flaws JA. Type of menopause, patterns of hormone therapy use, and hot flashes. *Fertil Steril* 2006;85:1432-1440.
57. Ozdemir S, Celik C, Go¨rkemli H, Kiyici A, Kaya B. Compared effects of surgical and natural menopause on climacteric symptoms, osteoporosis, and metabolic syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;106:57-61.

58. Gold EB, Colvin A, Avis N, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Public Health* 2006;96:1226-1235.
59. Zhang Q, Li F, Yu Y, Yu X, Sheng Q, Zhang X. Differential factors associated with hot flashes in Chinese perimenopausal and postmenopausal women. *Maturitas* 2009;63:94-98.
60. Bernis C, Reher DS. Environmental contexts of menopause in Spain: comparative results from recent research. *Menopause* 2007;14:777-787.
61. Castelo-Branco C, Blumel JE, Chedraui P, et al. Age at menopause in Latin America. *Menopause* 2006;13:706-712.
62. Stringhini S, Sabia S, Shipley M, et al. Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA* 2010;303:1159-1166.
63. Gonzales GF, Villena A. Low pulse oxygen saturation in postmenopausal women at high altitude is related to a high serum testosterone/estradiol ratio. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;71:147-154.
64. Sievert LL, Vidovic M, Horak H, Abel M. Age and symptom experience at menopause in the Selska Valley, Slovenia. *Menopause* 2004;11:223-227.
65. Sievert LL, Flanagan EK. Geographical distribution of hot flash frequencies: considering climatic influences. *Am J Phys Anthropol* 2005;128:437-443.
66. Cochran CJ, Gallicchio L, Miller SR, Zacur H, Flaws JA. Cigarette smoking, androgen levels, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol* 2008;112:1037-1044.

Apéndice 1

Lista de países participantes (ciudad) e investigadores:

Argentina: Monique Royer (Buenos Aires); Bolivia: María T. Espinoza (Cochabamba), Desire Mostajo (Santa Cruz) y Edwin Soto (Cochabamba); Chile: Juan E. Blümel (Santiago de Chile), Daniel Flores (Santiago de Chile) y Soledad Vallejo (Santiago de Chile); Colombia: Germán Barón (Bogotá), Gustavo Gómez (Cali), Álvaro Monterrosa (Cartagena) y William Onatra (Bogotá); Cuba: Daysi Navarro (La Habana); República Dominicana: Ascanio Bencosme (Santiago de los Caballeros); Ecuador: Peter Chedraui (Guayaquil), Andrés Calle (Quito) y Patricia León León (Guayaquil); México: José A. Hernández-Bueno (México, DF); Panamá: Konstantinos Tserotas (Panamá); Perú: Luis Danckers (Lima), Eliana Ojeda (Cuzco), Humberto Izaguirre (Lima) y Edward Mezones-Holguín (Piura); Uruguay: Selva Lima (Montevideo); Venezuela: Emma Belzares (Caracas).

Desenlaces de salud luego de suspender estrógenos equinos conjugados en mujeres postmenopáusicas con histerectomía previa. Un estudio aleatorio controlado

LACROIX AZ, CHLEBOWSKI RT, MANSON JE, ARAGAKI AK, JOHNSON KC, MARTIN L, MARGOLIS KL, STEFANICK ML, BRZYSKI R, CURB JD, HOWARD BV, LEWIS CE, WACTAWSKI-WENDE J. *

RESUMEN

Contexto. El Estudio de Iniciativa de Salud de las Mujeres con estrógenos solos fue suspendido de manera prematura luego de un seguimiento promedio de 7.1 años debido a un riesgo incrementado de accidente cerebrovascular y una pequeña probabilidad de cambiar el balance de riesgo y beneficio para la fecha planeada de terminación del estudio. Los desenlaces de salud posteriores a la intervención no han sido reportados.

Objetivo. Examinar los desenlaces de salud asociados con la aleatorización a un tratamiento con estrógenos equinos conjugados (EEC) en mujeres con histerectomía previa luego de un promedio de seguimiento de 10.7 años hasta agosto de 2009.

Diseño, localización y participantes. La fase de intervención fue un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo de 0.625 mg diarios de EEC comparados con placebo en 10,739 mujeres postmenopáusicas de Estados Unidos, de 50 a 79 años de edad con histerectomía previa. El seguimiento continuó luego de la fecha planeada de terminación del estudio en 7,645 participantes sobrevivientes (78%) que aportaron un consentimiento informado.

Principales desenlaces medidos. Los desenlaces primarios fueron la enfermedad coronaria (CHD) y el cáncer invasivo de la mama. Un índice global de riesgos y beneficios incluyó estos desenlaces primarios además del accidente cerebrovascular, la embolia pulmonar, el cáncer colorrectal, la fractura de cadera y la muerte.

Resultados. El riesgo post-intervención (tasa anualizada) para la ECV en las mujeres asignadas a EEC fue 0.64% comparado con 0.67% en el grupo placebo (razón de riesgo [HR] 0.97; intervalo de confianza IC 95%, 0.75 - 1.25), 0.26% vs 0.34%, respectivamente, para cáncer de mama (HR, 0.75; IC 95%, 0.51-1.09), y 1.47% vs 1.48%, respectivamente, para mortalidad total (HR, 1.00; IC 95%, 0.84-1.18). El riesgo de accidente cerebrovascular no permaneció elevado durante el período de seguimiento post-intervención y fue 0.36% en las mujeres que recibieron ECC comparadas con 0.41% en el grupo placebo (HR, 0.89; IC 95%, 0.64-1.24), el riesgo de trombosis venosa profunda fue menor en 0.17% vs 0.27%, respectivamente (HR, 0.63; IC 95%, 0.41-0.98), y el riesgo de fractura de cadera no difirió de manera significativa,

* Investigadores del WHI, Journal of the American Medical Association (JAMA) 305 (13), desde 1305 hasta 1314 (abril 2011). Traducido del inglés, Germán Barón.

encontrándose en 0.36% vs 0.28%, respectivamente (HR, 1.27; IC 95%, 0.88-1.82). Durante todo el lapso de seguimiento persistió una menor incidencia de cáncer de mama en el grupo de ECV y fue de 0.27% comparada con 0.35% in el grupo placebo (HR, 0.77; IC 95%, 0.62-0.95). Los desenlaces de salud fueron más favorables para mujeres jóvenes respecto a las mayores para la ECV ($P= 0.05$ para interacción), total de infarto del miocardio ($P= 0.007$ para interacción), cáncer colorrectal ($P= 0.04$ para interacción), mortalidad total ($P= 0.04$ para interacción) y el índice global de enfermedades crónicas ($P= 0.009$ para interacción).

Conclusiones. Entre mujeres con histerectomía previa seguidas por 10.7 años, el uso de EEC por una mediana de 5.9 años no se asoció con aumento o disminución del riesgo de ECV, trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular, fractura de cadera, cáncer colorrectal o mortalidad total. Un menor riesgo de cáncer de mama persistió.

ABSTRACT

Context. The Women's Health Initiative Estrogen-Alone Trial was stopped early after a mean of 7.1 years of follow-up because of an increased risk of stroke and little likelihood of altering the balance of risk to benefit by the planned trial termination date. Postintervention health outcomes have not been reported.

Objective. To examine health outcomes associated with randomization to treatment with conjugated equine estrogens (CEE) among women with prior hysterectomy after a mean of 10.7 years of follow-up through August 2009.

Design, setting, and participants. The intervention phase was a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of 0.625 mg/d of CEE compared with placebo in 10 739 US postmenopausal women aged 50 to 79 years with prior hysterectomy. Follow-up continued after the planned trial completion date among 7645 surviving participants (78%) who provided written consent.

Main outcome measures. The primary outcomes were coronary heart disease (CHD) and invasive breast cancer. A global index of risks and benefits included these primary outcomes plus stroke, pulmonary embolism, colorectal cancer, hip fracture, and death. Results The postintervention risk (annualized rate) for CHD among women assigned to CEE was 0.64% compared with 0.67% in the placebo group (hazard ratio [HR], 0.97; 95% confidence interval [CI], 0.75-1.25), 0.26% vs 0.34%, respectively, for breast cancer (HR, 0.75; 95% CI, 0.51-1.09), and 1.47% vs 1.48%, respectively, for total mortality (HR, 1.00; 95% CI, 0.84-1.18). The risk of stroke was no longer elevated during the postintervention follow-up period and was 0.36% among women receiving CEE compared with 0.41% in the placebo group (HR, 0.89; 95% CI, 0.64-1.24), the risk of deep vein thrombosis was lower at 0.17% vs 0.27%, respectively (HR, 0.63; 95% CI, 0.41-0.98), and the risk of hip fracture did not differ significantly and was 0.36% vs 0.28%, respectively (HR, 1.27; 95% CI, 0.88-1.82). Over the entire follow-up, lower breast cancer incidence in the CEE group persisted and was 0.27% compared with 0.35% in the placebo group (HR, 0.77; 95% CI, 0.62-0.95). Health outcomes were more favorable for younger compared with older women for CHD ($P=.05$ for interaction), total myocardial infarction ($P=.007$ for interaction), colorectal cancer ($P=.04$ for interaction), total mortality ($P=.04$ for interaction), and global index of chronic diseases ($P=.009$ for interaction).

Conclusions. Among postmenopausal women with prior hysterectomy followed up for 10.7 years, CEE use for a median of 5.9 years was not associated with an increased or decreased risk of CHD, deep vein thrombosis, stroke, hip fracture, colorectal cancer, or total mortality. A decreased risk of breast cancer persisted.

Introducción

El Estudio de Iniciativa de Salud de las Mujeres de solo estrógenos (WHI-TE) fue un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, aleatorio que evaluó los efectos de los estrógenos equinos conjugados (EEC) en la incidencia de enfermedades crónicas en mujeres postmenopáusicas con histerectomía previa. La intervención del estudio se suspendió de manera prematura 1 año antes, luego de un seguimiento promedio de 7.1 años debido a un incremento en el riesgo de accidente cerebrovascular y poca probabilidad de alterar el balance riesgo beneficio para la fecha planeada de terminación. Análisis de los desenlaces durante el período de intervención sugirieron que los efectos del tratamiento difieren con la edad; comparadas con mujeres mayores, las mujeres más jóvenes que recibieron EEC tuvieron menor riesgo de enfermedad coronaria (ECC), cáncer colorrectal, muerte total y el índice global de enfermedades crónicas¹. Sin embargo, las pruebas para interacción de la edad con el tratamiento solo fueron estadísticamente significativas para el cáncer colorrectal¹.

Todos los reportes previos de este estudio se limitaron a desenlaces que ocurrieron durante la fase de intervención. En este caso se reportan los datos de los desenlaces post-intervención a lo largo de una media de 10.7 años de seguimiento. Este análisis planeado con antelación tenía 3 objetivos: (1) evaluar los efectos a largo plazo de la intervención con EEC en desenlaces de salud; (2) determinar si los desenlaces de salud diferían entre los períodos de intervención y post-intervención y (3) determinar si las sugerencias identificadas previamente de diferencias específicas por edad en los efectos de los EEC sobre los desenlaces de la salud persistían luego de parar la intervención.

Métodos

Fase de Intervención

Detalles del brazo de solo estrógenos del Estudio WHI han sido publicados^{1,2}. Brevemente, mujeres postmenopáusicas de 50 a 79 años de edad fueron reclutadas en 40 centros clínicos de Estados Unidos entre 1993 y 1998.

Las mujeres fueron elegibles si tenían una histerectomía previa, no estaban recibiendo terapia hormonal y se anticipaba una sobrevivencia de 3 años. Fueron excluidas si tenían cáncer de mama previamente u otro tipo de cáncer (excepto cáncer de piel diferente al melanoma) o tromboembolismo venoso previo (si tamizadas luego de 1997). El protocolo de estudio fue aprobado por los comités de revisión institucionales de las entidades participantes y todas las mujeres que ingresaron firmaron un consentimiento informado escrito.

Un total de 10.739 mujeres fueron asignadas de manera aleatoria a recibir o 0.625 mg diarios de EEC (Premarin, Wyeth Ayerst, Filadelfia, Pensilvania) o un placebo correspondiente. La aleatorización fue implementada en el Centro de Coordinación Clínica del WHI usando un algoritmo de bloques permutados, estratificado por centro clínico y grupo de edad¹. Se calculó un tamaño de muestra de 12.375 para proveer un 81% de poder y detectar una reducción de 21% en ECC tras 9 años de seguimiento. Con la muestra actual aleatorizada el poder estimado fue de 72% para una reducción de 21% en ECC.

Cuando finalizó la fase de intervención luego de un promedio de 7.1 años el 29 de febrero de 2004, se conocía el *status vital* de 95% de las participantes, de las cuales el 5.4% había muerto. Para este momento, 54% de las participantes habían dejado de tomar el medicamento de estudio. El tiempo mediano que recibieron tratamiento fue 5.9 años en el grupo de EEC y 5.8 años en el grupo placebo (rango intercuartiles, 2.5-7.3 años). La mediana de tiempo adherente recibiendo tratamiento (ingestión > 80% de las tabletas) fue 3.5 años en ambos grupos (rango intercuartiles 1.5-6.5 años).

Los desenlaces clínicos fueron recolectados a través de cuestionarios enviados por correo de manera semianual y visitas clínicas anuales. Los desenlaces fueron verificados³ inicialmente por médicos adjudicadores entrenados en los centros clínicos por revisión de las historias clínicas, seguidos por una adjudicación final en el Centro de Coordinación Clínica del WHI. Todos los adjudicadores fueron enmascarados al tratamiento asignado.

Las características demográficas y la historia médica fueron recolectadas por reportes personales usando cuestionarios estandarizados. La raza/etnia fue reportada por las participantes dentro de categorías predefinidas correspondientes al Censo de Estados Unidos. Esta información fue requerida por la agencia patrocinadora para monitorear la representación no blanca en el estudio.

Período post-intervención y extensión

El período post-intervención empezó el 1 de marzo de 2004 cuando las participantes fueron instruidas de suspender el medicamento del estudio. El presente reporte refleja una media (DE) de duración del seguimiento post-intervención de 47.2 (20.7) meses hasta el 14 de agosto de 2009. Luego de la fecha de terminación especificada por el protocolo del 31 de marzo de 2005, el seguimiento subsecuente de las pacientes requirió de un nuevo consentimiento escrito, que se obtuvo en 77.9% de las participantes sobrevivientes en el grupo de EEC ($n= 3.778$) y 78.4% en el grupo placebo ($n= 3.867$). Los desenlaces identificados en los cuestionarios enviados por correo anualmente fueron verificados por la revisión de las historias clínicas como se describió³. Las mamografías anuales fueron recomendadas y seguidas a través del reporte anual de mamografías. Durante el período post-intervención, 3.6 a 4.7% de las mujeres en el grupo de EEC y 2.7 a 3.0% de las mujeres del grupo placebo reportaron el uso de estrógenos solos (cualquier vía de administración) en los cuestionarios anuales.

Análisis estadísticos

Los análisis primarios incluyeron todas las participantes aleatorizadas usando métodos de tiempo hasta los eventos y se basaron en el principio de intención de tratar como fue descrito previamente⁴. Por ende, todas las participantes fueron incluidas de acuerdo a su grupo de aleatorización hasta que aportaron su última información de seguimiento (ver Figura 1). Las características basales para mujeres que aportaron consentimiento adicional fueron comparadas por grupo de aleatorización usando estadísticas de χ^2 y pruebas t .

Las tasas anualizadas de eventos clínicos se estimaron para el período de intervención, el período post-intervención y todo el tiempo de seguimiento al dividir el número de eventos por el correspondiente tiempo - personas en cada fase. Las curvas de incidencia acumulativa se dibujaron para cada fase del ensayo con quintiles de la duración prevista de intervención (o sea, tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que la intervención terminó el 29 de febrero de 2004). Las razones de riesgo (HRs) se estimaron utilizando los modelos de riesgos proporcionales de Cox⁵ estratificados por edad, enfermedad previa (si era apropiado) y estado de aleatorización en el Estudio de Modificación de Dieta del WHI⁶. Los modelos se construyeron para cada desenlace clínico en los que las mujeres contribuyeron con tiempo de seguimiento hasta el fin del intervalo, la fecha de su primer evento clínico relevante, la fecha de muerte o de retiro del estudio (lo que ocurriera primero). Estudios formales de las diferencias entre los HRs en la fase de intervención comparada con la post-intervención se calcularon por inclusión de un término binario para la fase del estudio como una variable dependiente del tiempo como se describió⁴. Las tasas absolutas y los riesgos atribuibles (diferencias en tasas entre los grupos EEC y placebo) también se calcularon. Todas las pruebas estadísticas fueron de dos lados.

Valores nominales de P están reportados sin ajuste para múltiples desenlaces o vistas secuenciales durante el período de seguimiento del estudio clínico. Análisis de subgrupos estratificados por edad están reportados para 10 desenlaces. En un nivel de significancia de 0.05, los valores de P para interacción entre 0 y 1 podrían ser estadísticamente significativos basados en azar únicamente.

Para determinar si el no aportar consentimiento para el seguimiento post-intervención influenciaba los estimados de riesgos, análisis de ponderación de probabilidades inversas se condujeron usando los métodos descritos⁴. Análisis de sensibilidad de adherencia también se condujeron, midiendo el seguimiento 6 meses luego de que las participantes se volvieron no adherentes (ingestión < 80% del medicamento de estudio o iniciar terapia hormonal diferente a la

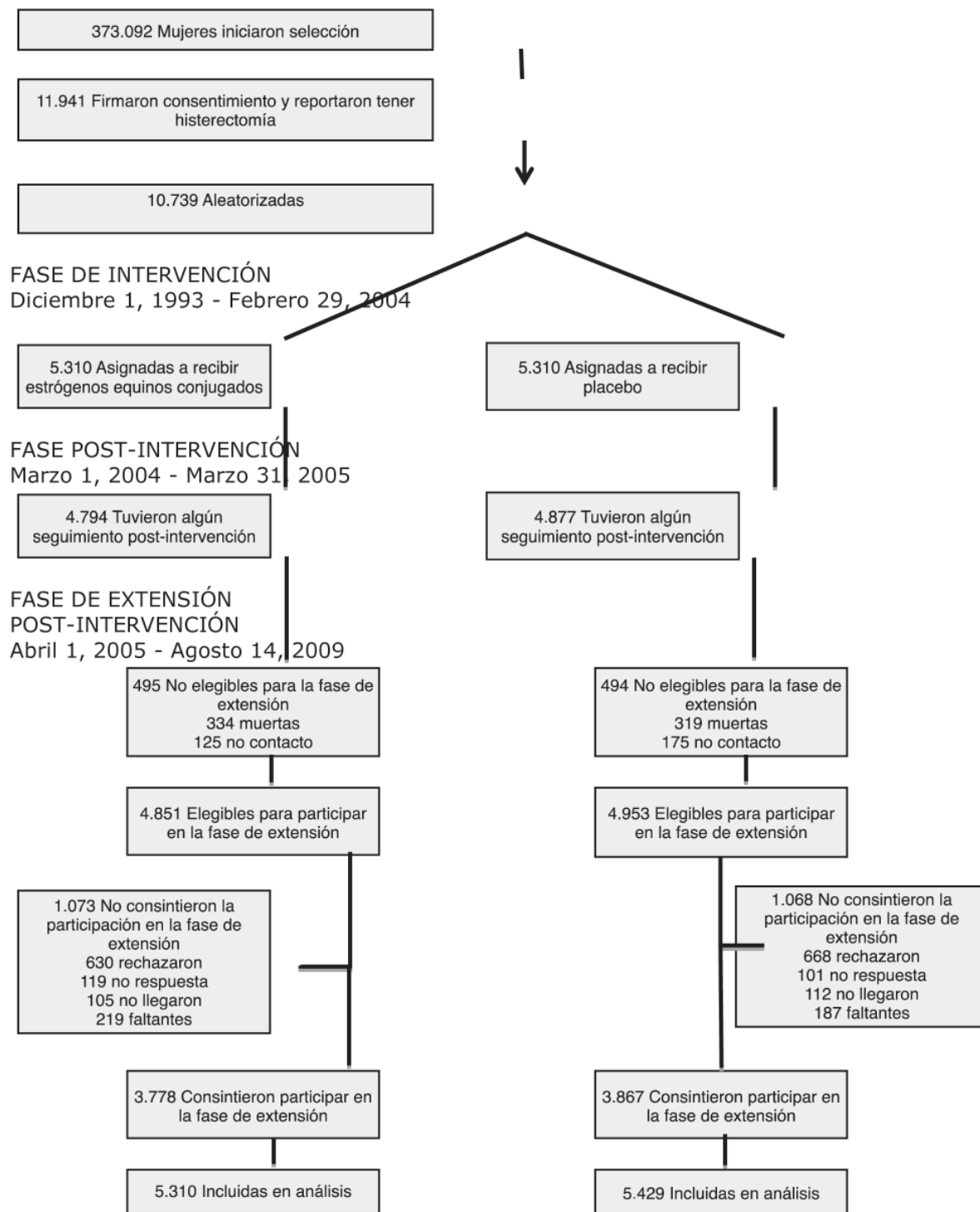


Figura 1. Estudio de Iniciativa de Salud de las Mujeres de solo estrógenos a través del seguimiento extendido

del protocolo). Para estos análisis las participantes que aportaron consentimiento adicional o que eran adherentes se incluyeron en análisis que usaron el inverso del re-consentimiento estimado de la participante o la probabilidad de adherencia como factor de ponderación.

Todos los análisis estadísticos se condujeron usando el software estadístico SAS versión 9.2 (SAS Institute Inc, Cary, Carolina del Norte) y el software R versión 2.11 (Fundación R para Computación Estadística, <http://www.r-project.org/>).

Resultados

Características de base

Los movimientos de las participantes a través del estudio está delineado en la Figura 1. Entre las mujeres que firmaron un consentimiento adicional, las características basales permanecieron similares a aquellas previamente publicadas¹ y se distribuyeron de manera uniforme a lo largo del tratamiento asignado de manera aleatoria (Tabla 1). Se observaron pequeñas diferencias en paridad y ooforectomía bilateral entre los grupos aleatorizados. Una comparación de los porcentajes de edad de las participantes en el estudio que dieron consentimiento adicional por grupos de seguimiento se encuentra en la versión electrónica de la Tabla 1 en <http://www.jama.com>.

Comparación de hallazgos de la intervención y post-intervención

Eventos clínicos incidentes por asignación a la aleatorización y las correspondientes HRs para los períodos de intervención, post-intervención y seguimiento global están resumidos en la figura 2 y la Tabla 2 en <http://www.jama.com>. Las HRs para ECC durante el seguimiento post-intervención fueron cercanas a la unidad y similares a las observadas durante la intervención (ver Figura 2 y Figura 3). El riesgo incrementado de accidente cerebrovascular visto durante la fase de intervención no estuvo presente durante la post-intervención (0.36% [n = 66] en el grupo de EEC vs 0.41% [n = 77] en el grupo placebo; HR 0.89 [Intervalo de confianza {IC} 95%, 0.64 - 1.24]; $P = 0.05$ para diferencia). De manera similar, el incremento en trombosis venosa profunda y embolia pulmonar con el uso de EEC comparados con placebo durante la fase de intervención, no se mantuvo durante la fase post-intervención (0.28% [n=52] vs 0.39% [n = 74], respectivamente; HR, 0.72 [IC 95% 0.51-1.03]). Para todos los eventos en el grupo de EEC [n=1146] vs 2.12% en el grupo placebo [n = 1113]; Figura 2).

Durante la fase post-intervención 81.2% de las mujeres en el grupo de EEC y 81.3% de las mujeres en el grupo placebo tuvieron por lo menos una mamografía. Las HRs comparando las tasas de cáncer invasivo de mama en muje-

res aleatorizadas a EEC vs placebo fueron similares durante las fases de intervención (HR 0.79; IC 95%, 0.61-1.02) y post-intervención (HR 0.75; IC 95%, 0.51- 1.09) (ver Figura 2 y Figura 3). Consecuentemente, una menor incidencia acumulada de cáncer de mama de 0.27% se observó en el grupo de EEC (n = 151) comparada con 0.35% en el grupo placebo (n = 199) (HR 0.77 [IC 95%, 0.62-0.95]; $P = 0.02$). La incidencia de cáncer colorrectal no difirió entre las mujeres del grupo de EEC y las del grupo placebo durante los períodos de intervención y post-intervención (Figura 2 y Figura 4).

El riesgo reducido de fractura de cadera visto durante la fase de intervención con EEC no se mantuvo durante la fase post-intervención (0.36% en el grupo de EEC [n=66] vs 0.28% en el grupo placebo [n=53]) (HR 1.27 [IC 95%, 0.88-1.82]; $P = 0.01$ para diferencia; Figura 2), resultando en una HR global de 0.92 (IC 95%, 0.71-1.18; 0.20% en el grupo EEC [n = 114] vs 0.22% en el grupo placebo [n = 127]). Durante la fase post-intervención, la incidencia de fractura de cadera fue ligeramente mayor en el grupo de EEC comparada con el placebo (Figura 4). La aleatorización a EEC no influyó la mortalidad total o el índice global de enfermedades crónicas durante las fases de intervención o post-intervención (Figura 2 y Figura 4).

Comparaciones específicas por edad

Los resultados de la intervención específicos por edad para un seguimiento promedio de 10.7 años están desplegados en la Figura 5. Las HRs globales para ECC difirieron entre las mujeres de 50 a 59 años (HR 0.59 [IC 95%, 0.38 - 0.90]; 0.18% [n = 33] en el grupo de EEC vs 0.31% en el grupo placebo [n = 56]) comparado con mujeres mayores en quienes las HRs fueron cercanas a la unidad ($P = 0.05$ para interacción). Para infarto del miocardio total (IM) la HR fue 0.54 (IC 95%, 0.34 - 0.86; 0.15% en el grupo EEC [n = 27] vs 0.27% en el grupo placebo [n = 50]) para mujeres de 50 a 59 años; 1.05 (IC 95%, 0.82 - 1.35; 0.51% [n = 126] vs 0.48% [n = 124], respectivamente) para mujeres de 60 a 69 años; y 1.23 (IC 95%, 0.92-1.65; 0.82% [n = 101] vs 0.66% [n=84], respectivamente) para mujeres de 70 a 79 años ($P = 0.007$ para interacción). Un patrón similar se observó cuando se examinó tiempo desde la

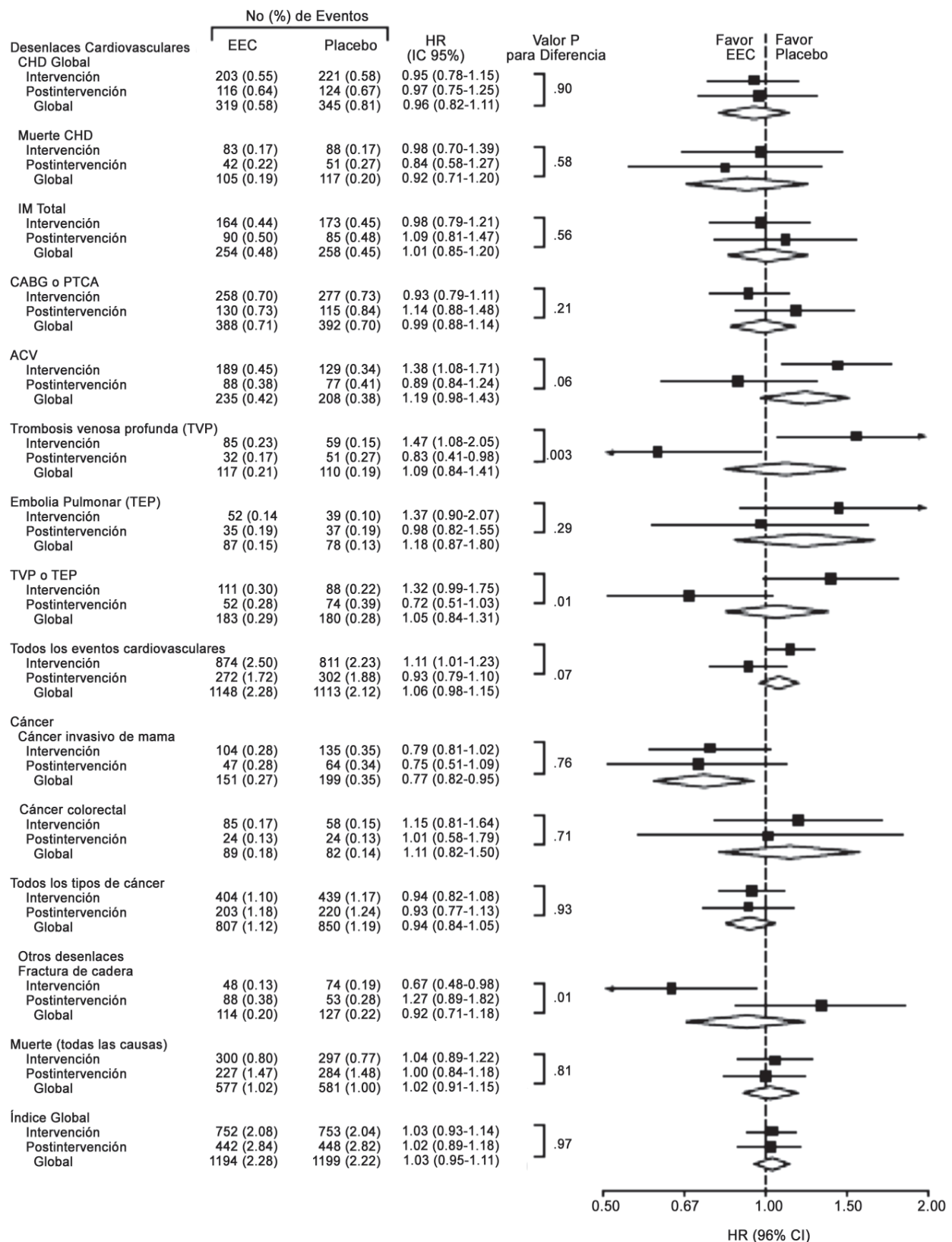


Figura 2. Efectos de los estrógenos equinos conjugados (EEC) comparados con el placebo en los desenlaces clínicos durante las fases de intervención y post-intervención en el Estudio de Iniciativa de Salud de la Mujeres de estrógenos solos

Tabla. Características de base
Núm. (%) Participantes

	EEC (n = 3,778)	Placebo (n = 3,867)	Valor P
Grupo de edad a la selección, años			
50 - 59	1,223 (32.4)	1,232 (31.9)	0,88
60 - 69	1,740 (46.1)	1,799 (46.5)	
70 - 79	815 (21.6)	836 (21.6)	
Raza/Etnia			
Blanca	2,945 (78.0)	3,001 (77.6)	0,27
Negra	514 (13.6)	565 (14.6)	
Hispana	189 (5.0)	181 (4.7)	
Indio Americano	31 (0.8)	18 (0.5)	
Asia/Pacífico Isleño	54 (1.4)	49 (1.3)	
Desconocido	45 (1.2)	53 (1.4)	
Uso de hormonas			
Nunca	1,929 (51.1)	1,916 (49.6)	0,43
Pasado	1,304 (34.5)	1,373 (35.5)	
Actual	544 (14.4)	575 (14.9)	
Duración de uso de terapia hormonal, años			
< 5	960 (51.9)	1,036 (53.1)	0,52
5 - 10	348 (18.8)	377 (19.3)	
> 10	541 (29.3)	538 (27.6)	
Índice de Masa Corporal			
< 25	785 (20.9)	771 (20.1)	0,21
25 - < 30	1,289 (34.3)	1,391 (36.2)	
≥ 30	1,687 (44.9)	1,683 (43.8)	
Consumo de cigarrillo			
Nunca	1,988 (53.1)	1,972 (51.5)	30
Pasado	1,417 (37.9)	1,489 (38.9)	
Actual	336 (9.0)	370 (9.7)	

Continuación Tabla.

	EEC (n = 3,778)	Placebo (n = 3,867)	Valor P
Paridad			
Nunca embarazada (no embarazo a término) = 1 embarazo a término	350 (9.3) 3,400 (90.7)	307 (8.0) 3.539 (92.0)	0,04
Edad al primer nacimiento, años			
< 20	822 (27.0)	872 (27.3)	0,53
20 - 29	2,060 (67.7)	2,128 (66.7)	
≥ 30	163 (5.4)	190 (6.0)	
Grupo de edad histerectomía, años			
< 40	1,495 (39.8)	1,501 (39.0)	0,17
40 - 49	1,643 (43.7)	1,662 (43.2)	
50 - 54	345 (9.2)	412 (10.7)	
≥ 55	275 (7.3)	271 (7.0)	
Historia médica			
Ooforectomía bilateral	1,370 (39.0)	1,507 (41.8)	0,01
Diabetes tratada (tabletas o inyecciones)	243 (6.4)	250 (6.5)	0,95
Hipertensión (auto reporte o presión alta)	1,806 (51.1)	1,844 (51.2)	0,92
Colesterol elevado (necesitando tabletas)	490 (14.3)	536 (15.5)	0,16
Uso de estatinas	288 (7.6)	302 (7.8)	0,76
Uso de aspirina ≥ 80 mg por ≥ 30 días	712 (18.8)	784 (20.3)	0,12
Angina	243 (6.5)	253 (6.6)	0,82
Stent coronario o angioplastia	69 (1.9)	70 (1.8)	0,96
Accidente cerebrovascular	51 (1.3)	47 (1.2)	0,60
TVP o TEP	65 (1.7)	60 (1.6)	0,56
Fractura y edad ≥ 55 años	455 (16.5)	447 (15.8)	0,51
Núm. veces caída en los últimos 12 meses			
0	2,368 (67.5)	2,331 (65.2)	0,16
1	680 (19.4)	722 (20.2)	
2	296 (8.4)	346 (9.7)	
≥ 3	164 (4.7)	174 (4.9)	

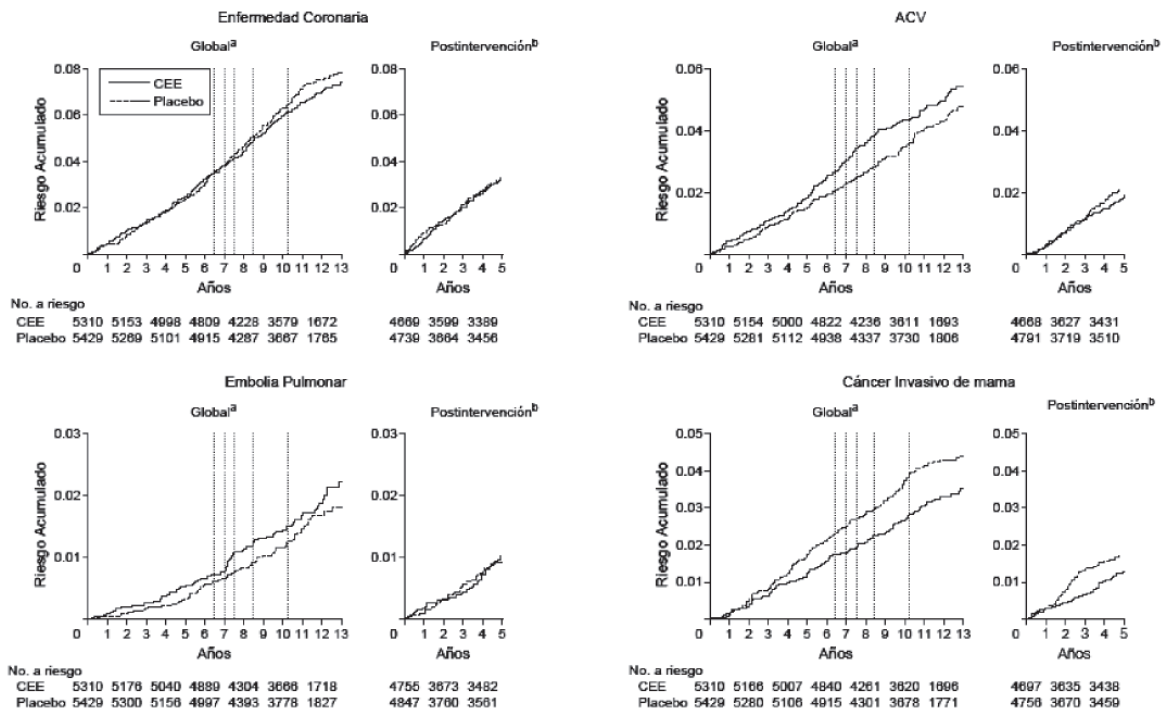


Figura 3. Incidencia acumulada de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar y cáncer invasivo de mama

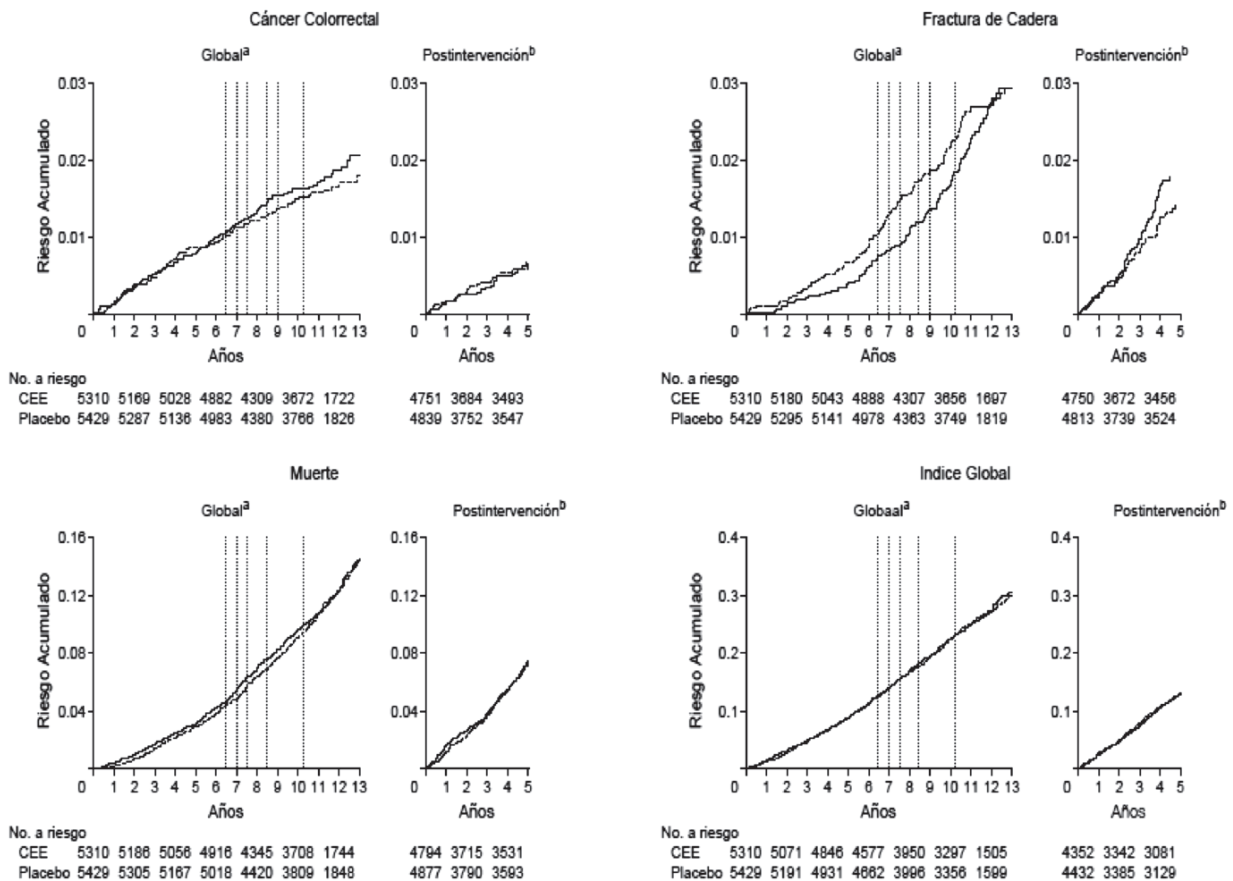


Figura 4. Incidencia acumulada de cáncer colorrectal, fractura de cadera, muerte e índice global de enfermedades crónicas

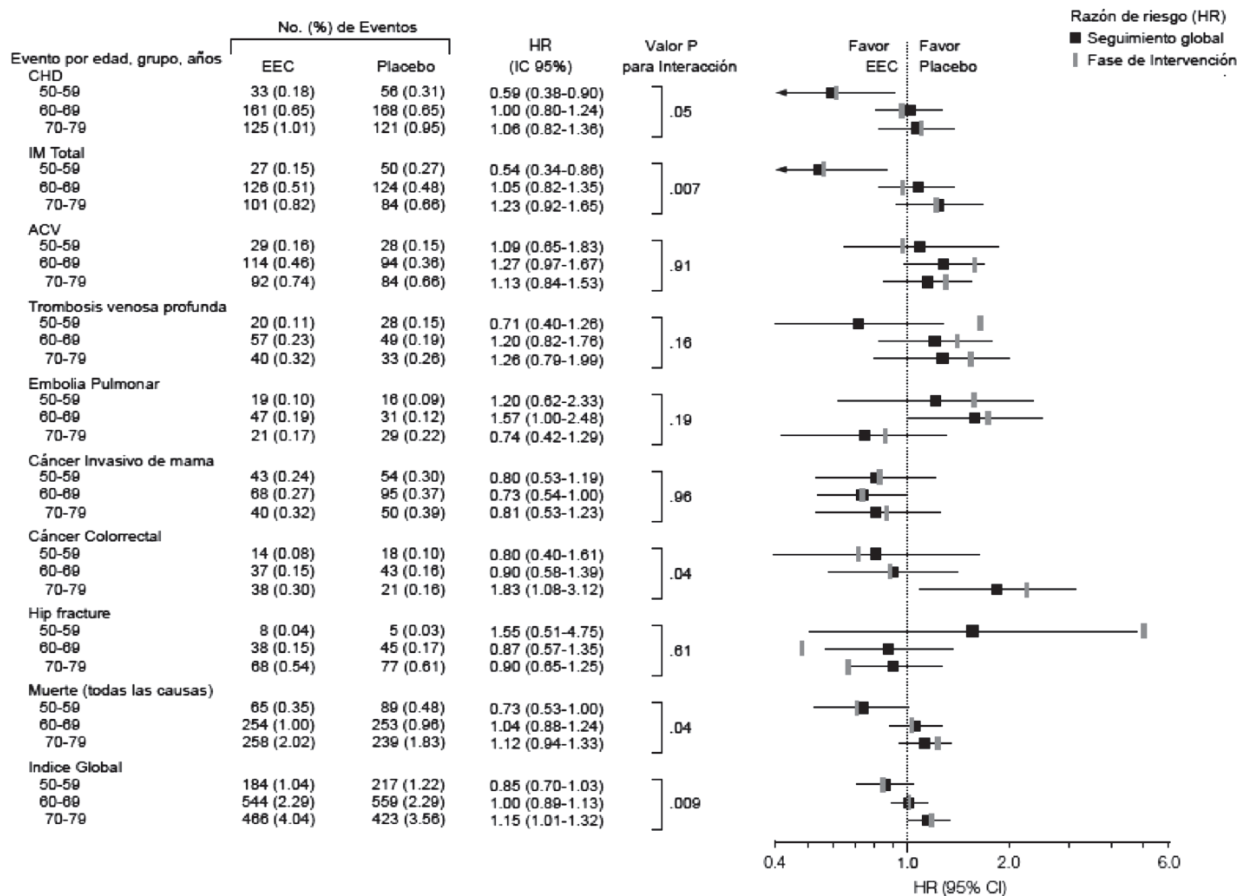


Figura 5. Incidencia acumulada anulizada de tasas de incidencia para desenlaces clínicos en el Estudio de Iniciativa de Salud de las Mujeres de Solo Estrógenos de acuerdo con grupos de 10 años al ingreso

menopausia (como definido previamente⁷) en lugar de edad para ambos desenlaces coronarios (datos no mostrados). Globalmente, los riesgos para accidente cerebrovascular no estuvieron elevados significativamente para todos los grupos de edad ($P = 0.91$ para interacción). Para trombosis venosa profunda y embolia pulmonar no emergieron diferencias específicas por edad, pero los riesgos observados durante la fase de intervención desaparecieron durante la fase post-intervención.

Hubo menos casos de cáncer invasivo de mama en el grupo de EEC comparado con el de placebo en los 3 rangos de edad ($P = 0.96$ para interacción). La interacción por edad observada previamente para cáncer colorrectal fue significativa durante todo el período de seguimiento. Las mujeres de 70 a 79 años al ingreso tuvieron cerca del doble de riesgo de sufrir de cáncer colorrectal en el grupo de EEC (0.30% [n = 38]

vs 0.16% en el grupo placebo [n = 21]) (HR 1.83 [IC 95%, 1.08 - 3.12]; $P = 0.04$ para interacción).

Las HRs para mortalidad total y el índice global de enfermedades crónicas difirieron por grupos de edad como fue previamente sugerido⁷. Mujeres postmenopáusicas más jóvenes (de 50 a 59 años) que fueron aleatorizadas a EEC vs placebo tuvieron un menor riesgo de muerte (0.35% [n = 65] vs 0.48% [n = 89], respectivamente; HR, 0.73 [IC 95%, 0.53-1.00]) comparadas con no incremento en el riesgo en mujeres en sus 60s (1.00% [n = 254] vs 0.96% [n = 253], respectivamente; HR 1.04 [IC 95%, 0.88-1.24]) y, un pequeño incremento en el riesgo de muerte en mujeres en sus 70s (2.02% [n = 258] vs 1.83% [n = 239], respectivamente; HR 1.12 [IC 95%, 0.94-1.33]; $P = 0.04$ para interacción). Un patrón similar se observó por edad en el índice global de enfermedades crónicas con un posible beneficio global en mujeres

más jóvenes (de 50 a 59 años: 1.04% [n = 184] vs 1.22% [n = 217], respectivamente; HR 0.85 [IC 95%, 0.70-1.03]) y posible daño entre las mujeres mayores (de 70 a 79 años: 4.04% [n = 466] vs 3.56% [n = 423], respectivamente; HR 1.15 [IC 95%, 1.01-1.32]; P=.009 para interacción).

Expresadas como tasas absolutas por 10,000 mujeres anualizadas por el período de seguimiento promedio de 10.7 años, las mujeres de 50 a 59 años que recibieron EEC comparadas con aquellas que recibieron placebo tuvieron 12 IM menos, 13 muertes menos y 18 eventos adversos menos en el índice global de enfermedades crónicas. En contraste, las mujeres de 70 a 79 años que recibieron EEC comparadas con las que recibieron placebo tuvieron un exceso de 19 IM, 19 muertes y 48 eventos adversos en el índice global de enfermedades crónicas.

Análisis de sensibilidad

Los resultados fueron similares cuando se usó la ponderación con probabilidad inversa para explicar la censura debido a aquellas que no proveyeron consentimiento para el seguimiento post-intervención. La HR para cáncer de mama para el período de seguimiento acumulado se convirtió en 0.81 (IC 95%, 0.64-1.01). Los resultados estratificados por edad fueron virtualmente idénticos a aquellos descritos en otro lado, con valores de *P* para interacción reflejando alguna pérdida de precisión con las ponderaciones de probabilidad inversa: CHD (*P* = 0.23); IM total (*P* = 0.01); cáncer colorrectal (*P* = 0.09); muerte (*P* = 0.13); e índice global de enfermedades crónicas (*P* = 0.02). En cada caso, las mujeres en sus 50s tuvieron HRs más favorables que las mujeres mayores (de 70 a 79 años).

Los resultados también fueron similares cuando las mujeres fueron censuradas 6 meses luego de convertirse en no adherentes a la medicación del estudio durante el período de intervención. Las HRs ajustadas por adherencia para el seguimiento global usando la ponderación de probabilidades inversas mostró un riesgo incrementado de accidente cerebrovascular con el uso de EEC (HR 1.50; IC 95%, 1.11-2.05) y menor riesgo de cáncer de mama (HR 0.68; IC 95%, 0.49-0.95). No emergieron interacciones específicas por edad para ningún desenlace en los análisis ajustados

por adherencia; sin embargo, el poder fue limitado debido a censura substancial.

Comentario

Entre mujeres postmenopáusicas con histerectomía previa que suspendieron la toma de EEC luego de una mediana de 5.9 años de uso, diversos patrones de riesgos y beneficios para la salud observados durante el período de intervención no se mantuvieron durante el período post-intervención, mientras que otras tendencias persistieron. Para ECC (un desenlace primario del estudio), las HRs permanecieron nulas luego de suspender la intervención y de manera global. Los incrementos en el riesgo de accidente cerebrovascular y tromboembolismo venoso observados en las mujeres aleatorizadas a EEC durante el período de intervención, rápidamente se disiparon durante el período post-intervención, así como lo hizo el efecto protector en la fractura de cadera. La menor incidencia en cáncer de mama vista en mujeres aleatorizadas a EEC durante la fase de intervención se convirtió en estadísticamente significativo con la extensión del seguimiento. Considerando el período total de seguimiento, las tasas de mortalidad total y el índice global de enfermedades crónicas fueron esencialmente las mismas en los grupos de EEC y placebo. Interacciones estadísticamente significativas por edad para los EEC, sugiriendo mayor seguridad y posibles beneficios entre mujeres en sus 50s y daño potencial entre mujeres mayores, se observaron para ECC, IM total, cáncer colorrectal, mortalidad total y el índice global de enfermedades crónicas.

La reducción estadísticamente significativa en incidencia de cáncer de mama vista con el uso de EEC continuó una tendencia que emergió durante el período de intervención^{8,9}. Este hallazgo difiere de la preponderancia¹⁰⁻¹² pero no todos^{13,14} los estudios observacionales que sugieren que el uso de EEC, especialmente en mujeres delgadas¹⁵⁻¹⁶ y luego de un largo período de exposición¹⁷, incrementa la incidencia de cáncer de mama. Previamente habíamos reportado que no había diferencias significativas por índice de masa corporal para los efectos de los EEC en la incidencia de cáncer de mama entre las participantes de este estudio⁸.

Investigadores del Estudio del Millón de Mujeres han sugerido¹⁸, basados en hallazgos recientes,^{9,19,20} que el tiempo desde la menopausia (mayor en el WHI que en la práctica clínica usual y las cohortes de estudios observacionales) puede ser responsable de algunas de las diferencias en los riesgos estimados en los diversos estudios. Alternativamente, confusión por el uso diferencial de mamografía en los estudios observacionales (mayor en usuarias de estrógenos) puede explicar el hallazgo de una mayor incidencia de cáncer de mama entre las usuarias de terapia de suplencia²⁰. Análisis futuros de subgrupos en este estudio, que están más allá del enfoque del presente informe, explorarán este aspecto.

Es poco probable que la demora en el diagnóstico explique nuestros resultados en cáncer de mama, ya que los EEC solo tuvieron una influencia modesta en la densidad mamaria²¹ y el funcionamiento diagnóstico de la mamografía²². En términos de plausibilidad biológica, estudios preclínicos^{23,24} y clínicos²⁵, sugieren que los cambios adaptativos a los perfiles de expresión de genes que ocurren durante la exposición a estrógenos y luego de su deprivación²⁶ pueden volver los tumores susceptibles a inhibición por el estrógeno. En contraste con estos resultados del brazo de solo estrógenos, el estudio combinado de estrógenos y progestinas del WHI mostró que el tratamiento disminuía la precisión de la mamografía y se asociaba con aumento en las tasas tanto de incidencia como de mortalidad por cáncer de mama²⁷⁻²⁹.

Con la extensión del seguimiento la incidencia acumulada de fractura de cadera fue igual en los grupos de EEC y placebo. Las tasas de fractura de cadera fueron algo mayores entre las mujeres del grupo de EEC luego de parar la intervención. Estos resultados son consistentes con estudios que muestran pérdida ósea acelerada³⁰ y a corto plazo mayor riesgo de fractura de cadera en mujeres que suspenden la terapia hormonal³¹, y no reducción en el riesgo de fractura o elevación en usuarias pasadas^{32,33}.

Nuestros resultados sugieren que mujeres aleatorizadas a ECC mientras están en sus 50s tuvieron menos eventos de ECC que aquellas que recibieron placebo, hallazgos que están soportados

por datos preclínicos³⁴ y clínicos³⁵⁻³⁷, pero que no son aplicables a mujeres mayores. En un subconjunto de participantes del WHI de 50 a 59 años de edad al momento del ingreso, las medidas de calcio en las arterias coronarias, que son marcadores de la carga de la placa arterioesclerótica, fueron menores luego de terminar el estudio en mujeres aleatorizadas a EEC³⁵. Otro soporte se deriva de estudios no humanos en modelos primates³⁶ y estudios observacionales³⁸⁻⁴⁰. Una advertencia importante es que las participantes tomaron estrógenos sin oposición por una duración mediana de menos de 6 años, por lo que los resultados no pueden ser extrapolados a duraciones de tratamiento mayores o menores.

Nuestros resultados enfatizan la necesidad de aconsejar a las mujeres sobre la terapia hormonal de manera diferente dependiendo de su edad y estado de histerectomía. Una mujer postmenopáusica que tiene histerectomía y está considerando iniciar EEC debe ser avisada de los riesgos incrementados de tromboembolismo venoso y accidente cerebrovascular durante el tratamiento, los cuales disminuyen apenas se suspende el tratamiento. Entre mujeres más jóvenes no emergieron nuevos aspectos sobre seguridad y algunas reducciones de riesgo se hicieron aparentes durante la fase post-intervención. Entre las mujeres mayores los riesgos de cáncer colorrectal, muerte y el índice global de enfermedades crónicas estuvieron elevados durante el período acumulado de seguimiento. Los riesgos y beneficios del uso de EEC por períodos mayores de 5 a 6 años no pueden ser inferidos de estos datos para ningún grupo de edad. Los mecanismos subyacentes a los riesgos reducidos de cáncer de mama en todas las mujeres y de eventos coronarios en mujeres jóvenes ameritan mayor estudio.

Referencias

1. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-1712.
2. The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials*. 1998;19(1):61-109.

3. Curb JD, McTiernan A, Heckbert SR, et al. Outcomes ascertainment and adjudication methods in the Women's Health Initiative. *Ann Epidemiol.* 2003;13(9)(suppl):S122-S128.
4. 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(9):1036-1045.
5. Cox DR. Regression analysis and life tables. *J R Stat Soc [Ser A].* 1972;34:187-220.
6. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. Lowfat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA.* 2006;295(6):629-642.
7. 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(13):1465-1477.
8. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA.* 2006;295(14):1647-1657.
9. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Conjugated equine estrogens and breast cancer risk in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Am J Epidemiol.* 2008;167(12):1407-1415.
10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet.* 1997;350(9084):1047-1059.
11. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1995;332(24):1589-1593.
12. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003;362(9382):419-427.
13. Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA.* 2003;289(24):3254-3263.
14. Kerlikowske K, Miglioretti DL, Ballard-Barbash R, et al. Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. *J Clin Oncol.* 2003;21(23):4314-4321.
15. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA.* 2000;283(4):485-491.
16. Calle EE, Feigelson HS, Hildebrand JS, et al. Postmenopausal hormone use and breast cancer associations differ by hormone regimen and histologic subtype. *Cancer.* 2009;115(5):936-945.
17. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):1027-1032.
18. Beral V, Reeves G, Bull D, et al. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(4):296-305.
19. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestin menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol.* 2009;27(31):5138-5143.
20. Chlebowski RT, Anderson GL. The influence of time from menopause and mammography on hormone therapy-related breast cancer risk assessment. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(4):284-285.
21. McTiernan A, Chlebowski RT, Martin C, et al. Conjugated equine estrogen influence on mammographic density in postmenopausal women in a substudy of the Women's Health Initiative randomized trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6135-6143.
22. Chlebowski RT, Anderson G, Manson JE, et al. Estrogen alone in postmenopausal women and breast cancer detection by means of mammography and breast biopsy. *J Clin Oncol.* 2010;28(16):2690-2697.
23. Santen RJ, Song RX, Zhang Z, et al. Adaptive hypersensitivity to estrogen. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;95(1-5):155-165.
24. Jeng MH, Shupnik MA, Bender TP, et al. Estrogen receptor expression and function in long-term estrogen-deprived human breast cancer cells. *Endocrinology.* 1998;139(10):4164-4174.

25. Ellis MJ, Gao F, Dehdashti F, et al. Lower-dose vs high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer. *JAMA*. 2009;302(7):774-780.
26. Dunbier AK, Anderson H, Ghazoui Z, et al. Relationship between plasma estradiol levels and estrogen-responsive gene expression in estrogen receptor positive breast cancer in postmenopausal women. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1161-1167.
27. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2003;289(24):3243-3253.
28. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2009;360(6):573-587.
29. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA*. 2010;304(15):1684-1692.
30. Greendale GA, Espeland M, Slone S, et al. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy. *Arch Intern Med*. 2002;162(6):665-672.
31. Yates J, Barrett-Connor E, Barlas S, et al. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Obstet Gynecol*. 2004;103(3):440-446.
32. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med*. 1995;122(1):9-16.
33. Banks E, Beral V, Reeves G, et al. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA*. 2004;291(18):2212-2220.
34. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*. 2005;308(5728):1583-1587.
35. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med*. 2007;356(25): 2591-2602.
36. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res*. 2002;53(3):605-619.
37. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med*. 2003;348(7):645-650.
38. Manson JE, Bassuk SS. Invited commentary: hormone therapy and risk of coronary heart disease why renew the focus on the early years of menopause? *Am J Epidemiol*. 2007;166(5): 511-517.
39. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006;15(1):35-44.
40. Hernán MA, Alonso A, Logan R, et al. Observational studies analyzed like randomized experiments: an application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease. *Epidemiology*. 2008;19(6):766-779.

Comentario de la NAMS con relación al artículo de LaCroix

LACROIX AZ*, CHLEBOWSKI RT*, MANSON JE*, JUNGHEIM ES**, COLDITZ GA**

The North American Menopause Society (NAMS) se complace en enviar información acerca de un importante artículo titulado: "Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial." Que fue publicado en abril 5 del 2011 en el JAMA.

Conclusiones de NAMS. En este estudio randomizado, el uso de los estrógenos equinos conjugados (EEC) se asoció con una disminución del riesgo de cáncer invasivo de mama y resultados mucho más favorables para enfermedad cardíaca coronaria ECC, mortalidad por todas las causas, y varios otros resultados en mujeres más jóvenes que en más viejas. En general, los patrones observados dan más soporte para la hipótesis del "el tiempo de la terapia". Los hallazgos resaltan las diferencias entre los estrógenos solos y los estrógenos más progestinas en términos de riesgo de cáncer de mama y otros resultados de enfermedades crónicas, también como importantes diferencias por grupos de edad. Si la reducción del riesgo de cáncer de mama con EEC solos se podrá aplicar a todas las mujeres menopáusicas y si el estradiol u otras formulas de estrógenos y si el efecto persistirá con el uso de estrógenos a largo plazo, permanece desconocido.

Breve resumen del artículo

Los resultados finales del estudio Women's Health Initiative Estrogen-Alone, que refleja 6 años de tratamiento y un promedio de 10.7 años de seguimiento, son publicados en este artículo.

El seguimiento a largo plazo y los hallazgos después de la suspensión del estudio no habían sido publicados previamente. Los autores examinaron los resultados de salud de 10.739 con histerectomía previa, comparando aquellas randomizadas a EEC versus las que recibían placebo. La duración media de adherencia (tomando = 80% de las píldoras del estudio) a EEC fue de 3.5 años.

Los principales objetivos fueron ECC y cáncer invasivo de mama. Además, el índice global de riesgo y beneficios incluyó ECC, ACV, embolismo pulmonar, cáncer de mama, cáncer colorrectal, fractura de cadera y muerte.

Resultados: Para la población total estudiada, hubo una reducción significativa de cáncer invasivo de mama entre mujeres randomizadas a EEC versus placebo en el periodo de 10.7 años de seguimiento (23% de reducción; RR 0.77; IC 95%, 0.62-0.95). La reducción del riesgo fue similar en los periodos de tratamiento y postratamiento. En el estudio de la población global, no hubo efecto significativo de EEC en ECC, trombosis venosa profunda, ACV, fractura de cadera, cáncer colorrectal, o mortalidad total. Sin embargo mujeres más jóvenes (50-59 años al ingreso) tendían a tener un, mucho más favorable resultado con EEC que en mujeres mayores con relación a ECC, ataque cardíaco, cáncer colorrectal, todas las causa de mortalidad, e índice global. Para los objetivos cardíacos, los riesgos fueron 40% a 50% más bajos con EEC que con placebo en mujeres entre 50-59 años de edad pero fueron más altos con EEC que con placebo en mujeres de 70-79 años. Por

* et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305-1314.

** Short-term use of unopposed estrogen. *JAMA* 2011;305:1354-1355.

Traducido del inglés, Gustavo Gómez T.

ejemplo, por cada 10.000 mujeres por año tomando EEC, hubo 12 ataques cardíacos menos, 13 muertes menos, y 18 eventos adversos menos para mujeres entre 50-59 años. En contraste, por cada 10 000 mujeres por año entre 70-79

años hubo 16 ataques cardíacos extras, 19 muertes extras, y 48 eventos adversos extras en mujeres tomando EEC (valores p para interacción estadísticamente significantes).

Escitalopram para los fogajes

Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. JAMA 2011;305:267-274.

FREEMAN EW, GUTHRIE KA, CAAN B, ET AL.

Nivel de evidencia: I

Resumen. Este estudio multicéntrico randomizado controlado doble ciego paralelo de 205 mujeres (95 afroamericanas, 192 blancas, 8 otras etnias) examinaron la eficacia y tolerabilidad de 10 a 20 mg/día de escitalopram, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, (SSRI), para aliviar la frecuencia, severidad y molestias de los fogajes entre julio 2009 y junio 2010. La frecuencia y severidad de los fogajes fue el objetivo primario, mientras los objetivos secundarios fueron fogajes molestos y mejoría clínica. Los resultados fueron registrados en diarios. La frecuencia promedio de los fogajes fue de 9.78 basalmente. Entre las mujeres tomando escitalopram la diferencia de reducción de fogajes en promedio fue 1,41 / (IC 95% 0,13-2,69) fogajes por día en el grupo de escitalopram y 3,20 (IC 95%, 2,24-4,15) en el grupo placebo.

A las 8 semanas de seguimiento, 55% de mujeres en el grupo de escitalopram versus 36% en el grupo placebo, reportaron una disminución de al menos 50% en la frecuencia de fogajes (p 0.009), con reducción en los puntajes de severidad significativamente mayor en el grupo de escitalopram. La raza no modifica significativamente los efectos del tratamiento (p 0.62). El uso de escitalopram comparado con el placebo resultó en menos, fogajes severos en mujeres sanas después de 8 semanas de seguimiento.

Comentario. Los SSRI y los inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina ha sido extensamente estudiados para el manejo de los fogajes con resultados diversos¹.

En este estudio bien diseñado, el escitalopram a dosis de 10 o 20 mg/día reduce significan-

temente el número y severidad de los fogajes. Similar a otros SSRI/SNRI, la respuesta fue rápida, dentro de una semana. Los únicos aspectos del estudio fueron la inclusión de mujeres peri y postmenopáusicas, también como la inclusión de diferencias raciales. Un número similar de mujeres afroamericanas y mujeres blancas fueron incluidas; sin embargo la raza no afecta la respuesta. Fortalezas del estudio incluyen alta tasa de adherencia y muy baja tasa de abandono.

En mujeres que no responden a 10 mg/día de escitalopram, responden bien a 20 mg/día a las 4 semanas. En general no todos los estudios con SSRI/SNRI han mostrado un aumento de respuesta con el aumento de la dosis².

Adicionalmente, las mujeres tenían un retorno a los fogajes después de discontinuar el escitalopram (que no fue visto en el grupo placebo), destacando la acción de escitalopram.

La acción a este medicamento fue independiente de los efectos sobre la depresión o ansiedad, y los autores anotan que estos hallazgos implican que los mecanismos de SSRI/SSNRs sobre los síntomas vasomotores pueden diferir de su efecto general sobre el ánimo.

Prescripción de terapias no hormonales no son en general tan efectivas como la terapia hormona (TH) en el tratamiento de los fogajes, aunque hay falta de estudios comparativos. Similarmente, la respuesta al escitalopram para los fogajes en este estudio fue reportado mas bajo que en estudios con TH³ además, el estudio duró solo 8 semanas; esto es consistente, sin embargo con el tiempo de otros estudios con SSRI/SSNI².

Freeman y col. proveen evidencia que apoya el uso escitalopran como fórmula para aliviar

los fogajes en las mujeres peri y postmenopáusicas, especialmente cuando la TH no es una opción.

En general la escitalopram fue bien tolerada, con pocos abandonos por efectos adversos. Los clínicos deben iniciar con 10mg/día inicialmente y considerar aumento a 20 mg/día si la respuesta es inadecuada en 4 semanas.

Está pendiente la aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) para el uso en el tratamiento de los fogajes.

Nesé Yuksel, BScPharm, PharmD, FCSHP,
NCMP
Associate Professor
Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences
University of Alberta
Edmonton, Alberta, Canada

Referencias

1. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009;27:2831-2837.
2. Carroll DG, Kelley KW. Use of antidepressants for management of hot flashes. *Pharmacotherapy* 2009;29:1357-1374.
3. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004;291:1610-1620.

Síntomas menopáusicos y riesgo de cáncer de mama

Relationship between menopausal symptoms and risk of postmenopausal breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011;20:379-388.

HUANG Y, MALONE KE, CUSHING-HAUGEN KL, DALING JR, LI CI.

Nivel de evidencia: II-2

Resumen. Con datos de estudio casos-contróles poblacional, los investigadores examinaron la asociación entre síntomas menopáusicos y riesgo de diferentes tipos histológicos de cáncer de mama. Fue calculado RR ajustados usando regresión logística entre las mujeres postmenopáusicas y se evaluaron varios potenciales modificantes de los efectos.

Las mujeres que experimentaron síntomas menopáusicos tenían más bajos riesgos de carcinoma ductal invasivo (RR 0,5; IC 95%, 0,3-0,7), carcinoma lobular invasivo (RR 0,5, IC 95%, 0,3-0,8), y cáncer ductal-lobular invasivo (0,7; IC 95%, 0,4-1,2). Estas reducciones de riesgo fueron independientes de cuándo y cuánto tiempo tomaron TH, edad de la menopausia e índice de masa corporal. Un aumento de la intensidad de los síntomas vasomotores (SVM) se asoció con la disminución del riesgo de tres subtipos de cáncer de mama (para tendencia $p = 0,017$).

Comentario. Los síntomas vasomotores o fogajes son considerados uno de los marcadores de la transición menopáusica. Aunque no hay consenso de la patofisiología de los SVM, la teoría más común involucra un pequeño aumento en la temperatura central dentro de la zona hipotalámica “termoneutral”. Ha sido visto que los estrógenos reducen los fogajes aumentando el umbral de sudoración y ampliando esta zona¹.

Como las mujeres perimenopáusicas experimentan una disminución gradual de los niveles endógenos de estrógenos, los SVM tienden a empeorar. Los SVM también tienden a ser más frecuentes y severos en las mujeres con menopausia quirúrgica, reforzando de nuevo el papel

de la disminución de los niveles de estrógenos en los SVM.

Reportes han sugerido los SVM como un marcador subrogado de un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)².

Un nuevo estudio mostró que los SVM que ocurrían temprano en la menopausia reducían el riesgo de ECV pero los sin SVM de inicio tardío están asociados con aumento del riesgo de ECV³. De igual manera, ha sido reportada una asociación con baja densidad ósea, reforzando, de nuevo, el bien establecido papel de los estrógenos en la biología del hueso⁴.

Ahora, en este nuevo estudio de Huang y col del Fred Hutchinson Cáncer Center en Seattle, ha sido reportado una asociación entre SVM y cáncer de mama. Este es el primer estudio que sugiere que la frecuencia y la intensidad de los SVM dan más de un 50% de reducción en el riesgo de cáncer de mama. La evidencia prevalente es que los estrógenos juegan un papel importante en la patogénesis del tipo de cáncer de mama más común (la “hipótesis de los estrógenos”). Más bajos niveles de estrógenos que causan SVM pueden reducir el riesgo de cáncer de mama.

En este estudio poblacional de casos y controles, 978 mujeres (entre 55-74 años de edad) con cáncer invasivo de mama apareadas con 449 controles se compararon utilizando entrevistas personales. Hay limitaciones intrínsecas con este tipo de estudios, el cual incluye sesgos de selección y repetición, el efecto de parámetros no reconocidos y falla de compensación adecuada para factores modificantes reconocidos.

Sin embargo, los hallazgos son interesantes, consistentes con la hipótesis de los estrógenos, y abren la puerta para estudios posteriores nece-

sarios para validar esta asociación y elucidar los mecanismos.

Hung y col. nos dan otro “flash” de interés acerca de lo notorio de los SVM como un importante marcador de la salud de las mujeres. Es posible que las mujeres sean ahora más tolerantes de sus molestos fogajes, sabiendo que ellos posiblemente le confieren un bajo riesgo de cáncer de mama.

Risa Kagan, MD, NCMP
Clinical Professor
Department of Obstetrics, Gynecology, and
Reproductive Sciences
University of California, San Francisco
East Bay Physicians Medical Group
Berkeley, CA
Member, NAMS Board of Trustees

MENOPAUSIA AL DÍA

Genética de la amenorrea hipotalámica

A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med 2011;364:215-225.

CARONIA LM, MARTIN C, WELT CK, ET AL.

Nivel de evidencia: III

Resumen. ¿Hay una predisposición genética a la amenorrea hipotalámica? Los investigadores hipotetizan que mutaciones en los genes relacionados con el hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático están relacionados con la amenorrea hipotalámica. Ellos analizaron la secuencia de los genes asociados con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático y, en 7 de 55 mujeres con amenorrea hipotalámica, hubo 6 mutaciones heterocigóticas: dos variantes en el gen receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FCFR1), dos en el receptor del gen prokineticin 2 (PROKR2), uno en el gen del receptor de la hormona liberadora de gonadotropinas (GNRHR), y una en la secuencia del gen del síndrome de Kallmann 1 (KAL1).

Referencias

1. Freedman RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med* 2005;23:117-125.
2. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 2008;118:1234-1240.
3. Szmuilowicz ED, Manson JE, Rossouw JE, et al. Menopausal vasomotor symptoms and cardiovascular disease. *Menopause* 2011 Feb 19. [Epub ahead of print].
4. Crandall CJ, Zheng Y, Crawford SL, et al. Presence of vasomotor symptoms is associated with lower bone mineral density: a longitudinal analysis. *Menopause* 2009;16:239-246.

No se encontraron mutaciones en la cohorte de 422 controles con ciclos menstruales regulares. Estudios in vitro han mostrado que estas son mutaciones de falta de función, como se ha mostrado para PROKR2L173R Y GNRHR R262O. Así, estas mutaciones pueden contribuir a la susceptibilidad de la mujeres a cambios funcionales en secreción de GnRH que caracteriza la amenorrea hipotalámica.

Comentario. Este es un importante y elegante estudio científico. Demuestra que algunos pacientes con amenorrea hipotalámica tienen mutaciones en genes que regulan la GnRH. La importancia es fisiológica. Los clínicos no necesitan buscar por mutaciones en esos genes, excepto en caso de clara herencia familiar, que es rara.

El mensaje clínico es profundo: las niñas adolescentes y mujeres en edad reproductiva tienen un único signo vital femenino. El eje hipotálamo-pituitario-ovario en humanos y en primates no humanos es sensible a la inhibición por sobrecargas tales como enfermedad crónica, restricción calórica, exceso de ejercicio, desórdenes de la ingesta y estrés emocional. La presencia de menstruaciones regulares y predecibles, presentes cada 21 a 35 días, es un signo vital. Las menstruaciones regulares señalan que los efectos combinados de estas sobrecargas están en un rango manejable. Y las condiciones para la reproducción son favorables.

Visto desde esta perspectiva, el ciclo menstrual es un signo vital femenino que refleja la salud en general. Muy importante, es que este signo vital puede ser alterado no solo por sobrecargas que suprimen la actividad hipotalámica, sino también por disfunción de la función ovárica como en el síndrome de ovario poliquístico (PCOS) y la insuficiencia ovárica primaria (FOP; o menopausia prematura).

El PCOS en efecto es un desorden metabólico, llevando riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular. El FOP es también un desorden metabólico, llevando a densidad ósea reducida. Estos riesgos metabólicos requieren un cuidado integral.

Pero este importante signo vital es frecuentemente ignorado. Más del 50% de las mujeres con amenorrea secundaria ven 3 o más médicos antes de que se les haga un diagnóstico¹. Yo veo aquí una invitación a los menopausólogos. Su percepción acerca de la fisiología de la menstruación y el cuidado integral puede aplicar a un más amplio campo y se podrían certificar como “practicantes (o especialistas) del ciclo menstrual”?

Lawrence M. Nelson, MD, CAPT US Public Health Service
Head, Integrative Reproductive Medicine Group
Intramural Research Program on Reproductive and Adult Endocrinology
The *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)
National Institutes of Health
Bethesda, MD

Referencias

1. Alzubaidi NH, Chapin HL, Vanderhoof VH, Calis KA, Nelson LM. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 2002;99:720-725.

Vacuna de herpes zoster en adultos mayores

Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. JAMA 2011;305:160-166.

TSENG HF, SMITH N, HARPAZ R, BIALEK SR, SY LS, JACOBSEN SJ.

Nivel de Evidencia: II-2

Resumen. Este estudio examina el riesgo de herpes zoster (HZ) después de la administración de vacuna con un estudio retrospectivo de cohorte.

Una comunidad inmunocompetente de adultos de 60 años o más del plan de salud de Kaiser Permanente Southern California del 2007 al 2009. Un total de 75.761 pacientes vacunados se aparearon (1:3) a 227.283 pacientes no vacunados. Esos pacientes vacunados tendieron a ser más mujeres blancas con más consultas ambulatorias y menos enfermedades crónicas.

Entre las personas vacunadas, el número de casos de HZ fue 828 en 130.415 personas año (6.4/1.000 personas año; IC 95%, 5.9-6.8); entre los individuos no vacunados hubo 4.606 casos en 355.659 (13.0/ 1.000 personas año; IC 95%, 12.6-13.3) La vacunación fue asociada con riesgo menor de HZ (RR, 0.45; IC 95%, 0.42-0.48) en todas las edades y personas con enfermedad crónica. Entre los recipientes de vacunas, HZ oftálmico (RR, 0.37; IC 95%, 0.23-0.61) y hospitalizaciones por HZ (RR, 0.35; IC 95%, 0.24-0.51) fueron menos comunes.

Comentario. HZ o herpes, en un doloroso brote con ampollas debido al virus de varicela-zoster que causa la varicela. Desde que inicié mi trabajo en una institución de cuidado de ancianos, estoy viendo el impacto significativo del herpes.

Tseng y col confirman en un plan de salud comunitario lo que estudios anteriores han mostrado: un 50% de reducción de herpes con la vacunación^{1,2}. La vacuna (lanzada en EUA en el 2006 para adultos inmunocompetentes mayores de 60 años) también se precia de una tasa de

70% de reducción de neuralgia post herpética (PHN), una dolorosa, incurable y costosa complicación a largo plazo^{1,2}. Menos del 3% de los adultos elegibles en los USA, Canadá y Reino Unido fueron vacunados en el 2007.

Diferente al costo, la baja tasa de vacunación es debida posiblemente a la falta de conocimiento en las comunidades de salud.

- Solo una tercera parte de los adultos con herpes reportan historia de varicela.
- Hay una reducción de varicela de más del 70% si se vacuna antes de los 50.3 años de edad.
- Hay una tasa de recurrencia de al menos 6%, principalmente en mujeres adultas debajo de los 50 años con recurrencias que duran más de 30 días e incrementan el riesgo de PHN.
- El rango de costo es entre \$150 y \$300 y esta cubierto por Medicare parte D y pronto Parte B (comienza en el verano 2001) y Medicaid, dependiendo del estado.
- Se mostró costo-efectividad en Italia, el Reino Unido, y los USA, ahorrando cientos de millones de dólares en el cuidado de la salud al año, con protección de 7 años a la fecha⁴.

De interés para NAMS es el hecho que la perimenopausia esta acompañada por un aumento de los marcadores proinflamatorios que causan un aumento de citoquinas en las células corporales y una disminución de linfocitos CD⁴ y linfocitos B también como en la actividad citotóxica de las células “natural killers”⁵. La respuesta normal es importante para moléculas efectoras en la extin-

ción de la infección por el herpes simple tipo 2. Esto puede explicar el aumento de muchas enfermedades en mujeres alrededor de la menopausia, incluyendo la varicela.

Hay estudios que muestran regreso de esas alteraciones con el uso de terapia hormonal⁶.

También, la depresión en la población mayor aumenta la severidad y riesgo de varicela debido a cambios celulares y humorales similares.

Staff Physician
Genesis Health Care
Etna, NH

Referencias

1. Gilden D. Efficacy of live zoster vaccine in preventing zoster and postherpetic neuralgia. *J Intern Med* 2011 Feb 5. [Epub ahead of print].
2. Sanford M, Keating GM. Zoster vaccine (Zostavax): a review of its use in preventing herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Drugs Aging* 2010;27:159-176.
3. Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, St Sauver JL, Saddier P. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. *Mayo Clinic Proc* 2011;86:88-93.
4. Pellissier JM, Brisson M, Levin MJ. Evaluation of the cost-effectiveness in the United States of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Vaccine* 2007;25:8326-8337.
5. Gameiro C, Romao F. Changes in the immune system during menopause and aging. *Front Biosci (Elite Ed.)* 2010;2:1299-1303.
6. Porter VR, Greendale GA, Schocken M, Zhu X, Effros RB. Immune effects of hormone replacement therapy in post-menopausal women. *Exp Gerontol* 2001;36:311-326.

Artículos escogidos por el editor de la revista *Menopause*

- Stram DO, Liu Y, Henderson KD, et al.

Age-specific effects of hormone therapy use on overall mortality and ischemic heart disease mortality among women in the California Teachers Study. *Menopause* 2011; 18:253-261.

Estos resultados dan evidencia de la reducción de riesgo de mortalidad asociados con el uso la terapia hormonal entre usuarias mas jóvenes pero no para mujeres postmenopáusicas mayores, aun aquellas que comienzan la terapia cerca al tiempo de la menopausia

- Bueno de Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY.

Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2011;18:262-266.

Este estudio provee una medida de la función sexual de mujeres con falla ovárica prematura (FOP) usándole índice de Female Sexual Function. Las mujeres con FOP tienen una prevalencia mayor de disfunción sexual comparada con mujeres con función gonadal normal y más dificultades en relación con satisfacción, lubricación, orgasmo, dolor y excitación.

- D'haeseleer E, Depypere H, CLaey S, Wuyts FL, De Ley S, Van Lierde KM.

The impact of menopause on vocal quality. *Menopause* 2011;18: 267-272.

El propósito de este estudio fue medir el efecto de la menopausia en las características locales comparando las mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas. Las postmenopáusicas mostraron una frecuencia fundamental mas baja comparadas con las mujeres premenopáusicas.

- Cagnacci A, Cannoletta M, Caretto S, Zanin R, Xholli A, Volpe A.

Increased cortisol level: a possible link between climacteric symptoms and cardiovascular risk ctors. *Menopause* 2011;18: 273-278.

Síntomas vasomotores y sicológicos están asociados con aumento del cortisol urinario de 24 horas, el cual esta asociado con disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumento de la resistencia a la insulina. Aumento del cortisol puede representar una conexión entre síntomas de menopausia temprana y aumento del riesgo cardiovascular.

Bifosfonatos y fractura

Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. JAMA 2011;305:783-789.

PARK-WYLLIE LY, MAMDANI MM, JUURLINK DN, ET AL.

Nivel de evidencia: II-2

Resumen. Se estudió si la terapia prolongada de bifosfonatos esta asociada con un aumento del riesgo de fracturas atípicas de fémur y subtrocanteréas en este estudio poblacional, con nichos casos y controles de mujeres de 68 años de edad o más de Ontario, Canadá. Durante el curso del estudio, los investigadores encontraron 716 mujeres con una fractura femoral o subtrocanterea atípica después de iniciar la terapia con bifosfonatos y 9.723 mujeres con fracturas osteoporóticas típicas de la región intertrocanterea y cuello femoral.

El tratamiento por 5 años o más fue asociado con un aumento de riesgo de fracturas atípicas subtrocanteréas y femorales (RR ajustado, 2,74; IC 95%, 1,25-6,02) comparado con el uso transitorio de bifosfonatos. En mujeres con más de 5 años de terapia con bifosfonatos, se encuentra un riesgo reducido de fracturas osteoporóticas atípicas (RR 0,76; IC 95%, 0,63-0,93). Una fractura atípica subtrocanterea y femoral se encuentra en 71 (0,13%) mujeres en los siguientes 2 años y 117 (0,22%) en los otros siguientes 2 años entre 52.595 mujeres con al menos 5 años de terapia con bifosfonatos.

Comentario. Recientemente se ha despertado interés en temas de seguridad del uso de bifosfonatos. Es común en nuestros pacientes hacer preguntas acerca de los riesgos asociados con el uso de este popular e importante medicación para osteoporosis. En Ontario, los servicios de salud y de beneficios de prescripción publica están centralizados, creando una situación única en la cual cuantificar los riesgos son una condición rara, fracturas atípicas también como una condición común (fractura de cadera típica) en una población de mujeres mayores

usando bifosfonatos. Comparados con el uso transitorio, el uso a largo plazo (5 o más años) se asoció con un riesgo elevado de fracturas atípicas, lo cual es trasladado a un riesgo absoluto, de 1.000 mujeres con uso de bifosfonatos a largo plazo, 2 desarrollaron una fractura atípica durante los 2 años subsecuentes.

En contraste, el uso de bifosfonatos se asoció con un riesgo reducido de fracturas osteoporóticas típicas. Más importante, las fracturas osteoporóticas típicas de cadera fueron casi 14 veces más frecuentes que las fracturas atípicas en esta población mayor.

El mensaje para llevar a casa es que mujeres que tengan un riesgo a 10 años de desarrollar fracturas osteoporóticas (FRAX1) que justifiquen el uso de terapia, los beneficios (menor fracturas osteoporóticas típicas) exceda el riesgo (un ligero aumento de más alto riesgo de fracturas atípicas). Al mismo tiempo, este importante estudio canadiense clarifica que para mujeres de bajo riesgo (p. ej. aquellas con masa ósea baja y bajo riesgo de fractura a 10 años que no llenan los criterios para prescripción de terapia anti-fractura) el riesgo de los bifosfonatos pueden exceder los beneficios.

Finalmente, reconocer el riesgo asociado con la terapia con bifosfonatos nos debe recordar que 5 a 10 años de tal terapia, se debe considerar suspenderla y valorar el riesgo de fractura del paciente individualmente².

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

Referencias

1. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK FRAX: WHO Fracture Risk Assessment Tool. Available at: <http://www.shef.ac.uk/FRAX>. Accessed April 18, 2011.
2. NB Watts, DL Diab. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1555-1565.

SHBG, hormonas sexuales e inflamación

SHBG, sex hormones, and inflammatory markers in older women. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1053-1059.

MAGGIO M, CEDA GP, LAURETANI F, ET AL.

Nivel de evidencia: II-3

Resumen. Este estudio examinó la relación entre globulina fijadora de las hormonas sexuales (SHBG), testosterona total, E2 total y marcadores inflamatorios en un estudio cortado cruzado retrospectivo de 433 mujeres de 65 años o más del estudio italiano CHIANTI. Las mujeres no usaban terapia hormonal (TH). Se usó un análisis multivariable de regresión ajustado por edad, índice de masa corporal (IMC), fumar, insulina, actividad física, y enfermedad crónica y examinó las relaciones entre hormonas sexuales y marcadores inflamatorios. La SHBG se asoció negativamente con proteína C reactiva (PCR; p 0.007) interleukina 6 (IL-6; p 0.008), y receptor soluble de IL-6 (sIL-6r; 0-02), mientras la testosterona se asoció positivamente con PCR (p 0.008), OL-6 (p 0.001) y factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α ; p 0.0002). Sin embargo, la relación negativa entre testosterona y sIL-6r en el modelo ajustado por edad (p 0.02) no fue significativamente en un modelo ajustado totalmente (p 0.12). E2 se asoció positivamente con PCR (p 0.002) pero no con OL-6 en modelos ajustados totalmente. En un modelo final de E2, testosterona, SHBG, y todos los factores de confusión previamente considerados, SHBG (0.23 ± 0.08 ; p 0.006) y E2 (0.21 ± 0.08 ; p 0.007) fueron aun asociados significativamente con PCR pero no con testosterona (p 0.21).

Los investigadores concluyeron que la SHBG se correlaciona negativa e independientemente y E2 se correlaciona positivo y significativamente con estado proinflamatorio en mujeres postmenopáusicas tardías que no usan TH.

Comentario. Los factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC) incluyen una variedad de marcadores inflamatorios. Este

estudio presenta datos acerca de la relación de hormonas sexuales endógenas y SHBG y algunos de esos marcadores inflamatorios con un análisis seccionado cruzado en mujeres postmenopáusicas mayores (promedio de edad, 76 años).

Una publicación previa de datos de esta cohorte, en la cual se incluyen hombres, reportaron que más altos niveles de PCR fueron documentados en 31% de los participantes con síndrome metabólico y que el factor más altamente significativo relacionado con niveles más altos de PCR fue la circunferencia abdominal de la mujer¹.

Magguio y col no dieron ningún dato acerca de la circunferencia de cintura o síndrome metabólico, en cambio documentó relación cintura/cadera. Como en muchos estudios previos, cuando otros riesgos usuales son medidos, (p ej IMC, edad, fumar), niveles más altos de SHBG están asociados con más bajos niveles de PCR, más bajo IL-6 y más bajo sIL-6r pero no más bajo TNF- α . Los niveles endógenos de E2 se asociaron con PCR e IL-6 elevados pero no con otros marcadores inflamatorios. Otro estudio encontró que niveles más altos de testosterona están asociados con resistencia a la insulina, síndrome metabólico, y aumento de riesgo de EAC².

En contraste, testosterona total, cuando se corrige para algunos factores, no eleva ninguno de los factores inflamatorios en un grado significativo. La diferencia es debida posiblemente a la dificultad de la medida de muy bajos niveles de testosterona visto en Maggio y col. Los niveles de testosterona en este rango fue notoriamente difícil³, lo cual puede explicar la diferencia.

Alternativamente, los sujetos en el grupo de los más mayores en Maggio y col pueden tener niveles de testosterona más bajos, lo que explicaría la falta de efectos significantes en los marcadores inflamatorios.

Los datos cortados cruzados de Maggio y col. hace difícil estar seguro si cualquier nivel hormonal una relación directa con los hallazgos. Sería preferible en un estudio longitudinal ver los niveles en el tiempo para niveles de marcadores inflamatorios y hormonas. Falta ver si niveles altos de estradiol tienen significancia clínica para EAC.

Niveles altos de testosterona protegen contra inflamación? Mientras se ha visto que la PCR está asociada con riesgo de EAC, no es claro como los niveles hormonales hacen la diferencia (hígado versus tres tejidos).

Es interesante los hallazgos de Crandall y col del estudio Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) en el que la SHBG esta asociada con bajos niveles de otros marcadores inflamatorios, aunque la testosterona en este estudio tiene un efecto inverso⁴. Las mujeres del estudio PEPI fueron al menos 20 años menores que las del presente estudio y vivieron en un país diferente. Joffe y col encontraron similares resultados que Maggio y col: altos niveles de PCR asociados con altos niveles de estradiol y bajos niveles de PRC con aumento de SHBG⁵. De interés en ese estudio fue el hallazgo de que el E2 se mitigaba cuando la mujer estaba en TH. Maggio y col. no es la última palabra en el aumento del riesgo de ECC en la mujer postmenopáusica.

Ruth Freeman, MD

Professor of Medicine and Obstetrics and Gynecology and Women's Health

Albert Einstein College of Medicine

Montefiore Medical Center

Bronx, NY

Member, NAMS Professional Education Committee

Referencias

1. Zuliani G, Volpato S, Galvani M, et al. Elevated Creactive protein levels and metabolic syndrome in the elderly: The role of central obesity data from the InChianti study. *Atherosclerosis* 2009;203:626-632.
2. Patel SM, Ratcliffe SJ, Reilly MP, et al. Higher serum testosterone concentration in older women is associated with insulin resistance, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4776-4784.
3. Demers LM. Androgen deficiency in women; role of accurate testosterone measurements. *Maturitas* 2010;67:39-45.
4. Crandall C, Palla S, Reboussin B, et al. Crosssectional association between markers of inflammation and serum sex steroid levels in the postmenopausal estrogen/progestin interventions trial. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15: 14-23.
5. Joffe HV, Ridker PM, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Rexrode KM. Sex hormone-binding globulin and serum testosterone are inversely associated with Creactive protein levels in postmenopausal women at high risk for cardiovascular disease. *Ann Epidemiol* 2006;16:105-112.

Dos comentarios acerca de riesgo de cáncer de mama y tiempo de inicio de TH

For the million women study collaborators. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. J Natl Cancer Inst 2011;103:296-305.

BERAL V, REEVES G, BULL D, GREEN J,

Nivel de evidencia: II-2

Resumen. Afecta el uso de terapia de estrógenos progesterona, (TEP) y estrógenos solos, (TE) la incidencia de cáncer de mama?

Los investigadores examinaron el uso de terapia hormonal TH en un total de 129.025 mujeres postmenopáusicas del Reino Unido usando la regresión de Cox para estimar los RRs ajustados de cáncer de mama en usuarias de TH versus no usuarias. La incidencia de cáncer de mama se aumentó en usuarias de TH, pero retornó a niveles de las no usuarias unos pocos años después de suspender su uso. Comenzar la TH antes o muy cerca después de la menopausia resultó en un mayor RR de cáncer de mama en usuarias actuales, contrario a esperar mas para iniciar la terapia ($p < 0.001$ para TE y TEP).

En usuarias actuales de TH, el aumento del riesgo fue más pequeño o nulo si su uso comienza 5 años o más después de la menopausia (RR, 1.05, IC 95%, 0.89-1.24), pero, estadísticamente significativa, se aumenta si se comienza antes de o menos de 5 años después de la menopausia (RR, 1.43; IC 95%, 1.38-1.70, y RR, 2.04; IC 05% 1.95-2.14), respectivamente. Entre las nunca usuarias de TH las tasas de incidencia anual estandarizadas de cáncer de mama en la mujeres entre 50 -59 años de edad fueron 0.30% (IC 95%, 0.29%-0.31%) mientras en las usuaria corrientes de TE y TEP quienes iniciaron el uso de TH menos de 5 años antes de la menopausia, las tasas de cáncer de mama fueron 0.43% (IC 95%, 0.42%-0.45%) y 0.61% (IC 95%, 0.59%-0.64%). Los investigadores concluyeron que el riesgo de cáncer de mama fue heterogéneo en usuarias actuales de TH, con mayor riesgo en usuarias de TEP que en usuarias de TE, y más grande riesgo cuando se inicia cerca de la menopausia.

Comentario 1. Mientras la TH se ha asociado con un aumento del riesgo de cáncer de mama, hay pocos datos explorando si el tiempo de inicio en relación con la menopausia modifica esta asociación.

Como se ha reportado en otros estudios, Beral y col encontraron que el riesgo de cáncer de mama depende del tipo de TH usada (TEP con el riesgo más alto), la duración de uso, y el tiempo de inicio. Lo más novedoso fue el hallazgo que las mujeres quienes comienzan TH menos de 5 años después de la menopausia fueron mas propensas a tener diagnostico de cáncer de mama, comparadas con aquellas que comenzaron TH 5 años después de la menopausia. Aunque otros estudios han mostrado algo similar^{1,2}, los datos presentados en este reporte parecen más robustos. La asociación persiste para diferentes formas de TH, duración de uso, y en varios subgrupos de participantes.

Este estudio se agrega a la literatura existente que soporta la teoría de que el tiempo puede ser un factor importante en la relación riesgo-beneficio de la TH.

Puesto que el pico de síntomas vasomotores es en la transición menopáusica tardía y postmenopausia temprana, la TH casi siempre se inicia dentro de los 5 años postmenopáusicos. De acuerdo a este reporte de Beral y col., este es exactamente el grupo a más alto riesgo de desarrollar cáncer de mama.

El estudio desestima la necesidad para aconsejar al paciente acerca de los riesgos y beneficios específicos de la TH. Los clínicos deberían involucrar al paciente en la decisión acerca de uso de TH y deben individualizar el cuidado con el fin de optimizar la salud y la calidad de vida.

Clarisa Gracia, MD, MSCE
Assistant Professor of Obstetrics & Gynecology
University of Pennsylvania
Philadelphia, PA

Referencias

1. Prentice RL, Manson JA, Langer, et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009;170:12-23.
2. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestogen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009;27:5138-5143.

Comentario 2. Las indicaciones actuales de TH incluye síntomas relacionados con menopausia, muchos de los cuales ocurren durante el estado de transición menopáusica y la postmenopausia temprana. Sin embargo, permanece mucha controversia sobre el riesgo y beneficio del inicio de la TH pronto después de la menopausia. La hipótesis del momento de inicio postula que los riesgos de resultados adversos tales como cáncer de mama depende de a duración del tiempo entre la menopausia y el inicio de TH. Recientemente, un análisis secundario de los datos del Women's Health Initiative (WHI) combinando el estudio randomizado controlado y la cohorte observacional del los datos del estudio French E3N sugieren un aumento de las tasas de cáncer de mama en mujeres que inician TEP después de tiempos cortos (< 3 o 5 vs. > de 3 o 5 años)^{1,2}. Con TE no hay una evidencia clara de una disminución o aumento global en el riesgo de cáncer de mama en aquellas que iniciaron TH menos de 5 años de la menopausia³.

Beral y col. examinaron la hipótesis del tiempo de inicio usando los datos del Million Women Study. Las usuarias corrientes de TE o TEP tenían significativamente más alto riesgo de cáncer de mama que las nunca usuarias. Este aumento en el riesgo parece mayor si la terapia se inicia antes de los 5 años después de la menopausia. Por ejemplo las usuarias de TEP tenían un riesgo de 2,04 (IC 95%, 1.97-2.12), si

la TH se iniciaba menos de 5 años de la menopausia comparada con un RR de 1.53 (IC 95%, 1.38-1.69), si la TH se iniciaba más de 5 años después de la menopausia (p heterogeneidad 0.001). Esos estimados fueron similares a los datos de TEP del WHI y E3N.

Mientras esos datos son sugestivos, el incremento absoluto de aumentos de casos de cáncer de mama son pequeños (3.1 casos adicionales por 10.000 mujeres año para usuarias actuales de TEP y 1.3 casos adicionales para TE).

Además, todos los 4 estudios tienen bajo poder para determinar el riesgo, afinar el estrato de tiempo desde la menopausia (p ej < 1 año, 1-2 años) y la duración de exposición. Por lo tanto, es difícil generalizar los resultados a escenarios clínicos actuales en los cuales las mujeres tienden a tener duración de exposición y duración de tiempo más corta que en estos estudios. Más aun, solo un subgrupo de estos son datos del WHI y otros son observacionales y sujetos a factores de confusión. Finalmente, es uno de los muchos resultados a considerar cuando se miden los riesgos- beneficios de la TH. Mientras estos resultados son interesantes para hacer una hipótesis, requieren evaluación posterior antes de un uso clínico.

H. Irene Su, MD, MSCE
Assistant Professor of Reproductive Medicine
University of California, San Diego
La Jolla, CA

Referencias

1. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009;27:5138-5143.
2. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2008;167:1207-1216.
3. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Conjugated equine estrogens and breast cancer risk in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Am J Epidemiol* 2008;167:1407-1415.

ECC y calcificaciones arteriales de mama

The association of breast arterial calcification and coronary heart disease. Obstet Gynecol 2011;117:233-241.

SCHNATZ PF, MARAKOVITS KA, O'SULLIVAN DM.

Nivel de evidencia: II

Resumen. Para investigar si la mamografía puede predecir el desarrollo de enfermedad cardíaca coronaria, (ECC), en mujeres, los investigadores recolectaron datos basales incluyendo factores de riesgo, historia familiar de enfermedad cardíaca y eventos cardíacos en el paciente. Las mamografías de base se correlacionaron con datos de seguimiento y tamizaje para calcificaciones arteriales de mama (BAC). Se encontró ECC en 20,8% de mujeres con tamizaje positivo para BAC y en un 5.4% de aquellas que el tamizaje fue negativo para BAC ($p < 0.001$) durante 5 años de seguimiento. En mujeres sin ECC de base, aquellas que tenían BAC fueron más propensas a desarrollar ECC o ACV que aquellas quienes no tenían BAC (6.3% vs 2.3%, $p < 0.003$; y 58.3% vs 13.3%, $p < 0.001$).

Los investigadores concluyeron que BACs en la mamografía indicaban un aumento significativo de riesgo de ECC o ACV, sugiriendo que esas calcificaciones deben ser reportadas y consideradas marcadores para ECC.

Comentario. Consistente con investigaciones previas en aquellas calcificaciones de las arterias de la mama, está asociado con mayores riesgos de ECC, este artículo intenta definir la controversia previa de que la edad era un factor determinante para una asociación entre BAC y ECC. Los autores intentan comparar mamografías calcio positivas y calcio negativas y entonces determinar la incidencia en el seguimiento. Ellos encontraron que la presencia de calcio fue un predictor significativo en su grupo de datos, teniendo la edad como un factor de confusión.

Los hallazgos no son una sorpresa considerando que el calcio en las arterias es un factor de

riesgo bien conocido para ECC, particularmente en las arterias coronarias o localizaciones que rigen órganos vitales.

El calcio significa un proceso de arterioesclerosis maduro y una carga aterogénica. Sin embargo, la presencia de calcio no identifica efectivamente lesiones tendientes a la ruptura de la placa, lo cual es un peligro más inminente y un precursor inmediato de trombosis vascular.

Aunque el estudio tiene una muestra relativamente pequeña, los métodos son bien descritos como que son posibles amenazas. Muchos de los datos son auto reportados y por lo tanto con posibilidad de mal interpretación.

La diferencia de riesgo fue de 6,6% en el grupo calcio positivo versus 1% en el calcio negativo. Predictores univariados fueron hipertensión, hipercolesterolemia, historia familiar, menopausia y estatus de terapia hormonal.

BAC, hipertensión, hipercolesterolemia, e historia positiva fueron los más importantes predictores de ECC. Otros riesgos bien conocidos son fumar, relación apolipoproteína B y apolipoproteína A1, inactividad y falta de frutas y vegetales.

Los autores sugieren que cuando se presente y reporte (dado peligros de inconsistencia reportados por radiólogos o falta de entrenamiento unificado), no debe ser ignorado y puede ser un útil recordatorio de que su paciente está en un alto riesgo.

Sin embargo, nuestro trabajo como especialistas en menopausia es tamizar para todos los factores de riesgo de ECC en cada mujer como un punto antes de individualizar el riesgo de

prevención¹. No debemos confiar en los BACs monográficos como subrogados o próximos a otros factores de riesgo, que necesitan ser medidos rutinariamente y corregir a niveles normales cuando se encuentran anormales².

Robert A. Wild, MD, PhD, MPH, NCMP
Professor of Ob/Gyn & Clinical Epidemiology
& Biostatistics
Oklahoma University Health Sciences Center
Chief of Gynecology, VA Medical Center
Oklahoma City, OK
Member, NAMS Professional Education and
Research Affairs committees

Referencias

1. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectivenessbased guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1243-1262.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952.

Artículos escogidos por el editor de la revista *Menopause* Abril 2011

- **Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Powell LH, Matthews KA.**

Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause* 2011;18:352-358.

Las mujeres que reportan fogajes por 6 o más días en un periodo de semanas tenían mayor grosor de la intima media carótida, cuando se controlaban por factores de riesgo para ECV, comparadas con mujeres que reportaban menos o ningún fogajes. La relación fue más fuerte entre las mujeres con sobrepeso u obesas.

- **Low DA, Hubing KA, Coso JD, Crandall CG.**

Mechanisms of cutaneous vasodilation during the postmenopausal hot flash. *Menopause* 2011;18: 359-365.

Los mecanismos responsables de la vasodilatación cutánea durante los fogajes posmenopáusicos no están aun bien entendidos. Los presentes hallazgos sugieren que esta respuesta está mediada neuralmente a través de los nervios sensibles a la toxina botulínica, presumiblemente simpático colinérgicos.

- **Naser B, Schnitker J, Minkin MJ, de Arriba SG, Nolte K-U, Osmers R.**

Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. *Menopause* 2011;18:366-375.

Este meta-análisis de 5 estudios randomizados doble ciego controlados provee evidencia de los extractos isopropanólicos del black cohosh no tienen ningún efecto adverso en la función hepática.

Tres comentarios acerca de la reducción de riesgo por cirugía en portadores de BRCA

Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA 2010;304:967-975.

DOMCHEK SM, FRIEBEL TM, SINGER CF, ET AL.

En portadoras de mutaciones BRCA1 o BRCA2 la mastectomía reductora de riesgo (RRM) y la salpingo-ooforectomía reductora de riesgo (RRSO) han sido usadas para reducir el riesgo de cáncer de mama y de ovario. Este estudio prospectivo, multicéntrico de cohorte de 2.482 mujeres con mutaciones BRCA1 y BRCA2 estimaron el riesgo y reducción de mortalidad de estas cirugías por mutación y cáncer previo. El estudio valoró la relación entre RRM y RRSO con resultados de cáncer en 22 centros de genética clínica y de investigación en Norteamérica y Europa, con seguimiento continuo hasta finales del 2009. El objetivo principal medido fue el riesgo de cáncer de ovario y mama, mortalidad específica por cáncer, y mortalidad global.

En las 247 mujeres que fueron a RRM, no hubo diagnósticos de cáncer de mama (comparadas con 98 mujeres de las 1.372 diagnosticadas con cáncer de mama que no tenían RRM). Las mujeres que fueron a RRSO tenían un menor riesgo de cáncer de ovario, incluyendo aquellas con cáncer de mama previo (6% versus 1%; RR, 0.14; IC 95%, 0.04-0.59), sin previo cáncer de mama (6% vs 2%; RR, 0.28; IC 95%, 0.12-0.69) y un más bajo riesgo de primer diagnóstico de cáncer de mama en portadoras de mutación BRCA1 (20% vs 14%; RR 0.63; IC 95%, 0.41-0.96) y portadoras de mutaciones BRCA2 (23% vs 7%; RR 0.36; IC 95% 0.16-0.82). Comparada con mujeres que no fueron a RRSO, la realización de RRSO se asoció con más baja mortalidad por todas las causas (10% vs 3%; RR 0.40; IC 95%, 0.26-0.61), mortalidad específica por cáncer de mama (6% vs 2%; RR, 0.44; IC 95%, 0.26-0.76), y mortalidad específica por cáncer de ovario (3% vs 0.4%; RR, 0.21; IC 95%, 0.06-0.80). El uso de RRM se

asoció con más bajo riesgo de cáncer de mama en una cohorte de mujeres con mutaciones BRCA1 y BRCA2; RRSO se asoció con un más bajo riesgo de cáncer de ovario, primer diagnóstico de cáncer de mama, mortalidad por todas las causas, mortalidad específica por cáncer de mama y mortalidad específica por cáncer de ovario.

Comentario 1. Aunque ha sido claro por algún tiempo que la RRM efectivamente reduce el riesgo de cáncer de mama y la RRSO efectivamente reduce ambos riesgos de cáncer ginecológico y de cáncer de mama en portadoras de mutaciones de BRCA1 y BRCA2¹, el impacto de tales cirugías profilácticas en la sobrevivida no han sido determinadas adecuadamente hasta la publicación de estos importantes hallazgos. La observación de que la RRSO reduce no solo la mortalidad por cáncer de ovario y de mama sino por todas las causas de mortalidad es particularmente notable. Valorando los beneficios de la cirugía solo el 10% de las participantes en el estudio fueron a RRM y 38% fueron a RRSO.

Mejoría en las técnicas de la cirugía profiláctica y mejor información acerca de la seguridad de la terapia hormonal (TH) después de la RRSO puede alentar a más portadoras de mutaciones de BRCA1 y BRCA2 a considerar la cirugía.

La RRSO puede a menudo hacerse usando técnica laparoscópicas de mínima invasión y la RRM puede realizarse usando un abordaje sin prescindir de piel, reduciendo la morbilidad asociada con estas cirugías profilácticas.

Sabemos que RRSO antes de los 45 años esta asociada con mayores riesgos de mortalidad cardiovascular también como deterioro de la

calidad de vida si no se usa TH^{2,3} en el manejo de la mujer joven con mutaciones BRCA y muchos médicos y portadoras asumen que el uso de TH no es segura. Afortunadamente, dos estudios han encontrado que el uso de la TH en tales mujeres no aumenta el riesgo de cáncer de mama^{4,5}. La información acerca esos avances quirúrgicos y la seguridad de la TH debe ser compartido con las portadoras de mutaciones para hacer la decisión acerca de la cirugía.

Aunque la cirugía de reducción de riesgo claramente salva vidas en portadoras de mutaciones, BRCA1 y BRCA2 esta información no beneficiara a portadoras a menos que ellas identifiquen su estatus genético. Por lo tanto, estos nuevos datos de Domchek y col. aumentan la importancia de tomando historias familiares apropiadas, animarlas y facilitarles test genéticos cuando se identifique que estén a alto riesgo individual.

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

Referencias

1. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:80-87.
2. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009;16:15-23.
3. Parker WH, Manson JE. Oophorectomy and cardiovascular mortality: Is there a link? *Menopause* 2009;16:1-2.
4. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al, for the PROSE Study Group. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7804-7810.

5. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, et al, for the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1361-1367.

Comentario 2. Este importante estudio de cohorte prospectivo con mutaciones BRCA1 BRCA2 confirma los beneficios sorprendentes de la RRM y RRSO. La baja mortalidad asociada con RRSO fue más notable.

Una historia cada vez más creciente indica que los cánceres serosos ováricos se originan en la fimbria de las trompas de Falopio. Por esta razón, RRSO e hysterectomía son recomendables después de completar la familia, preferiblemente antes de la edad de 35 años y puntualmente a la edad de 40 años. La evidencia epidemiológica también indica que el uso de contraceptivos con estrógenos-progestinas puede disminuir el riesgo de cáncer de ovario en portadoras de mutaciones BRCA. Un estudio caso control indicó que el uso de anticonceptivos orales (OCs) en mujeres con mutaciones BRCA1 y BRCA2 se asociaron con una reducción del riesgo de cáncer de ovario (que se aumenta con la duración de uso, (de 20% por menos de 3 años, a más de 60% con 6 o mas años de uso.)¹. En un estudio caso controles grande, el uso de OCs reduce el riesgo de cáncer de ovario en 44% en portadoras de mutaciones BRCA1 y 61% en portadoras de BRCA2.

En otro estudio casos controles concluyeron que el uso de OCs reduce el riesgo de cáncer de ovario en 5% con cada año de uso en portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2³.

En contraste a los efectos sobre riesgo de cáncer de ovario, el impacto de los OCs sobre cáncer de mama en portadoras de mutaciones de BRCA no están del todo claros.

Los datos con OCs en portadoras de mutaciones de BRCA son todas observacionales y no tan robustas. Hasta que haya una mejor información parece razonable informar a las portadoras de mutaciones BRCA que el uso de OCs puede reducir el riesgo de cáncer de ovario, pero el efecto sobre cáncer de mama es incierto

El efecto de quimoprevención por tamoxifeno y raloxifeno o inhibidores de aromatasas no han sido probadas en portadoras de mutacio-

nes de BRCA en estudios randomizadas. Sin embargo, en análisis de subgrupos de estudios americanos midiendo los efectos del tamoxifeno para prevención, el tamoxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama en un 62% en portadoras de BRCA2, pero no tiene impacto en portadoras de BRCA1^{4,5}.

Esto es consistente con el hecho de que las mujeres con mutaciones BRCA2 tienen predominantemente tumores con receptores de estrógenos positivos y mujeres con mutaciones BRCA1 tienen principalmente tumores con receptores de estrógenos negativos

Aunque no hay datos disponibles, parece que el raloxifeno y los inhibidores de aromatasas pueden alcanzar resultados similares al del tamoxifeno. Dos de los efectos asociados con esas drogas, la decisión de usar uno de esos agentes para quimoprevención es difícil para el clínico y el paciente. RRSO permanece la escogencia mejor para protección de riesgo, un procedimiento que puede en la mayoría de los casos, aun con una inspección cuidadosa de la superficie peritoneal y lavado peritoneales, se hacen fáciles con laparoscopia. Secciones seriadas de los ovarios y las trompas es mandatorio para detectar cánceres microscópicos. Aunque la histerectomía concurrente es una escogencia es recomendado ganar una ventaja teórica de remover la porción cornual de la trompas.

Las mujeres que son portadoras de BRCA tienen una decisión difícil acerca de TH para los síntomas menopáusicos. El estudio de cohorte y estudio caso controles referidos en este nuevo reporte de JAMA por Domchek y col indica que la TH puede ser usada con seguridad por varios años.

Seguimiento continuo de estos pacientes puede extender este periodo de seguridad aún más largo.

Leon Speroff, MD
Professor Emeritus of Obstetrics and Gynecology
Oregon Health & Science University
Portland, Oregon

Referencias

1. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary

ovarian cancer. *N Engl J Med* 1998;339:424-428.

2. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007;8:26-34.
3. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer* 2004;91:1911-1915.
4. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-1388.
5. Fisher B, Costantini JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-1662.

Comentario 3. Parece lógico que la RRM podría reducir el riesgo de cáncer de mama en portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2, pero el presente estudio prospectivo representa los mejores datos observacionales de los cuales se deriva los objetivos estimados de los beneficios de RRM y RRSO. No sorprende que RRSO ofrece más beneficios en reducción de riesgo de cáncer de mama entre portadoras de mutaciones BRCA2, que entre mujeres quienes son portadoras de BRCA1, probablemente relacionado con el hecho que aproximadamente el doble de muchos cánceres de mama invasivos ocurren entre mujeres con mutaciones BRCA2 son encontradas que expresan la proteína del receptor de estrógenos.

Tal vez sorprende que el seguimiento promedio en el estudio fue ligeramente mayor que 3.5 años, pero hubo 4.255 mujeres incluidas y el número de cáncer de mama observados fue relativamente grande entre aquellas mujeres con mamas intactas, dado los riesgos asociados con las mutaciones. Lo más impresionante fue el hecho que hubo una reducción en la mortalidad de cánceres de ovario y de mama observado en seguimiento a corto plazo entre las mujeres que fueron a RRSO. Es también reafirmado que el riesgo de cáncer de ovario disminuyó por RRSO aun entre mujeres con cáncer de mama previo.

Es ahora claro que portadoras conocidas de mutaciones BRCA1 y BRCA2 deben ser avisadas que tanto RRM como RRSO pueden reducir la incidencia y la mortalidad de cánceres de mama y ovario. Para las mujeres que decidan no tener RRM o RRSO se les pueden ofrecer tan pronto como hayan completado su familia. Desafortunadamente, no hay datos en este estudio que midan la seguridad de la TH después de RRSO, ni datos acerca de los posibles beneficios agregados al uso de agonistas/antagonistas de estrógenos (como tamoxifeno o raloxifeno) después de RRSO para reducir más el riesgo de cáncer de mama. Tampoco hay datos acerca de la calidad de vida en las mujeres que han tenido

cirugía profiláctica para reducción de riesgo, que otros estudios han examinado este tema¹.

Victor G. Vogel, MD, MHS, FACP
Director, Cancer Institute
Geisinger Medical Center
Danville, PA

Referencia

1. van Roosmalen MS, Verhoef LCG, Stalmeier PFM, et al. Decision analysis of prophylactic surgery or screening for BRCA1 mutation carriers: a more prominent role for oophorectomy. *J Clin Oncol* 2002;8:2092-2100.

Cáncer de pulmón y terapia hormonal

Reproductive factors, hormone use and risk of lung cancer in postmenopausal women, the Nurses' Health Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19:2525-2533

BAIK CS, STRAUSS GM, SPEIZER FE, FESKANICH D.

Este estudio evaluó la asociación entre factores reproductivos, el uso de terapia hormonal exógena e incidencia de cáncer de pulmón en 107.171 mujeres del estudio Nurses' Health (NHS) de mujeres postmenopáusicas. Los investigadores analizaron la edad de la menopausia, edad de la menarquia, tipo de menopausia, paridad, edad del primer parto, terapia hormonal postmenopáusica (TH) y uso de anticonceptivos. Los RRs para cada variable se estimaron usando los modelos de COX, ajustados para fumar y otras covariables.

Un total de 1.729 cánceres de pulmón fueron identificados durante el seguimiento desde 1984 al 2006. El inicio de la menopausia menos de los 44 años (RR, 1,39; IC 95%, 1.14-1.70) y el uso previo de anticonceptivos orales por 5 años (RR, 1.22; IC 95%, 1.05-1.42) se asociaron con aumento del riesgo de cáncer de pulmón, más fuertemente en mujeres fumadoras y con histología de células pequeñas.

El aumento de la paridad se asoció con disminución de riesgo entre mujeres con hijos (p para tendencia 0.03) entre nunca fumadoras. En fumadoras, edad avanzada y primer parto se asoció con aumento del riesgo (p para tendencia 0.02).

El uso de TH no fue asociado con incidencia global de cáncer de pulmón, pero resultados no significantes de aumento de riesgo de adenocarcinoma fueron vistos con su uso.

Los investigadores concluyen que los estrógenos pueden influir en la carcinogénesis de pulmón pero los efectos son probablemente modestos, variando por el subtipo histológico y alterado por el uso de cigarrillo. Se necesita más investigación de la fisiopatología de las hormonas femenina en el cáncer de pulmón y su interacción con el hábito de fumar.

Comentario. El tema de hormonas femeninas y cáncer de pulmón es muy oportuno. Estudios previos usando líneas de células y modelos animales han indicado que el estradiol puede llevar al desarrollo de cáncer de pulmón pero ninguno se ha valorado por los efectos interactivos de los carcinógenos relacionados con el tabaco. Se han hecho varios estudios humanos sobre los factores femeninos hormonales y el riesgo de cáncer de mama, la mayoría de ellos retrospectivos por diseño reportando resultados conflictivos. Este estudio ha intentado clarificar el conocimiento con cuatro resultados clave:

1. La incidencia global de cáncer de pulmón ajustada por edad en esta cohorte de mujeres postmenopáusicas fue aproximadamente 100 en 100.000 (1/1.000) personas años.
2. Temprana edad de menopausia (antes de los 44 años) se encontró que aumenta el riesgo de cáncer de pulmón.
3. De no fumadoras, la paridad o mayor número de hijos se encontró que disminuía el riesgo de cáncer de pulmón.
4. En fumadoras, se encontró que la edad mayor al primer parto aumentaba el riesgo de cáncer de pulmón.

Las magnitudes del aumento o disminución del riesgo fueron entre 20% y 40%, similar a los efectos exposición pasiva al cigarrillo. El tipo específico de cáncer de pulmón que estas mujeres tenían con el inicio de la menopausia antes de los 44 años de edad fue carcinoma de células pequeñas, un tipo más relacionado con el cigarrillo.

Tres tópicos críticos que aun necesitan ser estudiados son:

1. El impacto de exposición pasiva al cigarrillo sobre la asociación entre factores hormonales femeninos y riesgo de cáncer de pulmón, particularmente en nunca fumadoras.
2. La incidencia estimada de cáncer de pulmón (y los subtipos) por estatus de fumador.

3. Un test formal de interacción entre factores hormonales y efectos del cigarrillo para ver si son sinérgicos, antagónicos o nulos.

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

Ejercicio de músculos de piso pélvico para el prolapso genital

Pelvis floor muscle training reverse pelvic organ prolapsed and reduce prolapsed symptoms? An assessor-blinded, randomized, controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2010;203:170.e1-7.

BRAEKKEN IH, MAJIDA M, ENGH ME, BO K. CAN

Un nuevo estudio ASSESOR BLINDED, con grupo paralelo, randomizado y controlado investigó la efectividad del ejercicio de músculos de piso pélvico para revertir el prolapso de los órganos y aliviar los síntomas. Un total de 109 mujeres con prolapso estados I, II, y III se asignaron al ejercicio de piso pélvico (n 59) o controles (n 50), además de recibir asistencia en estilo de vida y a aprender a contraer los músculos del piso pélvico antes y durante el aumento de la presión intra abdominal.

La comparación de grupos fue hecho con test de t de Student, test de U Mann-Whitney, RR y efecto de tamaño. Hubo 11 mujeres (19%) en el grupo de ejercicios de piso pélvico quienes mejoraron el estado del Pelvic Organ Prolapse Quantification System versus 4 controles (8%; p 0.035). El entrenamiento de músculos del piso pélvico elevó la vejiga (3.00 mm; IC 95%, 1.4-7.3; p 0.022) y redujo la frecuencia de síntomas molestos comparado con los controles.

Los investigadores concluyeron que los ejercicios musculares de piso pélvico no tenían efectos adversos y pueden ser usados como tratamiento del prolapso.

Comentario. Cuando un paciente se presenta con prolapso de piso pélvico, las más comunes opciones de tratamiento incluyen observación, ejercicios musculares de piso pélvico, necesarios de intervención quirúrgica. Muchos pacientes están inicialmente en tratamiento conservador cuando buscan cuidado para este desorden de su calidad de vida. A pesar del hecho que el entrenamiento muscular del piso pélvico es a menudo para incontinencia urinaria de estrés, la evidencia que apoya su uso en el prolapso de órganos pélvicos es limitada.

Este es el estudio más grande y comprensivo al respecto hasta el día de hoy. En este bien diseñado estudio, 74% de los sujetos sintomáticos tratados con entrenamiento muscular de piso pélvico mostró mejoría en el prolapso, vejiga y síntoma intestinales, lo cual es el objetivo último en el tratamiento. Adicionalmente, en el grupo de los sujetos con prolapso mas allá del himen (cuando la mayoría de las mujeres se vuelven sintomáticas y consideran la cirugía) , la frecuencia se síntomas del prolapso se redujo en 56% de los sujetos.

El éxito del entrenamiento muscular del piso pélvico requiere terapeutas físicos especializados, pacientes motivados y adherencia al plan de tratamiento. El grupo de estudio, el cual fue tratado por terapeutas especializados, incluyo una baja tasa de abandono y una alta adherencia al protocolo de tratamiento; si esos hallazgos pueden realizarse al promedio de los pacientes con prolapso, es incierto.

Adicionalmente, el estudio incluyó pacientes sin síntomas de prolapso y, generalmente hablando, esta población de pacientes no busca ayuda o desea intervención.

Finalmente, si los beneficios encontrados en este estudio persiste una vez el paciente termina las sesiones de terapia física es una pregunta sin respuesta.

Sin embargo, como el entrenamiento muscular del piso pélvico tiene muy pocos riesgos, los hallazgos en este estudio justifican su uso para el tratamiento del prolapso.

Beri M. Ridgeway, MD
Department of Obstetrics & Gynecology and Urology - Center for Geriatric Medicine
Cleveland Clinic - Cleveland, Ohio

Quince es el número mágico de óvulos necesarios para lograr un parto vivo tras FIV

Los especialistas en fertilidad deberían tener como objetivo obtener 15 óvulos de las mujeres que se someten a ciclos de FIV en fresco para aumentar la posibilidad de lograr un parto vivo, según señalan investigadores del Reino Unido.

Fuente: Hum Reprod 2011; Advance online publication

Week 20 - 31 May 2011

MedWire News: Los especialistas en fertilidad deberían tener como objetivo obtener 15 óvulos de las mujeres que se someten a ciclos de FIV en fresco para aumentar la posibilidad de lograr un parto vivo, según señalan investigadores del Reino Unido.

“Conocer los factores que predicen el éxito de la FIV es fundamental para las pacientes y los médicos para explicar la decisión de embarcarse en un tratamiento de FIV y la elección del régimen de estimulación ovárica”, comentan Arri Coomarasamy (Universidad de Birmingham) y colaboradores.

“Nuestros datos muestran que alrededor de 15 óvulos puede ser el número óptimo en un ciclo de FIV para maximizar las posibilidades de un parto vivo a la vez que se minimiza el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica asociado con un número mayor de óvulos, por lo general superior a 20”, dijo Coomarasamy.

Los investigadores analizaron datos de 400.135 ciclos de FIV realizados en el Reino Unido entre 1991 y 2008 utilizando embriones frescos (en vez de congelados) en las transferecias. Para poder calcular la probabilidad de parto vivo con un número determinado de óvulos, crearon un modelo de predicción, validado con una cohorte separada, estratificado por edad.

La mediana de óvulos obtenidos por ciclo fue de nueve, con una mediana de cinco embriones producidos. La tasa de parto vivo general fue del 21,3% por ciclo.

Usando un modelo logístico de probabilidad máxima, Coomarasamy y colaboradores obser-

varon una relación importante entre el número de óvulos extraídos y la tasa de parto vivo, la que aumentó a medida que se incrementaba el número de ovocitos hasta 15. Al extraer 5 óvulos, la tasa de parto vivo fue del 17,0%, con 10 óvulos fue de aproximadamente el 26.0%, y con 15 fue cercana al 29.0%.

La relación se estancó tras la extracción de entre 15 y 20 óvulos, y las tasas de parto vivo disminuyeron gradualmente cuando se extrajeron más de 20.

La tasa de parto vivo disminuyó a mayor edad materna. En 2006-2007 la tasa media de parto vivo tras la obtención de 15 óvulos fue del 40% para las mujeres de entre 18 y 34 años, del 36% para las mujeres de entre 35 y 37 años, del 27% para las de entre 38 y 39 años y del 16% para las de 40 años en adelante.

Coomarasamy y colaboradores explican en la revista Human Reproduction que la disminución de la tasa de parto vivo como resultado de un número mayor de óvulos extraídos para el tratamiento puede deberse al efecto perjudicial que producen niveles elevados de estradiol en suero, los que afectan la implantación del embrión.

Los investigadores creen que si en su análisis se incluyeran los datos de los ciclos de FIV con embriones congelados, las tasas decrecientes de parto vivo se verían atenuadas en vista de las grandes posibilidades de que una mujer conciba si dispone de embriones congelados.

Sin embargo, “los datos existentes sugieren que el número de embriones congelados tras un ciclo de FIV en fresco no aumenta al extraer más de 18 óvulos”, escribe el equipo investigador.

Lactancia prolongada sinónimo de menos problemas conductuales

Los bebés que son amamantados durante 4 meses como mínimo son menos propensos a desarrollar anomalías conductuales a la edad de 5 años que los que no son amamantados, de acuerdo con los resultados de un estudio del Reino Unido.

Fuente: Arch Dis Child 2011; Advance online publication

Week 19 - 16 May 2011

MedWire News: Los bebés que son amamantados durante 4 meses como mínimo son menos propensos a desarrollar anomalías conductuales a la edad de 5 años que los que no son amamantados, de acuerdo con los resultados de un estudio del Reino Unido.

Los investigadores escriben que el hallazgo se refiere a los niños nacidos a término, dado que los resultados de los bebés pretérmino en la cohorte de estudio no fueron claros.

“Los problemas conductuales tienen un impacto negativo en el desarrollo del niño e interfieren con la vida cotidiana del niño o de su familia”, explican los investigadores en la revista Archives of Disease in Childhood.

El grupo investigador usó datos de 10.037 pares madre-hijo del Estudio de Cohortes del Milenio del Reino Unido que incluían una evaluación de la conducta infantil a los 9 meses y a los 5 años mediante el Cuestionario de Fortalezas y Dificultades (SDQ, su sigla en inglés) completado por los padres.

Un total de 9525 niños nació a término, y la lactancia fue igualmente común entre los bebés a término y pretérmino, en un 65% en ambos grupos. En total, el 29% de los bebés a término y el 21% de los bebés pretérmino fueron amamantados durante 4 meses como mínimo (media = 9.8 y 9.6 meses, respectivamente).

En los bebés a término, cualquier período de lactancia se asoció con probabilidades menores de obtener un puntaje anormal en el SDQ, con una reducción del riesgo no-significativa del 17% en los amamantados durante menos de 2.0 meses, una reducción del riesgo no-significativa del 36% en los amamantados durante 2,0-3,9 meses, y una reducción del riesgo significativa

del 64% en los amamantados durante al menos 4,0 meses.

Luego, el equipo de investigadores controló el análisis por potenciales factores de confusión incluyendo la posición socioeconómica del hogar y la educación de la madre, el apego madre-bebé (según la medición de la escala de Condón), y el orden de nacimiento del bebé.

La asociación entre la lactancia hasta la edad de 4 meses y una conducta anormal se vio atenuada en este análisis controlado. Sin embargo, la lactancia durante 4 meses o más continuó significativamente asociada con menores probabilidades de conducta anormal a los 5 años de edad, con lo que el riesgo se redujo un 33%, en comparación con la ausencia de lactancia.

La evidencia de una asociación entre la lactancia y los problemas conductuales en los bebés pretérmino no fue sustancial, escribe el equipo investigador.

“Nuestros resultados proporcionan aún más evidencia de los beneficios de la lactancia” dijo la investigadora principal María Quigley (Universidad de Oxford, Inglaterra).

Una posible explicación del hallazgo es que los ácidos grasos esenciales que contiene la leche materna tienen un papel importante en el desarrollo y la función del cerebro y el sistema nervioso central. Pero éstos –subraya el equipo investigador– ahora también se encuentran comúnmente en la leche de fórmula.

La suposición de que la lactancia da lugar a una mayor interacción entre la madre y el hijo y que le permite al niño aprender conductas aceptables también es cuestionada en estos resultados dado que en el análisis se controló la interacción madre-bebé (escala de Condón).

La obesidad tiene impacto en el riesgo de cáncer, no en el pronóstico

Source: Gynecologic Oncology 2011; Advance online publication

Week 10 - 22 Mar 2011

Examinan los efectos del índice de masa corporal y la relación cintura-cadera, en la incidencia, estadio y grado del cáncer endometrial.

MedWire News: Los hallazgos de un estudio sugieren que la obesidad pone a las mujeres en riesgo de cáncer endometrial de cualquier estadio o grado.

Los hallazgos son importantes dado que los estudios previos utilizaron medidas antropométricas tomadas al momento del diagnóstico o cerca de éste.

"Es posible que la enfermedad pueda haber hecho impacto en el peso corporal de la mujer al momento, confundiendo así cualquier asociación entre la obesidad y las características pronósticas", dicen Katherine Reeves (University of Massachusetts, Amherst, EE.UU.) y colaboradores.

Utilizando datos de 86.937 mujeres posmenopáusicas inscritas en el estudio "Women's Health Initiative", el equipo investigador evaluó la asociación entre el índice de masa corporal (IMC), la relación cintura-cadera (RCC), y el riesgo de cáncer endometrial, estadio y grado de la enfermedad.

A lo largo de un seguimiento promedio de 7,8 años, 806 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer endometrial. En comparación con las mujeres con un IMC inferior a 25 kg/m² o una RCC debajo de 0,7554, las que tenían elevado IMC (≥ 30 kg/m²) o RCC ($\geq 0,8530$) basales mostraron un aumento del 76 y del 33 por ciento en el riesgo de cáncer endometrial, respectivamente. Sin embargo, el IMC y la RCC no se asociaron con el estadio o el grado de la enfermedad.

El efecto del IMC y la RCC en la incidencia de cáncer endometrial también fue mayor entre las mujeres negras que entre las mujeres blancas.

Estos hallazgos "sugieren áreas donde podrían implementarse estrategias de prevención y de vigilancia más intensa, para ser exactos, entre las mujeres obesas y tal vez específicamente entre las mujeres obesas de raza negra", concluyen Reeves y cols.

MedWire (www.medwire-news.md) es un servicio de noticias clínicas independiente proporcionado por Current Medicine Group, parte de Springer Science+Business Media. © Current Medicine Group Ltd; 2011.

Los sofocos podrían no aumentar el riesgo cardiovascular

Source: Menopause 2011; Advance online publication

Week 10 - 22 Mar 2011

Investigan si los síntomas vasomotores al principio y al final de la menopáusia predicen eventos de enfermedad cardiovascular incidental.

MedWire News: Investigadores informan que las mujeres que experimentan síntomas vasomotores (SVM) tales como los sofocos al inicio de la menopausia tienen un riesgo menor de enfermedad cardiovascular (CVD) mayor, ictus, y mortalidad por toda causa, que las mujeres que no tienen síntomas.

El hallazgo contradice las evidencias recientes de que los SVM se asocian con un aumento del riesgo de CVD.

“Hallamos que las mujeres que experimentaron síntomas cuando comenzaban la menopausia tuvieron menos eventos CV que las que experimentaron sofocos al final de la menopausia o ninguno en absoluto”, dijo Emily Szmuiłowicz (Northwestern University, Chicago, Illinois, EE.UU.).

Szmuiłowicz y colaboradores investigaron las relaciones entre los SVM y los eventos de CVD utilizando datos de 60.027 participantes

del Estudio Observacional “Women's Health Initiative”.

Las mujeres con SVM tempranos (síntomas al inicio de la menopausia, n = 24.753) tuvieron un, 6, 17, 11 y 8 por ciento menos de riesgo de cardiopatía coronaria mayor, ictus, CVD total, y mortalidad por toda causa, respectivamente, que las mujeres sin SVM. Los riesgos correspondientes de sufrir estos eventos fueron elevados entre las mujeres con SVM tardíos (síntomas al registrarse en el estudio pero no al inicio de la menopausia, n = 1391), en un 32, 14, 23 y 29 por ciento.

No se observaron asociaciones con eventos clínicos en las mujeres con SVM persistentes (síntomas al inicio de la menopausia y al registrarse en el estudio, n = 15.084).

“Los sofocos nunca serán agradables, pero tal vez estos hallazgos los tornen más tolerables”, dijo Szmuiłowicz.

MedWire (www.medwire-news.md) es un servicio de noticias clínicas independiente proporcionado por Current Medicine Group, parte de Springer Science+Business Media. © Current Medicine Group Ltd; 2011.

AO con progestina asociados con perfil de riesgo cardiovascular favorable

Source: Contraception 2011; Advance online publication

Week 10 - 22 Mar 2011

Determinan la asociación entre el uso de la píldora anticonceptiva oral, biomarcadores de depósitos de hierro y factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

MedWire News: Investigadores dicen que el tipo de exposición a la progestina, más que la duración de la exposición, o los cambios en los depósitos de hierro en el organismo, predicen mejor la dilatación mediada por el flujo (DMF) en las mujeres que toman anticonceptivos orales (AO).

Investigaciones previas sugirieron la "hipótesis del hierro" - que el aumento de las reservas de hierro causado por el cese de pérdida de sangre menstrual durante el uso de AO incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular (CVD).

Por ende, Stuart Katz (Centro Médico Langone de la Universidad de Nueva York, EE.UU.) y colaboradores investigaron marcadores de depósitos de hierro y la DMF en las arterias braquiales (un marcador validado de la circulación coronaria, la función endotelial y el riesgo de CVD) en 23 usuarias sanas de AO.

El uso promedio de AO fue de 45 meses, y el hierro en suero y la saturación de transferrina fueron significativamente menores en las mujeres que tomaban AO con drospirinona en comparación con las que tomaban un AO con estrano/gonano.

Por el contrario, las mediciones promedio de la DMF fueron significativamente menores en las mujeres que tomaban AO con estrano/gonano en comparación con las que tomaban AO con drospirinona, en un 1.5 versus un 5.6%.

El análisis multivariado reveló que el tipo de progestina era el único factor de predicción independiente de la DMF de las arterias braquiales después de controlar variables que incluyeron la edad y el índice de masa corporal.

Los investigadores concluyen que "se necesitan más investigaciones para determinar los mecanismos subyacentes y si las variaciones en la DMF de las arterias braquiales se asocian con diferencias en el perfil de seguridad cardiovascular de las preparaciones de AO".

El deseo de las mujeres es una opción para la anticoncepción posparto inmediata

Source: Contraception 2011; 83: 238-41

Week 10 - 22 Mar 2011

Investigan cuán frecuentemente las mujeres reciben asesoramiento sobre anticoncepción posparto, su método solicitado, y cuántas todavía la usan 4 a 6 meses posparto.

MedWire News: Los resultados de un estudio muestran que sólo un tercio de las mujeres son asesoradas sobre anticoncepción en el período anteparto y posparto inmediato, a pesar de que casi una cuarta parte de ellas desean que les coloquen un dispositivo intrauterino (DIU) post-placenta, de hallarse disponible.

"El DIU es particularmente apropiado para el período posparto cuando las pacientes son parás; éste puede ser no-hormonal, más aceptable para las que están amamantando, existe un gran incentivo para la anticoncepción, y esencialmente descarta un embarazo oculto", dicen Ariella Glazer y colaboradores en la Universidad Thomas Jefferson de Filadelfia, EE.UU.

El grupo investigador preguntó a 175 mujeres sobre su historial anticonceptivo, educación

anticonceptiva antenatal y posparto, prescripciones dadas, antes de que abandonaran el hospital tras dar a luz un bebé. Un total de 62 mujeres se prestaron para una entrevista de seguimiento 4 a 6 meses después del alta hospitalaria.

En total, el 77 por ciento de las mujeres informaron discutir el tema de la anticoncepción con sus médicos antes del parto, y el 31 por ciento lo discutió posparto, antes del alta hospitalaria. Los DIU se discutieron en el 30 por ciento de todos los escenarios.

De haber estado disponible la colocación inmediata del DIU en la sala de parto, el 23 por ciento de las mujeres dijo que habría optado por éste.

A pesar de una alta tasa de discusiones sobre anticoncepción posparto, el 22 por ciento de las mujeres expresó que todavía querían colocarse el DIU, de las cuales al 62 por ciento le hubiera gustado que se lo colocaran inmediatamente después del parto.

Etapa menopáusica relacionada con duración de sofocos

Source: Obstetrics and Gynecology 2011; 117: 1095-1104

Week 18 - 09 May 2011

Calculan la duración de los sofocos menopáusicos moderados a severos e identifican potenciales factores de riesgo de la persistencia.

MedWire News: Investigadores estadounidenses dicen que mientras más temprano experimenten sofocos las mujeres durante la transición menopáusica, más tiempo continuarán soportándolos.

La raza y el índice de masa corporal también fueron identificados como factores de riesgo de persistencia de los sofocos, con las mujeres afroamericanas y las no obesas que experimentaron una mayor duración de los sofocos que las mujeres blancas y obesas.

“Esta información es importante para el manejo clínico de los sofocos”, subrayan Ellen Freeman (Universidad de Pensilvania, Filadelfia) y colaboradores.

En una cohorte de 349 mujeres de 35 a 47 años al inscribirse en el estudio, 259 informaron experimentar sofocos moderados a severos durante el período de seguimiento de 13 años, y 90 refirieron sofocos leves.

La duración promedio de los sofocos moderados a severos fue 10,2 años, más tiempo que lo aceptado en la práctica clínica, comenta el equipo investigador.

La duración de los sofocos moderados a severos se asoció significativamente con la etapa menopáusica, con una duración promedio de más de 11,3 años en las mujeres que informaron su inicio durante la etapa premenopáusica o premenopáusica final, en comparación con 3,8 años en las mujeres cuyos síntomas comenzaron en la postmenopausia.

Ser blanca y obesa también redujo significativamente las probabilidades de duración de los sofocos, aunque Freeman y cols. admiten que la razón para la anterior asociación continúa siendo poco clara.

Estos hallazgos son “consideraciones importantes para individualizar el tratamiento”, concluyen los investigadores.

MedWire (www.medire-news) es un servicio de noticias clínicas independiente proporcionado por Springer Healthcare Limited. © Springer Healthcare Ltd; 2011.

Recomiendan análisis de sangre para cáncer ovárico en el Reino Unido

Source: NICE Guidance: The recognition and initial management of ovarian cancer

Week 18 - 17 May 2011

Recomendaciones publicadas sobre las formas de mejorar la rapidez del diagnóstico y de reducir las muertes a causa del cáncer ovárico en el Reino Unido.

MedWire News: Los médicos clínicos deberían ordenar análisis de sangre a las mujeres con síntomas persistentes que sugieran cáncer ovárico, de modo tal de mejorar las tasas de diagnóstico precoz y de reducir el número de muertes por cáncer ovárico, dicen las nuevas directrices del R.U.

El Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, su sigla en inglés) del Reino Unido recomienda que las mujeres –particularmente las de 50 años o más– se sometan a un examen de captación del antígeno de cáncer 125 si presentan síntomas persistentes incluyendo hinchazón, sensación de saciedad a pesar de no haber comido mucho, dolor pélvico o abdominal, y/o frecuencia o urgencia urinaria elevada.

Si los resultados dan positivo, se debería indicar una ecografía, dicen los miembros de la Junta de Desarrollo de la Guía.

“Comúnmente nos referimos al cáncer ovárico como el 'asesino silencioso' dado que sus síntomas se consideran vagos, y también pueden confundirse con otras entidades patológicas, como el síndrome de intestino irritable” dijo Fergus Macbeth, Director de Práctica Clínica del NICE, en Londres.

Cada año, casi 7000 mujeres son diagnosticadas con cáncer ovárico en el Reino Unido, y cerca de dos tercios de ellas no vivirá más de 5 años desde el diagnóstico.

Charles Redman, un especialista en oncología ginecológica y desarrollador de la guía dijo: “Las recomendaciones del NICE buscan asegurar que las mujeres sean diagnosticadas y tratadas en el momento oportuno. Mientras más temprano se identifique el cáncer, tanto MS probable es que el tratamiento sea exitoso”.

MedWire (www.medire-news) es un servicio de noticias clínicas independiente proporcionado por Springer Healthcare Limited. © Springer Healthcare Ltd; 2011.

Los anticonceptivos de acción prolongada proporcionan mayor satisfacción y continuidad

Source: Obstetrics and Gynecology 2011; 117: 1105-13

Week 18 - 17 May 2011

Calculan las tasas de continuidad y satisfacción a 12 meses en usuarias de métodos anticonceptivos reversibles de acción prolongada.

MedWire News: Las mujeres que usan métodos anticonceptivos reversibles de acción prolongada (LARC, su sigla en inglés) tienen tasas más altas de satisfacción y continuidad que las mujeres que usan anticonceptivos orales (AO), según muestran los resultados de un estudio.

Los hallazgos surgieron a partir de los datos de un seguimiento de 12 meses de 4167 participantes del estudio de anticoncepción CHOICE, de las cuales el 68,3 por ciento escogió usar un método LARC, en comparación con apenas el 11,0 por ciento que escogió un AO.

“A pesar de su probada seguridad, efectividad y rentabilidad, los métodos LARC... son muy utilizados en Estados Unidos”, explican Jeffrey Peipert (Facultad de Medicina de St Louis de la Universidad de Washington, Missouri, EE.UU.).

Las tasas de continuidad fueron las más elevadas para los métodos LARC (incluyendo

los dispositivos intrauterinos), que variaron del 83 al 88 por ciento. En cambio, las tasas de continuidad durante 12 meses para las usuarias de AO fueron del 55 por ciento.

De hecho, las usuarias de AO fueron 4.13 más propensas a haber suspendido el método después de 12 meses que las usuarias de LARC.

Las tasas de satisfacción se asemejaron a las tasas de continuidad, subrayan Peipert y cols., con el 84 por ciento de las usuarias de LARC satisfechas con el método a los 12 meses en comparación con el 54 por ciento de las mujeres que no usaron métodos LARC.

"Dado que los métodos LARC brindan la mayor eficacia anticonceptiva, éstos deberían ser los métodos anticonceptivos de primera línea para ofrecer a las pacientes", dicen los investigadores.

MedWire (www.medire-news) es un servicio de noticias clínicas independiente proporcionado por Springer Healthcare Limited. © Springer Healthcare Ltd; 2011.

Los factores de adherencia a los anticonceptivos varían de acuerdo con el estatus socioeconómico

Source: Contraception 2011; 83: 453-8

Week 18 - 17 May 2011

Examinan si elementos de auto-eficacia y factores socioeconómicos influyen en la elección del anticonceptivo actual de los pacientes.

MedWire News: Investigadores estadounidenses informan que el estado socioeconómico afecta el énfasis de un individuo sobre los factores importantes para su elección anticonceptiva.

Wendy Brown (Universidad Estatal de Dakota del Norte, Fargo) y colaboradores utilizaron una encuesta de 20 temas para evaluar el conocimiento y las creencias respecto del uso de anticoncepción entre 71 mujeres y 23 hombres, de 18 años en adelante, que estaban usando anticoncepción.

El sondeo fue desarrollado utilizando los seis constructor nucleares del Modelo de Creencias de Salud que relacionan una teoría psicosocial de toma de decisión con los comportamientos individuales relacionada con la salud.

En promedio, los individuos estimaron que su método anticonceptivo actual era un 92% efectivo para evitar el embarazo, con el 79% extremadamente satisfecho con su método, y el 76% convencido de que su actual método evitaría el embarazo.

La razón más importante para la elección del anticonceptivo fue la efectividad, seguida del costo, el perfil de efectos secundarios, la fertilidad futura, la recomendación del médico y la facilidad de uso.

Cuando se tomaron en cuenta los factores socioeconómicos, los investigadores hallaron que a medida que el nivel educativo aumentaba, los pacientes calificaban la facilidad de uso del método anticonceptivo como la razón más importante para la elección del anticonceptivo actual.

Por el contrario, a mayor ingreso familiar, menor fue la importancia del énfasis puesto en la elección anticonceptiva debido al perfil de potenciales efectos secundarios.

“Se necesitan esfuerzos orientativos especiales por parte del médico para mejorar las señales de acción y auto-eficacia de los pacientes, lo que finalmente mejora la adherencia al anticonceptivo”, concluyen Brown y colaboradores.

MedWire (www.medire-news) es un servicio de noticias clínicas independiente proporcionado por Springer Healthcare Limited. © Springer Healthcare Ltd; 2011.

Honrosa Distinción



El Expresidente y Miembro Honorario del Capítulo Bogotá, Doctor Francisco Pardo Vargas, ha recibido un honroso reconocimiento por parte de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana, por la creación de la "**Distinción Francisco Pardo Vargas**" para ser otorgada al estudiante que haya demostrado un desempeño sobresaliente en el **cuidado de pacientes y servicio a la comunidad** y será otorgada en la Ceremonia de Grado Colectivo de cada período académico.

El pasado 22 de julio la distinción fue entregada por el Doctor Pardo y la vocera de la Facultad hizo la siguiente presentación:

"El Doctor Francisco Pardo Vargas es médico javeriano, especialista en Ginecología y Obstetricia, profesor de las Universidades Nacional y Javeriana. En esta última fue Jefe de Educación Médica, Director del Departamento de Ginecología y Obstetricia y Director Científico del Hospital Universitario San Ignacio. Con el apoyo de las Fundaciones Kellogg y Ford y la Organización Panamericana de la Salud, fundó y lideró el Programa de Atención Materno Infantil, demostrando que un programa de investigación desarrollado en la Universidad podría ser implementado en la comunidad y acogido por las diferentes entidades de salud a nivel municipal y luego nacional. Además de racionalizar los recursos, este programa mejoró los índices de morbilidad y mortalidad materno infantil. Por sus cualidades como especialista llegó a ocupar la presidencia de las Sociedades de Ginecología y Obstetricia, bogotana y colombiana. El Doctor Pardo fue Magistrado y Presidente del Tribunal de Ética Médica de Bogotá y Miembro de la Sociedad Colombiana de Historia de la Medicina. En nombre de este claro ejemplo de integralidad de un médico javeriano se otorga esta distinción".



Lafrancol S.A. cumple 100 años trabajando por la salud de todos los colombianos. Tiempo provechoso, gracias a los continuos esfuerzos científicos y académicos de toda una organización dirigida a facilitar el acceso -tanto del cuerpo médico como de los pacientes colombianos- a medicamentos líderes en la terapéutica mundial, basados en la innovación tecnológica y los más altos niveles de calidad.

De la misma manera, mediante una estrecha relación de trabajo e investigación con las sociedades científicas y el cuerpo médico, Lafrancol ha desarrollado a través de los años un sinnúmero de investigaciones clínicas que han permitido evaluar el comportamiento de los diferentes medicamentos en el paciente colombiano, con lo cual Lafrancol ha hecho énfasis en los temas médico-científicos y en el incremento de la investigación clínica y social en nuestra nación. Esta actividad acredita a la empresa como líder en investigación clínica y farmacológica en Colombia y además como especial promotor de la actividad investigativa de nuestros médicos. En el campo de la ginecología, Lafrancol ha promocionado la investigación clínica en nuestro país atendiendo campos tan relevantes como son las infecciones de transmisión sexual y la anticoncepción.

Cien años de actividad continua derivados de su responsabilidad social, respeto ambiental, trabajo profesional, compromiso con su personal y comportamiento ético, han permitido que Lafrancol contribuya al desarrollo industrial y laboral del país, mediante la generación de 2000 empleos directos y más de ocho mil indirectos, sostenibilidad que garantiza que Lafrancol seguirá acompañando a los Colombianos en el cuidado de su salud.



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 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

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

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