

AÑO

2012 VOLUMEN Volumen 18 NO. 3

ARCHIVO

Portada

1-Inicio

2-Tabla de contenido

3-Editorial

4-Endocrinología

5-Declaración NAMS

6-Menopausia al día

7-Notas de la Asociación

8-Congresos

9-Industria al día

10-Indicaciones a los autores

TITULO

Portada

Inicio

Tabla de contenido

Editorial - Aumento de la expectativa de vida y la decisión de vivir hasta que haya calidad de vida

Aplicaciones de la biología molecular en la salud humana. (I Parte)

La declaración de la posición de la North American Menopause Society NAMS

sobre la terapia hormonal, TH, 2012

Menopausia al día

Notas de la Asociación

Congresos

Industria al día

Indicaciones a los autores

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

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

Volumen 18 - Núm. 3 - Año 2012
Décimo octavo número - Tercer milenio

Editor - Jefe

Gustavo Gómez Tabares

Editores Adjuntos

Germán Barón Castañeda, Hoover Canaval Erazo

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.

Correo electrónico: asomenopausia@hotmail.com

Página web: <http://www.asomenopausia.com>

Correo electrónico 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

Samuel Cantillo Villar, MD. - Presidente
Janire Buelvas Caparoso, M.D. - Vicepresidente
Irina Sequeda Luján, M.D. - Secretaria
Jaime Barrios Amaya, M.D. - Tesorero
Julio Faciolince Camargo, M.D. - Fiscal
Carmen Cavadia Martínez, Fis - Vocal
Ariel Herrera, M.D. - Vocal OCAL

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 José Ricaurte Sossa, M.D. - Presidente
Mauricio Caicedo Portilla, M.D. - Vicepresidente
Andrea Paredes Villota, M.D. - Secretaria
Ana Lucía Guevara Martínez, M.D. - Tesorera
Víctor Suárez L'Hoeste, M.D. - Vocal
Edgardo Benavides Arcos, M.D. - Fiscal

Capítulo de Antioquia y Chocó

Frank José Ospina Morales, M.D. - Presidente
Lina María Girard Villa, M.D. - Vicepresidenta
Gloria Stella Penagos Velásquez, M.D. - Secretaria
Beatriz Sierra Londoño, M.D. - Tesorera
María Elena Osorio Cortés, 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

Correo electrónico: grafwebgerencia@gmail.com – Bogotá, D.C., Colombia

CONTENIDO

EDITORIAL

- Aumento de la expectativa de vida y la decisión de vivir hasta que haya calidad de vida**
Gustavo Gómez Tabares 175
-

ENDOCRINOLOGÍA

- Aplicaciones de la biología molecular en la salud humana. (I Parte)**
Felipe García Vallejo, Martha Cecilia Domínguez, Adalberto Sánchez 178
-

ACTUALIDAD INMEDIATA

- La declaración de la posición de la North American Menopause Society NAMS sobre la terapia hormonal, TH, 2012** 199
-

MENOPAUSIA AL DÍA

- Diferentes patrones de cambio de FSH y E2 en el SWAN**
Tepper PG, Randolph JF, McConnell DS, et al. 227

- Escitalopram síntomas vasomotores (SVM) y calidad de vida (CDV)**
Carpenter JS, Guthrie KA, Larson JC, et al. 229

- Pérdida de peso, ejercicio y niveles hormonales**
Campbell KL, Foster-Schubert KE, Alfano CM, et al. 231

- Cómo la menopausia temprana y la TH afectan el riesgo de aneurisma cerebral**
Ding C, Toll V, Ouyang B, Chen M. 233

- Artículos escogidos por el editor de la revista *Menopause*** 234

- Mujeres posmenopáusicas y suplementación de vitamina D**
Gallagher Jc, Sai A, Templin T, Smith L. 235

- Atrofia vaginal y dosis bajas con pesarios de estriol**
Griesser H, Skonietzki S, Fischer T, Fielder K, Suesskind M. 237

- Síntomas psicológicos y somáticos, pero no síntomas vasomotores, se correlacionaron significativamente con la habilidad en el trabajo**
Geukes M, Van Aalst MP, Nauta MC, Oosterhof H. 239

- Terapia progestágena, estado de ánimo y menopausia. Pequeño estudio sugiere que el acetato de medroxiprogesterona no agrava el estado de ánimo en mujeres deprimidas**
Rogines-Velo MP, Heberle AE, Joffe H. 240

Artículos escogidos por el editor jefe de la revista <i>Menopause</i>	241
Síntomas en el estado de ánimo después de menopausia natural e histerectomía Gibson CJ, Joffe H, Bromberger JT, et al.	242
Sobre diagnóstico de cáncer de mama Kalager M, Adami HO, Bretthauer M, Tamimi RM.	243
HAM y envejecimiento ovárico Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR.	245
Menopausia temprana, osteoporosis, fractura y mortalidad Svejme O, Ahlborg H, Nilsson JA, Karlsson M.	247
Artículos seleccionados por el editor jefe de la revista <i>Menopause</i>	248
<hr/>	
NOTICIAS RELACIONADAS CON LA ASOCIACIÓN	
Calidad de vida de mujeres colombianas en el climaterio. Evaluación con la escala Cervantes Álvaro Monterrosa Castro	250
<hr/>	
CONGRESOS	256
<hr/>	
INDUSTRIA AL DÍA	260
<hr/>	
HOJA DE SUSCRIPCIÓN	261

Foto de portada:

Esqueleto de un vaso sanguíneo. Por Gerald Meininger y Michael Hill. Vascular Physiology Researcher from the University of Missouri–Columbia.

Usando varias etiquetas fluorescentes para marcar los diferentes componentes de una pared arterial: las células marcadas en verde, mientras elastina -una proteína elástica, que sostiene juntas las células-, es marcada en rojo. Tomando una serie de imágenes con un microscopio confocal fueron capaces de construir una imagen en 3D de la arquitectura de un vaso sanguíneo.

Aumento de la expectativa de vida y la decisión de vivir hasta que haya calidad de vida

El aumento de expectativa de vida globalmente en nuestro planeta alcanza niveles cada vez más altos a una velocidad incrementada en las últimas décadas.

Aspectos de estilo de vida con hábitos nutricionales más adecuados, ejercicio, aumento de la calidad del cubrimiento en salud, avance de la medicina en la prevención, conocimiento de la enfermedad, desarrollo de medicamentos más efectivos, y adicionalmente, tecnología en medicina que incluye: cirugías endoscópicas, robóticas, salas de cirugía inteligentes, unidades de cuidados intensivos inteligentes, exámenes genéticos, endocrinológicos e inmunológicos especializados, han contribuido a que ahora relativamente no sea fácil morir.

Desafortunada o afortunadamente el paso del tiempo en la humanidad corporal no ha podido detenerse a pesar de que se ha escrito mucho acerca de parar el reloj, incluyendo técnicas físicas, de respiración como el yoga, mentales en las cuales se decide en llevar una edad biológica menor que la edad cronológica y el uso de medicamentos que se han hecho famosos por el uso de personajes de la farándula, es el caso del resveratrol o la hormona del crecimiento. Las condiciones fisiológicas derivadas de la mayor cantidad de años vividos y la aparición de enfermedades propias de la vida adulta mayor como el cáncer, enfermedad de Parkinson y sobre todo la enfermedad de Alzheimer, devastan la persona y sus familias en esta época de la vida.

Esto ha hecho más frecuente el tema del derecho a decidir cuándo podría uno tomar la determinación de terminar de vivir una vida, que ya no valga la pena porque la calidad de vida se ha deteriorado, de tal manera que es mejor pasar a mejor vida que seguir viviendo una vida vegetal, sin capacidad para siquiera querer seguir viviéndola. Y aquí entra la participación del médico en lo que se ha llamado la muerte asistida.

Bueno, la labor del médico que ha asistido a un paciente por toda la vida, a veces comenzando desde la vida intrauterina, ¿podría terminar asistiendo su paciente a tener una muerte medicamente asistida?

Si, en algunos sitios eso es una realidad casi cotidiana y amparada por la ley.

Los pacientes terminales pasan parte de sus últimos meses de vida tomando serias decisiones acerca de su cuidado médico y la disposición de sus bienes después de la muerte. También de forma incrementada ellos están decidiendo sobre la manera y el tiempo de morir, y muchos piensan suspender tratamientos.

Una faceta controversial de esta tendencia a auto-decidir el proceso de morir es el tema de la muerte asistida, en la cual se tiene la opción de obtener una dosis letal de un medicamento con la explícita intención de terminar con su propia vida.¹

Esta práctica que usualmente ha sido ilegal ha generado movimientos hacia una mayor aceptación social y legal. En Holanda hay una larga historia de muertes asistidas reguladas por las cortes antes del reconocimiento legislativo oficial y varios países de Europa Occidental han seguido ese camino.

En Estados Unidos, Oregón fue el primer estado de la unión en legalizar la muerte asistida cuando pasó la Ley de Muerte Digna (DWDA) a través de un voto por referendo en 1997 y desde el 2008 seis estados han considerado el tema legislativa o judicialmente. Y aunque ha fallado en algunos estados (New York, New Hampshire, Hawái y Connecticut), ha sido aprobado en Washington por un referendo y en Montana por una determinación de la corte. En otros estados está en discusión actualmente y la Corte Suprema de British Columbia revocó una prohibición nacional de suicidio asistido.

En dos estudios de encuestas a familiares comparando los que escogieron la muerte asistida y los de muerte natural de enfermos en estado terminal, las únicas diferencias reportadas fueron que los pacientes que escogieron la muerte asistida tenían un mayor control de sus síntomas, y que ellos y sus familias estuvieron más preparadas para aceptar su muerte.^{2,3}

Ha habido muchas críticas acerca de este tema que van desde el punto de vista económico con la posibilidad de disminución de inversión en cuidados paliativos, y preocupaciones como que la muerte asistida afectaría desproporcionadamente grupos vulnerables; la pendiente resbaladiza que lleve a que la práctica se expanda a incluir pacientes en estado no terminal o aún en eutanasia involuntaria (una inyección letal de un médico sin una explícita solicitud del paciente); y abuso (que la solicitud del paciente de una medicación letal pueda provenir de una enfermedad mental o coacción de familiares inescrupulosos).

De todas formas la muerte asistida seguirá siendo un procedimiento que va a ir en aumento a medida que la población envejece más antes de morir. La tendencia en estados como Oregón donde se están utilizando mecanismos independientes de dispensación –de los medicamentos letales– es la exclusión del médico de sus participaciones en acciones que no son parte del compromiso de proporcionar cuidados de salud de alta calidad.

En cualquier momento nos vamos a ver avocados a tomar decisiones de ese tipo para nuestras pacientes bien posmenopáusicas, y por qué no, de pronto para nosotros mismos.

Referencias

1. Prokopetz. Redefining Physicians' Role in Assisted Dying *N Engl J Med* 2012; 367:97-99.
2. Thirteenth annual report on Oregon's Death with Dignity Act. Portland: Oregon Office of Disease Prevention and Epidemiology, 2010.
3. Smith KA, Goy ER, Harvath TA, Ganzini L. Quality of death and dying in patients who request physician-assisted death. *J Palliat Med* 2011;14:445-450.

Gustavo Gómez Tabares
Editor Jefe

Aplicaciones de la biología molecular en la salud humana - I Parte

FELIPE GARCÍA VALLEJO*, MARTHA CECILIA DOMÍNGUEZ**, ADALBERTO SÁNCHEZ***

Introducción

La estructura que conocemos hoy como DNA (ácido desoxirribonucleico) fue descrita por Watson y Crick en el año 1953. A partir de esta propuesta, confluyeron ideas y nuevos enfoques experimentales que condujeron a lo que ha sido denominado como «dogma central de la biología molecular», en el que la información genética fluye del DNA al ARN (ácido ribonucleico) y de este a la proteína; por tanto, propone que es el DNA el material que almacena la información genética en unidades de información hereditaria denominadas genes. Aún cuando este enunciado es cierto para la mayoría de los seres vivos; se ha comprobado que en determinados virus la información genética se almacena en forma de RNA, esta puede ser transferida del RNA al DNA a través de un proceso de transcripción inversa.

Desde la propuesta de la doble hélice para la molécula del DNA, el conocimiento producido durante más de cuarenta años de investigación en la biología molecular, ha hecho posible el avance de las metodologías que permiten la manipulación del material genético de los organismos, a la vez que ha suscitado una de las mayores revoluciones en el pensamiento biológico como es la de poder entender, de manera más integral, la vida en nuestro planeta. En este contexto, tal vez uno de los mayores logros de la biología molecular en el siglo XX, fue el poder, de manera dirigida, manipular la información genética de los organismos incluyendo el hombre. Este enfoque tecnológico

denominado tecnología del DNA recombinante, ha permitido un avance fundamental en la manera como se entiende actualmente el funcionamiento de los genes, en la posibilidad de corregir defectos genéticos y en la producción de nuevas alternativas terapéuticas, todo ello con el fin de mejorar la salud mundial. Sin embargo y a pesar de los grandes avances en estas áreas, existen riesgos potenciales que nos llevan a cuestionarnos cómo estos avances deben utilizarse y regularse para tener una bioseguridad en los protocolos, además de poder darles a todos los habitantes del planeta iguales oportunidades de utilización.

Estructura química del ácido desoxirribonucleico (DNA)

El DNA es un largo polímero (polinucleótido), formado por una serie de subunidades monoméricas denominadas los nucleótidos (figura 1). De acuerdo con el modelo actual más aceptado, el DNA es una doble cadena de polinucleótidos que se enrollan entre sí para darle a la molécula de DNA una estructura helicoidal. Una doble cadena de DNA mide de 22 a 26 Å (2.2 a 2.6 nanómetros) de ancho, mientras que (un nucleótido) mide 3.3 Å (0.33 nm) de largo. Aunque cada unidad individual que se repite es muy pequeña, los polímeros de DNA pueden ser moléculas enormes que contienen millones de nucleótidos. Por ejemplo, el cromosoma humano más largo, el cromosoma número 1, tiene aproximadamente 220 millones de pares de bases.

* Doctor en Ciencias y PDPH. Profesor titular del Departamento de Ciencias Fisiológicas de la Escuela de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle.

** Magíster en Ciencias con mención en Microbiología. Investigadora en Biología Molecular.

*** PhD y profesor asistente del departamento de Ciencias Fisiológicas de la Escuela de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle.

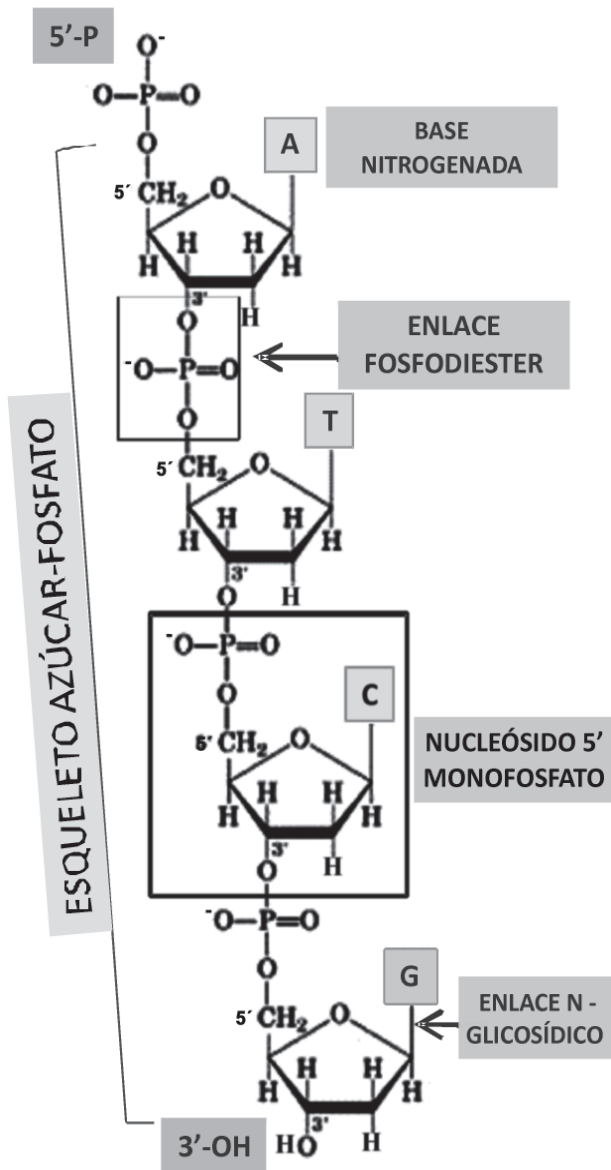


Figura 1. Representación de una cadena polinucleotídica sobre la cual se construyen las moléculas de DNA de doble cadena. Cada uno de los nucleótidos 5'-monofosfato está unido mediante un enlace covalente denominado enlace fosfodiéster. Este arreglo hace que la orientación de las desoxirribosas y los fosfatos formen un esqueleto azúcar-fosfato. Este contorno molecular del polinucleótido está cargado negativamente a pH fisiológico y tiene la capacidad de formar enlaces de hidrógeno con el agua. En la otra superficie la interna se dispone las bases nitrogenadas. Así pues el polinucleótido es capaz de tener dos superficies de contacto. El esqueleto azúcar-fosfato es hidrofílico, mientras que la disposición de las distintas bases nitrogenadas forma una superficie relativamente hidrofóbica.

Laboratorio de Biología Molecular y Patogénesis. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Escuela de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle. Correo electrónico: labiomol@gmail.com

El éxito del modelo de la doble hélice está en su consistencia con las propiedades físicas y químicas del DNA (figura 2).

La estructura monomérica de soporte de una hebra de DNA es el nucleótido, este a su vez está compuesto de una molécula de azúcar que es una pentosa (la Desoxirribosa); una de cuatro bases nitrogenadas (Adenina, Guanina, Citosina, Timina) cuya unión covalente produce uno de cuatro nucleósidos diferentes. La unión de un grupo fosfato al nucleósido genera el nucleótido. El DNA como polímero está compuesto por largas cadenas de nucleótidos unidas covalentemente entre sí por enlaces N-glicosídicos. Por esta razón es que el DNA es una doble cadena de polinucleótidos (figura 1).

La doble hélice del DNA se mantiene estable mediante la formación de puentes de hidrógeno entre las bases asociadas a cada una de las dos hebras. Para la formación de un enlace de hidrógeno una de las bases debe presentar un «donador» de hidrógenos con un átomo de hidrógeno con carga parcial positiva (-NH₂ o -NH) y la otra base debe presentar un grupo «aceptor» de hidrógenos con un átomo cargado electronegativamente (C=O o N). Los nucleótidos de cada una de las dos cadenas que forman el DNA establecen una asociación específica mediante puentes de hidrógeno con los correspondientes de la otra cadena, lo que se denomina «complementariedad de las bases». Según esto, las purinas forman enlaces con las pirimidinas, de forma que A se enlaza solo con T, y C solo con G.

La organización de dos nucleótidos apareados a lo largo de la doble hélice se denomina apareamiento de bases (figura 2). Este apareamiento corresponde a la observación hecha por Erwin Chargaff quien mostró, que la cantidad molar de adenina era muy similar a la de timina; además que la cantidad molar de citosina era igual a la de guanina en el DNA. Esta observación permitió

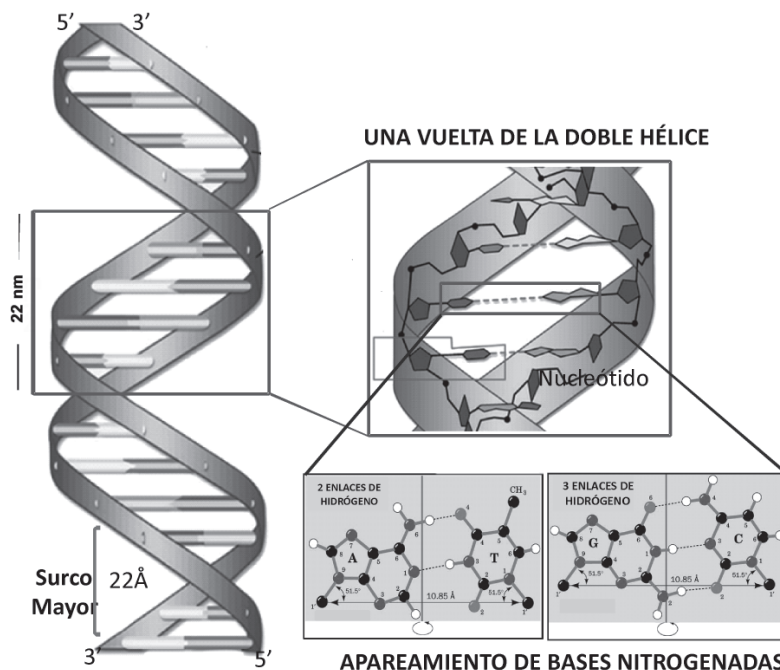


Figura 2. Representación esquemática del modelo de doble hélice para la molécula de DNA. De acuerdo con lo propuesto por Watson y Crick, la doble hélice son dos cadenas polinucleotídicas, cuyas bases nitrogenadas son complementarias, o sea si en una cadena existe A en la complementaria se dispondrá T, estas se parearán mediante dos enlaces de hidrógeno; de otra parte si hay C en la complementaria habrá G y estas dos se unirán mediante tres enlaces de hidrógeno. La doble hélice se favorece termodinámicamente por la sumatoria de esto enlaces de hidrógeno, así la molécula de DNA de doble hélice es una estructura termodinámicamente estable pero flexible. En la doble hélice existirá un surco mayor. Cada vuelta de la doble hélice B incluye 10.5 pares de bases.

establecer la hipótesis que una purina siempre mostraba afinidad con una pirimidina.

La doble hélice se estabiliza por el efecto hidrofóbico y el apilamiento de bases nitrogenadas; estos son independientes de la secuencia de bases del DNA. Como los puentes de hidrógeno no son enlaces covalentes, pueden romperse y formarse de nuevo dando una estructura dinámica. Por esta razón las dos hebras de la doble hélice pueden separarse como una cremallera, mediante fuerza mecánica o por alta temperatura. Como resultado de esta complementariedad, toda la información contenida en la secuencia de doble hebra de la hélice de DNA está duplicada en cada hebra, lo cual es fundamental durante el proceso de replicación del DNA. En efecto, esta interacción reversible y

específica entre pares de bases complementarias es crítica para todas las funciones del DNA en los organismos vivos.

Existen dos tipos diferentes de apareamiento que ayudan a la estabilización de la doble hélice mediante la sumación de las energías de enlace de los pares de base complementarios. AT forman dos puentes de hidrógeno, y GC tres. El par de bases GC es por tanto, más fuerte que el par de bases AT. Como consecuencia, tanto el porcentaje de pares de bases GC como la longitud total de la doble hélice de ADN determinan la fuerza de la asociación entre las dos hebras de ADN. Así, dobles hélices largas de ADN con alto contenido en GC tienen hebras que interactúan más fuerte que dobles hélices cortas con alto contenido en AT.

La doble hélice es una espiral dextrógira, esto es, cada una de las cadenas de nucleótidos gira a la derecha. Cuando las dos hebras de ADN se enrollan una sobre la otra, se forman huecos o hendiduras entre ellas, dejando expuestos los laterales de las bases nitrogenadas del interior (figura 2). En la conformación más común que adopta el DNA se generan, como consecuencia de los ángulos formados entre los azúcares de ambas cadenas de cada par de bases nitrogenadas, dos tipos de hendiduras superficiales: El surco mayor, que mide 22 Å (2.2 nm) de ancho, y la otra, la hendidura o surco menor, que mide 12 Å (1.2 nm) de ancho. Cada vuelta de hélice, que es cuando esta ha realizado un giro de 360° mide 34 Å, y en cada una de esas vueltas hay unos 10.5 pares de bases.

Una de las características biológicas de doble hélice es que la secuencia lineal de nucleótidos tiene información biológica. Una proporción de ella está representada en los genes que se codifican por las diferentes proteínas que conforman nuestro cuerpo o hacen parte de los distintos procesos metabólicos. Así pues, la información genética que se transmite a las nuevas generaciones está contenida en la molécula de DNA que en el caso de los humanos, tiene un tamaño de más de 3.000 millones de estos nucleótidos combinados, producto de una evolución biológica.

Qué es un gen

El concepto de gen ha hecho parte fundamental del desarrollo del pensamiento biológico de los dos últimos siglos. Esto porque su definición es fundamental en los campos de la genética, la biología molecular, la evolución y recientemente en la genómica.

La definición de gen fue evolucionando a medida que la biología encontraba nuevas evidencias sobre su estructura y función. Es así que el concepto de gen, lo podemos enmarcar en dos categorías principales: la abstracta y la física. El concepto abstracto se refiere principalmente a ciertos rasgos dentro de los que podemos incluir muchas de las enfermedades conocidas como monogénicas o de herencia simple mendeliana. En este sentido muchos de los biólogos evolucionistas y genetistas humanos clásicos

utilizaron este concepto en una unidad de transmisión hereditaria. El concepto abstracto de gen se valida en lo que denominamos fenotipo, o sea el efecto biológico o rasgo detectable.

Con el desarrollo de la química de la herencia, a partir de los años cincuenta del siglo pasado, surge el concepto físico de gen, que lo define como una porción de DNA que está delimitado por una serie de secuencias consenso; en esa secuencia de nucleótidos delimitada, existe un mensaje que se expresa en una macromolécula funcional la cual es una proteína. Así podemos definir el gen desde el punto de vista físico como una secuencia de DNA que se transcribe a un RNA mensajero (mRNA) y del cual se sintetiza un producto funcional. Sin embargo esta definición tan exacta, tiene inconvenientes de ser general, a la luz de los nuevos hallazgos sobre el genoma humano y otros genomas de organismos tanto procarióticos como eucarióticos. Si miramos los nuevos conceptos con relación al papel que juega el RNA en la fisiología celular, la definición anterior queda corta pues al incluir un producto funcional, una proteína, excluye cualquier otro tipo de funcionalidad dentro de la célula.

Si usamos una definición más general, un gen es una secuencia de DNA que es transcrita, existen diferentes tipos de genes: aquellos que codifican por secuencias lineales de proteínas y los genes que transcriben moléculas de RNA diferentes a los mRNA. En estos últimos, existe una gama muy amplia de RNA cuyas funciones no son solo participativas en la síntesis de proteínas si no en funciones tales como modificaciones postranscripción y replicación del DNA, reguladores, y como RNAs parásito. Todos ellos son transcritos a partir de regiones del genoma (genes RNA) de los organismos o son parte del procesamiento de transcritos de RNA.

El gen eucariótico

A diferencia de la estructura simple de un gen bacteriano, el cual contiene una secuencia promotora desde la que se inicia la transcripción de las secuencias de nucleótidos que codifican por la proteína, la organización de los genes de los organismos eucarióticos es mucho más compleja y flexible (figura 3).

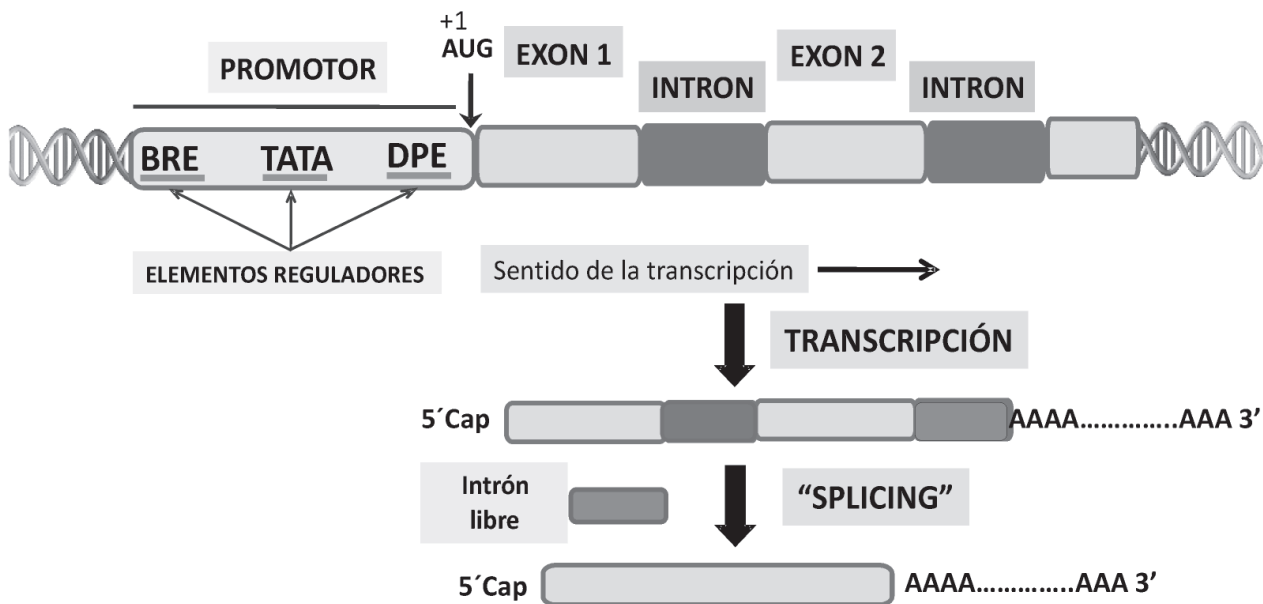


Figura 3. Estructura general de un gen eucariótico. El promotor que es una región del genoma localizada antes del gen propiamente dicho, está compuesto por una serie de secuencias consenso que regulan tanto el inicio de transcripción como los niveles de de síntesis de mRNA en la célula. Este elemento promotor se localiza «upstream» y no se incluye en el transcrito inicial. DPE, TATA y BRE son elementos que controlan la iniciación de la transcripción y están localizados dentro del promotor. En el sentido de transcripción «downstream» se localiza el gen que está dividido en exones (secuencias que codifican por aminoácidos) e intrones, las cuales son espaciadoras de los exones. Durante el proceso de transcripción y procesamiento, se sintetiza inicialmente un transcrito primario que contiene tanto intrones como exones. Los intrones son removidos mediante el proceso de «splicing», empalmándose los exones para generar el mRNA que contiene una cola 3' de poliA y un nucleósido metilado el capuchón en su extremo 5'. Cuando se completan estos tres procesos, el mRNA está listo para su salida del núcleo al citoplasma y su traducción en los ribosomas.

De acuerdo con lo que se muestra en la figura 3, el gen eucariótico posee elementos de control de su propia transcripción; estos se localizan en la región «upstream» denominada promotor. Desde el punto de vista funcional, el promotor contiene una serie de secuencias reguladoras de la transcripción a nivel de tejido específico y también de regulación temporal. Además, más allá, corriente arriba del promotor, existen una serie de secuencias que se denominan potenciadoras (enhancers), que tienen como papel esencial mantener niveles cuantitativamente regulados de transcripción. Es fundamental diferenciar el promotor de bacterias del de los organismos eucarióticos. En estos últimos, se ha producido una proceso de evolución hacia una mayor complejidad pero ganando en funcionalidad y adaptabilidad.

La región codificante del gen eucariótico está conformada por exones y está interrumpida

por secuencias no codificantes o intrones. Aunque no es del caso entrar a discutir para qué son los intrones, ellos están en casi todos los genes eucarióticos que codifican por proteínas, con muy pocas excepciones. Podemos entonces afirmar que los intrones han hecho parte de la evolución del gen eucariótico. Durante el proceso de transcripción del gen, se produce un transcrito primario que contiene tanto exones como intrones. Sin embargo, los intrones son removidos y los exones unidos covalentemente, en un proceso denominado «splicing». En este proceso de remoción de intrones y unión de exones, participan una serie de ribonucleoproteínas («SNURP») que poseen un grupo especial de moléculas pequeñas de RNA denominadas URNA. Finalmente el proceso termina con el transporte de una ribonucleoproteína mensajera al citoplasma a través del complejo del poro nuclear.

Los genes pueden ser aislados y clonados mediante Ingeniería Genética

En 1973 A. C Chang, Stanley Cohen y Herber Boyer, hicieron público el primer experimento de DNA recombinante al unir un fragmento producido por la digestión con una enzima de restricción de un plásmido bacteriano de la bacteria *Escherichia coli* en el sitio de restricción homólogos de un plásmido completo. Un año más tarde, A. C Chang y Stanley Cohen aislaron fragmentos de DNA del cromosoma bacteriano de *Staphylococcus* y los ligaron covalentemente a un plásmido de *E. coli*, produciendo plásmidos quiméricos no conjugativos. Cuando estos plásmidos recombinantes se introdujeron en la bacteria *E. Coli*, lograron que los genes contenidos en los fragmentos de DNA de *Staphylococcus* se replicaran correctamente en este nuevo sistema genético de *E. coli*. Los resultados obtenidos en ese entonces, abrieron las puertas para el estudio detallado de la estructura y funcionamiento de genes tanto eucarióticos como procarióticos. Podemos concluir que la tecnología de la manipulación de la molécula de DNA ha avanzado dramáticamente en muy pocos años, llegando a tener una influencia no solo en la ciencia básica sino en las aplicaciones biotecnológicas que han revolucionado la industria y la economía mundiales.

La técnica del DNA recombinante

La metodología que permite reconstruir moléculas de DNA por unión de secuencias de nucleótidos de una gran variedad de organismos a un sistema genético de replicación autónoma denominado vector, se describe como *Ingeniería Genética* o *Técnica del DNA Recombinante* (el término ingeniería genética es coloquial siendo más apropiado describirlo como DNA recombinante). El desarrollo de la técnica del DNA recombinante fue posible gracias a los estudios previos efectuados durante treinta años en la exploración molecular de los procesos genéticos y celulares. Por esta razón se ha convertido en una serie de metodologías que tienen como objetivo poder manipular de manera parcial la información genética de los organismos.

Sin embargo como cualquier tecnología, la Ingeniería Genética, requiere del empleo de

una serie de procesos biológicos controlados y de herramientas moleculares para poder llevar a cabo experimentos en este campo. Por esta razón decimos que la técnica del DNA recombinante necesita para su aplicación de una «*caja de herramientas*», dentro de las que se incluyen moléculas de DNA vectoras, enzimas que hidrolizan el DNA (Endonucleasas de Restricción), enzimas que polimerizan del DNA (DNA polimerasas), aquellas que ligan covalentemente moléculas de DNA (DNA ligasas) y otras que tienen como objetivo completar los procesos de clonación molecular. A continuación haremos una descripción general de esta caja de herramientas moleculares y cómo se pueden obtener resultados aplicables tanto a la investigación básica como a aquella que involucra una mejora en el funcionamiento de los organismos especialmente en los humanos.

Endonucleasas de restricción los «escalpelos moleculares» para cortar el DNA

La técnica del DNA recombinante utiliza de manera exitosa las endonucleasas de restricción; estas son enzimas bacterianas cuya expresión es inducida por la infección de ciertos bacteriófagos a cepas específicas de bacterias. Este proceso definido como restricción/modificación tiene como resultado la síntesis de una endonucleasa de restricción que «ataca» y fragmenta el DNA infectante. Por otro lado, una enzima de modificación, generalmente una que adiciona grupos metilo a ciertas bases nitrogenadas denominada DNA metilasa, protege el DNA bacteriano de ser destruido por su propia endonucleasa de restricción.

Todas las endonucleasas de restricción reconocen secuencias específicas de nucleótidos sobre un sustrato que es una molécula de DNA de cadena doble. Existen tres clases principales de estas enzimas denominadas ER I a III. Las endonucleasas de restricción de las clases I y III son enzimas que reconocen una secuencia específica larga de ocho o más nucleótidos, pero su acción hidrolítica endonucleásica se realiza en algunos nucleótidos externos a este sitio de reconocimiento. Todas las enzimas del tipo I requieren para su actividad nucleásica, de la

hidrólisis de una molécula de ATP, además de S-adenosilmetionina (SAM) y Mg^{++} como cofactores. Debido a que su mecanismo de corte es bastante amplio, este grupo de endonucleasas no son útiles para las experiencias de DNA recombinante. En este sentido, las endonucleasas de restricción de la clase II son, por su especificidad, las empleadas en todos los experimentos de clonación molecular.

Las endonucleasas de clase II, se convierte en una especie de «bisturí molecular» que corta el DNA en sitios específicos los cuales contienen secuencias de nucleótidos que varían de cuatro a seis pares de bases. La secuencia del sitio blanco, determina la especificidad de reconocimiento de la correspondiente endonucleasa de restricción; actualmente se conocen aproximadamente 350 diferentes enzimas de restricción que poseen especificidades de secuencia muy variables.

Para la clasificación y sistematización de las ER, su denominación taxonómica contiene características de la especie bacteriana o cepa de la cual fue aislada. Por ejemplo Eco RI es una enzima de *E. coli* que contiene el plásmido R. Tal como hemos descrito anteriormente las endonucleasas de restricción del tipo II siempre reconocen secuencias de 4 a 6 nucleótidos; en la tabla 1 se presentan las características más importantes de algunas de las endonucleasas de restricción más comunes.

Aquellas enzimas de restricción que tienen secuencias de reconocimiento de cuatro pares de nucleótidos generan, en la mayoría de las DNAs analizados, fragmentos cortos, mientras que las que reconocen sitios de seis pares de nucleótidos generan fragmentos largos (es necesario aclarar que estadísticamente una secuencia de cuatro nucleótidos está más representada en un genoma que una de seis nucleótidos). Al analizar la información consignada en la tabla 1, se observa que una característica importante de las secuencias de reconocimiento de estas y otras enzimas de restricción, es su simetría. Por ejemplo: En la secuencia

GAA TTC

CTT AAG

Que corresponde al sitio de unión de la EcoRI, existe un eje imaginario de simetría a partir del cual la secuencia se lee lo mismo en ambas cadenas en la dirección 5'→3'. Este arreglo de secuencias es lo que se define como un «palíndrome».

Algunas enzimas de restricción cortan en la mitad del sitio de reconocimiento y producen extremos romos («flush ends»), tal es el caso de Hae III, Alu I, Sma I y Pvu II descritas en la tabla presentada y representadas gráficamente en la figura 4. En otras el corte no se produce en el centro del palíndrome sino que la hidrólisis de los enlaces fosfodiéster ocurre de 3 a 5 nucleótidos más allá; el efecto es la generación de segmentos muy cortos de DNA de una sola cadena, que pueden aparearse entre sí (figura 4). Estos extremos denominados «pegajosos» («sticky ends») son susceptibles de unirse a cualquier otro fragmento de DNA que hubiese sido cortado por la misma enzima o un isoesquisómero de ella, constituyéndose así en un instrumento ideal para la Ingeniería Genética.

Los vectores de clonación molecular

Un vector de clonación, es un sistema genético replicante cuya replicación es autónoma e independiente de la de otros sistemas coexistentes. Así pues, la definición de vector restringe a ciertas moléculas de DNA como plásmidos, virus o derivados de ellos, la gama de vectores que se emplean actualmente para los experimentos de DNA recombinante. Como cualquier sistema replicante, un vector debe poseer un origen de replicación que le permita su duplicación autónoma del DNA cromosómico de la célula que lo aloja y también debe contener marcas genéticas que permiten la selección de la célula que los contiene.

La clonación de un fragmento de DNA en un vector permite producir cantidades DNA recombinante a partir de una molécula original. Se define un clon como una población de moléculas o células todas idénticas con relación a una molécula o célula ancestral original. Por esta razón a la técnica de DNA recombinante también se le denomina clonación molecular. La clonación de DNA se puede realizar gracias a la capacidad que poseen los plásmidos

Tabla 1. Nombre, denominación taxonómica y secuencias de nucleótidos reconocidas por algunas endonucleasas de restricción del tipo II empleadas en experimentos de DNA recombinante.

Enzima	Origen bacteriano	Sitio de reconocimiento	Resultado del corte
<i>EcoRI</i>	<i>Escherichia coli</i>	5'GAATTC 3'CTTAAG	5'—G AATTC—3' 3'—CTTAA G—5'
<i>BamHI</i>	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i>	5'GGATCC 3'CCTAGG	5'—G GATCC—3' 3'—CCTAG G—5'
<i>HindIII</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	5'AAGCTT 3'TTCGAA	5'—A AGCTT—3' 3'—TTCGA A—5'
<i>TaqI</i>	<i>Thermus aquaticus</i>	5'TCGA 3'AGCT	5'—T CGA—3' 3'—AGC T—5'
<i>HinI</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	5'GANTC 3'CTNAG	5'—G ANTC—3' 3'—CTNA G—5'
<i>PovII*</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	5'CAGCTG 3'GTCGAC	5'—CAG CTG—3' 3'—GTC GAC—5'
<i>SmaI*</i>	<i>Serratia marcescens</i>	5'CCCGGG 3'GGGCCC	5'—CCC GGG—3' 3'—GGG CCC—5'
<i>HaeIII*</i>	<i>Haemophilus egyptius</i>	5'GGCC 3'CCGG	5'—GG CC—3' 3'—CC GG—5'
<i>AluI*</i>	<i>Arthrobacter luteus</i>	5'AGCT 3'TCGA	5'—AG CT—3' 3'—TC GA—5'
<i>KpnI</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>	5'GGTACC 3'CCATGG	5'—GGTAC C—3' 3'—C CATGG—5'
<i>PstI</i>	<i>Providencia stuartii</i>	5'CTGCAG 3'GACGTC	5'—CTGCA G—3' 3'—G ACGTC—5'
<i>SaI</i>	<i>Streptomyces albue</i>	5'GTCGAC 3'CAGCTG	5'—G TCGAC—3' 3'—CAGCT G—5'
<i>XbaI</i>	<i>Xanthomonas badrii</i>	5'TCTAGA 3'AGATCT	5'—T CTAGA—3' 3'—AGATC T—5'

* = DNA queda con extremos romos.

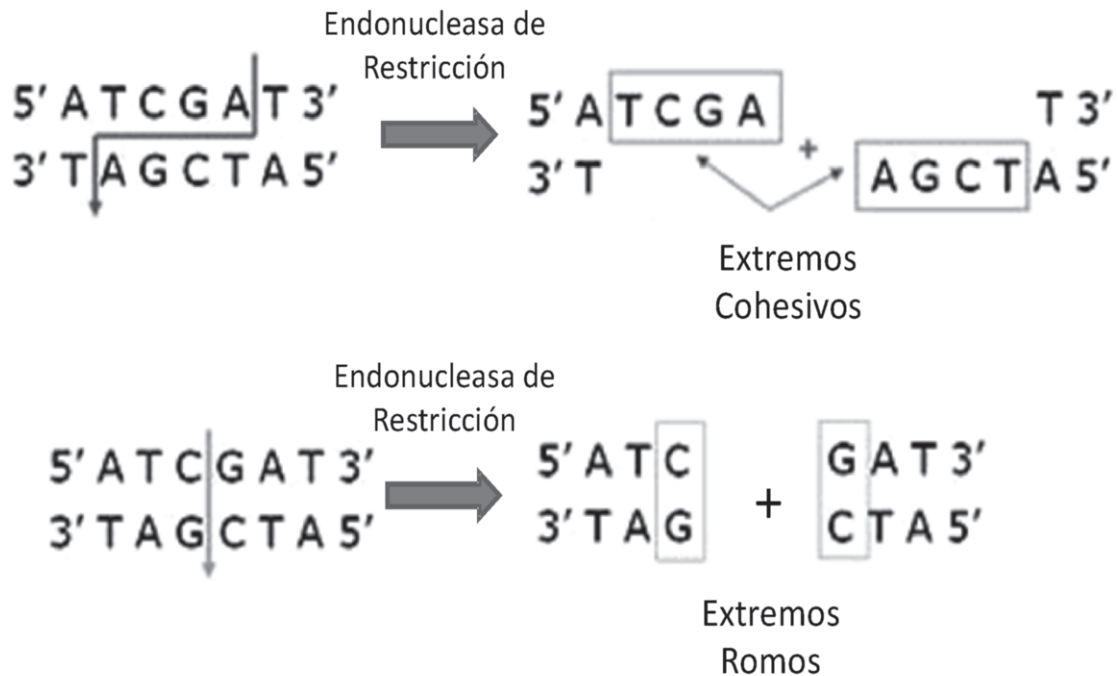


Figura 4. Enzimas de restricción. Este tipo de endonucleasas puede generar dos tipos de extremos.

En el primer caso, el corte genera nucléotidos de cadena única protuberantes llamados extremos cohesivos. Estos extremos se pueden unir por medio de otra enzima, la DNA ligasa. En el segundo caso, se generan extremos de doble cadena (extremos romos). Estos extremos también pueden ser unidos con la ayuda de una enzima ligasa en condiciones fisicoquímicas especiales.

bacterianos y fagos para continuar sus «estilos de vida usuales» una vez que se les han insertado secuencias de DNA foráneo a sus genomas. Una inserción de DNA genera un *vector híbrido o quimérico* que consiste en parte de DNA del genoma original y una parte de secuencias adicionales o «foráneas». Estos elementos quiméricos replican en bacterias de forma similar a los vectores no recombinantes, de esta forma se pueden obtener grandes cantidades de un fragmento foráneo clonado en estos.

Para clonar DNA existen una serie de vectores, los cuales han sido objeto de manipulación, que incluyen una gama muy amplia de plásmidos bacterianos derivados y modificados de contrapartes naturales, bacteriófagos dentro de los que se incluye una amplia de modificados del bacteriófago Lambda, del M13 y de otros. Además una serie muy importante de vectores de clonación contienen elementos genéticos derivados de sistemas eucarióticos, que permiten la manipulación y expresión de genes bajo condiciones de expresión eucarióticas. Finalmente se

han desarrollado vectores derivados de virus de animales y plantas, los cuales se emplean para producir organismos transgénicos y en la terapia génica que revisaremos más adelante.

Los plásmidos, son quizá los vectores más utilizados. Estos son moléculas circulares de DNA que se replican de manera independiente al cromosoma de la célula hospedera. De manera natural se encuentran en las bacterias en tamaños que van desde 5,000 hasta 400,000 pb. Existen dos tipos generales de sistemas de control de replicación del plásmido: aquellos de copia única son mantenidos a niveles de 1 plásmido por bacteria en contraste con los multicopia que se encuentran en niveles mucho mayores, típicamente de 10 a 20 genomas por célula.

El plásmido pBR322 es uno de los más célebres que existen, por ser el primer plásmido diseñado y utilizado en biotecnología. Aunque se basa en un andamiaje natural, le fueron agregados genes para realizar las funciones que

el investigador requería. Construido por Francisco Bolívar y Raymond Rodríguez de la Universidad de Stanford, se convirtió en una de las primeras herramientas para la introducción de genes específicos en una bacteria. El pBR322 cuyo tamaño es de 4361 pares de bases, posee un gen de resistencia a la ampicilina que le confiere a la célula portadora del plásmido la capacidad de crecer en un medio bacteriológico con dicho antibiótico, esta resistencia se destruye cuando este se somete a tratamiento con EcoRI. Es así que si un DNA es clonado en este sitio, el recombinante es sensible al tratamiento con este antibiótico pero conserva la resistencia a tetraciclina (figura 5). Este doble juego permite establecer un sistema muy rápido y sencillo de seleccionar clones recombinantes cuyos fragmentos de DNA clonados han sido ligados en este sitio. Este procedimiento se denomina «selección negativa», porque se busca que la colonia de bacterias o levadura pierda una función; en este caso, la de resistir a la ampicilina.

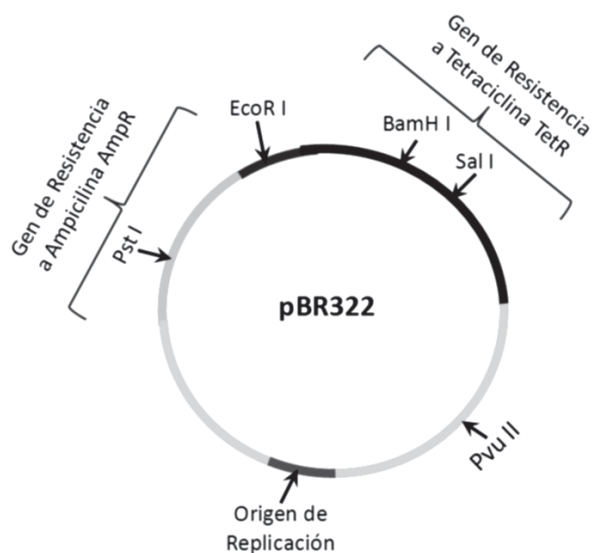


Figura 5. Mapa genético y de restricción del plásmido vector pBR322. Como vector de clonación este plásmido desarrollado por Francisco Bolívar y Raymond Rodríguez contiene un solo sitio para el corte con EcoRI que separa el gen de resistencia a Ampicilina Amp^R y BamHI cuya acción inactiva el gen de resistencia a tetraciclina Tet^R. Además contiene un sitio de origen de replicación OriC que le permite una replicación autónoma. El tamaño total del plásmido es de 4361 pb siendo su capacidad de clonación de aproximadamente 10.000 pares de bases.

Se han construido muchos plásmidos para ser usados como vectores de clonación. La gran mayoría de ellos reúnen varias características genéticas bacterianas o de sistemas virales eucarióticos, estas permiten desarrollar estrategias de tamizado de secuencias específicas clonadas.

Como se ha descrito antes, talvez, la estrategia más común es el uso de plásmidos vectores que portan genes que especifican por resistencia a antibióticos. Esta característica fue exitosa en el diseño de un sistema de clonación. Sin embargo, no es la única manera de tener un sistema de tamizado. A partir de la introducción de genes que codifican por enzimas cuya actividad puede ser fácilmente monitoreada, se han construido una serie de vectores que expresan la beta-Galactosidasa. Esta enzima hidroliza la lactosa en sus dos monosacáridos glucosa y galactosa. La actividad enzimática puede ser trazada utilizando un sustrato artificial acoplado a una molécula que da una reacción coloreada (azul). Si el DNA foráneo es clonado cerca de un sitio de restricción que inactiva la enzima, los clones recombinantes dan una reacción negativa que se traduce en una colonia blanca en contraposición a las no recombinantes que expresan un color azul.

Construcción de bibliotecas de DNA recombinante

El primer paso hacia la identificación de un gene en particular es digerir el genoma que lo contiene en fragmentos manejables de acuerdo con el vector escogido. Lo deseable es que el gene se encuentre localizado en uno de estos fragmentos. La capacidad de clonación de un vector la cual se define como el tamaño máximo que se puede ligar en un vector sin alterar su capacidad replicativa varía dependiendo del sistema de clonación utilizado. El tamaño manejable oscila, de acuerdo al sistema, pero para los plásmidos es de máximo diez mil pares de bases.

Debido al tamaño relativamente grande de los genomas de muchos organismos, el DNA a clonar se fragmenta en pedazos de tamaño aceptable; esta colección de fragmentos se liga a vectores apropiados con el objetivo de construir una biblioteca de clones recombinantes o

genoteca. Dentro de la colección de vectores quiméricos habrá uno que tendrá el fragmento que contiene el gene que se quiere aislar. El problema se centra en la metodología a utilizar en la selección del clon recombinante correspondiente. Para tal fin se han desarrollado varios enfoques experimentales, dentro de los cuales el más comúnmente utilizado es la hibridación de colonias de bacterias recombinantes o de placas de lisis de bacteriófagos recombinantes que han crecido sobre superficies sólidas de agar.

El protocolo de clonación molecular más sencillo es emplear una endonucleasa de restricción que produzca cortes que generan extremos cohesivos tanto en el vector como en el DNA foráneo. El ejemplo clásico es la enzima EcoRI tal como ya ha sido explicado en las secciones anteriores. Posteriormente las secuencias complementarias de los dos extremos de cada DNA se alinean (puesto que estos extremos son homólogos); después del alineamiento, en las moléculas recombinantes se sellan los huecos dentro del vector quimérico con DNA ligasa de T4 (figura 6). Una ventaja de este procedimiento es que no se pierde el sitio de EcoRI, sirviendo como referencial para el estudio y estimación de tamaño del fragmento clonado.

El RNA mensajero puede ser copiado a cDNA

Con el fin de obtener una secuencia de DNA que represente el codificado de una proteína particular, el enfoque ideal es comenzar con su correspondiente mRNA el cual después de todo, es el molde empleado para la traducción en la proteína *in vivo*. La existencia de la transcripción reversa (por la transcriptasa reversa AMV, del virus de la mieloblastosis aviar, enzima que copia una cadena de DNA a partir de un molde de RNA), es una opción que se emplea para resolver esta clase de problemas en la clonación de secuencias de DNA. La transcripción reversa es extremadamente fácil para mRNAs que posean colas de poli (A) en su extremo 3' (al igual que otras enzimas que sintetizan DNA, la transcriptasa reversa no puede iniciar la formación de una cadena polinucleotídica sin un extremo cebador) (figura 7).

El producto de reacción de la transcriptasa reversa, es una molécula de DNA de doble cadena complementaria al mRNA que se utilizó como molde. El único problema práctico es la tendencia que tiene la transcriptasa reversa *in vitro* a detenerse en varios puntos antes de alcanzar el extremo 5'. Otra característica importante de esta enzima es que cuando alcanza el terminal 5', se desliza de 10-20 bp por fuera del molde, generando un gancho. Este puede ser empleado para iniciar la síntesis de la banda de DNA complementaria.

En esta unión el RNA se degrada por tratamiento con álcali, para producir un DNA copiado (cDNA) de una cadena complementaria al mRNA molde usado. Posteriormente la misma transcriptasa o la DNA polimerasa I de *E. coli* convierte el cDNA de simple cadena en un DNA dúplex. El producto final es un DNA de doble cadena que contiene el «gancho» del extremo 5'. Este se degrada por el tratamiento *in vitro* con la enzima nucleasa S1 (que hidroliza específicamente DNA de cadena única), así se restablece la estructura de doble hélice con los extremos 5' libres.

¿Cómo encontrar un gen en una biblioteca de DNA recombinante?

Una de las metodologías más usadas para la selección de clones recombinantes, es el empleo de sondas o rastreadores que tengan alguna homología de bases con el gene a seleccionar. En este punto se ve la importancia de los clones de cDNA, pues si previamente se ha caracterizado el producto de transcripción del gene en cuestión, es posible sintetizar y clonar su cDNA. Así, empleando la metodología de hibridación de secuencias homólogos, se puede «pescar» de la genoteca el clon recombinante que porte el gene.

En términos prácticos la selección de clones recombinantes se realiza por técnicas de plaqueo de la colección de recombinantes. En resumen esta metodología consiste en: 1. Crecimiento una densidad de colonias apropiadas para individualizarlas en la caja de Petri. 2. Transferencia del DNA de cada colonia a filtros de nitrato de celulosa o de Nylon previa desnaturalización en condiciones alcalinas y

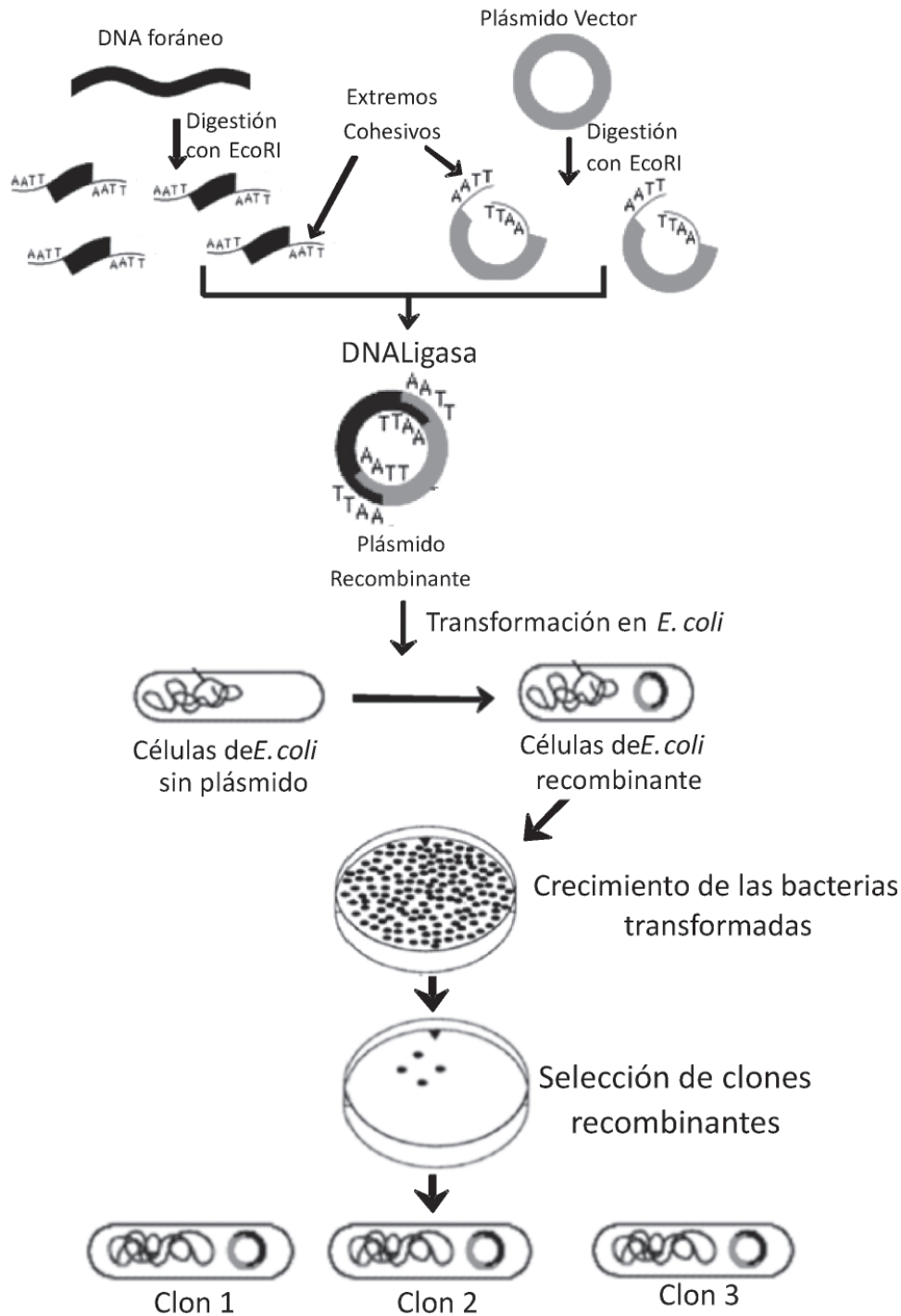


Figura 6. Construcción de un DNA quimérico. Esquema del flujo de procesos moleculares utilizados para obtener mediante la técnica de DNA recombinante clones quiméricos a partir de un DNA foráneo. En los primeros pasos se somete a digestión con la misma Endonucleasa de restricción tanto el DNA foráneo como el plásmido vector. Una vez linearizado el plásmido vector, se mezclan las dos poblaciones de moléculas digeridas que tienen extremos cohesivos complementarios y se incuban con la DNA ligasa del bacteriófago T4. La reacción de ligación produce plásmidos recombinantes conteniendo porciones de genoma foráneo utilizado. A partir de estas bacterias recombinantes que conforman una biblioteca de DNA recombinante, se seleccionan clones recombinantes que son propagados en medios de cultivo apropiados. Posteriormente mediante utilización de una sonda de DNA específica, se busca el clon recombinante que contenga el fragmento homólogo a la sonda. De esta manera se purifican y estudian los plásmidos quiméricos.

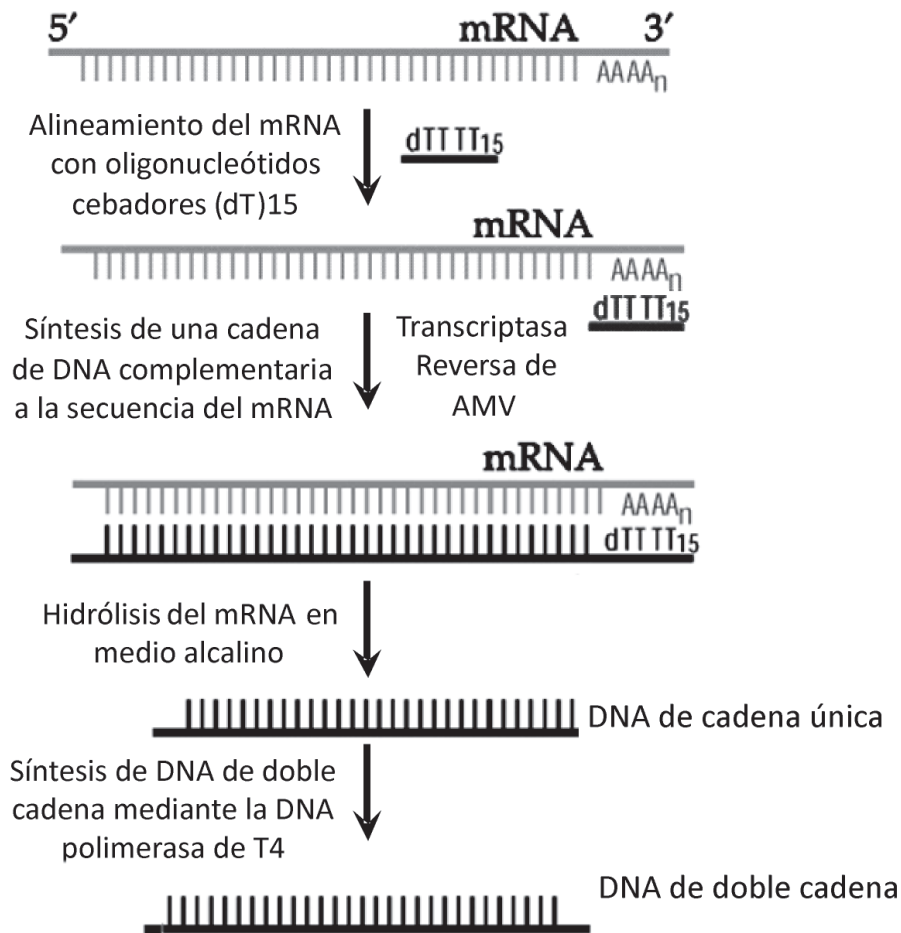


Figura 7. Síntesis de DNA complementario (cDNA) a partir de moléculas de RNA mensajero (mRNA) mediante la utilización de la Transcriptasa Reversa del Virus Mieloblastosis Aviar (AMV). Para que la Transcriptasa inicie la síntesis de una cadena de DNA, es necesario la adición de oligonucleótidos cebadores repetidos (dT)₁₅. Estos forman porciones homologas con las colas 3' de poliadenosinas que tienen los mRNA eucarióticos; de esta manera la transcriptasa reversa completa la síntesis de una molécula de cDNA complementaria. Posteriormente la DNA polimerasa de T4 completa la síntesis de la segunda cadena para producir un sustrato de DNA de doble cadena a ser clonado en vectores apropiados.

posterior neutralización. El DNA de cada colonia es sometido a hibridización con la correspondiente sonda previamente marcada, bien sea radiactivamente o por procedimientos no radioactivos, en condiciones fisicoquímicas apropiadas para que ocurra el apareamiento de porciones de nucleótidos de la sonda con el DNA clonado en el recombinante. Después de una serie de lavados, en condiciones de sal necesarias para retirar los híbridos inespecíficos, (este efecto se denomina astringencia), los filtros son sometidos a procedimientos de revelado con el fin de localizar las colonias que contienen DNA complementario a la sonda empleada (figura 8).

Transferencia e hibridización de DNA en «Southern»

Una de las técnicas más utilizadas para identificar y estudiar estructuralmente genes que han sido clonados, es la técnica de transferencia e hibridización en Southern desarrollada por Southern en 1968. Esta metodología combina la separación electroforética de moléculas de DNA en geles de agarosa con la posterior transferencia de éstas a membranas de Nitrocelulosa (NC) o de Nylon.

Es importante destacar que solamente el DNA de cadena única se une a la membrana de manera estable, por lo cual hay que tratar los

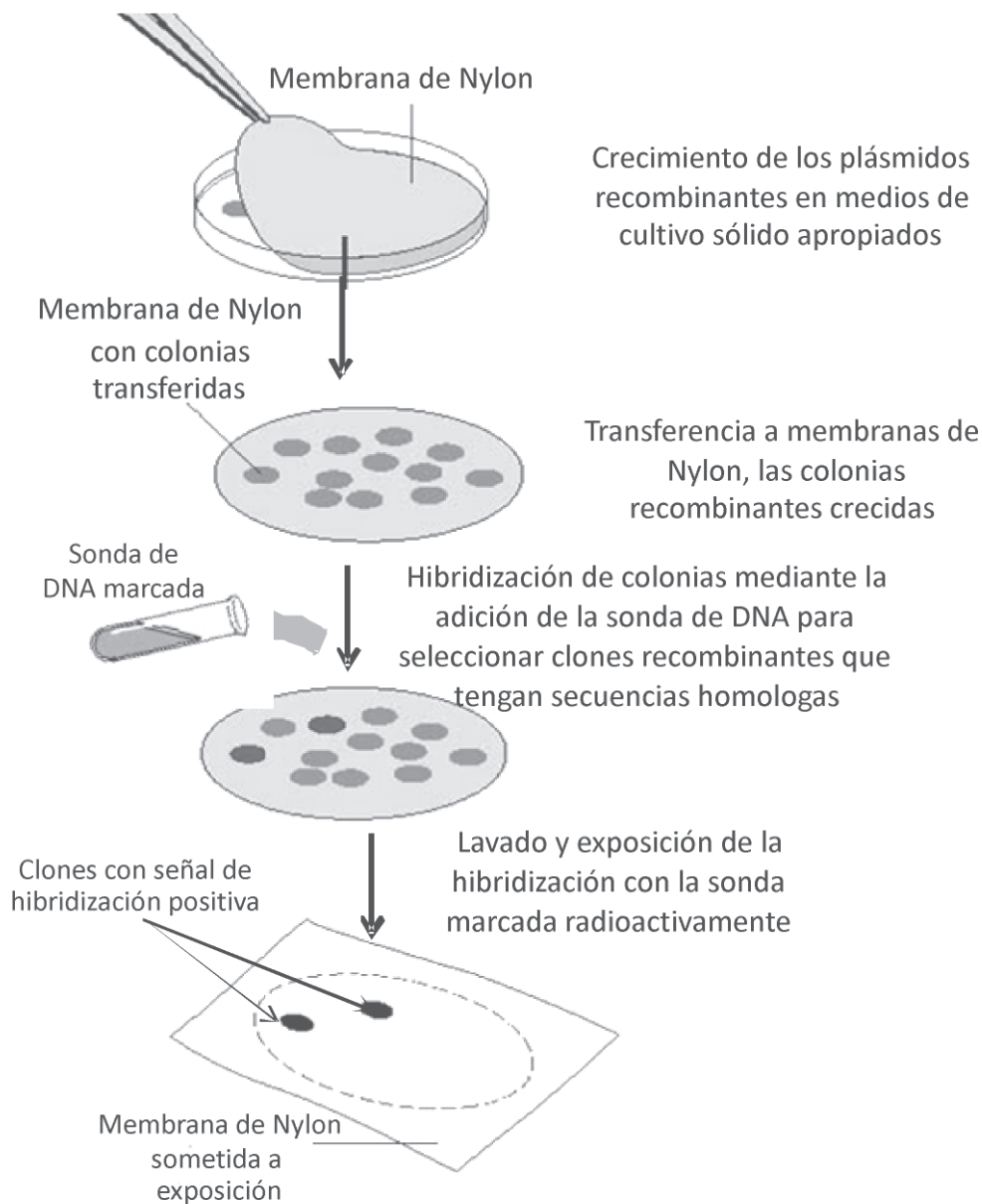


Figura 8. Descripción del método de hibridación en colonias empleado para seleccionar clones recombinantes a partir de una colección inicial de recombinantes. El objetivo es identificar clones recombinantes que tengan fragmentos de DNA complementarios a sondas de DNA específicas más utilizadas. El revelado en la membrana de Nylon, permite volver a la placa con las bacterias y obtener el clon recombinante bacteriano.

fragmentos con soluciones desnaturizantes que permitan la generación de fragmentos de cadena única. Al transferir los fragmentos, separados de acuerdo con su tamaño molecular, a membranas NC es posible hibridarlos utilizando para ello una sonda de DNA que tenga secuencias complementarias al gene que se desea estudiar. Las condiciones son muy semejantes a las previamente descritas para la hibridación de colonias (figura 9).

Recientemente se han desarrollado varias metodologías de transferencia de otras moléculas que tienen casi el mismo principio del Southern. El Northern es la técnica de transferencia de poblaciones de RNA a membranas de NC o de Nylon. El Western es la forma de transferir proteínas de geles de poliacrilamida a membranas de NC, proteínas de geles de poliacrilamida a membranas de NC. A medida que se van perfeccionando las técnicas de detección, se

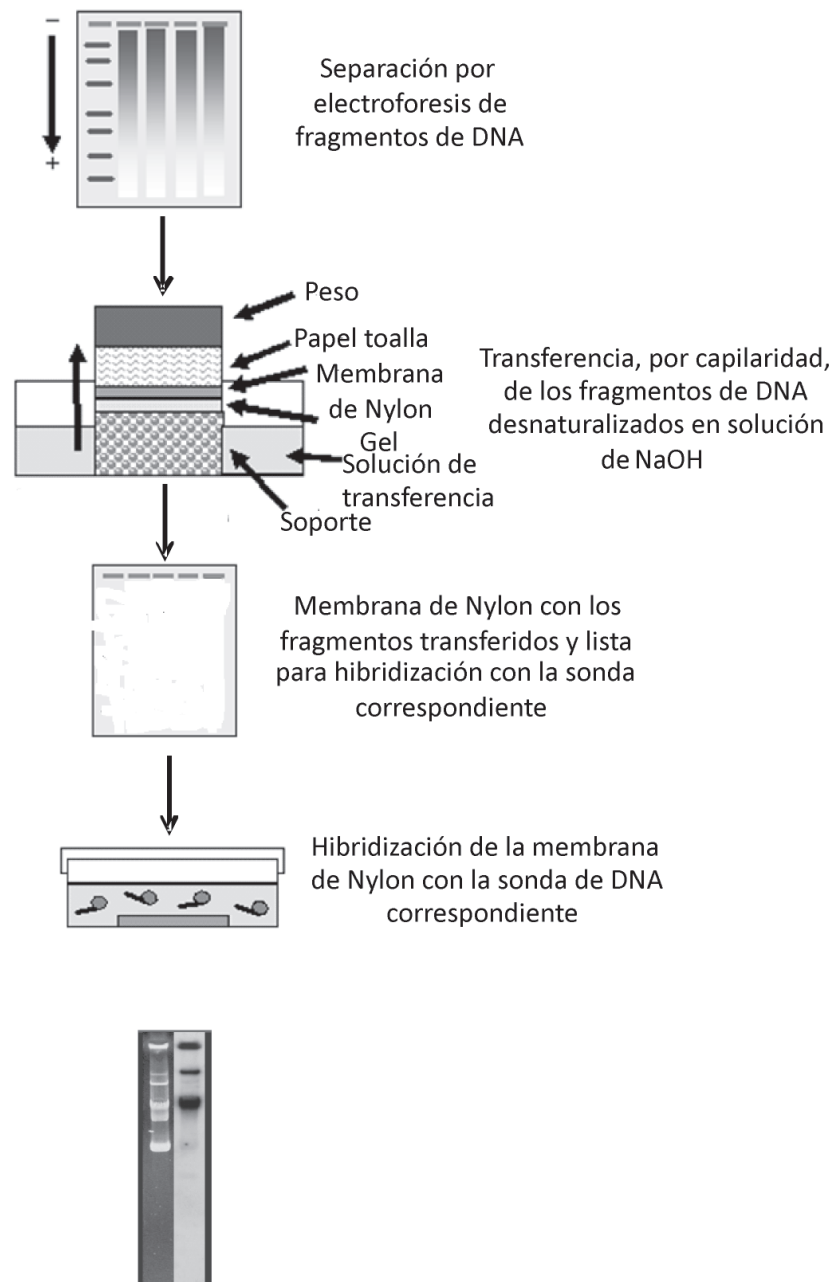


Figura 9. Representación esquemática del flujo de procesos que se desarrollan en el método de transferencia de DNA e hibridación con sonda específica. La metodología se denomina hibridación en Southern.

hace más fácil aislar y estudiar genes. En los últimos años ha sido perfeccionada una de las metodologías más potentes, la síntesis de secuencias de oligo-nucleótidos *in vitro*. Empleando este enfoque, es posible sintetizar cualquier sonda, pues basta conocer parcialmente la secuencia de aminoácidos de una determinada proteína. Esta sonda sirve de base para aislar el gene de una genoteca.

La secuenciación del DNA

La secuenciación de DNA incluye un conjunto de métodos y técnicas bioquímicas cuya finalidad es la determinación del orden de los nucleótidos (A, C, G y T) en un oligonucleótido de DNA. Determinar la secuencia de DNA es útil en el estudio de la investigación básica de los procesos biológicos fundamentales, así como

en campos aplicados, como la investigación forense. El desarrollo de la secuenciación del DNA ha acelerado significativamente la investigación y los descubrimientos en biología.

Las técnicas de secuenciación actuales permiten realizar esta secuenciación a gran velocidad, lo cual ha sido de gran importancia para proyectos de secuenciación a gran escala como el Proyecto Genoma Humano. Otros proyectos relacionados, en ocasiones, fruto de la colaboración de científicos a escala mundial, han establecido la secuencia completa de DNA de muchos genomas de animales, plantas y microorganismos.

Aplicaciones de la técnica de DNA recombinante

Aunque las aplicaciones de la Ingeniería Genética cubren casi la totalidad de los procesos en plantas y animales, la medicina y la salud humana, son quizá los campos de aplicación más beneficiados con el descubrimiento y la implementación de la tecnología de DNA recombinante, puesto que esta ha permitido descubrir y buscar alternativas y tratamientos para numerosas enfermedades, la detección temprana de enfermedades genéticas, la producción de sustancias y medicamentos revolucionarios y como complemento a todo esto se ha desarrollado también terapias génicas para algunas de las enfermedades que aquejan diariamente a miles de personas.

Es importante resaltar que aunque existe una gama muy importante de productos de DNA recombinante que tienen usos benéficos para la especie humana y el planeta, se vislumbra una posibilidad real de que algunas de las aplicaciones generen productos nocivos o destructivos para el hombre y el planeta. Nos referimos a una realidad que existe en el armamento biológico almacenado en algunas de los laboratorios de investigación y aplicación en muchos de los países desarrollados y que son más peligrosos que las mismas armas nucleares de destrucción masiva. Por esta razón y desde 1976, año en que se llevó a cabo la Conferencia de Asilomar en California, existen lineamientos bioéticos y de seguridad biológica obligatorios para desarrollar experimentos de DNA recombinante.

Producción de proteínas recombinantes

La Ingeniería Genética ha abierto la posibilidad de emplear bacterias y otros microorganismos para producir proteínas de importancia económica, médica e industrial. Esto ha posibilitado el desarrollo una de las más nuevas fronteras de conocimiento en la genética y la biología molecular.

Una proteína recombinante es aquella que se expresa como parte de un construido generado por clonación molecular en un sistema biológico. Generalmente estas proteínas se expresan en sistemas biológicos en los que naturalmente no existe su síntesis, por lo que es una información genética nueva que se expresa empleando la maquinaria biosintética de la célula que contiene el construido. La producción de proteínas recombinantes ha abierto una gran frontera para la obtención de organismos biofábricas que sintetizan proteínas recombinantes de interés biotecnológico. Recientemente se ha documentado la clonación de genes de proteínas de importancia médica como la insulina, la somatostatina y la eritropoyetina, entre otros, lo que ha permitido el inicio de una nueva era de la industria farmacéutica en la que los fármacos, proteínas recombinantes, se producen por sistemas de crecimiento de organismos biofábrica.

Con esta visión la industria farmacéutica actual ve la importancia de implementar procesos menos contaminantes y con costos de producción menores. Además uno de los problemas más importantes de la agricultura moderna, es el empleo de insecticidas y controladores de plagas, pues la utilización de estos compuestos además de incrementar costos de producción también aumenta el peligro de contaminación del ecosistema y por ende trae consecuencias importantes para la salud humana. Una de las alternativas viables para resolver esta problemática es la introducción de genes de fijación de nitrógeno y otros genes como los de resistencia en bacterias que habitan en las raíces de plantas no leguminosas con lo que se eliminaría el uso de fertilizantes nitrogenados o de pesticidas y controladores de plagas. Uno de los elementos centrales en la implementación de los procesos biotecnológicos antes mencionados, es el desarrollo de sistemas de expresión modulada de genes, los denominados vectores de expresión.

Tal como habíamos descrito en secciones anteriores, los vectores de expresión son un aspecto fundamental para la producción de proteínas recombinantes. De acuerdo con lo que se muestra en la tabla 2 existen varios elementos genéticos que hacen parte de este grupo de los vectores de expresión tanto en los sistemas procarióticos como en los eucarióticos. Estos son requisitos mínimos que debe tener un vector de expresión. En general las funciones algunos de ellos son similares, lo que cambia es su capacidad para expresar la proteína recombinante en un huésped procariótico (bacteria) o en uno eucariótico (células en cultivo).

El uso de productos recombinantes tiene ventajas importantes en comparación con el empleo de material extraído de tejidos, especialmente en lo que se refiere a proteínas humanas. Con frecuencia la fermentación de bacterias en biorreactores produce cantidades importantes de proteína a bajos costos y con relativa pureza. Se obvian pasos en la síntesis química o en la extracción que utilizan reactivos potencialmente nocivos para la salud. Este aspecto es

fundamental en el control de calidad, el cual es más fácil y seguro para la producción de un agente terapéutico vía DNA recombinante.

Hasta el momento, la clonación de muchos genes eucarióticos en vectores de expresión bacteriana ha traído problemas tecnológicos pues las proteínas recombinantes producidas no parecen expresarse en forma correcta. Este hecho ha impulsado la construcción y desarrollo de nuevos vectores de expresión que contienen promotores de origen eucariótico presentes en virus animales o en genes humanos aislados previamente. Con la utilización de vectores de expresión eucarióticos ha sido posible la expresión y producción comercial de la Insulina humana recombinante y de la Somatostatina humana de origen recombinante entre muchas de las proteínas recombinantes utilizadas actualmente en el tratamiento de enfermedades humanas. La tabla 3 consigna las características de algunas proteínas que se emplean hoy como agentes terapéuticos. Muchos de ellos ya se encuentran en fase de producción comercial mediante la clonación molecular y su expresión, a gran escala.

Tabla 2. Características de los vectores de expresión tanto procarióticos como eucarióticos

Característica	Vector procariótico	Vector eucariótico
Marcadores seleccionables	Resistencia a ampicilina. Resistencia a tetraciclina.	Resistencia a Neomicina. Dihidrofolato reductasa. Glutamina sintetasa. Timidin kinasa (TK).
Promotores	Triptofano o lactosa. Del fago T7. Nir B.	β -actina. Citomegalovirus PI. Temprano de SV40. Metalotioneína. Alto nivel de expresión.
Ventajas	Alto nivel de expresión. Facilidad de manejo. Económico.	Modificaciones postraducción. Rapidez de síntesis. Secreción. Actividad biológica y plegamiento proteico correcto.
Desventajas	Poca capacidad de secreción. Modificaciones pos-traducción ineficientes.	Relativamente lento. Altos costos de producción.

Tabla 3. Proteínas terapéuticas usadas hoy en día en la clínica y producidas vía DNA recombinante.

Producto	Usos
Insulina humana.	Diabetes mellitus insulino dependiente.
Somatotropina.	Enanismo hipofisiario.
Activador del plasminógeno.	Infarto agudo del miocardio.
α -interferón.	Leucemia mieloide crónica, mieloma, hepatitis B, Sarcoma de Kaposi.
β -interferón.	Ensayo en esclerosis múltiple.
γ -interferón.	Como agente antineoplásico.
Eritropoyetina.	Anemia en pacientes anéfricos o con insuficiencia renal.
Factor de crecimiento epidérmico.	Quemaduras.
Factor VIIIc y IX.	Hemofilia A y B.
Anticuerpo anti-CD3.	Trasplantes.
Glucocerebrocidasa.	Enfermedad de Gaucher.
Interleucina 2.	Inmunoterapia del cáncer.

Nuestros conocimientos moleculares sobre las enfermedades hereditarias son mucho más recientes. En estas el defecto genético ocasiona la función anormal de una proteína específica. Con todo el incremento en las investigaciones que ha ocurrido en los últimos veinte años, ha sido posible el entendimiento al nivel molecular de muchas enfermedades, incluyendo las no genéticas. En este sentido la caracterización de ciertas proteínas que aparentemente faltan o no funcionan correctamente, ha abierto el camino para una potencial estrategia terapéutica en el tratamiento de algunas enfermedades en las que estas proteínas juegan un papel importante.

Las nuevas vacunas

En todo el mundo, desde principios de la década de 1980, laboratorios y científicos investigan el desarrollo de nuevas vacunas que se espera, reemplazarán en un futuro a las tradicionales actualmente empleadas. Estas nuevas vacunas son producidas por la Ingeniería Genética, basadas en la molécula de DNA y en las secuencias de aminoácidos que contienen la información genética con la cual el organismo patógeno produce la enfermedad. La primera vacuna recombinante para uso en humanos fue

la vacuna contra la hepatitis B. Actualmente, las investigaciones se centran en mejorar las vacunas ya existentes para lograr respuestas inmunitarias más eficaces, nuevas vías de administración y en la aplicación de vacunas combinadas (varias vacunas en una sola dosis) para reducir el número de inyecciones. El descubrimiento y decodificación de los genomas de bacterias y virus patógeno llevado a cabo en los últimos años, ha abierto una enorme esperanza en el desarrollo de estas nuevas vacunas. Actualmente existen una gama de protocolos para obtener vacunas. Así las vacunas con base en la técnica del DNA pueden incluirse en una de de las siguientes estrategias:

Vacunas atenuadas: mediante técnicas de Ingeniería Genética, se pueden eliminar los genes de virulencia de un agente infeccioso manteniendo la habilidad de provocar una respuesta inmune. En este caso, el organismo modificado genéticamente puede usarse como una vacuna viva sin riesgo a que revierta al tipo virulento. En la actualidad, se encuentra en fase de ensayos clínicos una vacuna de cepas estables del agente del cólera (*Vibrio cholerae*). El mismo, está desprovisto del gen que codifica para su potente enterotoxina que

provoca la enfermedad. En el caso de *Salmonella* se ha ensayado quitarle ciertos genes que aunque no están relacionados con la virulencia, al desaparecer convierten la cepa en atenuada (disminución de su virulencia en un millón de veces). Se ha demostrado su efectividad en ovejas, bovinos, pollos y, más recientemente en humanos.

Vacunas vectores o de organismos recombinantes vivos: estas, utilizan microorganismos no patógenos (virus o bacterias) a los cuales se les incorporaron, mediante Ingeniería Genética, genes de agentes patógenos que codifican para los antígenos que desencadenan la respuesta inmune. El virus vacunal es uno de los vectores recombinantes más utilizados en este tipo de vacunas, ya que tiene un genoma grande, totalmente secuenciado y permite acomodar varios genes foráneos en su interior. De esta manera, se ha desarrollado una vacuna contra la rabia al insertar en el genoma de este virus, un gen del virus rábico; este construido provoca la respuesta inmune en el organismo hospedador. También se han ensayado las expresiones de genes que codifican para antígenos de virus de la hepatitis B, de la gripe y del herpes simple. Mediante este método, se podrían desarrollar vacunas que inmunicen simultáneamente para varias enfermedades, al insertar en el virus recombinante varios genes de distintos organismos patógenos al mismo tiempo.

Virus vivos recombinantes: los *Paramyxovirus* son una familia de virus que incluye agentes de enfermedad comunes como sarampión, paperas y parainfluenza. La estructura genómica de estos virus es tal, que se le podrían insertar genes adicionales que codificasen una amplia variedad de proteínas de fuentes diferentes. Así el virus del sarampión ofrece varias ventajas como portador de genes que provoquen respuesta inmune contra otras enfermedades al mismo tiempo. Con tecnologías recombinantes se hace posible extender el rango de enfermedades contra las que una sola cepa atenuada del virus puede conferir inmunidad.

Vacunas de subunidades: para aquellos agentes infecciosos que no se pueden mantener en cultivo, es posible aislar los genes que codifican para las proteínas que provocan la respuesta

inmune (por ejemplo, las proteínas de las cápsides). Mediante Ingeniería Genética, esos genes se pueden clonar y expresar en huéspedes alternativos tales como bacterias (*Escherichia coli*), levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) o líneas celulares de mamíferos. Luego de insertado el gen de interés, la bacteria o levadura recombinante comienza a producir subunidades de proteínas en grandes cantidades, las cuales son recolectadas y purificadas para utilizarlas como vacunas. La vacuna contra la hepatitis B fue la primera vacuna puesta en el mercado producida por este método. Esta vacuna se desarrolló aislando el gen del virus que codifica para el antígeno HBsAg que provoca respuesta inmune. El gen que produce esta proteína se introdujo por clonación en plásmidos de expresión de levaduras (*S. cerevisiae*). Una vez construido, el antígeno se produjeron en grandes volúmenes en fermentadores industriales y de un modo seguro. En la actualidad, se está avanzando en vacunas de subunidades frente al virus del herpes simple (HSV), y la fiebre aftosa.

Vacunas de DNA: son las vacunas actualmente en experimental que suscitan mucha expectativa. Estas consisten en plásmidos en los que se introduce tan solo la pequeña fracción del material genético del patógeno contra el que se pretende inmunizar (los genes que codifican la producción de uno o varios de sus antígenos). Cuando se inyecta el plásmido en el músculo o en la piel, este penetra dentro de la célula y llega al núcleo, para comandar desde allí la producción de los antígenos del patógeno que desencadenarán la respuesta inmune. De esta forma lo que se hace es trasladar la fábrica de la vacuna a los tejidos de la misma persona. Actualmente, se están realizando ensayos de varias vacunas de este tipo, para la hepatitis B, la malaria, la gripe, el herpes simple y el SIDA/VIH.

Vacuna de DNA desnudo: en este tipo de vacunas se utiliza directamente una porción del DNA purificado que contenga el gen de la proteína que produce la respuesta inmune. Esta fracción de DNA se inserta en un plásmido. Las células del paciente vacunado captan ese plásmido y lo incorporan en su núcleo, permitiendo la expresión del gen foráneo y produciendo la proteína recombinante. Esta proteína es secretada al exterior de la célula, por lo cual el

sistema inmune puede reconocerla de la misma manera que durante una infección natural, induciendo una respuesta inmune.

Como se vio anteriormente, para el diseño de las nuevas vacunas se parte del conocimiento detallado del genoma del patógeno. Con esta base, se inactivan selectivamente solo aquellos genes no deseados implicados en virulencia, o se potencian aquellas características de inmunogenicidad favorables para la preparación de la vacuna. Al conocer en detalle la composición molecular de la vacuna, se garantiza su seguridad y estabilidad, eliminando los posibles riesgos de introducir microorganismos vivos atenuados. Otras ventajas incluyen la ausencia de riesgos en su producción a escala industrial, ya que no se trabaja en ningún momento con organismos patógenos.

En la actualidad se están llevando a cabo investigaciones en vacunas contra el virus del papiloma Humano HPV (algunos subtipos podrían vincularse con el cáncer de cuello de útero), la malaria (enfermedad que mata a casi tres millones de personas por año), el citomegalovirus (que provoca un síndrome similar a la mononucleosis), la Shigella una bacteria que produce diarrea, el herpes y enfermedades parasitarias como la toxoplasmosis. También se están probando vacunas contra el HIV (virus que causa el SIDA), y contra el cólera o el dengue, y varios tipos de cáncer.

Además del desarrollo de nuevas vacunas, también se están mejorando algunas ya existentes, como la vacuna contra el neumococo (causante de neumonía y meningitis), que abarcará más serotipos de este microorganismo que las vacunas actuales. Al mismo tiempo, se están estudiando vías de administración nuevas, como la nasal (a través de las mucosas) o intradérmicas (en la piel, aunque sin pinchazo). Otra opción

muy interesante la constituyen las vacunas que podrían ingerirse con los alimentos o «vacunas comestibles».

Organismos transgénicos

Las técnicas de manipulación genética de la biotecnología moderna han hecho posible modificar la información genética de una serie de organismos animales, apelando a diferentes técnicas y con diferente propósito y resultados. Un organismo transgénico es aquél que ha sufrido la alteración de su material hereditario (genoma) por la introducción artificial (manipulación genética) de un gene exógeno, esto es, proveniente de otro organismo completamente diferente. Los organismos transgénicos muestran que aparentemente no existen barreras para mezclar los genes de dos especies diferentes.

A mediados de los años sesenta se comenzaron a desarrollar bio-herramientas moleculares con las cuales se podía componer y descomponer al DNA, lo que permitió intercambiar fragmentos específicos de DNA de distintas especies e incluso transferirlos a microorganismos como las bacterias. Después se descubrió que esta práctica la venía haciendo la naturaleza desde hace millones de años con los vegetales a través de la bacteria llamada *Agrobacterium tumefaciens*.

Animales biofábrica

Un animal biofábrica es aquel al cual se le ha introducido una información genética que le permite sintetizar una determinada proteína por transgénesis. Lógicamente la expresión del gene se efectúa clonándolo en vectores de expresión que contengan promotores y elementos de control de la transcripción que puedan controlar la expresión del gene en un determinado órgano.

La declaración de la posición de la North American Menopause Society NAMS sobre la terapia hormonal TH, 2012*

Resumen

Objetivo. La declaración de posición tiene como fin, actualizar la declaración de posición de la North American Society (NAMS) en el 2010, con relación a las recomendaciones de la terapia hormonal (TH) para las mujeres posmenopáusicas. Esta nueva declaración de posición distingue las diferencias *terapéuticas resultantes de la relación riesgo-beneficio entre la terapia de estrógenos (TE) y la terapia combinada de estrógenos progestágenos (TEP)*, a diferentes edades y tiempo de intervalo del inicio de la menopausia.

Métodos. Un grupo consultivo de expertos e investigadores en el campo de la salud de la mujer, fue reunido para revisar la declaración de la posición de la NAMS del 2010. Evaluó la nueva evidencia y llegó a un consenso de recomendaciones.

Las recomendaciones del panel fueron revisadas y aprobadas por la Junta de consultores como una posición oficial de la NAMS.

Resultados. La evidencia actual apoya el uso de la TH para mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas cuando el balance de los potenciales beneficios y riesgos es favorable para la mujer individualmente. Esta declaración de posición revisa los efectos de la TE y TEP en muchos aspectos de la salud de la mujer y reconoce el gran perfil de seguridad de la TE.

Conclusiones. Datos recientes apoyan la iniciación de TH alrededor de la menopausia, para tratar los síntomas relacionados con la menopausia y prevenir osteoporosis en mujeres con alto riesgo de fractura. El más favorable riesgo-beneficio de la TE permite más flexibilidad, en la duración de la extensión de uso comparado con TEP, donde la aparición temprana del riesgo de cáncer de mama se opone a la recomendación de su uso por más de 3 a 5 años.

Palabras clave. Hormonas bioidénticas, cáncer de mama, enfermedad cardiovascular, disminución cognitiva, enfermedad cardíaca coronaria, demencia, depresión, diabetes mellitus, cáncer endometrial, terapia de estrógenos-progestágenos, terapia de escógenos, terapia hormona, menopausia, estado de ánimo, Sociedad Norteamericana de Menopausia, osteoporosis, cáncer de ovario, perimenopausia, posmenopausia, menopausia prematura, insuficiencia ovárica prematura, progestágenos, disfunción sexual, ACV, mortalidad total, salud urinaria, calidad de vida, atrofia vaginal, salud vaginal, síntomas vasomotores, tromboembolismo venoso, iniciativa de salud de la mujer (WHI).

Summary

Objective. This position statement aimed to update the evidence-based position statement published by The North American Menopause Society (NAMS) in 2010, regarding

* Menopause: The Journal of The North American Menopause Society 2012;19(3):257/271. Traducido por Gustavo Gomez Tabares.

recommendations for hormone therapy (HT) for postmenopausal women. This updated position statement further distinguishes the emerging differences in the therapeutic benefit-risk ratio between estrogen therapy (ET) and combined estrogen-progestogen therapy (EPT), at various ages and time intervals since menopause onset.

Methods. An Advisory Panel of expert clinicians and researchers in the field of women's health was enlisted to review the 2010 NAMS position statement, evaluate new evidence, and reach consensus on recommendations. The Panel's recommendations were reviewed and approved by the NAMS Board of Trustees as an official NAMS position statement.

Results. Current evidence supports the use of HT for perimenopausal and postmenopausal women when the balance of potential benefits and risks is favorable for the individual woman. This position statement reviews the effects of ET and EPT on many aspects of women's health and recognizes the greater safety profile associated with ET.

Conclusions. Recent data support the initiation of HT around the time of menopause to treat menopause-related symptoms and to prevent osteoporosis in women at high risk of fracture. The more favorable benefit-risk ratio for ET allows more flexibility in extending the duration of use compared with EPT, where the earlier appearance of increased breast cancer risk precludes a recommendation for use beyond 3 to 5 years.

Key words: Bioidentical hormones, breast cancer, cardiovascular disease, cognitive decline, coronary heart disease, dementia, depression, diabetes mellitus, endometrial cancer, estrogen-progestin therapy, therapy Chose Us, hormone therapy, menopause, mood, North American Menopause Society, osteoporosis, ovarian cancer, perimenopause, menopause, premature menopause, premature ovarian failure, progestins, sexual dysfunction, stroke mortality, urinary health, quality of life, vaginal atrophy, vaginal health, vasomotor symptoms, venous thromboembolism and health initiative women (WHI).

Introducción

La intención de la North American Society (NAMS) con la declaración de posición de la TH del 2012 es clarificar la relación riesgo-beneficio de la TE versus la TEP para tratamiento de los síntomas vasomotores y la prevención de la enfermedad a diferentes intervalos desde la menopausia. La disponibilidad de datos a largo plazo relacionados con los efectos de la TH durante y después de su uso, presionó a la Junta de Consultores de la NAMS para actualizar la declaración de posición y convocó al séptimo Grupo Consultivo para dar recomendaciones.

Las recomendaciones del panel se revisaron y aprobaron por el Grupo de Consultores de la NAM 1011-2012. El término de TH se usa para designar la TE y la TEP cuando los resultados no son específicos de uno u otro tratamiento.

Estas declaraciones no representan estándares de práctica codificados como se define

por los cuerpos regulatorios y las agencias de seguros.

Esta declaración de posición fue desarrollada por el panel asesor de la North American Menopause Society (NAMS) 2012 consistente en representantes de la junta de síndicos y otros expertos en la salud femenina: Margery L.S. Gass, MD, NCMP (Co-Chair); JoAnn E. Manson, MD, DrPH, NCMP (Co-Chair); Felicia Cosman, MD; Francine Grodstein, ScD; V. Craig Jordan, OBE, PhD, DSc, FMedSci; Richard H. Karas, MD, PhD; Andrew M. Kaunitz, MD; Pauline M. Maki, PhD; Peter J. Schmidt, MD; Jan L. Shifren, MD, NCMP; Cynthia A. Stuenkel, MD, NCMP; and Wulf H. Utian, MD, PhD, DSc (Med), NCMP. Esta junta aprobó la declaración en enero 15 de 2012.

Métodos

Un panel de asesores de expertos clínicos e investigadores en el campo de la salud de la

mujer, se reunió para revisar la declaración de posición previa de julio del 2010 (disponible en <http://www.menopause.org/PSHT10.pdf>), evaluando la literatura para publicaciones subsecuentes y llegó a un análisis basado en la evidencia con la meta de alcanzar consenso sobre recomendaciones.

La NAMS reconoce que los datos de un solo estudio no pueden ser extrapolados a todas las mujeres. Sin embargo, debido a que el estudio Women's Health Initiative (WHI), es para algunos resultados, el único estudio grande a largo término, randomizado y controlado (RCT) de mujeres posmenopáusicas usando TH. Esos hallazgos han tenido una consideración prominente entre todos los estudios revisados para esta declaración de posición. Pero, los estudios del WHI tienen ciertas características que limitan la generalización de los hallazgos en todas las mujeres posmenopáusicas. Estos incluyen el uso de una sola ruta de administración (oral), una única formulación (estrógenos conjugados, EEC) y solamente un progestágeno (acetato de medroxiprogesterona, AMP). A pesar de que la mayoría de los estudios se han enfocado en mujeres sintomáticas y de menopausia reciente, el WHI incorporó generalmente mujeres posmenopáusicas sanas entre 50 y 70 años de edad en un estudio de prevención.

Esos parámetros se deben tener en cuenta cuando se aplican a los hallazgos del WHI en la práctica clínica como debe ser también los hallazgos de estudios observacionales con sus propias limitaciones. En general, el panel da más peso a los estudios RCTs.

Beneficios y riesgos de la terapia hormonal

Síntomas vasomotores

La TE con o sin progestágenos es el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores relacionados con la menopausia y sus potenciales consecuencias, tales como disminución de la calidad del sueño, irritabilidad, dificultad para concentrarse y subsecuente reducción de la calidad de vida.^{1,2} El tratamiento de los síntomas vasomotores de moderados a severos permanece como la indicación primaria de la TH. Así todos los productos sistémicos

excepto las dosis ultra bajas de estradiol en parches transdérmicos (aprobados para la prevención de osteoporosis) tienen aprobación para esta indicación.³ Los progestágenos solo reducen los síntomas vasomotores pero no son tan efectivos como los estrógenos.⁴

Síntomas vaginales

La TE es el tratamiento más efectivo para el manejo de los síntomas de atrofia vulvo vaginal (sequedad vaginal, dispareunia y vaginitis atrófica).⁵ Muchos productos sistémicos y todos los productos locales vaginales de TE tienen aprobación para el tratamiento de la atrofia vaginal sintomática. Algunos regímenes de bajas dosis sistémicas pueden ser inadecuados para el alivio de síntomas vaginales y pueden requerir la adición de TE locales de baja dosis para alcanzar los resultados deseados. Cuando la TE vaginal es considerada solamente para el tratamiento de la atrofia vaginal, la terapia local con TE es recomendada. Dosis más bajas de TE vaginal previamente usadas, con administración menos frecuente, a menudo dan resultados satisfactorios.⁶

Un progestágeno no está generalmente indicado cuando la TE y la dosis recomendada se administra localmente para atrofia vaginal, aunque faltan datos de estudios clínicos que respalden la seguridad endometrial después de un año.⁷ Debido a que la hiperplasia endometrial aumenta, la dosis y duración de la exposición a estrógenos también aumenta. Se recomienda una completa evacuación de cualquier sangrado vaginal en mujeres que usen bajas dosis locales.

Función sexual

Un efecto significativo de TE sobre el interés sexual, excitación y/o respuesta orgásmica independiente de su papel en tratamiento de los síntomas menopáusicos no está respaldado por evidencia actual.⁸

Las bajas dosis de TE pueden mejorar la satisfacción sexual por aumento de la lubricación y aumento del flujo sanguíneo y sensación en los tejidos vaginales. En un análisis de la persistencia la actividad sexual en el WHI; no se correlacionó con mayor persistencia de la

actividad sexual.⁹ La TH no está recomendada como el único tratamiento de otros problemas de función sexual, incluyendo disminución de la libido.¹⁰

Salud del tracto urinario

La TE local puede beneficiar mujeres con hiperactividad urinaria.¹¹ Se encontró un RCT que un anillo de estradiol tenía beneficios clínicos equivalentes a la oxibutinina entre mujeres con actividad vesical aumentada.¹² TH sistémica puede agravar o provocar incontinencia de estrés.¹³⁻¹⁵ Dosis ultra bajas de estradiol transdérmica no aumenta ni disminuye la incontinencia.¹⁶ Un estudio grande RCT reportó un aumento del riesgo de cálculos renales con TH.¹⁷ Dos estudios reportaron la disminución del riesgo de recurrencia de infecciones del tracto urinario a través del uso de estrógenos intravaginales.^{18,19}

Solo TE administrada por la ruta vaginal ha mostrado efectos benéficos para este propósito. Ningún producto de TH tiene aprobación para cualquier indicación de salud urinaria.

Calidad de vida

Aunque ningún producto de TH tiene aprobación gubernamental para mejorar la salud relacionada con la calidad de vida (CDV), el uso de TH puede resultar en una mejoría en la salud relacionada con la calidad de vida en mujeres sintomáticas a través del alivio de los síntomas.^{1,2,29} No hay evidencia clara de que la TH mejore la calidad de vida en mujeres asintomáticas.²⁰⁻²³ Con relación al funcionamiento físico como una medida de calidad de vida, los datos de WHI no encontraron beneficio en mujeres de 65 años o más, cuando se medía su fuerza de agarre, levantarse de la silla o caminar.²⁴

Osteoporosis

Hay en RCT evidencia que dosis estándar de que TH reduce las fracturas osteoporóticas posmenopáusicas, incluyendo cadera, columna y fracturas no vertebrales, aún en mujeres sin osteoporosis.^{25,26} Bajas dosis son efectivas en mantener o mejorar la densidad mineral ósea (DMO). No hay productos de TH actualmente aprobados para el tratamiento de la osteoporosis.

Sin embargo, muchos productos sistémicos de TH, tienen aprobación para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica.

Cuando las terapias alternativas para osteoporosis no son apropiadas o causan efectos adversos, el uso extendido de TH es una opción para mujeres que están en alto riesgo de fracturas osteoporóticas. No hay evidencia que la TH pare de trabajar con tratamiento a largo plazo; sin embargo, los beneficios de TH sobre la masa ósea y la reducción de fracturas se pierde rápidamente después de la suspensión del tratamiento,^{27,28} necesitando una transición a un tratamiento diferente de osteoporosis (o estrategia de prevención) para preservar la masa ósea.

En pocos años de la suspensión de la TH en el WHI, la incidencia acumulativa de fracturas de cadera fue la misma en el grupo de TE que en el grupo placebo.²⁸

A menos que haya una contraindicación, las mujeres con menopausia temprana quienes requieran prevención de pérdida ósea son probablemente mejor servidas con la administración de TH o contraceptivos orales, en lugar de otros tratamientos óseos específicos, hasta que alcancen la edad normal de la menopausia, cuando deben ser reevaluadas. Sin embargo, el probable aumento del riesgo de fractura en las mujeres mayores quienes tenían menopausia temprana, no fue fundamentado en un reciente reporte del Study of Osteoporotic Fractures.²⁹ Las mujeres mayores de 65 años con historia de menopausia temprana y no uso de TH no tienen más fracturas que la del grupo quienes tienen menopausia a la edad promedio. La remoción de ambos ovarios al momento de histerectomía comparada con la conservación de los mismos, demostró que no había aumento de la subsecuente tasa de fracturas de cadera.³⁰

Efectos cardiovasculares

Los efectos cardiovasculares que se discutirán son: la enfermedad cardíaca coronaria (ECC), engrosamiento de la íntima media carótida, calcio en la arteria coronaria (CV) y tromboembolismo venoso TEV.

Enfermedad cardiaca coronaria (ECC)

La mayoría de los estudios observacionales (principalmente compuestos de mujeres que comienzan TH alrededor de la menopausia), respaldan el beneficio potencial de la TH sistémica en reducción del riesgo de ECC³¹, mientras que los RCT no.^{31,32} Sin embargo, es entendido que las características de las mujeres participantes en los estudios observacionales son marcadamente diferentes de aquellas mujeres enroladas en los estudios RCTs diseñados para evaluar los efectos cardiovasculares de la TH.³³⁻³⁵ Estas diferencias demográficas y biológicas pueden influir los riesgos cardiovasculares basales y modificar los efectos generales observados de la TH sobre el riesgo cardiovascular. En los estudios del WHI, el riesgo ECC fue estimado por ser 8 casos más por 10.000 mujeres por año en el grupo de TEP; en el brazo de TE, el riesgo de ECC se estimó que disminuía en 3 casos por 10.000 mujeres por año³⁶ (ver dosis y ruta de administración).

El tiempo de inicio. Análisis secundario de los datos del WHI indican que la disparidad en los hallazgos entre los estudios observacionales y los RCTs están relacionados parcialmente con el tiempo de inicio de la TH con relación a la edad y la proximidad de la menopausia.^{36,37} La mayoría de las participantes en los estudios observacionales de riesgo de ECC fueron menores de 55 años al tiempo de inicio de la TH y dentro de dos a tres años de la menopausia. Por otra parte, las mujeres reclutadas, hasta la fecha, con resultados cardiovasculares tienen una edad promedio de 63 a 64 años y tienen más de 10 años después de la menopausia. Cuando se analizó por edad y tiempo desde la menopausia a la iniciación de la TH, el brazo de TE del WHI³⁸ esta generalmente de acuerdo con los estudios observacionales³⁹ sugiriendo que la TE puede reducir el riesgo ECC (revascularización coronaria y resultados compuestos incluyendo infarto del miocardio (MI) y muerte coronaria) cuando se iniciaron mujeres más jóvenes y de posmenopausia más reciente sin útero.³⁶ Estos hallazgos para TE fueron aún más fuertes con seguimiento extendido de la cohorte y la inclusión de cuatro años después de la suspensión. Para mujeres entre 50 y 59 años, el HR para ECC fue de 0.59 (IC 95%, 0.38-0.90); para IM total, fue de 0.54

(IC 95%, 0.34-0.85); P para interacción por edad = 0.05 y 0.007, respectivamente).²⁸

Los datos combinados incorporando ambos estudios, TE y TEP, del WHI muestran una tendencia estadística de un efecto de H relativo al placebo sobre la ECC por tiempo desde la menopausia, indicando que las mujeres quienes inician la TH después de diez años de iniciar la menopausia, están a un riesgo aumentado de ECC, y aquellas mujeres que inician la TH dentro de los diez años de la menopausia tienden a tener un menor de ECC.³⁶ Sin embargo, el modelo estadístico de los datos combinados del WHI, incluyendo los datos de los estudios observacionales del WHI, no encuentran que los riesgos de ECC varíen por el tiempo de iniciación.^{41,42}

Calcio coronario arterial. Algunos estudios observacionales,^{4,42} Pero no todos,⁴³ sugieren que la TH a largo plazo está asociada con menos acumulación de calcio en la arterias coronarias, lo cual se correlaciona fuertemente con la carga de la placa ateromatosa y el riesgo futuro de eventos clínicos de ECC. En un subestudio ancilar de mujeres jóvenes (G60 a) en el EHI TE, después de un promedio de siete años de tratamiento, las mujeres que habían sido randomizadas a TE tenían niveles más bajos de calcio arterial coronario que aquellas randomizadas a placebo.⁴⁴ Aunque los efectos en mujeres mayores no fue evaluado, estos hallazgos sugieren que la TE iniciada en mujeres recientemente menopáusicas pueden disminuir el desarrollo de la calcificación de la placa.

Engrosamiento de la íntima media de la carótida. Estudios observacionales⁴⁵⁻⁴⁷ demuestran menos acumulación de la placa carótida medida a través de ultrasonido en mujeres tomando TH. Dos RCTs reportaron hallazgos contradictorios con relación a la placa carótida.^{48,49}

ACV, WHI, TEP y TE demostraron un aumento del riesgo de ACV isquémico y no efectivo en el riesgo de ACV hemorrágico.^{50,51} En estos estudios, cuando se analizó toda la cohorte, hubo ocho casos adicionales de ACVs por 10.000 mujeres por año de TEP y once ACVs adicionales por 10.000 mujeres por año en el TE. En análisis recientes que combinaron los resultados del WHI TEP y TE, la TH en mujeres

más jóvenes (edad entre 50 a 59 años), al entrar al estudio, no tenían efecto significativo en el riesgo de ACV (RR, 1.13; IC 95%, 0.73-1.76).^{36,40}

Aunque el ACV no se aumentó en el grupo de edad de 50 a 59 años en el análisis combinado del WHI, fue casi el doble en el grupo de TE de menos de diez años desde la menopausia.

Esta contradicción aparente en los datos es difícil de explicar pero puede ser causada relativamente por pocos eventos y la dificultad en la exactitud del tiempo de la menopausia en el grupo de TE.

En ambos estudios la TE y TEP, el exceso de riesgo de ACV se disipa rápidamente después de la suspensión de la TH.^{27,28}

En mujeres randomizadas en el WHI dentro de cinco años de la menopausia, hubo tres ACVs adicionales por 10.000 mujeres por año de TEP, lo cual no es estadísticamente significativo.³⁶ El exceso de riesgo de ACV en este grupo de edad observado en los estudios del WHI podría caer en la categoría de riesgo raro. El riesgo de ACV no se aumentó de manera significativa en el estudio Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)⁵² y en el estudio Women's Estrogen for Stroke, Trial secondary prevention trials.⁵³ El estudio RCT The Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause no encontró exceso de riesgo en usuarias de TEP comparadas con mujeres en placebo durante un año.⁵⁴

Los resultados de estudios observacionales en el riesgo de ACV con TH han sido inconsistentes. Varios estudios (incluyendo el estudio Nurses' Health Study [NHS], el más grande y con más duración prospectiva de cohorte de salud de la mujer) indicó un aumento de riesgo de ACV isquémico consistente con los hallazgos del WHI,⁵⁵ mientras otros estudios no mostraron riesgo de ACV.⁵⁶⁻⁵⁸ En el estudio NHS, entre mujeres de 50 a 59 años de edad el RR de ACV para usuarias actuales de TEP no fue significativamente mayor (RR, 1.34; IC 95%, 0.84-2.13), pero fue significativamente aumentado en las usuarias corrientes de TE en mujeres entre 50 a 59 años de edad (RR, 1.58; IC 95%, 1.06-2.37).⁵⁵ La más bajas dosis de estrógenos (por ej. 0.3 mg EEC) no fue asociada con un aumento del riesgo en el estudio NSH, aunque

relativamente esto se basó en pocas mujeres quienes estaban tomando estas dosis (ver dosis y rutas de administración).

Tromboembolismo venoso

Datos de estudios observacionales y RCTs demuestran consistentemente un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) con TH oral.^{59,60} En los estudios del WHI, cuando la entera cohorte fue analizada, hubo 18 casos adicionales de TEVs por 10.000 mujeres por año de TEP⁶⁰ y 7 casos adicionales de TEVs por 10.000 mujeres por año en el brazo de TE.⁶¹ El riesgo de TEV emerge pronto después del inicio de TH (es decir, durante los primeros 1 a 2 años), y la magnitud del exceso de riesgo parece disminuir algo en el tiempo. En los estudios del WHI, en riesgo absoluto de > TEV asociado con TEP o TE fue menor en mujeres que iniciaron la TH antes de los 60 años de edad que en mujeres mayores de quienes iniciaron la TH después de los 60 años de edad. En mujeres entre 50 a 59 años de edad quienes fueron randomizadas a TH,⁶¹ hubo 11 casos adicionales de TEVs por 10.000 mujeres por año de TEP y 4 casos adicionales de TEVs por 10.000 mujeres por año en el grupo de TE. Estos riesgos caen en la categoría de riesgo-raro.

El riesgo basal de TEV también aumenta relativo al índice de masa corporal (IMC). Para mujeres obesas (IMC, 930 kg/m²) el riesgo de base fue casi 3 veces más grande. A cualquier IMC, el riesgo de TEV fue el doble con TH y pronto retornó a la línea de base después de la suspensión.^{27,28}

Las mujeres con historia previa de TEV, mujeres obesas, o mujeres que tienen la mutación del factor V de Leiden, están con riesgo aumentado para TEV con el uso de TH.^{60,62,63} Hay limitados datos observacionales que sugieren más bajo riesgo de TEV con TE transdérmico versus oral,⁶⁴⁻⁶⁶ pero no hay datos comparativos de RCTs en este aspecto. Baja dosis de TE oral puede conferir menos riesgo de TEV que más altas dosis, pero no hay comparativos de RCTs para conformar esta presunción. Estudios que han evaluado la contribución de varios progestágenos a la coagulación sugieren que los norpregnanos pueden ser trombogénicos.^{67,68}

La TH no es corrientemente recomendada para protección coronaria en mujeres de cualquier edad. La iniciación de la TH de mujeres entre 50 a 59 años de edad o por mujeres dentro de los primeros diez años de menopausia para tratar síntomas típicos de la menopausia, no parece que aumente el riesgo de eventos de ECC. Está emergiendo evidencia de que la iniciación de TE en la posmenopausia temprana puede reducir la enfermedad arterial coronaria y el riesgo de ECC. Dos estudios en curso de intervención temprana de TH pueden posteriormente darnos información sobre este tópico: el estudio Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) y el Kronos Early Estrogen Prevention Study.

Diabetes mellitus

Estudios grandes RCTs demostraron que la TH reduce el diagnóstico de nuevo inicio de diabetes mellitus tipo 2, (DM2) aunque ningún producto de TH tiene aprobación para prevenir la diabetes tipo 2. Las mujeres quienes reciben tratamiento activo en el WHI TEP tienen una reducción estadísticamente significativa de 21% (RR, 0.79; IC 95%, 0.67-0.93) en la incidencia de DM2 que requieran tratamiento, lo cual indica que hay 15 casos menos por 10.000 mujeres por año de tratamiento.⁶⁹ Una estadística similar significativa de reducción de riesgo se encontró en el estudio Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (RR, 0.65; 95% CI, 0.48-0.89).⁷⁰ En el estudio WHI TE, hubo un 12% de reducción (RR, 0.88; 95% CI, 0.77-1.01) en la incidencia de DM2 o 14 casos menos por 10.000 por año de TE.⁷¹ Desafortunadamente, ninguno de esos estudios incluye el test de tolerancia oral a la glucosa para evaluar los niveles pos-examen. En el estudio Postmenopausal Estrogen and Progestin Intervention (PEPI), los niveles de glucosa en ayunas eran menores en las mujeres asignadas a TH; sin embargo, los niveles de glucosa posteriores a dos horas de carga, los cuales pueden estar asociados a riesgo ECC, eran elevados.⁷² No Hay evidencia adecuada para recomendar la TH con la única indicación primaria de prevención de DM2 en mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas.

Cáncer endometrial

TE sistémica sin oposición en mujeres posmenopáusicas con útero intacto se asocia a un aumento de riesgo de cáncer endometrial relacionado con las dosis de TE y la duración de uso. Un meta-análisis reportó una suma de RR de 2.3 (IC 95%, 2.1-2.5) total y un RR de 9.5 si se usó por más de 10 años.⁷³ Este aumento de riesgo persiste por varios años después de la suspensión de la TE.

Para abolir este aumento de riesgo, se recomienda una adecuada dosis de progestágenos concomitante para mujeres con útero intacto cuando usen TH sistémica (indicación de progestágenos). En general, la TH no se recomienda en mujeres con historia de cáncer endometrial. Los progestágenos solos podrían ser considerados para el manejo de los síntomas vasomotores pero ni hay datos a largo plazo disponibles.

Cáncer de mama

Terapia de estrógenos progestágenos

El diagnóstico de cáncer de mama aumenta con el uso de TEP más allá de 3 a 5 años.⁷⁴ En el WHI total, este riesgo aumentado, en términos absolutos, fue 8 cánceres adicionales por 10.000 mujeres por año en mujeres usando TEP por 5 años o más. Los estudios no han clarificado si el riesgo difiere entre el uso continuo o secuencial de progestágenos, con estudios observacionales sugiriendo que el riesgo puede ser mayor con el uso continuo de progestágenos. Tampoco es claro si es la clase de progestágeno usado o si el agente específico usado influye en el grado de riesgo de cáncer de mama. Datos de un estudio observacional grande sugiere que TEP con progesterona micronizada conlleva un menor riesgo de cáncer de mama con uso a corto plazo pero lleva a un riesgo mayor de cáncer de mama con todas las formulaciones de TEP con uso a largo plazo.⁷⁵

La TEP y en menor grado la TE, aumenta la proliferación celular, dolor mamario, y densidad mamográfica, y TEP puede impedir la interpretación diagnóstica de la mamografía, por lo tanto demorando el diagnóstico de cáncer de mama.^{74,76}

Evidencia en curso pero no conclusiva sugiere que el aumento de riesgo de cáncer de mama con TEP puede ser el resultado de la promoción de cánceres preexistentes que son demasiado pequeños para ser diagnosticados por estudios de imágenes o examen clínico. Algunos de esos pueden no progresar nunca sin uso de TH.

El seguimiento a largo plazo encontró que el riesgo de nuevo diagnóstico se disipa en tres años después de la suspensión de TEP.⁷⁷

Sin embargo, también reveló que la mortalidad por cáncer de mama se aumentó en usuarias de TEP en el WHI a quienes se les hizo seguimiento por 11 años después del inicio del estudio. Las tasas de mortalidad por cáncer de mama con TEP fueron 2 muertes adicionales por 10.000 mujeres por año atribuido a cáncer de mama y dos muertes adicionales por 10.000 mujeres por año atribuidos a todas las causas de mortalidad.⁷⁸

En el WHI el reporte inicial sugiere que el aumento en el riesgo de cáncer de mama fue limitado solo a aquellas que habían usado TEP antes del reclutamiento.⁷⁹ Debido a que la mayoría habían iniciado TEP temprano después de la menopausia, un reanálisis de los datos examinó el efecto de un sesgo de tiempo (duración del tiempo entre el inicio de la menopausia y comienzo de TEP) en el riesgo de cáncer de mama.

En un análisis combinado del estudio observacional del WHI y el ensayo clínico de TEP, aquellas que comienzan TEP acercándose o después de la menopausia tenían un RR de 2.75 de cáncer de mama con más de 5 años de uso, mientras aquellas que el espacio de tiempo era mayor de 5 años de uso, no aumentó el riesgo.⁸⁰

Un análisis secundario detallado reportó que las mujeres que tenían un espacio en su exposición a las hormonas antes de la randomización a TEP tenían una demora en el aumento en cáncer de mama comparada con usuarias previas de TEP.⁸¹ El estudio francés E3N (una cohorte prospectiva de mujeres francesas que examinó la relación potencial de la presencia de cáncer de mama en premenopáusicas y posmenopáusicas, entre otras cosas) también reportó un riesgo mayor de cáncer de mama en aquellas mujeres con un corto espacio de tiempo (< 3 años) opuesto a esas con un intervalo de tiempo mayor.⁷⁵

Los investigadores del estudio One Million Womens (MWS) reportaron un aumento en el riesgo de mujeres que iniciaron TH cerca o después de la menopausia,⁸² estos datos de cáncer de mama (potencialmente más peligrosos con uso de TH en la posmenopausia temprana) contrastan con los hallazgos de ECV, ACV, TEV, y todas las causas de mortalidad lo que sugiere mayor seguridad en mujeres más jóvenes, más cerca de la menopausia. Para todos los resultados, el riesgo absoluto de eventos en mujeres más jóvenes es menor que para mujeres mayores.

Terapia con estrógenos

Las mujeres en el brazo de TE en el WHI demostró que no hubo aumento del riesgo de cáncer de mama después de un promedio de 7 años de uso, con 6 casos menos de cáncer invasivo de mama por 10.000 mujeres por año de uso de TE, lo cual no es estadísticamente significativo.⁷⁶ La disminución en el riesgo se observó en todos los 3 grupos de edad estudiados (edad de 50 a 59, 56 a 69, 70 a 79). Otros hallazgos en el grupo de TE incluyeron la reducción de carcinomas ductales (RR, 0.71; IC 95%, 0.52-0.99).⁷⁶

En un análisis basado en el seguimiento extendido del estudio WHI TE, incluyendo después de haber sido suspendido, el RR de cáncer de mama fue de 0.77 (IC 95%, 0.62-0.95).²⁸ Sin embargo en mujeres asignadas a ECC quienes desarrollaron cáncer invasivo de mama, se presentaron menos casos con enfermedad localizada (RR, 0.69; IC 95%, 0.51-0.95), y los tumores fueron más grandes y con mayor tendencia de ser ganglios positivos comparados con aquellas mujeres asignadas a placebo.⁷⁶

La hipótesis de la disminución de la incidencia de cáncer de mama con el uso de la CE en el WHI es el efecto que tienen los estrógenos sobre las células de cáncer de mama en un bajo ambiente de estrógenos.

Aunque el uso de CE en el WHI no muestra una diferencia relacionada con la edad en la reducción de cáncer de mama, toda la evidencia de laboratorio sugiere que las células cancerosas de más tiempo son derivadas de estrógenos, siendo lo más probable que los estrógenos tengan un efecto tumorigénico.⁸³

La disminución del riesgo de cáncer de mama como el visto en el brazo de TE del WHI no fue observado en el MWS.⁸² El RR para cáncer de mama en el MWS aumentó en mujeres que comenzaron TE dentro de los 5 años de menopausia, con un aumento de riesgo absoluto de 13 casos por 10.000 mujeres por año.⁸² Si la diferencia entre esos hallazgos y el brazo de TE del WHI refleja la diferencia de tiempo de iniciación, los tipos de TE, la población de estudio, aumento de la vigilancia con mamografía de la mujeres usando TH, u otro factores no controlados por un estudio observacional, no ha sido determinado.

Cuando la TE fue extendida más allá de 15 años en el NHS, el riesgo de cáncer de mama aumentó.^{84,86} Un extenso meta-análisis de 67.370 mujeres en estudios observacionales no encontró aumento de riesgo con menos de 5 años de uso de TE y RRs de 1.31 por 5 a 10 años de uso, 1.24 para 10 a 14 años de uso, y 1.56 para más de 15 años.⁸⁷ La posibilidad de diferencia en los estudios de vigilancia mamográfica para cáncer de mama en usuarias y no usuarias de TH en estudios observacionales no puede ser excluido.

TH después de cáncer de mama

Controversia rodea el uso de TH en sobreviviente de cáncer de mama. Algunos estudios observacionales sugieren que el uso de TH pueden no aumentar el riesgo de cáncer de mama recurrente.⁸⁸⁻⁹⁴ Estos reportes han sido cuestionados por el sesgo potencial de la selección de mujeres de bajo riesgo de recurrencia el uso de TH. Un estudio RCT de uso de TH en mujeres con historia de cáncer de mama y síntomas vasomotores molestos fue terminado prematuramente, después de 2 años de seguimiento, cuando se diagnosticaron estadísticamente más cáncer nuevo en las mujeres randomizadas a TH.⁹⁵ Esos datos pueden indicar que el uso de TH en sobrevivientes de cáncer de mama puede asociarse a un aumento de riesgo de recurrencia.

Cáncer de ovario

Datos publicados del papel de la TH y riesgo de cáncer de ovarios, son conflictivos. Algunos estudios no encuentran asociación.^{96,97}

Hay un relativamente gran volumen de datos de estudios observacionales que apuntan a una asociación entre TH y aumento de riesgo de cáncer de ovario, particularmente con uso prolongado.⁹⁸⁻¹⁰⁹

En el estudio «National Institutes of Health American Association of Retired Persons Diet and Health Cohort», no se vió aumento del riesgo de cáncer de ovario con menos de 10 años de uso de TE, pero si un aumento significativo en el riesgo anual de cáncer de ovario después de 10 años.¹⁰⁷ Un meta-análisis reportó un aumento en el riesgo de cáncer de ovario para TEP de 1.11-veces (OC 95% 1.02-1.21), y un 1.28-veces (IC 95%, 1.15-1.343) para estudios de cohortes y un 1.19 (IC 95%, 1.02-1.40)¹¹⁰ para estudios casos controles con el uso de cualquier TH.¹¹¹ El uso por menos de 5 años fue asociado aún significativo RR de 1.03, mientras el uso por más de 10 años fue asociado con un RR de 1.21 <0.05 para ambos RRs. TE fue asociado con un riesgo mayor de cáncer de ovario para TEP.

En el WHI, el único RCT con datos de cáncer de ovario, la TEP no se asoció con un aumento estadísticamente significativo en cáncer de ovario después de un promedio de 5.6 años de uso.¹¹² Hubo 4.2 casos por 10.000 mujeres para el grupo placebo.

La asociación entre cáncer de ovario y uso de TEP más allá de 5 años entre el rango de riesgo es muy raro.

A las mujeres con un riesgo aumentado de cáncer de ovario (por ej. aquellas con historia familiar o una mutación BRCA) se les debe advertir sobre esta potencial asociación.

Cáncer de pulmón

En un análisis post hoc del brazo de TEP del WHI que incluyó datos de un promedio de 7.1 años de intervención más un año de seguimiento pos-intervención (total promedio de datos, 7.9 años), la incidencia de células no pequeñas de cáncer de pulmón (la cual es alrededor del 80% del cáncer de pulmón) no estuvo significativamente aumentado (RR, 1.28; IC 95%, 0.94-1.73; p=0.12), pero el número de muertes por cáncer de pulmón (por células no

pequeñas de cáncer de pulmón) aumento (RR,1.87;IC 95%, 1.22; IC 95%, 1.22-2.88;p =0.004), y el número de tumores pobremente diferenciados y metastásicos aumento en el grupo de tratamiento (RR, 1.87;IC 95%, 1.22-2.88; p=0.004). Los casos fueron esencialmente limitados a fumadores y no fumadores, y a mujeres mayores de 60 años. La tasa absoluta de muertes por cánceres de células no pequeñas de cáncer de pulmón fue pequeño; 9 por 10.000 por año en TPE y 5 por 10.000 en placebo. Debido a que el WHI no fue diseñado para evaluar cáncer de pulmón y la radiografía de tórax no fue parte del protocolo del estudio, los hallazgos son preliminares y requieren validación en estudios posteriores.

En el estudio WHI, no se observó aumento de la incidencia o mortalidad por cáncer de pulmón comparado con el grupo placebo.¹¹³ No hubo efecto significativo del tratamiento relacionado con la edad. La mortalidad por cáncer de pulmón se aumento en fumadoras corrientes en ambos grupos de tratamiento y placebo comparado con no fumadoras o fumadoras anteriores.

Los reportes de estudios observacionales son mezclados.¹¹⁴⁻¹²² Un estudio observacional grande reportó un aumento de la incidencia de cáncer de pulmón asociado con un aumento de la duración de uso de TEP (50% de aumento después de 10 años de terapia); no hubo asociación con la duración del uso de TE.¹²³ Un meta-análisis reportó un aumento del riesgo de adenocarcinoma de pulmón.¹²⁴ Otro meta-análisis reportó posible efecto protector contra el cáncer de pulmón para usuaria de TH con excepción de las fumadoras activas.¹²⁵

Estos hallazgos subrayan la urgencia en insistir en la necesidad de parar de fumar y posible aumento de supervivencia en mujeres mayores fumadoras quienes son o han sido usuarias de TEP.

Estado de ánimo y depresión

Para mujeres posmenopáusicas sin depresión clínica, la evidencia es variable con relación a los efectos de la TH sobre el humor.

Varios pequeños estudios a corto plazo, en mujeres de edad mediana con síntomas vasomotores sugieren que la TH mejora el

estado de ánimo, mientras otros estudios no muestran cambios. Los progestágenos en la TEP pueden empeorar el estado de ánimo en algunas mujeres, posiblemente en aquellas con historia del síndrome premenstrual, desórdenes premenstruales depresivos o depresión clínica.

Solo unos pocos RCTs han examinado los efectos de la TH en las mujeres de edad mediana o mayores quienes tienen depresión. Un estudio RCT pequeño involucrando mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas deprimidas no encontró beneficios a corto plazo de la TE, pero un análisis post hoc reveló que a mayores niveles de estradiol se asociaron con disminución de los síntomas depresivos en mujeres perimenopáusicas pero no en mujeres posmenopáusicas.¹²⁶

Dos pequeños estudios RCTs apoyan la eficacia antidepressiva de la TE a corto plazo en mujeres deprimidas perimenopáusicas,^{127,128} mientras otro RCT falla en demostrar la eficacia antidepressiva de la TE en mujeres deprimidas quienes estuvieron en 5 a 10 años de menopausia.¹²⁹

Es controversial si la TE pueda en algunas circunstancias, aumentar los efectos antidepressivos de los inhibidores selectivos de la recaptación.^{130,131}

Aunque la TH podría tener efectos positivos sobre el humor y la conducta, la TH no es un antidepressivo y no debe considerarse como tal. La evidencia es insuficiente para respaldar el uso de TTE con beneficios cognitivos cuando se inicia inmediatamente después de menopausia quirúrgica.^{132,133} Hasta ahora los estudios clínicos de la TE no han demostrado efectos sustanciales sobre la memoria episódica o la función ejecutiva al momento de la menopausia.¹³⁴

Reportes del estudio longitudinal Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) sugiere que la menopausia natural es un efecto significativo pero bajo sobre algunos aspectos de la función cognitiva que pueden ser limitados en el tiempo.

Estos efectos no se explican por los síntomas menopáusicos.^{135,136} La literatura reciente sugiere un efecto negativo transitorio de la transición menopáusica en el estado cognitivo, pero es un efecto despreciable a largo plazo.^{134,135}

El NHS no encontró beneficios en la función cognitiva con el uso a largo plazo de TH en mujeres quienes habían comenzado la TH en la menopausia temprana; más bien, hubo la sugereencia de una disminución cognitiva más rápida entre las usuaria de TH.¹³⁷ Al contrario, en el Study of Women's Health Across the Nation, las mujeres que iniciaban hormonas (anticonceptivos orales o TH) después del reclutamiento pero antes del último periodo menstrual y luego discontinuaban la hormona tenían un efecto cognitivo benéfico, mientras que las mujeres que iniciaban la hormona después del último periodo menstrual tenían un efecto negativo sobre el rendimiento cognitivo.¹³⁵

Para mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años, los hallazgos de varios estudios grandes bien diseñados indican que la TH no mejora la memoria u otras habilidades cognitivas y que la TEP es dañina para la memoria.¹³⁸⁻¹⁴⁰

El estudio WHI Memory de mujeres entre 65 a 79 años de edad reportaron un aumento en la incidencia de demencia con el uso de TH.¹⁴¹ Los casos estimados de demencia atribuidos a TH fueron de 12 por 10.000 personas por año de uso de TE y 23 por 10.000 personas por año de uso de TEP. Los efectos no fueron estadísticamente significantes para el grupo TE pero sí para el grupo de TEP.¹⁴¹

La evidencia del publicación WHI Study of Cognitive Aging, un estudio ancilar al WHI y WHI Memory Study reclutó mujeres de 66 años o más indicando un agravamiento de la memoria verbal pero una tendencia positiva en la memoria de las figuras entre mujeres que usan TEP comparado con aquellas que usan placebo.¹⁴⁰ No hay datos de estudios controlados con placebo actuales comparando los efectos de diferentes progestágenos sobre la memoria o la demencia en mujeres más jóvenes o posmenopáusicas más viejas. En general, los RCTs de TE no muestran un impacto negativo sobre la memoria.

El estudio The WHI Study of Cognitive Aging no encontró beneficios ni impacto negativo persistente de la TH sobre la memoria durante un intervalo de 2.7 años.¹⁴²

Un número de estudios observacionales han reportado asociaciones entre TH y reducción de

riesgo de desarrollo de enfermedad de Alzheimer (EA).¹⁴³ La exposición a TH en estudios observacionales es más tendiente a relacionar el uso de TH en mujeres jóvenes, cercanas a la menopausia, sugiriendo una ventana temprana durante la cual el uso de TH podría reducir el riesgo de EA. Sin embargo, el sesgo de recuerdo y el sesgo de usuaria sana puede incidir en la asociación protectora en los estudios observacionales. Similarmente, un aumento del riesgo de demencia observada en la ooforectomía temprana, cuenta para el uso de estrógenos hasta los 50 años,¹⁴⁴ y puede parcialmente ser causado por diferencias demográficas entre grupos.¹⁴⁵ La exposición a TH en estudios observacionales tiende más a involucrar mujeres con TE en lugar de TEP. Para mujeres con EA, los limitados resultados clínicos sugieren que la TE no tiene efectos sustanciales.

En suma, los datos disponibles no aclaran si el uso de TH después de la menopausia aumenta o disminuye la tasa de disminución cognitiva o riesgo posterior de demencia. En la ausencia de datos más definitivos, la TH no puede ser recomendada a ninguna edad para prevenir o tratar el envejecimiento cognitivo o la demencia.

Menopausia prematura y la insuficiencia ovárica primaria

La mujer con menopausia prematura (edad menor de 40 años) o insuficiencia ovárica prematura (IOP) es médicamente hablando, un grupo diferente de las mujeres que alcanzan la menopausia a la edad media de 51.3 años. La menopausia prematura y IOP está asociada con un más bajo riesgo de cáncer de mama y un inicio de pérdida ósea relacionada con estrógenos. Otras condiciones para la menopausia prematura tales como ECC y enfermedad de Parkinson, pueden ser el resultado de diferentes factores y una condición específica. Por ejemplo, la mutación encontrada en el gen que codifica la DNA polimerasa gama mitocondrial que se ha asociado con menopausia prematura y enfermedad de Parkinson.¹⁴⁶

Algunos reportes observacionales sugieren un aumento del riesgo de ECC con menopausia natural o quirúrgica en la ausencia de TH y un riesgo reducido cuando se administra la TH.¹⁴⁷

El análisis de los datos de Framingham revelaron que las mujeres quienes tenían una menopausia temprana también tenían más factores de riesgo de ECC.¹⁴⁸ Los autores concluyeron que los factores de riesgo de ECC pueden causar menopausia temprana y no lo contrario. La historia de enfermedad cardiaca y el cigarrillo se han asociado con menopausia temprana.¹⁴⁹ Otro análisis extenso de tres cohortes nacidas en 3 países diferentes concluyeron, que no hay cambios en la tasa de aumento en la mortalidad por ECC en la menopausia. La tasa de aumento es constante a través de la vida de la mujer.¹⁵⁰

Los datos existentes con relación a la TH en mujeres que experimentan menopausia a mediana edad, no deben ser extrapolados a mujeres con menopausia que experimentan menopausia prematura y que inicia TH en ese tiempo. La bien documentada seguridad de dosis suprafisiológicas de TH en la forma de anticonceptivos orales en mujeres jóvenes, sugiere que la dosis fisiológica de TH para mujeres con IOP o menopausia prematura podría llevar mínimo riesgo. Dados los potenciales efectos nocivos de la deficiencia de estrógenos en la masa ósea en mujeres jóvenes, quienes pueden estar aún construyendo su pico de masa ósea y la severidad de los síntomas vasomotores, los beneficios de TH son potencialmente mayores en este grupo de edad (ver osteoporosis).

La falta de estudios clínicos en este tópico necesita juicio clínico. En la ausencia de contraindicaciones, la NAMS recomienda el uso de TH o anticonceptivos orales hasta la edad promedio de la menopausia natural, con valoración periódica.

Mortalidad total

Los estudios del WHI son consistentes con los estudios observacionales y meta-análisis.¹⁵¹ Indicando que la TH puede reducir la mortalidad total cuando se inician pronto en la menopausia. El WHI sugiere que ambos, TE y TEP reduce de manera no significativa la mortalidad total en 30% cuando se inicia en mujeres menores de 60 años de edad y cuando los datos de TE y TEP se combinan, esa reducción fue estadísticamente significativa.³⁶ Hubo 10 muertes menos por 10.000 mujeres entre 50 a 59

años de edad, comparadas con 16 muertes adicionales aquellas entre 70 a 79 años de edad.³⁶ La ventaja en mortalidad en las más jóvenes no es permanentemente significativa cuando se evalúa por años desde la menopausia.³⁶

Puntos terapéuticos prácticos

Efectos de clase versus producto específico

Todos los estrógenos tienen algunas características y efectos comunes así como también propiedades potencialmente diferentes, lo mismo para todos los progestágenos. Sin embargo, en la ausencia de RCTs diseñados para comparar resultados clínicos de varios estrógenos y progestágenos, los clínicos van a requerir la generalización de los resultados de los estudios clínicos, determinado por reportes emergentes de estudios observacionales (como se ha mostrado en secciones individuales de este reporte), para un agente o todos los agentes dentro de la misma familia hormonal. No obstante, en una base teórica, hay tendencia a existir diferencias entre cada familia basadas en factores tales como potencia relativa de los compuestos, androgenicidad, efectos glucocorticoides, viabilidad, y ruta de administración.

Indicación de los progestágenos

La indicación primaria relacionada con la menopausia del uso de los progestágenos es contrarrestar el aumento de riesgo de cáncer endometrial por el uso sistémico de TE. Todas las mujeres con un útero intacto quienes usen TE sistémica también se les debe prescribir un progestágeno adecuado. Con excepciones ocasionales (historia de endometriosis extensa), las mujeres posmenopáusicas sin útero no se les debe prescribir un progestágeno con TE sistémica.¹⁵²⁻¹⁵⁴

Un progestágeno generalmente no está indicado cuando se administra localmente en baja dosis en atrofia vaginal, aunque hay estudios que han sido limitados a un año solamente.¹⁵⁵ Aunque en un estudio de 2 años de parches de dosis ultrabaja de estradiol no encontraron aumento estadísticamente significativo de hiperplasia endometrial,¹⁵⁶ probablemente progestágenos intermitentes deben usarse con uso de TE sistémica a largo plazo, incluyendo parches de

dosis ultrabajas, lo cual es la recomendación que lleva el producto en su hoja de información (ver dosis y ruta de administración).

Los progestágenos concomitantemente pueden mejorar la eficacia de bajas dosis de TE en el tratamiento de los síntomas vasomotores. Algunas mujeres que usan TEP pueden experimentar disforia con el componente progestacional. Una combinación de estrógenos con un agonista/antagonista de estrógenos, actualmente en investigación, puede llegar a ser una opción alternativa al progestágeno.

Dosis y ruta de administración

La dosis efectiva más baja de estrógenos es consistente con la finalidad del tratamiento, beneficios y riesgos para la mujer individualmente y debe ser la meta terapéutica, con la adición de una dosis apropiada de progestágenos para contrarrestar los efectos adversos de los TE sistémicos sobre el útero. Entre las más bajas dosis típicamente usadas cuando se inicia la TE son 0.3 mg a 0.45 mg de EEC, 0.5 mg de 17 estradiol micronizado oral, y 0.014 mg a 0.0375 mg de estradiol transdérmico en parches. Las formulaciones de bajas dosis de estradiol están disponibles, geles tópicos aprobados, cremas y en atomizadores. Las dosis de estrógenos más bajas que las que tradicionalmente se prescriben (0.625 mg EEC), a menudo requieren mayor duración en el tratamiento desde el inicio para máxima eficacia en la reducción de los síntomas vasomotores.^{157,158} Definir la dosis con las necesidades individuales de la mujer representa una adecuada estrategia en el manejo de la TH.

Dosis más bajas de TH generalmente tienen poco efectos adversos, tales como dolor mamario y sangrado uterino, y puede tener una mejor relación riesgo-beneficio que las dosis estándar. En un grupo caso controles de UK General Practice Research database, el riesgo de ACV no se incrementó con dosis bajas de estrógenos transdérmicos (0.05 mg) pero se incrementó con terapias orales y con dosis transdérmicas más altas (0.159). Dosis más bajas de TH no han sido probadas en estudios a largo plazo con resultados clínicos que respalden la favorabilidad del riesgo-beneficio.

Todas las rutas de administración de TE pueden efectivamente tratar los síntomas menopáusicos. Las rutas no orales de administración incluyendo transdérmica, vaginal y sistemas intrauterinos puede ofrecer ventajas y desventajas comparadas con las rutas orales, la relación riesgo-beneficio a largo plazo no ha sido demostrada en RCTs con resultados clínicos. Hay diferencias relacionadas con el efecto del papel del primer paso hepático, la concentración hormonal en la sangre se logró por una ruta dada y la actividad biológica de ingredientes. Con la terapia transdérmica no hay un aumento significativo de los triglicéridos, proteína C reactiva, o globulinas transportadoras de hormonas sexuales (SBGH) y poco efecto en la presión arterial.

Con las terapias cutáneas, hay que tener cuidado para evitar transferencia inadvertida a los niños y animales.¹⁶⁰

Hay un creciente número de evidencia observacional, en que la TE transdérmica puede estar asociada a bajo riesgo de trombosis venosa profunda, ACV y IM.^{64,65,68,161}

Hay múltiples opciones de dosis de progestágenos para seguridad endometrial. La dosis varía basándose en el progestágeno usado y la dosis de estrógenos, típicamente comenzando con las dosis efectiva más baja de 1.5 mg de acetato medroxiprogesterona, AMP, 0.1 de acetato de noretindrona, 0.5 de drospirenona o 100 mg de progesterona micronizada. Diferentes dosis pueden tener distintos resultados en salud. Un estudio finlandés observacional a largo plazo reportó que el uso continuo de TEP reduce el riesgo de neoplasia endometrial comparado con el no uso de TH, y la terapia progestacional secuencial con TE aumenta el riesgo, particularmente con progestágenos en ciclos largos.¹⁶² En este estudio, todos los progestágenos se comportaron similarmente dentro de un régimen dado.

Los progestágenos orales combinados con estrógenos sistémicos y los parches de matriz combinados estrógenos-progestágenos han demostrado protección endometrial y han sido aprobados por el gobierno.

Un sistema intrauterino conteniendo progestágeno y una crema vaginal de progesterona han

sido aprobados para uso en mujeres premenopáusicas; sin embargo ninguna de las dos ha sido aprobada para mujeres posmenopáusicas. Un pequeño estudio reportó que con el uso de TE sistémica, el dispositivo intrauterino conteniendo progestágenos no dio la protección sistémica que cuando se administró progestágeno continuamente, pero dio protección superior al progestágeno dado secuencialmente.¹⁶³

Hormonas bioidénticas

El término hormonas bioidénticas es a menudo usado para describir las fórmulas **magistrales de TH (llamada terapia hormonal bioidéntica (THB) que son realizadas por un individuo de acuerdo a la prescripción de un prestador de salud. El término es usado por proponentes de la THB con el convencimiento que las hormonas que ellos usan son las hormonas producidas por el ovario. En ese aspecto, el término también puede ser usado para referirse a las muchas bien probadas, aprobadas por el gobierno, productos de marca de TH, conteniendo hormonas químicamente idénticas a las producidas por las mujeres (primariamente en los ovarios, tales como el 17^a estradiol y progesterona).**

Compuestos tradicionales de TH puede combinar varias hormonas (estradiol, estrona, y estriol) y usar ruta no convencionales de administración (implantes subdérmicos). Algunas de las hormonas no son aprobadas por el gobierno (estriol) o monitorizadas y algunas de las terapias compuestas contienen ingredientes no hormonales (colorantes, preservativos) que algunas mujeres no pueden tolerar. El uso de BHT ha aumentado en los años recientes, junto con el uso de la medición hormonal en saliva, lo cual ha probado no ser exacto ni confiable. Puede haber aumento del riesgo en las mujeres que usan estos productos. Fórmulas preparadas tradicionales, incluyendo BHT, no han sido probadas para eficacia o seguridad; la información de los productos no es consistente a las mujeres a través de la prescripción, y es requerida con TH disponible comercialmente; la estandarización de los lotes y su pureza puede ser incierta. Las dosis de los compuestos progestacionales son particularmente difícil de

valorar porque los niveles en suero, saliva y tejidos son marcadamente diferentes.¹⁶⁴ Las drogas preparadas no son aprobadas por el gobierno.

La administración de drogas y alimentos FDA, ha retirado algunos compuestos de farmacias que han tenido reclamos por seguridad y efectividad de -BTH sin reporte de datos de estudios clínicos y considerados que son falsos y engañosos.¹⁶⁵ Las farmacias han sido instruidas de no usar estriol sin una autorización de nueva droga. La FDA también establece que no hay bases científicas para usar test en saliva para ajustar los niveles hormonales.

La NAMS recomienda que los productos BTH incluyan un instructivo en los paquetes idénticos a los requeridos para productos que han tenido aprobación del gobierno. En la ausencia de datos de eficacia y seguridad de los BTH, la relación riesgo-beneficio generalizada de los productos comerciales disponibles de TH se pueden aplicar igualmente a los BTH.

Para la mayoría de las mujeres, la TH aprobada por el gobierno va a proveer terapia apropiada sin los riesgos de las preparaciones de medicamentos.

Por lo tanto, la NAMS generalmente no recomienda estas preparaciones de TE y TEP a no ser que sea necesario debido a alergias a los ingredientes contenidos en productos aprobados por el gobierno.

Puntos acerca de tratamiento

Duración de uso

Uno de los temas más desafiantes acerca de la TH es la duración de uso. Datos de seguimientos a largo plazo del WHI han clarificado el aumento de riesgo de cáncer de mama y mortalidad por cáncer de mama con 4 a 5 años de uso después de la menopausia de TEP y un ligero aumento en el inicio de cáncer de mama si se usa después en una exposición a estrógenos.^{74,78} Acerca de TE, no hubo aumento del riesgo de cáncer de mama con uso en la posmenopausia temprana en el WHI o NHS, y hubo disminución en la incidencia de cáncer de mama usada cuando se usó después de una laguna en la exposición de estrógenos en el WHI.^{76,85} En el

uso a largo plazo de TE (15 a 20 años en el NHS) pudo haberse esperado un aumento en cáncer de mama, pero no en un grado menor que con TEP.⁸⁵ Se vio enfermedad arterial coronaria potencial y benéfica de ECC.

Con el uso temprano de TE, en el estudio WHI, las mujeres entre los 50 a 59 años de edad tenían significativamente menor riesgo de resultados finales combinados incluyendo ECC y mortalidad total por IM y no elevación en el riesgo de cáncer de mama.²⁸ Estudios observacionales sugieren que mayor tiempo de uso se asocia con un reducido riesgo de ECC y mortalidad relacionada.¹⁶⁶ Los RCTs WHI y el estudio observacional sugiere un patrón de más bajo riesgo entre mujeres quienes usan TH por 5 años o más,⁴⁹ pero esto no es concluyente, podría ser considerado a la luz por otros factores alterados por la duración de la terapia, tales como cáncer de mama. En contraste, tanto la TE como TEP están asociados con un aumento inicial en riesgo de ECC entre mujeres quienes están más distantes de la menopausia al tiempo de la iniciación de la TH.^{38,167,168}

Estos hallazgos permiten una más larga duración de uso de TE basados en los síntomas de la mujer preferencias y perfil benéfico actual de riesgo-beneficios.

Está previsto que la mujer esté bien conciente de los potenciales beneficios y riesgos que tiene supervisión clínica. El uso extendido de TEP con la dosis efectiva más baja es aceptable bajo algunas circunstancias, incluyendo: 1. para las mujeres quienes han determinado que los beneficios del alivio de los síntomas menopáusicos sobrepasa los riesgos, notablemente después de la falla en suspender la TEP, y 2. para la mujer con alto riesgo de fractura para quien las terapias alternativas no son apropiadas o les causa efectos adversos inaceptables.

Suspensión de la terapia

Datos de seguimiento a largo plazo de mujeres quienes suspendieron la terapia TE y TEP, han aumentado nuestro conocimiento de las secuelas de la suspensión de la TH. En el WHI, las mujeres en el grupo TEP quienes habían suspendido la TH por tres años tenían una tasa de eventos cardiovasculares, fracturas y cánceres

de colon similar a las mujeres que habían sido asignadas a placebo.²⁷ La única diferencia estadística fue un aumento de las tasas de todos los cánceres en mujeres quienes habían sido asignadas a EP con un exceso de 30 cánceres por 10.000 mujeres por año de TEP, incluyendo un número de cánceres fatales de pulmón.^{27,77} En mujeres sin útero, seguidas por tres años después de suspender TE, no hubo aumento o disminución del riesgo global de ECC, trombosis venosa profunda, ACV fractura de cadera, cáncer colorrectal o mortalidad total.

Una disminución estadísticamente significativa del riesgo de cáncer invasivo de mama persistió (8 casos menos/10.000 mujeres).²⁸ La suspensión de la TH llevará a un aumento transitorio de la incidencia de fractura, incluyendo fractura de cadera.¹⁶⁹ Después de cuatro años de seguimiento en el brazo de TE del WHI, las tasas acumulativas de fractura fueron similares para los grupos de TE y placebo.²⁸

RRs para todas las causas de mortalidad, reflejando el balance de todos los resultados de arriba y otros más, tendieron a la neutralidad en ambos grupos de TEP y TE del WHI (RR, 0.98 y 1.04, respectivamente).

Durante los tres años posteriores a la fase de intervención en el estudio de TEP, las tasas de mortalidad estuvieron elevadas en el límite (RR, 1.15; IC 95%, 0.95-1.39) primariamente debido al citado aumento en cáncer. Durante todo el periodo de seguimiento de TEP (tratamiento activo más fases pos-suspensión), el RR de todas las causas de mortalidad en el brazo de TEP fue de 1.04 (IC 95% 0.91-1.18)²⁷ y 1.02 (IC 95%, 0.91-1.15) en el brazo de TE.²⁸

Con relación a otros resultados después de la suspensión de la TEP, un análisis inicial de los datos del registro del National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results, mostró que la tasa de incidencia de cáncer de mama ajustado por la edad en mujeres en EE.UU. cayó dramáticamente (6.7%) en el 2003, comparada con la tasa del 2002.¹⁷⁰ La disminución fue evidente solo en mujeres de 50 años de edad o mayores y más evidente en cánceres que eran receptores de estrógenos positivos, lo cual representa la mayoría de los cánceres de mama. Se teorizó que la caída podría estar relacionada

con el gran número de mujeres que suspendieron la TH después de la terminación prematura del brazo de TEP del WHI.

Los síntomas vasomotores tienen un chance aproximado del 50% de recurrencia cuando la TH se suspende, independiente de la edad y la duración de uso.^{171,172} En un RCT, disminuyendo la dosis de TH por un mes y una abrupta suspensión, tuvo un impacto similar sobre los síntomas vasomotores.¹⁷³ La decisión de continuar la TH debería individualizarse basado en la severidad de los síntomas y las consideraciones actuales de la relación riesgo-beneficio.

Conclusiones y recomendaciones

La individualización es la clave importante en la decisión del uso de TH y debería incorporarse como prioridad de calidad de vida, en la salud de la mujer al igual que sus factores de riesgo personales de trombosis venosa, ECC, ACV y cáncer de mama.

La recomendación de la duración de la terapia difiere para TEP y TE. Para TEP, la duración está limitada por el aumento del riesgo de cáncer de mama y de mortalidad por cáncer de mama asociado con el uso de tres a cinco años; para TE, un perfil de riesgo-beneficio más favorable se observa durante un promedio de siete años de uso y cuatro años de seguimiento; un hallazgo que permite más flexibilidad en su uso.

La TE es el tratamiento más efectivo de los síntomas de atrofia vulvar y vaginal; bajas dosis de TE local vaginal se recomiendan cuando solo los síntomas vaginales están presentes.

En mujeres con menopausia temprana quienes por otra parte son candidatas para TH, pueden usar TE al menos hasta la edad promedio de la menopausia natural (51 años).

Si la duración del tratamiento es más largo, se puede considerar si se necesita el manejo de los síntomas.

Aunque la TE no aumenta el riesgo de cáncer de mama en el WHI, faltan datos de seguridad del uso de TE en las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama, y un RCT reportó el aumento mayor en tasas de recurrencia de cáncer de mama.

Tanto la iba transdérmica como las bajas dosis de estrógenos orales se ha asociado con riesgos menores de TEV y ACV que las dosis estándares de estrógenos orales, pero no hay evidencia RCT de ello.

Resumen

Desde la primera publicación de los resultados del estudio WHI-TEP, hemos aprendido mucho. Hay creciente evidencia de formulaciones de TH, rutas de administración, tiempo de la terapia, los cuales producen diferentes efectos.

Un perfil constructivo e individual de riesgo-beneficios es esencial para cada mujer considerando cualquier tipo de régimen de TH. El interés de la mujer en usar TH va a variar dependiendo de la situación individual, particularmente la severidad de sus síntomas menopáusicos y sus efectos en la calidad de vida. El riesgo absoluto conocido hasta el momento del uso de TH en mujeres sanas entre 50 a 59 años, es bajos.

En contraste, TH a largo plazo o inicio de TH en mujeres mayores está asociado con riesgo mayor.

La recomendación de duración de uso difiere entre TE y TEP. Dado el perfil más favorable de TE, podría considerarse para terapia de más larga duración en la ausencia de efectos adversos y factores de riesgo. Las mujeres que experimenten menopausia temprana tienen un riesgo aumentado de osteoporosis y, posiblemente, enfermedad cardiovascular. A menudo ellas experimentan síntomas más intensos que las mujeres que llegan a la menopausia en edad mediana. Por lo tanto, la TH generalmente es recomendada para esas mujeres jóvenes hasta la edad media de la menopausia, cuando el tratamiento debe reevaluarse.

Se necesita investigación adicional para entender los diferentes efectos de la TE y TEP, y cómo debe aplicarse a la mujeres individualmente como también para delinear más claramente el papel del envejecimiento versus la menopausia y los efectos genéticos, de estilo de vida y características clínicas individuales, en la salud de la mujer de edad mediana.

Reconocimientos

NAMS appreciates the contributions of the following members of the Advisory Panel: Co-Chairs: Margery L.S. Gass, MD, NCMPV Executive Director, The North American Menopause Society, Mayfield Heights, OH; Consultant, Cleveland Clinic Center for Specialized Women's Health, Cleveland, OH, and JoAnn E. Manson, MD, DrPH, NCMPV Professor of Medicine and the Michael and Lee Bell Professor of Women's Health, Harvard Medical School; Chief of Preventive Medicine, Co-Director, Connors Center for Women's Health and Gender Biology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA. Panelists: Felicia Cosman, MDV Professor of Clinical Medicine, Columbia University; Clinical Director, National Osteoporosis Foundation, Medical Director, Clinical Research Center, Helen Hayes Hospital, West Haverstraw, NY. Francine Grodstein, ScDV Associate Professor of Medicine, Channing Lab, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA. V. Craig Jordan, OBE, PhD, DSc, FmedSciV Scientific Director and Vice Chairman of Oncology, Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, Washington, DC. Richard H. Karas, MD, PhDV Professor of Medicine, Director, Women's Heart Center; Co-Director, Molecular Cardiology Research Center, Tufts University School of Medicine, Boston, MA. Andrew M.

Kaunitz, MDV Professor and Associate Chair, Department of Obstetrics & Gynecology, Associate Program Director, Residency Program in Obstetrics & Gynecology, University of Florida College of Medicine, Jacksonville, FL. Pauline M. Maki, PhDV Associate Professor of Psychiatry and Psychology, Director, Women's Mental Health Research, University of Illinois at Chicago College of Medicine, Chicago, IL. Peter J. Schmidt, MDV Acting Chief, Behavioral Endocrinology Branch, National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Bethesda, MD. Jan L. Shifren, MD, NCMPV Associate Professor of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology, Harvard Medical School; Director, Menopause Program, Vincent Obstetrics and Gynecology Service, Massachusetts General Hospital, Boston, MA.

Cynthia A. Stuenkel, MD, NCMPV Clinical Professor of Medicine, Endocrinology and Metabolism, University of California, San Diego, La Jolla. CA. Wulf H. Utian, MD, PhD, DSc(Med), NCMPV Professor Emeritus, Case Western Reserve University School of Medicine, Executive Director Emeritus, The North American Menopause Society, Cleveland, OH. The Society also acknowledges the editorial contributions of Kathryn J. Wisch, NAMS Managing Editor, and Angela M. Bilancini, NAMS Associate Medical Editor.

The position statement was reviewed and approved by the 2011-2012 NAMS Board of Trustees: Thomas B. Clarkson, DVMV Professor of Comparative Medicine, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC. Margery L.S. Gass, MD, NCMPV Executive Director, The North American Menopause Society, Mayfield Heights, OH; Consultant, Cleveland Clinic Center for Specialized Women's Health, Cleveland, OH. Steven R. Goldstein, MD, FACOG, CCD, NCMPV Professor of Obstetrics and Gynecology, New York University School of Medicine, New York, NY. Risa Kagan, MD, FACOG, CCD, NCMPV Clinical Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, East Bay Physicians Medical Group, Berkeley, CA. Andrew M. Kaunitz, MDV Professor and Associate Chair, Department of Obstetrics and Gynecology, Associate Program Director, Residency Program in Obstetrics & Gynecology, University of Florida College of Medicine, Jacksonville, FL. Pauline M. Maki, PhD (Secretary)V Associate Professor of Psychiatry and Psychology, Director, Women's Mental Health Research, University of Illinois at Chicago College of Medicine, Chicago, IL. JoAnn E. Manson, MD, DrPH, NCMP (President)V Professor of Medicine and the Michael and Lee Bell Professor of Women's Health, Harvard Medical School; Chief of Preventive Medicine, Co-Director, Connors Center for Women's Health and Gender Biology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA. Diane T. Pace, PhD, FNP, FAANP, NCMP (President-Elect)V Assistant Dean for Faculty Practice, Director, University Health Services, University of

Tennessee Health Science Center, College of Nursing, Memphis, TN. Isaac Schiff, MD (Ex Officio) V Joe Vincent Meigs Professor of Gynecology, Harvard Medical School; Chief, Vincent Obstetrics and Gynecology Service, Massachusetts General Hospital, Boston, MA. Peter F. Schnatz, DO, FACOG, FACP, NCMPV Associate Chairman and Residency Program Director, Department of Obstetrics and Gynecology, The Reading Hospital and Medical Center, Reading, PA. Marla Shapiro, MDCM, CCFP, MHSc, FRCP(C), FCFP, NCMPV Associate Professor, Department of Family and Community Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada. Jan L. Shifren, MD, NCMP (Treasurer) V Associate Professor of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology, Harvard Medical School; Director, Menopause Program, Vincent Obstetrics and Gynecology Service, Massachusetts General Hospital, Boston, MA. Lynnette Leidy Sievert, PhDV Professor, Department of Anthropology, University of Massachusetts, Amherst, MA. Wulf H. Utian, MD, PhD, DSc (Med) V Professor Emeritus, Case Western Reserve University School of Medicine; Executive Director Emeritus, The North American Menopause Society, Cleveland, OH. Michelle P. Warren, MD, NCMPV Medical Director, Center for Menopause, Hormonal Disorders, and Women's Health; Professor of Medicine, Obstetrics and Gynecology, Wyeth Professor of Women's Health, Columbia Presbyterian Medical Center, Department of Obstetrics and Gynecology, New York, NY. Financial disclosure/conflicts of interest: For the Advisory Panel, Dr. Cosman reports: Consultant/Advisory Board: Amgen, Eli Lilly, Merck, Novartis, Zosano; Grants/Research Support: Eli Lilly, Novartis; Speaker's Bureau: Amgen, Eli Lilly, Novartis; Dr. Gass reports: No significant financial relationships. Dr. Grodstein reports: No significant financial relationships. Dr. Jordan reports: No significant financial relationships. Dr. Karas reports: No significant financial relationships. Dr. Kaunitz reports: Consultant/Advisory Board: Bayer, Merck, Noven, Teva; Grants/Research Support: Bayer, Endoceutics, Medical Diagnostic Laboratories, Merck, Noven, Teva.

Dr. Maki reports: Consultant/Advisory Board: Noven. Dr. Manson reports: No significant financial relationships. Dr. Schmidt reports: No significant financial relationships. Dr. Shifren reports: Consultant/Advisory Board: New England Research Institutes; Grants/Research Support: Boehringer Ingelheim. Dr. Stuenkel reports: Consultant/Advisory Board: Noven, Pharmavite. Dr. Utian reports: Consultant/Advisory Board: Bayer, Bionovo, Cleveland Clinic Foundation Innovations Center, Hygeia (Orcas Therapeutics), Lupin, Merck, Novogyne, Pharmavite. For additional contributors, Ms. Bilancini and Ms. Wisch report no significant financial relationships. For the NAMS Board of Trustees, Dr. Clarkson reports: Consultant/Advisory Board: Pfizer; Grants/Research Support: Merck, Pfizer. Dr. Gass reports: No significant financial relationships. Dr. Goldstein reports: Board of Directors/Trustees: NYU School of Medicine Alumni Corporation (President-Elect), American Institute of Ultrasound in Medicine, SonoSite (President); Consultant/Advisory Board: Amgen, Bayer, Cook Ob/Gyn, Philips, Ultrasound, Shionogi; Speaker's Bureau: Amgen, Warner Chilcott. Dr. Kagan reports: Consultant/Advisory Board: Amgen, Bionovo, Depomed, Foundation for Osteoporosis Research and Education/American Bone Health, Merck, Novo Nordisk, Own the Bone Advisory Board of the American Orthopedic Association, Pfizer, Shionogi; Grants/Research Support: Boehringer Ingelheim, Bionovo, Biosante, Depomed, Pfizer; Speaker's Bureau: Amgen, Novogyne, Novo Nordisk. Dr. Kaunitz reports: Consultant/Advisory Board: Bayer, Merck, Noven, Teva; Grants/Research Support: Bayer, Endoceutics, Medical Diagnostic Laboratories, Merck, Noven, Teva. Dr. Maki reports: Consultant/Advisory Board: Noven. Dr. Manson reports: No significant financial relationships. Dr. Pace reports: Consultant/Advisory Board: Novo Nordisk; Speaker's Bureau: Novo Nordisk. Dr. Schiff reports: No significant financial relationships. Dr. Schnatz reports: Board of Directors/Trustees: FaithCare. Dr. Shapiro reports: Board of Directors/Trustees: Baycrest, Research Canada, Canadian Partnership Against Cancer, SIGMA Canadian Menopause

Society; Employment: Consultant, CTV Canada AM, CTV National News, CTV News Channel, Parents Canada, Canadian Health Consultant/Advisory Board: Amgen, AstraZeneca, Novartis, Pfizer; Grants/Research Support: Amgen, Pfizer, SIGMA; Speaker's Bureau: Amgen, AstraZeneca, Bayer, GlaxoSmithKline, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi Pasteur, Warner Chilcott; Website Writer: CTV.ca. Dr. Shifren reports: Consultant/Advisory Board: New England Research Institutes; Grants/Research Support: Boehringer Ingelheim. Dr. Sievert reports: No significant financial relationships. Dr. Utian reports: Consultant/Advisory Board: Bayer, Bionovo, Cleveland Clinic Foundation Innovations Center, Hygeia (Orcas Therapeutics), Lupin, Merck, Novogyne, Pharmavite. Dr. Warren reports: Consultant/Advisory Board: Pfizer, Yoplait; Grants/Research Support: Pfizer; Speaker's Bureau: Amgen, Ascend Therapeutics, Pfizer, Upsher Smith.

Referencias

1. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al. For the Women's Health Initiative Investigators. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005;105:1063-1073.
2. National Institutes of Health. State-of-the-Science Panel. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med* 2005;142:1003-1013.
3. MacLennan A, Broadbent J, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database Sys Rev* 2004;4:CD002978.
4. Schiff I, Tulchinsky D, Cramer D, Ryan KJ. Oral medroxyprogesterone in the treatment of postmenopausal symptoms. *JAMA* 1980;244:1443-1445.
5. Suckling J, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Sys Rev* 2006;4:CD001500.
6. The North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007;14:357-369.
7. Sturdee DW, Panay N, on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509-522.
8. Wierman ME, Nappi RE, Avis N, et al. Endocrine aspects of women's sexual function. *J Sex Med* 2010;7:561-585.
9. Gass M, Cochrane BB, Larson JC, et al. Patterns and predictors of sexual activity among women in the Hormone Therapy trials of the Women's Health Initiative. *Menopause* 2011;18:1160-1171.
10. Davis SR, Guay AT, Shifren JL, Mazer NA. Endocrine aspects of female sexual dysfunction. *J Sex Med* 2004;1:82-86.
11. Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CMA. Oestrogen therapy for urinary incontinence in postmenopausal women. *Cochrane Database Sys Rev* 2009;4:CD001405.
12. Nelken RS, Ozel BZ, Leegant AR, Felix JC, Mishell DR. Randomized trial of estradiol vaginal ring versus oral oxybutynin for the treatment of overactive bladder. *Menopause* 2011;18:962-966.
13. Townsend MK, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. The incidence of urinary incontinence across Asian, black, and white women in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:378.e1-378.e7.
14. Endrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;293:935-948.
15. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T, for the HERS Research Group. Postmenopausal hormones and Menopause, Vol. 19, No. 3, 2012 267 NAMS POSITION STATEMENT incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001;97:116-120.
16. Waetjen LE, Brown JS, Vittinghoff E, et al, for the ultra low dose transdermal estrogen Assessment (ULTRA) Study. The effect of ultralow-dose transdermal estradiol on urinary

- incontinence in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2005;106:946-952.
17. Maalouf NM, Sato AH, Welch BJ, et al. Postmenopausal hormone use and the risk of nephrolithiasis: results from the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Arch Intern Med* 2010;170:1678-1685.
 18. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-756.
 19. Eriksen BC. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999;80:1072-1079.
 20. Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, et al. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2002;100:1209-1218.
 21. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 2002;287:591-597.
 22. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348:1839-1854.
 23. Brunner RL, Gass M, Aragaki A, et al. For the Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1976-1986.
 24. Michael YL, Gold R, Manson JE, Keast EM, et al. Hormone therapy and physical function change among older women in the Women's Health Initiative: a randomized controlled trial. *Menopause* 2010;17:295-302.
 25. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. For the Women's Health Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;290:1729-1738.
 26. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. For the Women's Health Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-683.
 27. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. For the WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299:1036-1045.
 28. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. For the WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305-1314.
 29. Vesco KK, Marshall, LM, Nelson HD, et al. For the Study of Osteoporotic Fractures. Surgical menopause and nonvertebral fracture risk among older U.S. women [e-pub]. *Menopause* 2011.
 30. Jacoby VL, Grady D, Wactawski-Wende J, et al. Oophorectomy vs. ovarian conservation with hysterectomy: cardiovascular disease, hip fracture, and cancer in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2011;171:760-768.
 31. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1741-1753.
 32. Toh S, Hernández-Díaz S, Logan R, Rossouw JE, Hernández MA. Coronary heart disease in postmenopausal recipients of estrogen plus progestin therapy: does the increased risk ever disappear? A randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:211-217.
 33. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991;265:1861-1867.
 34. Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn EN, Plantinga P. Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than nonusers? *Am J Epidemiol* 1996;143:971-978.
 35. Barrett-Connor E, Wenger NK, Grady D, et al. Coronary heart disease in women,

- randomized clinical trials, HERS and RUTH. *Maturitas* 1998;31:1-7.
36. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.
 37. Prentice RL, Langer R, Stefanick ML, et al. For Women's Health Initiative Investigators. Combined postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: toward resolving the discrepancy between observational studies and the Women's Health Initiative clinical trial. *Am J Epidemiol* 2005;162:404-414.
 38. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. For the Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:357-365.
 39. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363-366.
 40. Prentice RL, Manson JE, Langer RD, et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009;170:12-23.
 41. Akhrass F, Evans AT, Wang Y, et al. Hormone replacement therapy is associated with less coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5611-5614.
 42. Barrett-Connor E, Laughlin GA. Hormone therapy and coronary artery calcification in asymptomatic postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study. *Menopause* 2005;12:40-48.
 43. Schisterman EF, Gallagher AM, Bairey Merz CN, et al. The association of hormone replacement therapy and coronary calcium as determined by electron beam tomography. *J Womens Health Gen Based Med* 2002;11:631-638.
 44. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. For the WHI and Whicacs Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591-2602.
 45. Tremollieres FA, Cigagna F, Alquier C, Cauneille C, Pouilles J, Ribot C. Effect of hormone replacement therapy on age-related increase in carotid artery intima-media thickness in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2000;153:81-88.
 46. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-1037.
 47. Barrett Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health* 1998;19:55-72.
 48. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, et al. For the Estrogen in prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:939-953.
 49. Angerer P, Stork S, Kothny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis: a randomized, controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:262-268.
 50. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. For the WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women. The Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2673-2684.
 51. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. For the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on stroke in the Women's Health Initiative: a randomized trial. *Circulation* 2006;113:2425-2434.
 52. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001;103:638-642.
 53. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-1249.
 54. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, et al. Main morbidities recorded in Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007;335:239-251.

55. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:861-866.
56. Arana A, Varas C, González-Pérez A, Gutiérrez L, Bjerrum L, García Rodríguez LA. Hormone therapy and cerebrovascular events: a population-based nested case-control study. *Menopause* 2006;13:730-736.
57. Lobo RA. The risk of stroke in postmenopausal women receiving hormonal therapy. *Climacteric* 2009;12:81-85. 268 *Menopause* 2012;19(3). The North American Menopause Society Nams Position Statement.
58. Lisabeth L, Bushnell C. Stroke risk in women: The role of menopause and hormone therapy. *Lancet Neurol* 2012;11:82-91.
59. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. For the Estrogen and thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Circulation* 2007;115:840-845.
60. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. For the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573-1580.
61. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006;166:772-780.
62. Hlibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickström E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled Estrogen in Venous Thromboembolism Trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000;84:961-967.
63. Herrington DM, Vittinghoff E, Howard TD, et al. Factor V Leiden, hormone replacement therapy, and risk of venous thromboembolic events in women with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1012-1017.
64. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G, on behalf of the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428-432.
65. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227-1231.
66. Laliberte F, Dea K, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, Lefebvre P. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause* 2011;17:1052-1059.
67. Canonico M, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Olie V, Scarabin PY. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. *Menopause* 2010;17:1122-1127.
68. Canonico M, Plu-Bureau G, Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism among postmenopausal women using hormone therapy. *Maturitas* 2011;70:354-360.
69. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004;47:1175-1187.
70. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:1-9.
71. Bonds DE, Lasser N, Qi L, et al. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomized trial. *Diabetologia* 2006;49:459-468.
72. Espeland MA, Hogan PE, Fineberg SE, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 1998;21:1589-1595.
73. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:304-313.
74. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. For the WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243-3253.

75. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, 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.
76. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. For the WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647-1657.
77. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. For the Women's Health Initiative Investigators. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised trial. *Lancet* 2009;374:1243-1251.
78. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010;304:1684-1692.
79. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
80. 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.
81. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103-115.
82. Beral V, Reeves G, Bull D, Green J, 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.
83. Jordan VC, Ford LG. Paradoxical clinical effect of estrogen on breast cancer risk: a new biology of estrogen-induced apoptosis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:633-637.
84. 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;332:1589-1593.
85. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000;152:950-964.
86. Chen W, Manson J, Hankinson S, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:1027-1032.
87. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1997;349:1202-1209.
88. ColNF, KimJA, Chlebowski RT. Menopausal hormone therapy after breast cancer: a meta-analysis and critical appraisal of the evidence. *Breast Cancer Res* 2005;7:R535-R540.
89. Durna E, Wren B, Heller G, Leader L, Sjoblom P, Eden J. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer: cancer recurrence and mortality. *Med J Aust* 2002;177:347-351.
90. Decker DA, Pettinga JE, VanderVelde N, Huang RR, Kestin L, Burdakin JH. Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors: a matched controlled series. *Menopause* 2003;10:277-285.
91. Beckmann MW, Jap D, Djahansouzi S, et al. Hormone replacement therapy after treatment of breast cancer: effects on postmenopausal symptoms, bone mineral density and recurrence rates. *Oncology* 2001;60:199-206.
92. Marttunen M, Hietanen P, Pyrhonen S, Tiitinen A, Ylikorkala O. A prospective study on women with a history of breast cancer and with or without estrogen replacement therapy. *Maturitas* 2001;39:217-225.
93. DiSaia P, Brewster W, Ziogas A, Anton-Culver H. Breast cancer survival and hormone replacement therapy: a cohort analysis. *Am J Clin Oncol* 2000;23:541-545.
94. Ursic-Vrscaj M, Bebar S. A case-control study of hormone replacement therapy after primary surgical breast cancer treatment. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:146-151.
95. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, et al. For the HABITS Study Group. Increased

- risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:475-482.
96. Kaufman DW, Kelly JP, Welch WR, et al. Noncontraceptive estrogen use and epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1989;130:1142-1151.
 97. Sit AS, Modugno F, Weissfeld JL, Berga SL, Ness RB. Hormone replacement therapy formulations and risk of epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002;86:118-123.
 98. Weiss NS, Lyon JL, Krishnamurthy S, Dietert SE, Liff JM, Daling JR. Noncontraceptive estrogen use and the occurrence of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1982;68:95-98.
 99. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, et al. Hormone replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1999;81:559-563.
 100. Risch HA. Estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996;63:254-257.
 101. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001;285:1460-1465. *Menopause*, Vol. 19, No. 3, 2012 269 Nams Position Statement.
 102. Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002;288:334-341.
 103. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, et al. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:497-504.
 104. Glud E, Kjaer SK, Thomsen BL, et al. Hormone therapy and the impact of estrogen intake on the risk of ovarian cancer. *Arch Intern Med* 2004;164:2253-2259.
 105. Moorman PG, Schildkraut JM, Calingaert B, Halabi S, Berchuck A. Menopausal hormones and risk of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005;76-82.
 106. Folsom AR, Anderson JP, Ross JA. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer. *Epidemiology* 2004;15:100-104.
 107. Lacey JV Jr, Brinton LA, Leitzmann, et al. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1397-1405.
 108. Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Weiss NS. Menopausal hormone therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2548-2556.
 109. Mørch LS, Lkkegaard E, Andreasen AH, Krøger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009;302:298-305.
 110. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007;13:453-463.
 111. Zhou B, Sun Q, Cong R, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2008;108:641-651.
 112. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. For the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;290:1739-1748.
 113. Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1-9.
 114. Rodriguez C, Spencer Feigelson H, et al. Postmenopausal hormone therapy and lung cancer risk in the cancer prevention study II nutrition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:655-660.
 115. Ramnath N, Menezes RJ, Loewen G, et al. Hormone replacement therapy as a risk factor for non-small cell lung cancer: results of a casecontrol study. *Oncology* 2007;73:305-310.
 116. Schwartz AG, Wenzlaff AS, Prysak GM, et al. Reproductive factors, hormone use, estrogen receptor expression and risk of non small-cell lung cancer in women. *J Clin Oncol* 2007;25:5785-5792.
 117. Elliott AM, Hannaford PC. Use of exogenous hormones by women and lung cancer: evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Contraception* 2006;73:331-335.

118. Liu Y, Inoue M, Sobue T, Tsugane S. Reproductive factors, hormone use and the risk of lung cancer among middle-aged never-smoking Japanese women: a large-scale population-based cohort study. *Int J Cancer* 2005;117:662-666.
119. Schabath MB, Wu X, Vassilopoulou-Sellin R, Vaporciyan AA, Spitz MR. Hormone replacement therapy and lung cancer risk: a case-control analysis. *Clin Cancer Res* 2004;10:113-123.
120. Kreuzer M, Gerken M, Heinrich J, Kreienbrock L, Wichmann HE. Hormonal factors and risk of lung cancer among women? *Int J Epidemiol* 2003;32:263-271.
121. Olsson H, Bladström A, Ingvar C. Are smoking-associated cancers prevented or postponed in women using hormone replacement therapy? *Obstet Gynecol* 2003;102:565-570.
122. Taioli E, Wynder EL. Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:869-870.
123. Slatore CG, Chien JW, Au DH, Satia JA, White E. Lung cancer and hormone replacement therapy: association in the vitamins and lifestyle study. *J Clin Oncol* 2010;28:1540-1546.
124. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65:198-204.
125. Oh SW, Myung SK, Park JY, Lym YL, Ju W. Hormone therapy and risk of lung cancer: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2010;19:279-288.
126. Joffe H, Petrillo LF, Koukopoulos A, et al. Increased estradiol and improved sleep, but not hot flashes, predict enhanced mood during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1044-E1054.
127. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:414-420.
128. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:529-534.
129. Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 2004;55:406-412.
130. Rasgon NL, Dunkin J, Fairbanks L, et al. Estrogen and response to sertraline in postmenopausal women with major depressive disorder: a pilot study. *J Psychiatr Res* 2007;41:338-343.
131. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:385-390.
132. Phillips SM, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:485-495.
133. Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1988;13:345-357.
134. Henderson VW. Gonadal hormones and cognitive aging: a midlife perspective. *Womens Health (Lond Engl)* 2011;7:81-93.
135. Greendale GA, Huang MH, Wight RG, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology* 2009;72:1850-1857.
136. Greendale GA, Wight RG, Huang MH, et al. Menopause-associated symptoms and cognitive performance: results from the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol* 2010;171:1214-1224.
137. Kang JH, Weuve J, Grodstein F. Postmenopausal hormone therapy and risk of cognitive decline in community-dwelling aging women. *Neurology* 2004;63:101-107.
138. Binder EF, Schechtman KB, Birge SJ, Williams DB, Kohrt WM. Effects of hormone replacement therapy on cognitive performance in elderly women. *Maturitas* 2001;38:137-146.
139. Grady D, Yaffe K, Kristof M, Lin F, Richards C, Barrett-Connor E. Effect of postmenopausal hormone therapy on cognitive function: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Am J Med* 2002;113:543-548.
140. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al. Effects of combination estrogen plus progestin

- hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1802-1810.
141. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651-2662.
 142. Resnick SM, Espeland MA, An Y, et al. Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4152-4161.
 143. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: Effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998;279:688-695.
 144. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69:1074-1083.
 145. Henderson VW, Sherwin BB. Surgical versus natural menopause: cognitive issues. *Menopause* 2007;14:572-579.
 146. Luoma P, Melberg A, Rinne JO, et al. Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase gamma mutations: clinical and molecular genetic study. *Lancet* 2004;364:875-882.
 147. Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the Nurses' Health Study. *Obstet Gynecol* 2009;113:1027-1037.
 148. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, et al. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1976-1983.
 149. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol* 2001;153:865-874.
 150. Vaidya D, Becker DM, Bittner V, Mathias RA, Ouyang P. Ageing, menopause, and ischaemic heart disease mortality in England, Wales, and the United States: modelling study of national mortality data. *BMJ* 2011;343:d5170.270 *Menopause*, Vol. 19, No. 3, 2012 * 2012 The North American Menopause Society NAMS Position Statement.
 151. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* 2009;122:1016-1022.
 152. Efthymiou CA. Endometriosis-associated intestinal tumours: a consequence of long-term unopposed oestrogen? *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91:259-260.
 153. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010;362:2389-2398.
 154. Pachman DR, Jones JM, Loprinzi CL. Management of menopause associated vasomotor symptoms: Current treatment options, challenges and future directions. *Int J Womens Health* 2010;2:123-135.
 155. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:443-451.
 156. Johnson R, Ettinger B, Macer J, et al. Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol. *Obstet Gynecol* 2005;105:779-787.
 157. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;75:1065-1079.
 158. Bachmann GA, Schaefer M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17 α -estradiol dose for relief of hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:771-779.
 159. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested casecontrol study. *BMJ* 2010;340:c2519.
 160. Steunkel CA, Gass M. Results from 2010 NAMS Survey on secondary transfer of transdermal estrogen preparations: Abstract P-85. *Menopause* 2011;18:1371.
 161. Lokkegaard E, Andreasen AH, Jacobsen RK, Nielsen LH, Agger C, Lidegaard O. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J* 2008;29:2660-2668.
 162. Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal

- women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol* 2009;114:1197-1204.
163. Somboonporn W, Panna S, Temtanakitpaisan T, Kaewrudee S, Soontrapa S. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2011;18:1060-1066.
 164. Bhavnani BR, Stanczyk FZ. Misconception and concerns about bioidentical hormones used for custom-compounded hormone therapy [e-pub]. *J Clin Endocrinol Metab* 2011.
 165. Food and Drug Administration. FDA takes action against compounded menopause hormone therapy drugs. 2008. Available at: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/2008/ucm116832.htm>. Accessed January 10, 2012.
 166. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-941.
 167. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-613.
 168. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. For the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-534.
 169. Karim R, Dell RM, Greene DF, Mack WJ, Gallagher JC, Hodis HN. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause* 2011;18:1172-1177.
 170. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Accessed January 10, 2012.
 171. Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA* 2005;294:183-193.
 172. Brunner RL, Aragaki A, Barnabei V, et al. Menopausal symptom experience before and after stopping estrogen therapy in the Women's Health Initiative randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2010;17:946-954.
 173. Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, et al. Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. *Menopause* 2006;13:370-376.

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

Diferentes patrones de cambio de FSH y E2 en el SWAN

Trajectory clustering of estradiol and follicle-stimulating hormone during the menopausal transition among women in the Study of Women's Health across the Nation (SWAN). J Clin Endocrinol Metab 2012 June 1 [Epub ahead of print].

TEPPER PG, RANDOLPH JF, MCCONNELL DS, ET AL.

Nivel de evidencia: III

Resumen. ¿Hay diferentes patrones de cambio de estradiol (E2) y Hormona Estimulante del Foliculo (FSH) en la transición menopáusica y con la raza/etnicidad e índice de masa corporal (IMC) relacionado a estas trayectorias diferentes?

El estudio actual: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) reclutó mujeres pos-menopáusicas de 42 a 52 años cuyo último período menstrual no fue por histerectomía u ooforectomía. Estas mujeres no habían usado terapia hormonal (TH).

En siete sitios las participantes tuvieron once visitas anuales. Los niveles de E2 y FSH relacionados con la FUM fueron medidos en todas las mujeres.

Los investigadores determinaron 4 trayectorias diferentes de E2: disminución lenta (26.9%); plano (28.6%); disminución aumento/lento (13.1%); y disminución aumento/pendiente.

Se identificaron tres distintas trayectorias de FSH. Patrones de aumento: bajo (10.6%), medio (48.7%) y alto (41.7%). Las mujeres obesas tuvieron más tendencia de tener una E2 plano y baja trayectoria de FSH. Para todos los grupos

de razas/etnicidad, mujeres afro-americanas y chinas/japonesas de peso normal, tendían a seguir trayectorias de disminución lenta de E2 y alta/media de FSH.

Comentario. En las últimas dos décadas, varios estudios de cohortes han avanzado en el entendimiento científico, de la historia natural de los cambios en los patrones endocrinológicos reproductivos, de la transición hacia la menopausia. El tiempo promedio y los patrones de cambio de E2 y la FSH en relación con la FUM está ahora bien documentado así como el impacto de la raza/etnicidad y obesidad en esos perfiles poblacionales. Los niveles de FSH aumentan y los niveles de E2 disminuyen agudamente durante la transición menopáusica tardía comenzando en promedio, dos años antes de la FUM¹ y nivelándose 2 años después de la FUM aproximadamente. La obesidad tiende a atenuar la elevación en los niveles de FSH mientras amortiguan los niveles de E2 antes de la FUM y elevan los niveles de E2 después. En general, las mujeres chinas y japonesas tienden a tener niveles de E2 más bajos que las mujeres caucásicas mientras las mujeres afro-americanas tienden a tener niveles de FSH más bajos; con esta última, al menos parcialmente relacionado con el tamaño corporal.²

Una vez descrita la experiencia normativa, los esfuerzos científicos recientes se han enfocado en entender la diversidad de experiencias de transición menopáusica, reconociendo que los subgrupos específicos de la población difieren en la extensión y en los patrones de cambios en las características del ciclo menstrual. Publicaciones recientes han demostrado que algunos subgrupos de mujeres presentan pocos cambios en la longitud del ciclo menstrual mientras otras muestran marcados cambios, y además variabilidad en su duración de la vida reproductiva³ y durante la menopausia.⁴

Tepper y col. Examinan las diferencias en los patrones de los subgrupos del cambio de los perfiles hormonales con el envejecimiento ovárico, revelando que la experiencia «normativa» no, de hecho, describe de manera exacta la experiencia menopáusica de los grandes subgrupos de la población. Como es verdad para el ciclo menstrual, algunos subgrupos de mujeres muestran cambios marcados en niveles de FSH y E2 mientras experimentan relativamente pocos cambios en sus niveles hormonales y su transición a través del final de su vida reproductiva.

Los autores delinearán cuatro patrones distintos de cambios de E2 y tres para niveles de FSH. Esta trayectoria destaca el enfoque de agrupaciones importantes de diferencias en subpoblaciones, incluyendo la presencia de aumento en E2 antes de una disminución en algunos subgrupos y el hecho que una proporción significativa de mujeres que tienen una trayectoria relativamente plana de cambios de E2 (28.6%) y FSH (10.6%), lo cual contara agudamente con los que se considera actualmente la experiencia normativa.

Notablemente, lo que constituye el patrón dominante tiende a diferir por obesidad o relacionado con la raza/etnicidad, con mujeres obesas con tendencia a mostrar un patrón plano/bajo, y mujeres caucásicas y afro-americanas de peso normal tendientes a mostrar un aumento de E2 antes de su declinamiento, más pronunciado en E2 y FSH que las chinas y las japonesas.

Las implicaciones clínicas de estos subgrupos no han sido aún evaluados, pero puede hipoteti-

zarse que los patrones de cambio en las trayectorias hormonales pueden estar asociadas con los síntomas y el estado de salud de las mujeres.

Debe tenerse aún cuidado, cuando se interprete la trayectoria de los análisis de agrupamientos como grupos que se definen a través de una experiencia continua, –los bordes de dos grupos no están agudamente diferenciados– y los clínicos deben tener en mente que cada raza/etnicidad tiene miembros en cada categoría de perfil hormonal. Adicionalmente estos datos reflejan la experiencia solamente de una tercera parte de las mujeres del SWAN, aquellas en la que se supo de la FUM. Como nosotros tomamos en cuenta la experiencia en mujeres que han sido excluidas de este análisis por el uso de TH, cirugía y diferentes causas de exclusión –que varían por raza/etnicidad– nuestro conocimiento de raza /etnicidad puede ser modificado.

Sioban D. Harlow, PhD

Profesor de epidemiología

Director, Center for Integrated Approaches to Complex Diseases (CIACD)

University of Michigan School of Public Health
Ann Arbor, MI

Referencias

1. Randolph JF, Zheng H, Sowers MR, et al. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:746-754.
2. Randolph J, Sowers M, Bondarenko IV, Harlow SD, Luborsky JL, Little RJ. Change in estradiol and folliclestimulating hormone across the early menopausal transition: effects of ethnicity and age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1555-1561.
3. Gorrindo T, Lu Y, Pincus S, et al. Lifelong menstrual histories are typically erratic and trending: a taxonomy. *Menopause* 2007;14:74-88.
4. Huang X, Harlow SD, Elliott MR. Distinguishing six population subgroups by timing and characteristics of the menopausal transition. *Am J Epidemiol* 2012;175:74-83.

Escitalopram síntomas vasomotores (SVM) y calidad de vida (CDV)

Effect of escitalopram on hot flash interference: a randomized, controlled trial. Fertil Steril 2012;97:1399-1404.

CARPENTER JS, GUTHRIE KA, LARSON JC, ET AL.

Nivel de evidencia: I

¿Qué efectos tiene el escitalopram (10, 20 mg/día) en la interferencia de los síntomas vasomotores (SVM) en la vida diaria versus el placebo?

En este estudio randomizado doble ciego controlado con placebo multicéntrico de MsFLASH se examinaron 205 mujeres de edad mediana (46% afro americanas) y las randomizó a 10 mg/día (n 104) o placebo (n 101) y así siguió hasta después de cuatro y ocho semanas.

Después de cuatro semanas, las mujeres aumentaban a 20 mg/día si los fogajes no habían disminuido al 50%. Los investigadores usaron la escala Hot Flash Related Daily Interference Scale para pedir los resultados.

El escitalopram redujo significativamente la interferencia de los síntomas vasomotores por 6.0 puntos más que el placebo a la semana cuarta y 3.4 puntos más que el placebo a la semana octava. Las variables basales no predijeron de manera significativa la predicción de reducción en la interferencia de los fogajes.

Los investigadores concluyeron que el escitalopram (10-20 mg/día) por ocho semanas mejora la calidad de vida independiente de variables demográficas, clínicas, de comportamiento, sueño y fogajes.

Comentario. Este estudio pretende examinar los efectos del escitalopram, 10 y 20 mg/día, sobre la interferencia de los fogajes medidos por una escala del mismo nombre. Este artículo falla en reconocer varios estudios altamente relevantes que desafía los presentes hallazgos y los puede colocar en un contexto más adecuado. Nuestro reciente estudio,¹ usando un resultado

objetivo, falló en hallar diferencias estadísticas entre Escitalopram, 10 mg/día y 20 mg/día y placebo. Otro estudio de Carpenter y col.² no encontró efectos de la depleción aguda de triptofano sobre los fogajes objetivos o subjetivos.

Puesto que el triptofano es el precursor de serotonina, su reducción disminuye la síntesis de serotonina en el cerebro, lo cual puede agravar los fogajes.

Sin embargo, esto no ocurre. Esto es consistente con los resultados de otro estudio,³ de nuevo usando un resultado objetivo, que no encontró diferencias entre 5-hidroxitriptofano, el precursor inmediato de serotonina y placebo.

Los hallazgos anteriores cuestionan el papel de la serotonina en la etiología de los síntomas vasomotores menopáusicos.

El presente estudio, también reporto pequeñas pero significantes correlaciones entre las medidas diarias tales como frecuencia de los fogajes, severidad, y molestias también como puntajes de interferencia de los fogajes.

Sin embargo, estas medidas están llenas de problemas como la no adherencia y la falsa adherencia, y los datos de por la noche son especialmente no confiables.⁴ El concepto de severidad no es válido porque no hay un estándar que juzgue eso. Lo que se lleve para una mujer es moderado para otra, o severo para otra. Finalmente, Carpenter reportó que, comparado con los niveles de conductancia esternal, los fogajes diarios fueron reportados en el 50% de los casos, resultando en una sustancial pérdida de puntajes de severidad y molestias.⁵

Es posible que la escala Hot Flash Related Daily Interference Scale, muestre en un futuro

ser válida y confiablemente reemplace las medidas diarias existentes. Sin embargo, es mucha la investigación que se va a necesitar para demostrar esto.

Robert R. Freedman, PhD
Professor and Director
Behavioral Medicine Laboratory
Departments of Psychiatry and Neurobehavioral
Sciences
and Obstetrics and Gynecology
Wayne State University School of Medicine
Detroit, MI

Referencias

1. Freedman RR, Kruger ML, Tancer ME. Escitalopram treatment of menopausal hot flashes. *Menopause* 2011;18:893-896.
2. Carpenter JS, Yu M, Wu J, et al. Evaluating the role of serotonin in hot flashes after breast cancer using acute tryptophan depletion. *Menopause* 2009;16:644-652.
3. Freedman RR. Treatment of menopausal hot flashes with 5-hydroxytryptophan. *Maturitas* 2010;65:383-385.
4. Freedman RR. Objective or subjective measurement of hot flushes in clinical trials: Quo vadis. *Maturitas* 2010;67:99-100.
5. Carpenter JS, Monahan PO, Azzouz F. Accuracy of subjective hot flush reports compared with continuous sterna skin conductance monitoring. *Obstet Gynecol* 2004;104:1322-1326.

Pérdida de peso, ejercicio y niveles hormonales

Reduced-calorie dietary weight loss, exercise, and sex hormones in postmenopausal women: randomized controlled trial. J Clin Oncol 2012 May 21. [Epub ahead of print].

CAMPBELL KL, FOSTER-SCHUBERT KE, ALFANO CM, ET AL

Nivel de evidencia: I

Resumen. Este estudio simple, ciego, randomizado controlado con placebo consistió de mujeres entre 50 y 75 años (densidad mineral ósea $> 25.0 \text{ kg/m}^2$, ejercicio $< 100 \text{ min/sem}$) quienes fueron randomizadas asignadas por computador a uno de los siguientes grupos: 1. Una dieta de reducción calórica para pérdida de peso (n 118). 2. Ejercicios aeróbicos de intensidad moderada a vigorosa (n 117). 3. Combinación de ambos (n 117). 4. Control (n 87).

El resultado primario fue concentración de estrona.

Los resultados secundarios fueron: concentración de estradiol, estradiol libre, testosterona total, testosterona libre, androstendiona, y globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

La estrona disminuyó 9.6% (p 0.001) con dieta, 5.5% (p 0.01) con ejercicio, y 11.1% (p<0.001) con dieta y ejercicio. El estradiol disminuyó 16.2% (p < 0.001) con dieta, 4.9% (p= 0.10) con ejercicio, y 20.3% (p < 0.001) con dieta y ejercicio. SHBG aumentó 22.4% (p < 0.001) con dieta y 25.8% (p < 0.001) con dieta y ejercicio. El estradiol libre disminuyó 21.4% (p < 0.001) con dieta, y 26.0% (p < 0.001) con dieta y ejercicio. La testosterona libre disminuyó 10.0% (p <= 0.001) con dieta y 15.6% (p < 0.001) con dieta y ejercicio. La pérdida de peso redujo el riesgo disminuyendo la exposición a biomarcadores de cáncer de mama por reducción de los niveles de estrógenos y testosterona libre.

Comentario. Un efectivo aconsejaría a mujeres con sobrepeso u obesidad, esto puede ser un desafío. Campbell y col. Nos dan otra razón para mostrar a nuestras pacientes y describir la

asociación de cáncer de mama pos-menopáusico con la obesidad y con un estilo de vida sedentario, lo cual está asociado con niveles de estrógenos y andrógenos relacionados con la obesidad. Al demostrar que los niveles de hormonas sexuales disminuían en las mujeres posmenopáusicas quienes perdían peso por reducción calórica con o sin ejercicio, Campbell y col. refuerzan que la pérdida de peso puede afectar el riesgo de desarrollar cáncer de mama pos-menopáusicas.

Los niveles séricos de estrona fueron el resultado primario en este estudio. La estrona también como la testosterona es catalizada en el tejido adiposo. Este estudio demuestra que los niveles de estrona disminuyen en las mujeres posmenopáusicas quienes pierden grasa corporal. Como este y otros estudios han mostrado que los niveles de hormonas sexuales aumentados puede asociarse positivamente con riesgo. Muchas de nuestras pacientes están afectadas por el diagnóstico de cáncer de mama y están preocupadas de que si sus madres presentaron cáncer después de la menopausia, ellas también pueden tenerlo.

Este estudio provee la asociación basada en la evidencia que la acción sobre su parte de pérdida de grasa corporal puede alterar el resultado.

La transición menopáusica está asociada con pérdida de masa corporal magra y aumento de la circunferencia de cintura y grasa corporal.¹ Mosca y col. establecen que consejos unidireccionales de perder peso son inefectivos. La entrevista motivacional ha probado ser más efectiva».²

Mientras que este estudio se llevó a cabo en una población homogénea, en su mayoría mujeres caucásicas educadas con pobre línea de base de figura corporal, el diseño fue fuerte y el concepto puede extrapolarse a pacientes de

todas las demografías. La evidencia apoya que la pérdida de peso mejora muchos resultados de salud incluyendo el riesgo de enfermedad cardiaca coronaria.³ Este estudio con una muestra grande sobre larga duración, ayuda a la multitud de conocimiento que crea la fundación para futuros estudios de intervenciones, los cuales pueden mejorar los resultados de salud de una población entera.

Diana L. Bitner, MD, NCMP
Director, Women's Health Network, Spectrum
Health
Medical Group
Adjunct Clinical Professor, Michigan State
University
College of Human Medicine
Grand Rapids, MI

Referencias

1. Sternfeld B, Bhat AK, Wang H, Sharp T, Quesenberry CP, Jr. Menopause, physical activity, and body composition/fat distribution in midlife women. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:1195-1202.
2. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1404-1423.
3. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in 5 women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000;343:16-22.

Cómo la menopausia temprana y la TH afectan el riesgo de aneurisma cerebral

Younger age of menopause in women with cerebral aneurysms. J Neurointerv Surg 2012 Jun 13. [Epub ahead of print]. Endogenous and exogenous hormone exposure may be associated with lower risk, but findings are difficult to interpret.

DING C, TOLL V, OUYANG B, CHEN M.

La incidencia de hemorragia subaracnoidea es más alta en mujeres que en hombres, teniendo su pico en mujeres en sus cuarenta a sesenta años. En un estudio caso control de EE.UU., los investigadores compararon las características de 7 mujeres con aneurisma cerebral (caso) quienes recibieron cuidado entre el año 1997 y 2011 por un solo médico, de esos 532 controles apareados por edad y educación, sacados en una población basada en entrevistas telefónicas, realizadas entre 1994 y 1998. El promedio global de edad fue 59 años.

Los casos tuvieron más propensión a fumar (35.5% vs 26.1%, $p=0.09$) y menos a beber alcohol (21.1% vs. 32.9%, $p=0.04$) que en los controles. En los análisis de regresión para fumar y consumo de alcohol, mayor edad a la menopausia (OR, 0.79; $p=0.046$) y nunca uso de terapia hormonal (TH) (OR, 0.23; $p<0.0001$), se asociaron con más bajo riesgo para aneurisma cerebral.

Comentario. Otros investigadores han demostrado que el uso de TH está asociado con más riesgo para hemorragia subaracnoidea relacionada con aneurisma cerebral.^{1,2} Una debilidad de este análisis es la falta de información acerca de la historia de migraña antes del diagnóstico de aneurisma cerebral. Pero seguramente, el más importante es el inconveniente relacionado con el uso de un grupo control encuestado durante los noventa, es decir, antes de la publicación de los resultados del Women's Health Initiative en el 2002; sin em-

bargo, ellos no reportan un subgrupo analizado enfocado en esas mujeres. Aunque el hallazgo que la exposición a hormonas endógenas o exógenas puede estar asociado con un riesgo más bajo de aneurisma cerebral es intrigante. Las limitaciones del estudio tal como un grupo control con fecha hacen esas conclusiones difíciles de interpretar.

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

Referencias

1. Mhurchu CN, Anderson C, Jamrozik K, Hankey G, Dunbabin D; Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS) Group. Hormonal factors and risk of aneurismal subarachnoid hemorrhage: an international population-based, case control study. *Stroke* 2001;32:606-612.
2. Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Subarachnoid hemorrhage and hormonal factors in women. A population-based case-control study. *Ann Intern Med* 1994;121:168-173. Originally published in *Journal Watch Women's Health* June 21, 2012 at <http://womens-health.jwatch.org/>.

Artículos escogidos por el editor de la revista *Menopause*

- WEBER MT, MAPSTONE M, STASKIEWICZ J, MAKI PM

Reconciling subjective memory complaints with objective memory performance in the menopausal transition. Menopause 2012;19:735-741

Los problemas de memoria subjetiva no están asociados con medidas objetivas de aprendizaje verbal y memoria verbal pero si con disminución de la atención y el rendimiento de memoria de trabajo. Los problemas de memoria subjetiva también están asociados con un aumento de síntomas de ansiedad y depresión, problemas somáticos y disturbios del sueño.

- THURSTON RC, SANTORO N, MATTHEWS KA.

Are vasomotor symptoms associated with sleep characteristics among symptomatic midlife women? Comparisons of self-report and objective measures. Menopause 2012;19:742-748.

Otros síntomas vasomotores recordados al despertar fueron asociados significativamente con más baja eficiencia de sueño actigráfico, una mayor vigilia después del inicio del sueño y algo mayor periodo de latencia del sueño. Contrariamente, la medición fisiológica de los síntomas vasomotores y los SVM reportados durante la noche no fueron relacionados con características del sueño.

- AYERS B, SMITH M, HELLIER J, MANN E, HUNTER MS.

Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flushes and night sweats (MENOS 2): a randomized controlled trial. Menopause 2012;19:749-759.

En este estudio, ambos grupos y auto ayuda cognitiva de terapia del comportamiento reduce significativamente la tasa de los fogajes nocturnos y la frecuencia de sudoración nocturna. Hubo alguna mejoría en el estado de ánimo y calidad de vida.

- ABDULNOUR J, DOUCET E, BROCHU M, ET AL.

The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. Menopause 2012;19:760-767.

Este estudio observacional de 5 años mostró que los cambios en la composición corporal y distribución de grasa pueden ocurrir en mujeres no obesas premenopáusicas. Sin embargo, esos cambios no estaban asociados con deterioro cardiometabólico.

Mujeres posmenopáusicas y suplementación de vitamina D

Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. Ann Intern Med 2012;156:425-437.

GALLAGHER JC, SAI A, TEMPLIN T, SMITH L.

Nivel de evidencia: I

Resumen. Este estudio randomizado controlado con placebo, siguió por un año, 163 mujeres posmenopáusicas blancas con deficiencia de vitamina D. Los investigadores tuvieron como objetivo estudiar los efectos del aumento de la dosis oral de vitamina D3 en los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25-OH-D) y hormona paratiroidea (PTH) en mujeres posmenopáusicas blancas con deficiencia de vitamina D (niveles de 25-OH-D \leq 50 nmol/L) con adecuada ingesta de calcio. Las mujeres fueron randomizadas a placebo o vitamina D (400, 800, 1.600, 2.400, 3.200, 4.000 o 4.800 UI, una vez al día) con suplemento de calcio.

Los resultados primarios fueron niveles de 25-OH-D y PTH, a los seis y doce meses. La media basal de niveles de 25-OH-D fue de 39 nmol/L. La dosis respuesta usualmente se sostuvo alrededor de 112 nmol/L en pacientes con más de 3.200 UI/d de vitamina D. La dosis dietaria recomendada de vitamina D3 para alcanzar un nivel de 25-OH-D mayor de 50 nmol/L fue de 800 UI/d, aunque un modelo de efectos mixtos predijo la misma respuesta con dosis mayores de 600 UI/día.

Los niveles de 25OH-D en mujeres obesas fueron 17.8 nmol/L más bajas comparadas con mujeres de índice de masa corporal normal. Estos hallazgos pueden ser útiles como una guía para los estimados de RDA (definidos como los adecuados para 97.5% de la población) para vitamina D3, pero no puede generalizarse para otros grupos de edad o mujeres con condiciones comorbidas.

Comentario. Los niveles promedio en suero de 25 OH-D en adultos sanos en EE.UU., que

no toman suplementos de vitamina D o experiencias extensas de exposición al sol, es de 20 ng/ml (50 nmol/L) o menos, un valor por debajo que se ha demostrado con trastorno de la función esquelética y muscular.

Por lo tanto, muchos sino la mayoría de adultos sanos, se pueden beneficiar de la suplementación de vitamina D. Controversia o al menos incertidumbre, existe acerca del apropiado blanco de los niveles séricos de 25-OH-D. El reporte del 2010 del Instituto de Medicina (IOM) sugirió que el blanco de 20 ng/ml fue apropiado para adultos sanos.¹ Esta recomendación está basada en la limitada evidencia disponible documentando reducción del riesgo de fractura en ensayos prospectivos randomizados. Es también consistente con la limitada evidencia de reducción de frecuencia de caídas o incidencia de cáncer donde los niveles séricos alcanzados en los grupos tratados fueron cerca de 20 ng/ml.^{2,3} Estudios transversales con resultados fisiológicos sugieren que los niveles séricos de 30 ng/ml pueden ser un objetivo razonable.

A pesar del objetivo escogido, tenemos muy poca evidencia acerca de la dosis de suplemento de vitamina D, requerida para lograr que la mayoría alcancen ese nivel.

El estudio de Gallagher y col., nos da información importante para dirimir esta pregunta. En un estudio de diseño cuidadoso dosis-rango en mujeres posmenopáusicas sanas, los valores basales están en el rango entre 8 ng/ml y 20 ng/ml. Suplementos diarios de 800 UI de vitamina D (y los resultados extrapolados de 600 UI/d) resultaron en unos niveles séricos de 25 OH-D de 20 ng/ml en más del 95% de los sujetos, consiste con la recomendación de la IOM. Unos

niveles séricos de 30 ng/ml se alcanzó por la mayoría de los sujetos con una dosis diaria de 1.600 UI. Un pequeño aumento adicional en 25 OH-D ocurrió con ingestas mayores de 2.400 UI diarias. Fue evidente la variación sustancial en niveles séricos por toma individual de la misma dosis; los valores de 25 OH-D en sujetos tomando 800 UI diarios se movieron entre 20 ng/ml y 50 ng/ml. Como se esperaba, los niveles de 25 OH-D mientras recibían suplemento fueron modestamente menores en sujetos obesos, pero todos los individuos obesos alcanzaron niveles séricos de 20 ng/ml con 1.600 UI/día.

Los datos de Gallagher et al. no resuelven la incertidumbre del objetivo óptimo de la 25 OH-D o la dosis óptima del suplemento. Podemos aprender que el aumento de los niveles séricos mayores de 30 ng/ml es clínicamente benéfico. Muchos estudios observacionales demuestran una correlación entre disminución de niveles de 25-OH-D y muchos problemas médicos.⁴ Sin embargo un meta-análisis reciente sugiere que la relación entre 25 OH-D y mortalidad es en forma de U con el aumento progresivo en el riesgo de muerte observada con valores mayores de 50 ng/ml.⁵ Los datos de Gallagher y col. respaldan la recomendación hecha en la declaración de posición de la NAMS 2010, de dar suplementos de 800 UI a 1000 UI de vitamina D diariamente.⁶ Esta es una posición razonable hasta que tengamos evidencia sólida que alcanzando más altos niveles séricos se logre un beneficio clínico. Aún con la dosis más modesta evaluada por Gallagher y col., algunos pacientes experimentaron hipercalcemia e hipercalciuria, agregando un elemento importante de cuidado con el uso de dosis altas de vitamina D.

En mi opinión, los datos de Gallagher y col. también agregan apoyo al sentimiento que la medición rutinaria de 25 OH-D no es necesaria ni justificada en la mayoría de adultos sanos. El pretexto probablemente es que valores más altos que bajos van a ser hallados en adultos sanos y que una ingesta diaria de 800 a 1000 UI/día van a resultar en valores serios en el rango actual esperado de 20 ng/ml a 50 ng/ml, virtualmente en todos los adultos. La medición es apropiada en paciente con problemas confusos tales como cirugías gástricas o pequeñas anormalidades intestinales, drogas que aumenten la

depuración hepática de vitamina D (medicaciones antiguas anticonvulsivas, cimetidina), y pacientes con desórdenes del metabolismo del calcio como el hiperparatiroidismo.

Se ha disparado el entusiasmo entre los médicos para el uso, y potenciales beneficios de altas dosis de suplementos vitamina D, han superado la evidencia disponible que apoya su utilidad.

La recomendación a nuestros pacientes debe ser basada en evidencia sólida, no en esperanzas o hipótesis. Necesitamos más estudios tales como uno que examine la practicidad de estos temas, y entonces, es necesario poner más atención a esos resultados.

Michael R. McClung, MD, FACP
Director, Oregon Osteoporosis Center
Portland, OR

Referencias

1. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. 2010. Available at: <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/DRI-Values.aspx>. Accessed May 17, 2012.
2. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343-351.
3. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-1591.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
5. Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G, et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010;92:841-848.3
6. The North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:25-54.

Atrofia vaginal y dosis bajas con pesarios de estriol

Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: A double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2 mg and 0.03 mg estriol. Maturitas 2012;71:360-368.

GRIESSER H, SKONIETZKI S, FISCHER T, FIELDER K, SUESSKIND M.

Nivel de evidencia: I

Resumen. Este fue un estudio prospectivo, randomizado, controlado con placebo, doble ciego de 436 mujeres posmenopáusicas, en que se examinó la eficacia de pesarios de estriol en el tratamiento de la atrofia vaginal. Las mujeres fueron tratadas con pesarios que contenían 0.2 mg de estriol (n 142), 0.03 mg de estriol (n 147) o con control de placebo (n 147) por doce semanas. El objetivo primario fue el aumento del índice de maduración vaginal (IMV), disminución en el pH vaginal y disminución en la intensidad de los síntomas molestos. El aumento del IMV fue mayor con 0.2 mg de estriol y 0.03 mg de estriol (46.3 ± 17.0 y 38.4 ± 19.4 , respectivamente) versus placebo (23.9 ± 21.5 ; $p < 0.001$). El pH vaginal disminuyó significativamente más (-1.6 ± 0.8 y -1.4 ± 0.9 , respectivamente) comparado con placebo (-0.6 ± 0.8 ; $p < 0.001$) y la intensidad de los síntomas molestos de las mujeres disminuyó significativamente (-52.2 ± 23.7 y -47.1 ± 23.4 , respectivamente) comparado con placebo (-31.8 ± 26.3 ; $p < 0.001$).

A pesar de los pro y los contra del Women's Health Initiative, (WHI), la realidad desde el 2002 es que la incidencia de mujeres postmenopáusicas usando terapia hormonal (TH) o queriendo aún comenzar, ha disminuido. Así que los beneficios de la TH no está alcanzando el hueso ni la vagina, las dos áreas por las cuales no hay en absoluto debate con relación al efecto-benéfico de los estrógenos.

Para las mujeres que requieren intervención farmacológica ósea, hay varias opciones no estrogénicas. Pero para las mujeres con atrofia vaginal (y después de la menopausia esta es más y más, una consecuencia de la privación de

estrógenos), no hay otra opción aprobada diferente al uso de estrógenos locales vaginales.

En los EE.UU. hay fármacos en cremas, tabletas y anillo para administración local de 17β estradiol, y cremas con estrógenos conjugados.

El estriol, un estrógeno de acción corta que permanece poco tiempo unido al núcleo de la célula, ha estado disponible para el uso en pacientes en Europa.¹ Una administración diaria vaginal de dosis de 0.5 mg y 1.0 mg de estriol no tiene efectos proliferativos en el endometrio y mejora los síntomas urogenitales de atrofia debido a la privación de estrógenos.^{2,3} Griesser y col. reportan ambas dosis en pesarios con estriol resultando en una mejoría significativa de las células superficiales en el IMV, disminución en el pH vaginal y mejoría en la mayoría de los síntomas molestos.

El estudio fue conducido en 59 centros de Alemania entre 2008 y 2011. No fue claro para mí, cómo fue exactamente colocada la dosis en el pesario. El autor reporta que hubo una dosis diaria por los primeros veinte días y después dos veces por semana hasta las nueve semanas. Esto quiere decir, ¿que el mismo pesario es usado y necesita ser colocado diariamente por tres semanas y luego dos veces por semana? No estoy familiarizado con esos dispositivos, y estoy seguro que la mayoría de los médicos estadounidenses tampoco. Tenemos experiencia con el tiempo de liberación de estradiol de anillo (parecido al pesario) el cual permanece en la vagina por tres meses y luego es removido.

Aún, estoy intrigado si la dosis es tan pequeña como una 16^{ava} parte de la dosis disponible corrientemente, en las formulaciones de estriol

europas que fueran capaces de mejorar significativamente la atrofia vaginal de esas mujeres posmenopáusicas.

Steven R. Goldstein, MD, FACOG, CCD, NCMP
Professor of Obstetrics and Gynecology
New York University School of Medicine
Director of Gynecologic Ultrasound
Co-Director of Bone Densitometry
New York University Medical Center
New York, NY
Member, NAMS Board of Trustees

Referencias

1. Bergink EW. Oestriol receptor interactions: their biological importance and therapeutic implications. *Acts Endocrinal (Copenh)* 1980;233:9-16. the workplace.
2. Vooijs GP, Geurts TB. Review of the endometrial safety during intravaginal treatment with estriol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;62:101-106.
3. Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, et al. Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. *Menopause* 2004;11:49-56. Menopausal symptoms.

Síntomas psicológicos y somáticos, pero no síntomas vasomotores, se correlacionaron significativamente con la habilidad en el trabajo

The impact of menopausal symptoms on work ability. Menopause 2012;19:278-282.

GEUKES M, VAN AALST MP, NAUTA MC, OOSTERHOF H.

Resumen. Los síntomas menopáusicos a menudo interfieren con la calidad de vida, incluyendo la capacidad de desenvolverse consistentemente en el sitio de trabajo. Los investigadores condujeron este estudio de corte transversal para caracterizar la influencia de los síntomas menopáusicos en la habilidad de trabajar efectivamente. Un total de 208 empleadas mujeres (rango de edad entre 44 a 60 años) en un hospital y una organización de cuidado en casa en Holanda, completó un cuestionario que incluyó el Work Ability Index (WAI); una encuesta de autorreportadas habilidades en el trabajo relativo, actuaciones anteriores y demandas de trabajo, enfermedades actuales, y ausencia reciente relacionadas con enfermedad) y al Greece Climateric Scale (<http://www.menopausematters.co.uk/greenescale.php>); GCS; una encuesta de 21 puntos sobre síntomas menopáusicos y severidad). La CGS incluye síntomas psicológicos (dificultad para concentrarse, irritabilidad, fatiga), síntomas somáticos (mareos, cefaleas), y síntomas vasomotores. Mayores puntajes de WAI denotan mejor habilidad en el trabajo; mientras que mayores puntajes GCS denotan síntomas menopáusicos más severos.

Una correlación significativamente negativa se encontró entre los puntajes totales de GCS y WAI, indicando que entre más severos los síntomas menopáusicos se asociaban con pobre habilidad en el trabajo.

En el modelo de regresión lineal múltiple, el puntaje total GCS se encontró en el 34% de la varianza en el puntaje WAI. De las subescalas de GCS, los síntomas psicológicos y somáticos, pero no los síntomas vasomotores, se correlacionaron significativamente con WAI más bajos.

Comentarios. La muestra relativamente pequeña y la baja tasa de respuesta (24%) en este estudio, limita la aplicabilidad de los resultados. El miedo a las percusiones negativas en el trabajo y el rechazo de empleados poco capaces a participar, puede introducir un sesgo a la muestra. De manera interesante -y contrario a hallazgos previos- la mayoría de los participantes en el estudio reportaron tener fogajes «no molestos». Aún así, los resultados muestran que otros síntomas menopáusicos tienen efectos deletéreos en la habilidad del trabajo y sugieren que esos efectos podrían llevar a aumentar el ausentismo.

Un editorialista remarca que los hallazgos iniciales del estudio Wome's Health Initiative en el 2002, generó confusión entre clínicos y mujeres, llevando a que muchas de ellas suspendieran la terapia a pesar de la falta de alternativas altamente efectivas para los molestos síntomas menopáusicos. Para muchas de las mujeres, el uso de TH cuando los síntomas menopáusicos fueran muy severos, puede hacer la diferencia en mantener la capacidad de funcionar efectivamente en el lugar de trabajo

Anne A. Moore, APN, WHNP/ANP-BC, FAANP
Professor of Nursing,
Vanderbilt University
Nashville, TN
Originally published in Journal Watch Women's Health at
<http://womens-health.jwatch.org/> April 26, 2012.

Terapia progestágena, estado de ánimo y menopausia. Pequeño estudio sugiere que el acetato de medroxiprogesterona no agrava el estado de ánimo en mujeres deprimidas

Effect of medroxyprogesterone on depressive symptoms in depressed and nondepressed perimenopausal and postmenopausal women after discontinuation of transdermal estradiol therapy. Menopause 2012;19:471-475.

ROGINES-VELO MP, HEBERLE AE, JOFFE H.

Resumen. Aunque muchos de los clínicos tienen la impresión de que el uso de progestinas en la terapia hormonal menopáusica afecta negativamente el estado de ánimo, los datos son inconsistentes. Los investigadores analizaron los resultados de dos estudios incluyendo mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas; un estudio incluyó 52 mujeres no deprimidas (Menopause 2006; 13:411) y el otro estudio incluyó 72 mujeres con depresión clínica (J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: (1044)). Las participantes fueron randomizadas a estradiol transdérmico o placebo por dos o tres meses. En ambos estudios, las mujeres en el grupo de estradiol que tenían útero recibían acetato de medroxiprogesterona ((AMP); 10 mg/día) por dos semanas adicionales para prevenir hiperplasia endometrial. Los síntomas depresivos fueron medidos usando el Beck Depresión Inventory a la entrada al estudio, después del tratamiento con estriol, y después del tratamiento con AMMP.

El tratamiento con estriol estuvo asociado con mejoría en el estado de ánimo en ambos estudios, en especial en las mujeres deprimidas ($p= 0.02$).

El uso subsecuente de AMP no afectó significativamente el estado de ánimo en las

mujeres no deprimidas ni en las mujeres deprimidas. Ajustes para estado educacional y presencia de síntomas vasomotores no cambiaron los hallazgos.

Comentario. Aunque considerables experiencias anecdóticas sugieren que el tratamiento con progestacionales puede causar deterioro del estado de ánimo, tales efectos no han sido previamente estudiados en poblaciones deprimidas.

Los dos estudios a corto plazo en los cuales se basa este reporte confirman que los estrógenos tienen un efecto positivo en el estado de ánimo. Y como los autores lo afirman, sus hallazgos sugieren que la progesterona no necesita ser suspendida en mujeres deprimidas con la idea que tales tratamientos agravan el estado de ánimo.

Andrew M. Kaunitz, MD
 Professor and Associate Chairman
 Department of Obstetrics and Gynecology
 University of Florida College of Medicine-
 Jacksonville
 Jacksonville, FL
 Originally published in Journal Watch Women's
 Health at
<http://womens-health.jwatch.org/> May 3, 2012

Artículos seleccionados por el editor jefe de la revista *Menopause*

- **KANG L, CHEN CH, MD, CHENG YC, ET AL.**

Glucosamine induced insulin resistance in ovariectomized rats is relevant to decreasing the expression of glucose transport protein subtype 4 in the skeletal muscle and in increasing the size of pancreatic islets. Menopause 2012;19: 496-502.

La resistencia a la insulina inducida por la glucosamina en ratas ooforectomizadas es relevante para disminuir la expresión de la proteína transportadora de glucosa subtipo 4 en el músculo esquelético y un aumento del tamaño de los islotes pancreáticos.

Ratas femeninas no desarrollan resistencia a la insulina bajo tratamiento con glucosamine excepto después de ooforectomía.

- **SWIFT DL, EARNEST CP, KATZ-MARZYK PT, ET AL.**

The effect of different doses of aerobic exercise training on exercise blood pressure in overweight and obese postmenopausal women. Menopause 2012;19:503-509.

El efecto que diferentes dosis de entrenamiento de ejercicio aeróbico sobre la presión sanguínea en mujeres menopáusicas obesas y/o con sobrepeso.

El efecto de diferentes dosis de ejercicio aeróbico sobre la presión arterial en mujeres posmenopáusicas con sobrepeso u obesas.

En este estudio la práctica de ejercicio aeróbico redujo la presión arterial y

puede por lo tanto, atenuar el riesgo de enfermedad cardiovascular con presión arterial anormalmente alta asociada con el ejercicio.

- **VESCO KK, MARSHALL LM, NELSON HD, ET AL.**

Surgical menopause and nonvertebral fracture risk among older US women. Menopause 2012;19:510-516.

Menopausia quirúrgica y riesgo de fracturas no vertebrales entre mujeres mayores en USA.

En este estudio, el riesgo de fractura vertebral a largo plazo no se aumentó sustancialmente en mujeres posmenopáusicas, quienes experimentarán ooforectomía bilateral premenopáusica, comparado con mujeres posmenopáusicas con ovarios intactos, aún en la ausencia de terapia estrogénica posmenopáusica.

- **MERIGGIOLA MC, NANNI M, BACHIOCCO V, VODO S, ALOISI AM.**

Menopause affects pain depending on pain type and characteristics. Menopause 2012;19:517-523.

La menopausia afecta el dolor dependiendo del tipo y características del dolor.

Este estudio provee datos preliminares que sugieren que la menopausia puede afectar el dolor dependiendo de la condición dolorosa experimentada por la mujer.

Esto subraya las diferentes interacciones de eventos relacionados con la menopausia con estructuras corporales relacionados con el dolor.

Síntomas en el estado de ánimo después de menopausia natural e histerectomía

Mood symptoms after natural menopause and hysterectomy with and without bilateral oophorectomy among women in midlife. Obstet Gynecol 2012;119:935-941.

GIBSON CJ, JOFFE H, BROMBERGER JT, ET AL.

Nivel de evidencia: II-2

Resumen. La extensión en la cual las mujeres de edad mediana son vulnerables a desarrollar síntomas de ansiedad y ánimo ha sido punto de debate en la literatura. La potencial asociación entre trastornos de ánimo e histerectomía ha sido un punto controversial. Aunque algunos han sugerido que el estado de ánimo se puede deteriorar después del procedimiento quirúrgico (con o sin histerectomía), la mayoría de las observaciones fueron de sección transversa o muy breve en naturaleza y fallan en proporcionar cualquier evaluación de los síntomas psicológicos durante los años previos a la cirugía.

En este estudio, Gibson y col. utilizaron datos prospectivamente recolectados del estudio Study of Women Across the Nation (SWAN) durante diez años, para examinar el curso de los síntomas de comportamiento y ansiedad en una cohorte étnicamente diversa (n 1970). El estudio incluyó mediciones y evaluaciones anuales de antes y el seguimiento de la menopausia (natural, histerectomía con conservación de los ovarios, o histerectomía con ooforectomía bilateral). Una escala de depresión de veinte síntomas se aplicó para medir los síntomas de ánimo, mientras la ansiedad fue medida en cada visita anual con 4 preguntas acerca de irritabilidad, tensión, latidos acelerados del corazón y temores.

La mayoría de las mujeres (90.9%) llegaron a la menopausia natural dentro del período de seguimiento, mientras 3.9% tenían histerectomía con conservación de ovarios, y 5.2% tenían histerectomía con ooforectomía bilateral. Los autores reportan una disminución de síntomas depresivos y ansiedad a través de los años después de menopausia natural o quirúrgi-

ca; además, la conservación de los ovarios u ooforectomía no parece tener un impacto significativo en el riesgo de estos síntomas.

Comentario. A pesar del reporte prospectivo del aumento de la vulnerabilidad para depresión en algunas mujeres durante la premenopausia y la posmenopausia temprana,¹⁻² es importante enfatizar que la mayoría de las mujeres van a tener transición menopáusica sin significantes problemas de humor o ansiedad.

Este estudio no solamente confirmó que para las mujeres que alcanzan la menopausia natural sino también mostró que las mujeres que van a histerectomía (con o sin ooforectomía) no son particularmente vulnerables a desarrollar estos síntomas.

De manera interesante, como lo anotan los autores, otro estudio grande³ encontró un aumento de riesgo de depresión y ansiedad asociado con histerectomía y ooforectomía en un seguimiento de veinticuatro años. Se podría especular que el tiempo de la cirugía puede llevar a esos hallazgos, en que las mujeres fueron mucho más jóvenes y se les practicó la cirugía. Esto puede llevar a una deficiencia prematura de estrógenos y una pérdida temprana de su potencial neuroprotector y efectos de regulación del humor.⁴

El presente estudio sirve para reasegurar que el procedimiento quirúrgico como tal, particularmente cuando se aplica a mujeres de edad mediana, no representa un peligro para la salud mental de las pacientes.

Al mismo tiempo, estos resultados nos recuerdan la importancia del monitoreo efectivo de los síntomas de humor y ansiedad durante los años de la edad mediana —donde las mujeres

permanecen particularmente sintomáticas a través de los años a pesar del uso de antidepresivos y ansiolíticos—.

Claudio N. Soares, MD, PhD, FRCPC
Professor and Associate Chair, Research
Academic Head, Mood Disorders Division
Director Women's Health Concerns Clinic
Department of Psychiatry and Behavioural
Neurosciences
McMaster University
Ontario, Canada

Referencias

1. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:385-390.
2. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:375-382.
3. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2008;15:1050-1059.
4. Lokuge S, Frey BN, Foster JA, Soares CN, Steiner M. Depression in women: windows of vulnerability and new insights into the link between estrogen and serotonin. *J Clin Psychiatry* 2011;72:e1563-569.

MENOPAUSIA AL DÍA

Sobrediagnóstico de cáncer de mama

Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography screening: results from the Norwegian Screening Program. Ann Intern Med 2012;156:491-499.

KALAGER M, ADAMI HO, BRETTHAUER M, TAMIMI RM.

Nivel de evidencia: III

Resumen. ¿Qué porcentaje de sobrediagnóstico de cáncer de mama es debido al tamizaje por mamografía? Este estudio comparó la incidencia de cáncer invasivo de mama con y sin tamizaje (edades entre 50 a 69) desde 1996 al 2005. Los investigadores también examinaron dos grupos históricos, con y sin tamizaje, compuesto por mujeres seguidas de 1986 al 1995.

Un total de 39.888 mujeres Noruegas fueron incluidas y 7.793 de estas, fueron diagnosticadas con cáncer de mama después de que comenzó el tamizaje.

Los investigadores usaron dos enfoques para determinar el porcentaje de sobrediagnóstico:

1. Ellos contabilizaron la disminución esperada en la incidencia después de la suspensión del tamizaje luego de los 69 años de edad (la tasa estimada de sobrediagnóstico fue de 18% al 25%, $p < 0.001$, y 2. Compararon la incidencia del grupo de tamizaje actual con la incidencia entre mujeres 2 y 5 años mayores en el grupo de tamizaje histórico, contabilizado para el tiempo promedio que se condujo (la tasa estimada de sobrediagnóstico fue de 15% a 20%, $p < 0.001$).

Comentario. Kalager y col. Tomaron ventaja del casi completo registro de cáncer en Noruega y analizaron la incidencia de tasa de cáncer de mama en los últimos treinta años. Los métodos estadísticos son elegantes, y el conjunto de datos casi perfecto, sin embargo, el estudio está basado

en supuestos, lo cual es verdaderamente defectuoso.

El artículo comienza con el establecimiento de que el tamizaje con mamografía aumenta la incidencia de cáncer de mama por una detección más temprana y sobrediagnóstico. El estudio entonces establece separar esas dos entidades y concluye diciendo que: «el sobrediagnóstico y el tratamiento innecesario de cáncer de mama no fatal... puede poner en duda si los programas de tamizaje por mamografía deberían existir. Este dilema puede ser reducido solo cuando el potencial cáncer fatal que requiere detección y tratamiento temprano puede ser realmente identificado».

¿Qué es sobrediagnóstico? Es la identificación de la enfermedad que no necesita intervención y por lo tanto, no necesita ser identificado. ¿Son todos los cánceres de mama no fatales?. Si nuestros amigos estadísticos no han gastado un tiempo en una sala de oncología, yo les pediría que me contestaran esta pregunta solo después de que hagan una visita a mi mundo. Todas las mujeres mayores de 79 años ¿irán a morir de otra cosa diferente al cáncer? Si nosotros identificamos suficientemente temprano el cáncer yo creo que podría escogerse el tener tratamiento si se necesita. ¿Hay manera de predecir quién va a necesitar significativa intervención temprana diferente a biopsia o limpectomía? La respuesta a esta última pregunta es la clave.

Hay manera de identificar cánceres que pueden ser una amenaza significativa a la supervivencia. Hemos conocido que algunos expresan el receptor de estrógenos sin ser generalmente tratables con un modulador selectivo de estrógenos o un inhibidor de aromatasas, pero ahora tenemos más información de pronóstico disponible.

La única manera de tener este punto es diagnosticar las pacientes con tamizaje de mamografía, realizar una biopsia o escisión para determinar el estadio, y luego usar información molecular para distinguir la estrategia del tratamiento.

No hay un dilema ético aquí. Tenemos las herramientas para detectarlo; el sistema no es perfecto, y otros marcadores están en fase experimental. Pero de acuerdo a los modelos presentados en este artículo, vamos a volver atrás para saber cerca del 50% de los cánceres y no ser capaces de ofrecer a nuestros pacientes la oportunidad de hacer una decisión informada acerca de ser tratadas y si eso sucede, que tan agresivamente puede ser.

Por último, los autores apuntan una caída del último estado del diagnóstico encontrado en los grupos tamizados y no tamizados cuando se compararon con controles históricos. Ellos establecen que aumentar la conciencia fue responsable para la mejoría en el grupo de no tamizaje.

¿Cómo se explica que el aumento de un 50% en el diagnóstico de enfermedad estadio O (tumores < 2cm) en la misma cohorte? ¿Es posible que todos esos pacientes fueron diagnosticados sin un tamizaje mamográfico? ¿Todos los 1.976 de esos cánceres fueron palpables, o presentaban con algún otro síntoma? No, el real dilema ético ¿es cómo nuestra sociedad propone decidir sobre el valor de una vida salvada?

Vale la pena 2.500 mamografías, vale la pena otras 20 mujeres cuyo cáncer hubiera sido diagnosticado de varias maneras, o vale la pena 6 de 10 mujeres cuyos cánceres no han sido descubiertos de otra manera, y ¿cuáles tienen la oportunidad de hacer una decisión informada acerca de su futuro?

Bernard A. Eskin, MS, MD
Professor of Obstetrics & Gynecology
Drexel University College of Medicine
Philadelphia, PA

Ari D. Brooks, MD
Associate Professor of Oncologic Surgery
Drexel University College of Medicine
Philadelphia, PA.

Hormona antimulleriana (HAM) y envejecimiento ovárico

Anti-Müllerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:1673-1680.

FREEMAN EW, SAMMEL MD, LIN H, GRACIA CR.

Nivel de evidencia: II-3

Resumen. ¿Qué tan predictiva es la hormona antimulleriana (HAM) en determinar el promedio del tiempo de menopausia en las mujeres en la vida reproductiva tardía? Este estudio de 14 años de seguimiento del Penn Ovarian Aging Study midió el tiempo observado en una cohorte de población randomizado de 401 mujeres. La edad promedio de esas mujeres fue de 41.47 años; sus niveles promedio de HAM fue de 0.68 ng/ml de base.

La menopausia fue fuertemente predicha por HA; y la predicción mejoró con la edad. En las mujeres con (HAM) basales son 0.20 ng/ml, la mediana del tiempo a la menopausia fue 5.99 años (IC 95%, 4.20-6.33) para edades de 45 a 48 años y 9.94 años (IC 95%, 3.31-12.73) para edades de 35 a 39 años. Los niveles basales de HAM mayores que 1.50 ng/ml, la mediana del tiempo a la menopausia fue de 6.23 años en el grupo de 45-48 años y sobre 13.01 años en el grupo de 35 a 39 años de edad.

La HAM es mejor predictor del tiempo de la menopausia que la hormona folículo estimulante (FSH) o Inhibina B. El cigarrillo reduce significativamente el tiempo de la menopausia. Edad y cigarrillo fueron contribuyentes significantes e independientes de la predicción de la HAM.

Comentario. Muchas mujeres preguntan a su doctor si hay manera de determinar, ¿cuándo ellas van a llegar a la menopausia?. Esta pregunta puede ser hecha más y más veces, como que muchas mujeres dilatan sus embarazos ¿Puede la medición de HAM dar esa respuesta? Freeman y col. indican que conociendo los niveles de HAM puede existir la posibilidad en algunas pero no a todas las mujeres.

La HAM es producto de los folículos ováricos en crecimiento y parece ser independiente del eje hipotálamo, hipófisis y gónadas. Es el principal regulador del reclutamiento folicular temprano de primordios, de tal manera que las concentración de HAM en sangre puede también reflejar la población de folículos en no crecimiento, es decir, la reserva ovárica. Por lo tanto, los niveles de HAM están bajos en la falla ovárica prematura (POF) quienes tienen pocos o nada de folículos y elevada en mujeres con síndrome de poliquistosis ovárica quienes tienen múltiples folículos.¹ Muy importante, los niveles están preservados en mujeres con amenorrea hipogonadotropa.² La medición de HAM puede ser útil para determinar la reserva residual del ovario en mujeres jóvenes hipergonadotropocas en quienes los niveles de FSH no dan un diagnóstico definitivo de POF.² En tales mujeres, una HAM baja apoya la incipiente falla ovárica, mientras un nivel alto sugiere insuficiencia ovárica transitoria. La HAM es útil para predecir pobre y excesiva respuesta en reproducción asistida, pero no resultados de embarazos.³ Y no debe por lo tanto, ser usada para desalentar parejas que van a reproducción asistida, sino ser una guía para el enfoque de tratamiento.

Las concentraciones de HAM son relativamente estables a través del ciclo menstrual y, como Freeman y col. reafirman en este estudio, disminuye con la edad.

Freeman y col. muestran que las mujeres sin ningún trastorno del ciclo menstrual, los niveles de HAM predicen la mediana del tiempo a la menopausia. Es crítico anotar que los datos de HAM mostrados no fueron distribuidos normalmente a través de esta población de mujeres sanas y que el rango de los niveles en cada edad fue amplio. Así pues, una medición única en el

tiempo puede dar un estimado de la reserva ovárica para una mujer individualmente con ciclos regulares, pero el grado de no certeza puede aún rondar este estimado.

Entonces, ¿es de valor la medición de la HAM en mujeres de la comunidad que preguntan acerca de su fertilidad mientras envejecen reproductivamente? En esta circunstancia es prematura. Un nivel «normal» no es garantía de fertilidad asegurada mientras no conocemos suficiente acerca de la tasa de cambios de HAM en un individuo. Al contrario, aunque un nivel bajo indica baja reserva ovárica, esto no predice la posibilidad de un embarazo espontáneo en ninguna pareja.

Susan R. Davis, MBBS, FRACP, PhD
Director, Women's Health Research Program
School of Public Health and Preventive Medicine
Department of Epidemiology and Preventive
Medicine
Monash University
Melbourne, Victoria, Australia

Referencias

1. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivonen R, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005;20:1820-1826.
2. La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, et al. For the ESHRE Special Interest Group for Reproductive Endocrinology—AMH Round Table. Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Hum Reprod* 2009;24:2264-2275.
3. Broer SL, Mol B, Dolleman M, Fauser BC, Broekmans FJ. The role of anti-Mullerian hormone assessment in assisted reproductive technology outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:193-201.

Menopausia temprana, osteoporosis, fractura y mortalidad

In a 34-year prospective study, early menopause led to more osteoporotic fractures and earlier death. Early menopause and risk of osteoporosis, fracture and mortality: A 34-year prospective observational study in 390 women. BJOG 2012;119:810-816.

SVEJME O, AHLBORG H, NILSSON JA, KARLSSON M.

Resumen. Aunque la menopausia temprana ha sido relacionada con osteoporosis y fracturas por fragilidad, la mayoría de los estudios han sido de corte transversal y retrospectivos, aumenta la preocupación por los sesgos de memoria.

En 1997, los investigadores comenzaron un estudio de mujeres blancas Nor Europeas residentes en Malmo, Suecia, quienes habían nacido en 1929. Las 390 mujeres (de 48 años de edad al reclutamiento) tuvieron medida de densidad mineral ósea (DMO) y se estratificaron en 2 grupos. Menopausia temprana (antes de los 47 años y menopausia tardía (o después de los 47 años). En todos, 198 de los 198 participantes sobrevivientes tuvieron control de DMO a la edad de 77. Se evaluó la historia de fracturas y mortalidad al final del estudio en el 2011.

La DMO medida a los 77 años indicó osteoporosis en el 56% y 30% de aquellas con menopausia temprana y menopausia tardía respectivamente ($P=0.01$). La incidencia de fracturas por fragilidad por 1.000 personas-año fue 19.4 y 11.6 en los grupos de menopausia temprana y tardía ($p=0.01$) respectivamente, y la mortalidad durante los 34 años de seguimiento fue de 52.4% y 35.2% (0.01), respectivamente. Cualquier tipo de uso de terapia hormonal ocurrió en 22% y 10% de mujeres en los grupos de menopausia temprana y tardía, respectivamente.

Comentario. El diseño prospectivo, poblacional de este estudio sueco y su casi universal rastreo de salud y mortalidad en varias décadas,

hace estos hallazgos particularmente creíbles. El uso de terapia hormonal fue poco común entre toda la cohorte. Sin embargo, dado nuestro conocimiento actual de la eficacia de TH en la disminución del riesgo de fracturas osteoporóticas de mujeres menopáusicas y en la reducción de enfermedad cardíaca coronaria y la mortalidad total entre mujeres en su cincuentas (o dentro de diez años del inicio de la menopausia),¹ subrayan estos datos la importancia de asesorar a las mujeres quienes experimentan menopausia temprana para uso de TH a menos que tengan contraindicaciones específicas.

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

Referencias

1. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477. Originally published in *Journal Watch Women's Health* at <http://womens-health.jwatch.org/> May 24, 2012.

Artículos escogidos por el editor jefe de la revista *Menopause*

- **ETTINGER B, WANG SM, LESLIE RS, ET AL**

Evolution of postmenopausal hormone therapy between 2002 and 2009. Menopause 2012;19:610-615

Evolución de la terapia hormonal entre 2001 y 2009

Entre 2002 y 2009, menos del 70% en reclamos de formulación de terapia hormonal fueron recibidos por una organización farmacéutica de manejo de beneficios. Las opciones de dosis más bajas y terapia transdérmica tuvieron una mayor participación en la formulación de terapia hormonal.

- **STEINKELLNER AR, DENISON SE, ELDRIDGE SL, LENZI LL, CHEN W, BOWLIN SJ**

A decade of postmenopausal hormone therapy prescribing in the United States: long-term effects of the Women's Health Initiative. Menopause 2012;19:616-621

Una década de terapia hormonal prescrita en los Estados Unidos; efectos a largo plazo del Women's Health Initiative.

Este estudio grande poblacional describe los cambios en la prescripción de terapia hormonal en los USA, incluyendo dosis, formulación, edad del paciente y especialidad del que formula, en un periodo de 10 años.

- **ARCHER DF, PICKAR JH, MACALLISTER DC, WARREN MP**

Transdermal estradiol gel for the treatment of symptomatic postmenopausal women. Menopause 2012;19:622-629

Gel de estradiol transdérmico para el tratamiento de las mujeres posmenopáusicas sintomáticas

Los efectos del gel de estradiol en dos concentraciones diferentes sobre los fogajes y citología vaginal se evaluaron separadamente en dos estudios clínicos.

La reducción de frecuencia y severidad de fogajes, el cambio del valor a mayor maduración vaginal y el porcentaje de participantes con una respuesta fueron significantes con 0.06% de estradiol aplicado diariamente en el brazo.

- **GRIEBLING TL, LIAO Z, SMITH PG**

Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in postmenopausal women. Menopause 2012;19:630-635

Terapia sistémica y tópica reduce la densidad de la inervación vaginal en mujeres posmenopáusicas.

Este estudio mostró que los estrógenos sistémicos o tópicos reducen el número de años sensoriales y autonómicos en mujeres posmenopáusicas aumentando la posibilidad de que cambios en la inervación pueden contribuir a algunos síntomas menopáusicos.

CALIDAD DE VIDA DE MUJERES COLOMBIANAS EN EL CLIMATERIO

EVALUACIÓN CON LA ESCALA CERVANTES



Dr. Álvaro Monterrosa Castro

Profesor Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena

Líder del Grupo "Salud de la Mujer" Investigador Principal, Proyecto "CAVIMEC"

El concepto calidad de vida tiene muchas definiciones. Una de ellas es resultado de la evaluación del impacto que causan las condiciones de la salud y su tratamiento, en el desarrollo de la vida cotidiana. Calidad de vida es una concepción amplia de corte multidimensional que ha sido pensada desde diferentes áreas del conocimiento: sociología, marketing, clima, política, actividad ocupacional y salud.

Desde el punto de vista de la salud, la calidad de vida se mide con escalas específicas de calidad de vida, herramientas que permiten precisar y desglosar factores y circunstancias que afectan subjetivamente el estado de confort.

Las herramientas de calidad de vida en salud, permiten determinar la presencia y establecer la severidad de síntomas y manifestaciones. Es posible reunir esas quejas en dimensiones o dominios y de esa forma interpretar aspectos biológicos, psicológicos, culturales, antropológicos y la relación interpersonal o con el entorno.

Muchas escalas de calidad de vida han sido propuestas o utilizadas para valorar las mujeres en etapa vital del climaterio. (A) Black-Kuppermant. (B) Escala Climatérica de Green. (C) Women's Health Questionnaire. (D) Menopause-especific Qol Questionnaire, MENQOL. (E) Menopause Rating Scale, MRS. (F) Uthian Menopause, UQOL. (G) Quality of Life Scale. (H) Qualifenne. (I) Menopausal Symtoms List. (J) Menopausal Quality of Life Scale, MQOL. (K) Escala Cervantes.

La mayoría de estos instrumentos fueron desarrollados en lengua inglesa y luego traducidos y validados a otros idiomas. Solo la Escala Cervantes fue propuesta originalmente en español y validada en mujeres españolas, por el Grupo Cervantes liderado por Santiago Palacios. Utilizar una herramienta diseñada en lengua española puede ayudar a obtener información importante en poblaciones donde el español es la lengua materna.

Las escalas deben determinar la percepción de la mujer y no del profesional de la salud. Deben ser aplicadas de forma anónima y auto administradas. Estar conformadas con pocas preguntas, las cuales deben ser concretas y evaluar el impacto de temas relevantes sobre la vida diaria. Deben permitir una puntuación precisa a las manifestaciones, dominios o dimensiones y una puntuación total que establezca la presencia de calidad de vida o la magnitud del deterioro de ella.

El Grupo de Investigación Salud de la Mujer presentó en el Congreso Mundial de Menopausia en Roma (2011) y en el North American Menopause Society Annual Meeting en Washington (2011), pósteres con resultados obtenidos con Escala Cervantes en mujeres que hacen parte del proyecto CAVIMEC. También ha publicado en Menopause (The Journal of The North American Menopause Society) de agosto (2012), la primera evaluación de la calidad de vida de un grupo grande de mujeres colombianas en etapa de climaterio, con la Escala Cervantes. DOI: 10.1097/gme.0b013e318247908d. Es a la vez la primera publicación en una revista de elevado impacto, donde se evalúan mujeres latinoamericanas con esta herramienta.

ESCALA CERVANTES



La Escala Cervantes es un instrumento de calidad de vida, desarrollado originalmente en español, que evalúa específicamente el estado de salud de las mujeres en premenopausia y postmenopausia, en las cuatro semanas previas a la aplicación del formulario. Se compone de 31 preguntas con respuesta tipo Likert, con puntuación de cero a cinco, de mejor a peor, teniendo en cuenta que existen preguntas con respuesta negativa (1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 19, 21, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 31) y preguntas con respuestas positivas (4, 8, 13, 15, 20, 22, 26, 30).

Las preguntas se agrupan en cuatro dominios: (1) menopausia y salud, quince preguntas. (2) Psicológico, nueve preguntas. (3) Sexualidad, cuatro preguntas. (4) Relación de pareja, tres preguntas. El dominio menopausia y salud a la vez involucra tres sub-dominios: (A) síntomas vasomotores. (B) Salud. (C) Envejecimiento.

Las puntuaciones de los dominios, subdominios y calidad de vida de calculan de la siguiente manera:

Dominio	Determinación de la Puntuación
Menopausia y salud	5 + respuestas (1+3+5+7+9+11+14+16+18+23+25+27+29+31) – respuesta 20
Psíquico	Suma de las respuestas (2+6+10+12+17+19+21+24+18)
Sexualidad	20 – suma de las respuestas (4+15+22+30)
Relación de pareja	15 – suma de las respuestas (8+13+26)
Sintomatología vasomotora	Suma de (3+9+29)
Salud	Suma de (1+5+11+14+23)
Envejecimiento	5 + respuestas (7+16+18+25+27+31) – respuesta 20
Puntuación global (Calidad de vida)	40 + respuestas negativas (1+2+3+5+6+7+9+10+11+12+14+16+17+18+19+21+23+24+25+27+28+29+31) – respuestas positivas (4+8+13+15+20+22+26+30)

Para cada pregunta que corresponde a una manifestación, para cada sub-dominio o dominio y para la puntuación global (calidad de vida), entre mayor es la puntuación señalada mayor es el deterioro presentado. La puntuación global de la escala es de 0 a 155 puntos.

En la revista Med Clin (Barc) 2004;122:205-211, está la publicación original de la Escala Cervantes: “Calidad de vida relacionada con la salud en la mujer española durante la perimenopausia y posmenopausia. Desarrollo y validación de la Escala Cervantes”, realizadas por Palacios S, Ferrer-Barriendos J, Parrilla J, et al. En ese artículo están todas las preguntas que conforman la escala.

Escala Cervantes en Mujeres Colombianas

1739 mujeres hacen parte del estudio transversal y están incluidas en el proyecto CAVIMEC (Calidad de Vida en la Menopausia y Etnias Colombianas). Las mujeres fueron reclutadas en las ciudades de Cartagena, Barranquilla y Cali, así como en poblaciones rurales del Departamento de Bolívar (Palenque, San Cayetano, Marialabaja, San Pablo) y Valle del Cauca (Buenaventura). Mujeres afro descendientes y mestizas (hispánicas) están incluidas. Afro descendientes son mujeres de piel negra, hijas de padres y madres de raza negra y habitualmente oriundas de poblaciones o regiones que ancestralmente fueron asentamiento de descendientes de esclavos africanos de las épocas de la colonia. Las mujeres mestizas son aquellas que no son de características específicamente negras, blancas o indígenas y corresponden a un grupo poblacional diverso, multiétnico a consecuencia de las numerosas migraciones y mezclas étnicas dadas en los últimos quinientos años.

Las mujeres fueron encuestadas puerta a puerta en sus mismas comunidades de residencia e invitadas a participar de forma anónima y previo consentimiento informado. Se encontró adecuada consistencia general en la validación de la escala. Alfa de cronbach's para la puntuación global: 0.896, menopausia y salud: 0.838, psicológico: 0.804, sexualidad: 0.845 y relación de pareja: 0.838.

Edad media de las mujeres: 48.0 años (IQR:10), nivel educativo: 10 años (IQR:8), número de hijos: 3 (IQR: 2), amas de casa: 53.5%, mestizas: 69.1%, fumadoras actuales: 6.7%, uso actual de terapia hormonal: 6.6% y posmenopáusicas: 38.9%.

La puntuación global se incrementó significativamente a medida que se aumentó la edad, indicando el mayor deterioro en la calidad de vida de las mujeres colombianas con el paso de la edad. Igual sucedió en todos los dominios, excepto sexualidad y relación de pareja, que fueron mejores en el grupo de las mujeres de mayor edad. Tabla No. 1

TABLA NO. 1
Puntuación de Dominios, Subdominios y Puntuación Global
Escala Cervantes
Valoración Según Grupos Etarios

Edad	Menopausia y salud	Sintomatología vasomotora	Salud	Envejecimiento	Psicológico	Sexualidad	Relación de pareja	Calidad de vida
<45	13.5	1.0	3.0	7.5	2.0	15.0	13.0	44.0
45-54	22.0	5.0	5.0	11.0	6.0	10.5	11.0	50.0
55-59	26.0	6.0	7.0	13.0	7.0	6.0	9.0	50.0
<i>p</i>	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Las diferencias también son significativas al considerar los estados menopáusicos y los deterioros tienen similares comportamientos. Premenopausia fue definida como menstruaciones regulares (oscilaciones inferiores a siete días), perimenopausia, menstruaciones irregulares (oscilaciones superiores a siete días) y posmenopausia, ausencia de menstruaciones superiores a un año. Tabla No 2.

TABLA NO. 2
Puntuación de Dominios, Subdominios y Puntuación Global
Escala Cervantes
Valoración Según Estados Menopáusicos

Menopausia	Menopausia y salud	Sintomatología vasomotora	Salud	Envejecimiento	Psicológico	Sexualidad	Relación de pareja	Calidad de vida
Pre	15.0	3.0	4.0	8.0	3.0	14.0	13.0	47.0
Peri	18.0	2.0	5.0	10.0	3.0	12.0	13.0	47.0
Pos	25.0	6.0	7.0	13.0	8.0	8.0	10.0	51.0
<i>p</i>	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

A medida que se incrementó el Índice de Masa Corporal, también se observó deterioro significativo de todas las consideraciones de la Escala Cervantes. Tabla No. 3.

TABLA NO. 3
Puntuación de Dominios, Subdominios y Puntuación Global
Escala Cervantes
Valoración Según Índice de Masa Corporal (IMC)

IMC	Menopausia y salud	Sintomatología vasomotora	Salud	Envejecimiento	Psicológico	Sexualidad	Relación de pareja	Calidad de vida
<18.50	20.0	1.0	6.0	11.0	5.0	8.0	8.0	42.0
18.51-24.99	17.0	2.0	5.0	9.0	4.0	11.0	11.0	46.0
25.00-29.99	23.0	5.5	5.0	10.0	5.0	10.0	11.0	51.0
>30.00	23.0	6.0	7.0	11.0	5.0	11.0	12.0	51.0
<i>p</i>	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.01	0.003	0.04	0.03	<0.0001

El estudio publicado tiene las limitaciones de los estudios transversales. A pesar del gran tamaño de la muestra, sólo incluye mujeres de algunas regiones colombianas, por tanto aún los resultados no deben extrapolarse a la población colombiana o latinoamericana. El proyecto CAVIMEC está programado para incluir una muestra representativa de las mujeres colombianas en el año 2017. El estudio publicado tiene como fortalezas: (A) ser el primer y mayor estudio de calidad de vida con Escala Cervantes en mujeres de América Latina. (B) Ser realizado en una muestra de población general, tomadas en sus comunidades y no entre asistentes a consultas médicas. (Publicado: *Revista Menopause*, Agosto - 2012).

Comparación de la Calidad de Vida de Dos Etnias Colombianas, con Escala Cervantes

Estudio transversal que involucra 906 mujeres colombianas saludables, con edades entre 40 y 59 años de edad, que hacen parte del proyecto CAVIMEC (Calidad de Vida en la Menopausia y Etnias Colombianas). El objetivo fue evaluar la calidad de vida en mujeres colombianas afro descendientes y compararla con la obtenida en mujeres mestizas del mismo país. Se observó que la puntuación de calidad de vida, dominio psicológico, sexualidad y relación de pareja fue significativamente más alto en mujeres mestizas comparados con afro descendientes ($p < 0.0001$). Los sub-dominios síntomas vasomotores, salud y envejecimiento, también fueron significativamente más altos en mujeres mestizas amas de casa, mujeres que realizaban trabajos administrativos y profesionales comparadas con afro descendientes de igual actividad. Este es el primer estudio que valorando calidad de vida con Escala Cervantes, determina que es peor la calidad de vida de mujeres mestizas frente a mujeres de raza negra. (Poster presentado en el Congreso Mundial de Menopausia. Roma 2011).

Las Mujeres Colombianas que Tienen Miedo a Realizar Esfuerzos por Presentar Incontinencia Urinaria, Tienen Peor Sexualidad y Relación de Pareja, al Ser Valoradas con Escala Cervantes

Estudio transversal realizado en 804 mujeres, entre 40 y 59 años que hacen parte del proyecto CAVIMEC (Calidad de Vida en la Menopausia y Etnias Colombianas), para determinar la calidad de vida en mujeres con miedo o temor a realizar esfuerzos por presentar incontinencia urinaria y compararla con mujeres que no presentan ese temor.

Para identificarlas se utilizó el ítem número 18 de la Escala Cervantes que pregunta: "Me da miedo hacer esfuerzos porque se me escapa la orina". Se incluyeron mujeres en premenopausia y postmenopausia, residentes en Cartagena, Barranquilla y Cali, así como de áreas rurales del Departamento de Bolívar y Valle del Cauca.

750 mujeres respondieron la pregunta con 0-1 punto, y se agrupan como mujeres sin miedo. 54 mujeres respondieron la pregunta con 4-5 puntos, y se agrupan como mujeres con miedo.

El test de U Mann Whitney fue utilizado para la comparación. La puntuación global de la Escala Cervantes y de los dominios fue más alta en las mujeres que manifestaron tener miedo a realizar esfuerzos porque se les salía la orina, sin embargo solo fue estadísticamente significativo en los dominios psicológicos, sexualidad y relación de pareja. (Poster presentado en el Congreso Mundial de Menopausia. Roma 2011).



El Incremento en el Índice de Masa Corporal (IMC) se Asocia con Peor Calidad de Vida en una Cohorte de Mujeres Colombianas, Valoradas con Escala Cervantes

Estudio realizado en un grupo de 1793 mujeres climáticas colombianas, de poblaciones urbanas y rurales de las costas Caribe y Pacífica. En el análisis bivariante la puntuación global (peor calidad de vida) se asoció con IMC, edad, paridad, estado menopáusico, menor número de años de estudio y estar casada/vivir en pareja. La regresión lineal múltiple asocia positivamente la puntuación total de la Escala Cervantes (peor calidad de vida) con el IMC (Coeficiente beta: 0.68, IC95%: 0.49 - 0.88, $p < 0.001$). También el IMC se asocia con mayor deterioro de los dominios menopausia y salud (coeficiente beta: 0.33, IC95%: 0.20 - 0.46, $p < 0.001$), dominio psíquico (coeficiente beta: 0.13, IC95%: 0.05 - 0.21, $p < 0.001$) y dominio relación de pareja (coeficiente beta: 0.07, IC95%: 0.02 - 0.11, $p < 0.002$). No se observó asociación en el dominio sexualidad.

(Apartes de este trabajo fueron presentados como póster en el Congreso de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) en Alicante - España. Junio -2012. Realizando en conjunto con J.L. Cuadros-López, del Grupo de investigación en obesidad de AEEM.)



GRUPO DE INVESTIGACIÓN "SALUD DE LA MUJER"

Investigadores

DR. ALVARO MONTERROSA-CASTRO
Médico Ginecólogo

DRA. IVETTE ROMERO-PÉREZ
Médico Ginecólogo.

DR. ÁNGEL PATERNINA-CAICEDO
Médico Candidato a Máster Epidemiología Clínica

DRA. MARTHA MARRUGO-FLORES
Médico Ginecólogo

Asesores Internacionales

DR. FAUSTINO R. PÉREZ-LÓPEZ
Médico Ginecólogo

DRA. ANA MÁRIA FERNÁNDEZ-ALONSO
Médica Ginecóloga

DR. JUAN ENRIQUE BLÜMEL
Médico Endocrinólogo

DR. PETER CHEDRAUI
Médico Ginecólogo

Semillero FEM-SALUD PERTENECIENTE AL GRUPO

Estudiantes que han participado en los estudios realizados por el grupo y referenciados en este boletín.

JHONMER MÁRQUEZ-VEGA
CINDY ARTETA-ACOSTA
ERICKA MONTERROSA-SALAZAR
ERICKA RINCÓN-NIÑO
KATHERIN PORTELA-BUELVAS
LIA AYALA-FAJARDO
LIEZEL ULLOQUE-CAAMAÑO
SOL CARRIAZO-JULIO

Informes

www.grupodeinvestigaciónsaluddelamujer.com.co
e-mail: alvaromonterrosa@gmail.com

CONGRESOS

ENDOCRINOLOGÍA

**XII CENTRAL AMERICAN AND CARIBBEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY
AND ALAD REGIONAL CONFERENCE (NORTHERN REGION)**

AUGUST 23-25, 2012

PUNTA CANA, BÁVARO (REPÚBLICA DOMINICANA)

7TH WORLD CONGRESS ON PREVENTION OF DIABETES AND ITS COMPLICATIONS

NOVEMBER 11-14, 2012

MADRID (ESPAÑA)

THE WORLD CONGRESS OF CLINICAL LIPIDOLOGY

DECEMBER 06-09, 2012

BUDAPEST (HUNGRÍA)

X CONGRESO COLOMBIANO DE MENOPAUSIA

BOGOTÁ, COLOMBIA

FEBRERO 14 DE 2013

WWW.ASOMENOPAUSIA.COM

CONGRESO LATINOAMERICANO DE MENOPAUSIA FLASCYM

LA PAZ (BOLIVIA)

OCTUBRE 22-25 DE 2013

NUTRICIÓN Y OBESIDAD

33RD WORLD MEDICAL AND HEALTH GAMES - ISTANBUL 2012

JULY 07-14, 2012

ISTANBUL (TURQUÍA)

THE 26TH INTERNATIONAL CARBOHYDRATE SYMPOSIUM (MADRID)

JULY 22-27, 2012

MADRID (ESPAÑA)

2012 INTERNATIONAL CONFERENCE ON NUTRITION AND FOOD SCIENCES ICNFS 2012

JULY 23-24, 2012

SINGAPORE (SINGAPUR)

2012 INTERNATIONAL CONFERENCE ON BIOTECHNOLOGY AND FOOD ENGINEERING (ICBFE 2012)

AUGUST 04-05, 2012

DUBAI (EMIRATOS ÁRABES UNIDOS)

III CONGRESO NACIONAL Y I INTERNACIONAL DE MEDICINA INTEGRATIVA 2012

AUGUST 07-09, 2012

BUENOS AIRES (ARGENTINA)

**ICD 2012 - 16TH INTERNATIONAL CONGRESS OF DIETETICS
SEPTEMBER 05-08, 2012
SYDNEY (AUSTRALIA)**

**ALMER ALEG\\\'S SECOND LATIN AMERICAN CONGRESS 2012
OCTOBER 04-06, 2012
VIÑA DEL MAR, (CHILE)**

ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

**SfE CLINICAL UPDATE 2012 (ENDOCRINOLOGY AND DIABETES)
NOVEMBER, 2012
STRATFORD-UPON-AVON (UNITED KINGDOM)**

**40TH MEETING OF THE BRITISH SOCIETY FOR PAEDIATRIC
ENDOCRINOLOGY AND DIABETES
NOVEMBER, 2012
LEEDS (UNITED KINGDOM)**

**THE 4TH WORLD CONGRESS ON CONTROVERSIES TO CONSENSUS
IN DIABETES, OBESITY AND HYPERTENSION (CODHY)
NOVEMBER, 2012
BARCELONA (SPAIN)**

**7TH WORLD CONGRESS ON PREVENTION OF DIABETES AND ITS COMPLICATIONS WCPD 2012
NOVEMBER, 2012
MADRID (SPAIN)**

**7TH WORLD CONGRESS ON PREVENTION OF DIABETES AND ITS COMPLICATIONS
NOVEMBER, 2012
MADRID (SPAIN)**

**2ND GLOBAL DIABETES SUMMIT
NOVEMBER, 2012
OHIO (UNITED STATES)**

**PREVENTION OF COMPLICATIONS OF DIABETES SPECIALIZED WORKSHOP
NOVEMBER, 2012
RIYADH (SAUDI ARABIA)**

**8TH NATIONAL CONFERENCE OF THE PRIMARY CARE DIABETES SOCIETY
NOVEMBER, 2012
BIRMINGHAM (UNITED KINGDOM)**

**PARATHYROID 2012: ADVANCES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF PARATHYROID DISEASE
NOVEMBER, 2012
PHILADELPHIA (UNITED STATES)**

PREVENTION OF COMPLICATIONS OF DIABETES SPECIALIZED WORKSHOP 2RD EDITION
NOVEMBER, 2012
RIYADH (SAUDI ARABIA)

**XXIII REUNIÓN ANUAL DE SOCIEDAD LATINOAMERICANA
DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA SLEP**
NOVEMBER, 2012
MONTEVIDEO (URUGUAY)
NOVEMBER, 2012
SEVILLA (SPAIN)

**9TH INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION WESTERN PACIFIC REGION CONGRESS IDFWPR 2012 4TH
SCIENTIFIC MEETING OF THE ASIAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES**
NOVEMBER, 2012
KYOTO (JAPAN)

THE WORLD CONGRESS OF CLINICAL LIPIDOLOGY
DECEMBER, 2012
BUDAPEST (HUNGARY)

**RWO SHR HEALTH METHODS INCORPORATING THE ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY
MEDICINE WORLDWIDE CONFERENCE AND EXHIBITION 2012**
DECEMBER, 2012
MIRI. SARAWAK (MALASIA)

CLINICAL PEARLS IN MEDICINE CARDIOLOGY, ENDOCRINOLOGY + INFECTIOUS DISEASES
JANUARY, 2013
SINGAPORE (SINGAPORE)

DIABETES & INFECTIOUS DISEASES
BUENOS AIRES (ARGENTINA)
JANUARY, 2013

GERIATRÍA

33RD WORLD MEDICAL AND HEALTH GAMES - ISTANBUL 2012
JULY 07-14, 2012
ISTANBUL (TURQUÍA)

**EUROPEAN CONGRESS OF THE CLINICAL MEDICINE SECTION OF THE INTERNATIONAL
ASSOCIATION OF GERONTOLOGY AND GERIATRICS**
AUGUST 29-31, 2012
PRAGUE (REPÚBLICA CHECA)

1ST INTERNATIONAL MEDICAL CONGRESS WOMAN AND MAN. HEALTHY AGING
OCTOBER 12-13, 2012
WARSAW (POLONIA)

**INTERNATIONAL CONVENTION OF PAN-AMERICAN MEDICAL WOMEN'S ALLIANCE.
OCTOBER 17-20, 2012
GUADALAJARA (MÉXICO)**

**ASIA PACIFIC GERIATRICS CONFERENCE
OCTOBER 20-21, 2012
HONG KONG (HONG KONG)**

**XII ANNUAL MEETING OF THE INTERNATIONAL COLLEGE OF GERIATRIC
PSYCHONEUROPHARMACOLOGY AND XIX ANNUAL MEETING OF THE
SPANISH SOCIETY OF PSYCHOGERIATRICS
OCTOBER 24-27, 2012
SEVILLA (ESPAÑA)**

**2ND INTERNATIONAL CONGRESS ON NEUROLOGY AND EPIDEMIOLOGY 2012
NOVEMBER 08-10, 2012
NICE (FRANCIA)**

**7TH INTERNATIONAL CONGRESS OF AESTHETIC MEDICINE, NUTRITION AND ANTI-AGING
NOVEMBER 22-24, 2012
CUERNAVACA (MÉXICO)**

**IMFPC 2012 - THE 2ND INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY FORUM ON PALLIATIVE CARE
NOVEMBER 22-25, 2012
FLORENCE (ITALIA)**

**BRITISH GERIATRICS SOCIETY AUTUMN MEETING
NOVEMBER 28-30, 2012
(REINO UNIDO)**




Esteine® Estriol 3.5 mg
Óvulos de liberación sostenida

Retornando el bienestar naturalmente

Lafranco

100 Años Innovando por tu salud



PROCAPS

SUSCRÍBASE AHORA



- Revisión de los últimos artículos mundiales sobre menopausia
- Expertos latino-iberoamericanos dan sus opiniones
- Los temas actuales en revisiones profundas
- La producción intelectual de nuestros expertos y profesores universitarios

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA ORDEN DE SUSCRIPCIÓN

Año 2012 (incluye último número del 2011)

Colombia
(incluye envío) Pesos \$80.000.00

Extranjero
(incluye envío) US\$ 40



Nombre : _____

Dirección : _____

Ciudad : _____

País : _____

Teléfono : _____ Fax: _____ e-mail: _____

Pago en : Efectivo Consignación a ASOCIACIÓN COLOMBIANA
DE MENOPAUSIA Cuenta Núm. 016-12545-2
BANCO AV VILLAS.

Suscripción on-line: www.encolombia.com/comite.htm

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Carrera 13 Núm. 48-26 Of. 103 • Tels.: 245 70 93 - 285 31 73 • Telefax 245 96 46
E-mail: asomenopausia@hotmail.com – asomenopausia@tutopia.com

AGRADECIMIENTOS

La Junta Directiva de la Asociación Colombiana de Menopausia, el Editor Jefe y el Director Financiero de la Revista, agradecen a sus Anunciadores y Colaboradores el apoyo que han brindado para el éxito de su publicación.

Nuestros Anunciadores en este número:

- Abbott Laboratories de Colombia S.A.
FEMOSTON CONTI

- Bayer S.A.
ANGELIQ

- GlaxoSmithKline Colombia S.A.
PROLIA

- Laboratorios Biopas S.A.
PROTOS

- Lafrancol S.A.
ESTEINE

- MSD
LIVIAL - OVESTIN

- Procaps S.A.
MUJER VITAL

- Quideca S.A.
BONVIVA

Indicaciones a los autores

1. La **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 solo 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, esta 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 utilizarán 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, estas 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".