

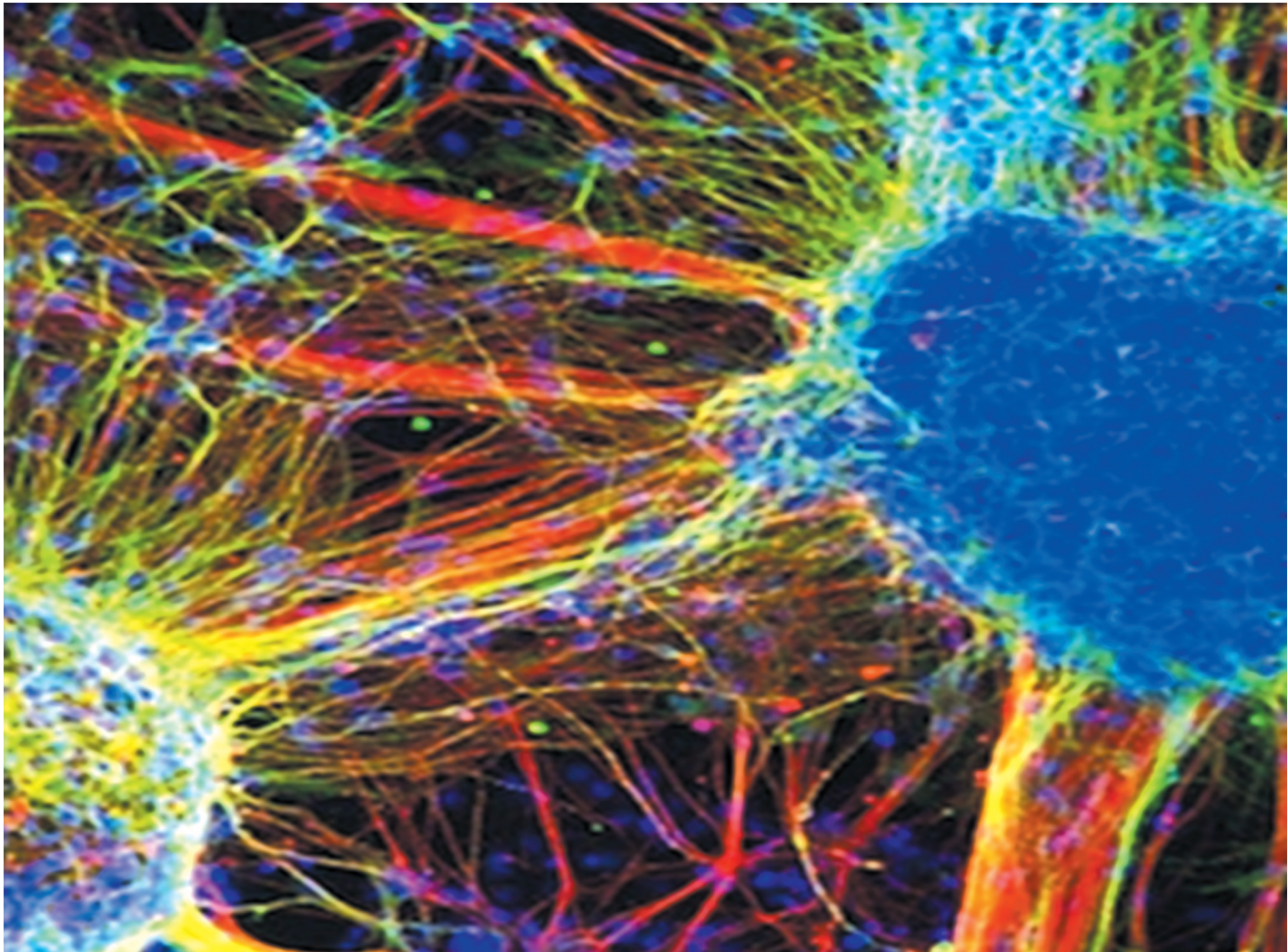


ISSN 0122-3429

VOLUMEN 20 No. 1

ENERO-MARZO 2014

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA



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

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

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

Volumen 20 - Núm. 1 - Año 2014  
Vigésimo 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](mailto:asomenopausia@hotmail.com)

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

Correo electrónico del editor: [gusgomez@univalle.edu.co](mailto: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 (2013-2015)**

Beatriz Sierra Londoño, MD - Presidenta  
Carlos Augusto Pérez Niño, MD - Secretario  
Martha Lucía Marrugo Flórez, MD - Fiscal  
Andrés Ricaurte Sossa, MD - Vocal

Camilo Rueda Beltz, MD - Vicepresidente  
Adriana Patricia Camero Lascano, MD - Tesorera  
Sergio Augusto Alvernia González, MD - Vocal  
Frank J. Ospina Morales, MD - Vocal

**Juntas Directivas de Capítulos**

**Capítulo del Atlántico**

Martha Lucía Marrugo Flórez, MD - Presidente  
Ricardo Torrents González, MD - Vicepresidente  
Paola Royo Peña, MD - Secretaria  
Carlos Jassir Ruiz, MD - Tesorero  
Alvaro González Rubio, MD - Fiscal  
Alfredo Gómez Méndez, MD - Vocal  
Mario Martínez Vélez, MD - Vocal

**Capítulo de Bolívar**

Samuel Cantillo Villar, MD - Presidente  
Janire Buelvas Caparros, MD - Vicepresidente  
Irina Sequeda Luján, MD - Secretaria  
Jaime Barrios Amaya, MD - Tesorero  
Julio Faciolince Camargo, MD - Fiscal  
Carmen Cavadía Martínez, Fis - Vocal  
Ariel Herrera, MD - Vocal

**Capítulo de Santander**

Hermes Jaimés Carvajal, MD - Presidente  
Isabel Eugenia Jáuregui Durán, MD - Vicepresidente  
Irma Moreno Hernández, Lic. - Secretaria  
Luisa de la C. Salamanca Garzón, MD - Tesorera  
Miguel Ángel Alarcón Nivia, MD - Fiscal  
Sergio Augusto Alvernia González, MD - Vocal  
Martín Bernardo Mejía C., MD - Vocal

**Capítulo Eje Cafetero**

Eduardo Rodrigo Henao Flórez, MD - Presidente  
Cesar Augusto Grajales Marulanda, MD - Vicepresidente  
Franklin José Espitia de la Hoz, MD - Secretaria  
Gustavo Adolfo Cardona Zuleta, MD - Tesorero  
Héctor Jaime Hurtado Bedoya, MD - Fiscal  
Leonardo José González García, MD - Vocal  
Carlos Alberto Valencia Aguirre, MD - Vocal

**Capítulo Valle del Cauca**

**Periodo 2014 - 2016**

Hoover Canaval Erazo, MD - Presidente  
María Cecilia Arturo Rojas, MD - Vicepresidenta  
Farid Amashta Hissami, MD - Fiscal  
Sandra Patricia Alfaro Barragán, MD - Tesorera  
Tamara Cantillo Hernández, MD - Secretaria  
Óscar Arana Navarro, MD - Vocal

**Capítulo de Nariño**

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

**Capítulo de Antioquia y Chocó**

Frank José Ospina Morales, MD - Presidente  
Lina María Girard Villa, MD - Vicepresidenta  
Gloria Stella Penagos Velásquez, MD - Secretaria  
Beatriz Sierra Londoño, MD - Tesorera  
María Elena Osorio Cortés, MD - Vocal  
Javier Alberto González Jiménez, MD - Vocal

**Capítulo Bogotá**

**Periodo 2013 - 2015**

Carlos Augusto Pérez Niño, MD - Presidente  
Andrés Velásquez Gavilanes, MD - Vicepresidente  
Luisa Fernanda Delgadillo Calero, MD - Secretaria  
María Fernanda Martínez Flórez, MD - Tesorera  
Francisco Fardo Vargas, MD - Fiscal

---

**Armada digital, impresión y acabados**

GRAFIWEB PUBLICISTAS IMPRESORES

Correo electrónico: [grafwebgerencia@gmail.com](mailto:grafwebgerencia@gmail.com) – Bogotá, D. C., Colombia



# Revista Colombiana de Menopausia

## 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**
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 numeran según el orden de aparición y sus leyendas se escriben en hojas separadas. Al final de las leyendas de las microfotografías se deben indicar la técnica de colaboración y el aumento utilizados.  
No se publicarán fotografías en color; los originales en blanco y negro deben enviarse en papel y tener nitidez y contraste suficientes para lograr una buena reproducción.  
Si son gráficas o dibujos deben ser elaborados en cartulina blanca o papel vegetal con tinta china e identificarse con su número de orden en la parte inferior.  
Si una figura o tabla ha sido previamente publicada se requiere el permiso escrito del editor y debe darse crédito a la publicación original. Si se utilizan fotografías de personas, 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».

---

# CONTENIDO

---

## EDITORIAL

- El cerebro del siglo XXI  
Gustavo Gómez Tabares 7
- 

## ARTÍCULO ORIGINAL

- Diabetes mellitus tipo 2 y menopausia: un estudio multinacional**  
A. Monterrosa-Castro, J. E. Blümel, K. Portela-Buelvas, E. Mezones-Holguín, G. Barón, A. Bencosme, Z. Benítez, L. M. Bravo, A. Calle, P. Chedraui, D. Flores, M. T. Espinoza, G. Gómez, J. A. Hernández-Bueno, F. Laribezcoa, S. Lima, M. Martino, D. Mostajo, E. Ojeda, W. Onatra, H. Sánchez, D. Navarro, K. Tserotas, M. S. Vallejo, S. Witis y M. C. Zúñiga para la Red Latinoamericana de Investigación en Climaterio (REDLINC). 9
- 

## ACTUALIDAD INMEDIATA

- Alternativas para la terapia hormonal de los fogajes: muchas opciones pero aun alta ciencia**  
Marcie K. Richardson 23
- Tamizaje con mamografía bianual vs. anual: ¿qué es mejor? CME**  
Marcia Frellick 28
- 

## MENOPAUSIA AL DÍA

- Estado cognitivo, estradiol y proximidad de la menopausia han sido examinados de nuevo. Los resultados no encuentran cambios en relación con los niveles de estradiol y facetas de estado cognitivo basados en el tiempo de la menopausia**  
Henderson VW, ST John JA, Hodis HN, et al. 31
- Tasas de depresión alrededor de la menopausia natural. Los resultados difieren entre mujeres pre y posmenopáusicas**  
Freeman EW, Sammel MD, Boorman DW, Zhang R. 33
- Tamizaje basado en HPV para prevención de cáncer cervical en mujeres de 30 años o más; el tamizaje basado en HPV resultó en menos cáncer cervical**  
Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. 36
- Sin importar el Índice de Masa Corporal (IMC), las mujeres que beben bebidas azucaradas tienen un exceso de riesgo de neoplasia endometrial estrógeno-dependiente**  
Inoue-Choi M, Robien K, Mariana A, Cerhan JR, Anderson KE. 37
- Artículos escogidos por el editor jefe de la Revista *Menopause dic. 2013*** 38
- Papel del tipo de progestágeno en el riesgo de cáncer de mama. Potenciales factores de confusión por estatus socioeconómico en este estudio de casos y controles**  
Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, et al. 39
- Actividad física asociada con fortalecimiento del hueso en el estudio SWAN. No está claro si la actividad física reduce las fracturas o si la gente sana está más activa**  
Mori T, Ishii S, Greendale GA, et al. 41
- Efecto de los fogajes diurnos/nocturnos sobre el sueño en la menopausia simulada. Fogajes objetivos y subjetivos registrados se correlacionan con disturbios del sueño**  
Joffe H, Crawford S, Economou N, et al. 43

<b>Romozumab: ¿el siguiente gran tratamiento para la osteoporosis? Este agente anabólico en investigación puede tener ventajas sobre alendronato y teriparatide</b> McClung MR, Graver A, Boonen S, et al.	45
<b>Artículos escogidos por el editor jefe de la Revista “Menopause” de enero 2014</b>	46
<b>Bazedoxifeno: efectos en endometrio y hueso. La droga fue comparada con AMP y placebo en un estudio de un año</b> Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, et al.	47
<b>Nuevas guías AHA/ASA de ACV. Las guías cubren TH, AOs, edad a la menopausia</b> Bushnell C, McCullough LD, Awas IA, et al.	49
<b>Lo que las mujeres quieren de la especialidad vs. los ginecólogos de la práctica privada. Las mujeres buscaron de la práctica especializada, más cuidado de los síntomas menopaúsicos no relacionados con SVM</b> Prairie BA, Klein-Patel M, Lee M, Wisner KL, Balk JL.	52
<b>Repensando la mamografía. Estudio canadiense a largo plazo confirma el sobrediagnóstico y la falta de beneficios en la mortalidad. ¿Para dónde vamos ahora?</b> Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA.	54
<b>Artículos escogidos por el editor jefe de la Revista “Menopause” de febrero de 2014</b>	56
<hr/>	
<b>PERLAS</b>	
<b>Los estrógenos posmenopáusicos pueden disminuir ligeramente el riesgo de glaucoma</b> Ricki Lewis, PhD.	57
<b>Estrógenos altos y diabetes relacionados con demencia en mujeres</b> Pauline Anderson	58
<b>Ácido zoledrónico una vez al año preserva el hueso en el anciano frágil</b>	59
<b>La hormona antimülleriana es un mejor predictor del tiempo de la menopausia individual que la edad de la menopausia de la madre</b> Dölleman M, Depmann M, Eijkemans MJ, Heimensem J, Broer SL, Van Der Stroom EM, Laven JS, et al.	61
<b>Cambios en la densidad mineral ósea (DMO) después de manga gástrica o bypass gástrico: relación con variaciones en niveles de vitamina D, Ghrelin y adiponectina</b> Carrasco F, Basfi-Fer K, Rojas P, Valencia A, Csendes A, Codoceo J, Inostroza J, Ruz M.	62
<b>Suplementación con vitamina D como prevención de mortalidad en adultos</b> Bjelakovic G, Glud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, Bjelakovic M, Glud C.	63
<b>Los bisfosfonatos: ¿cuánto es suficiente?</b> Peter A. Friedman	65
<b>Riesgo de cáncer de mama antes y después de la menopausia</b> Bernard A. Eskin, MS, MD, D Ari Brooks, MD	66
<b>Las sobrevivientes de cáncer de mama tienen una mayor incidencia de diabetes</b> Joe Barber JR, PHD	67
<b>¿Qué nos dice la hormona antimülleriana acerca de la función ovárica?</b> Richard A. Anderson	69
<b>La menopausia: calidad de vida sin cambios con los suplementos de soya</b> Kerry Grens	70

Incontinencia urinaria y menopausia reavivan debate sobre la TH para la prevención de enfermedades crónicas	72
Infección urinaria: los enlaces a muchos factores	73
<hr/>	
<b>NOTICIAS DE LA ASOCIACIÓN</b>	
Gineblog - España	
Estudio multinacional en mujeres latinoamericanas comunica la asociación de diabetes tipo 2 y menopausia temprana	75
News Medical	
La diabetes tipo 2 en mujeres menores de 45 triplica el riesgo de menopausia precoz	77
Home > physical wellness	
La diabetes tipo 2 puede aumentar el riesgo de menopausia temprana	78
Así se publicó en INDONESIA	
Diabetes Tipe-2 Tingkatkan Risiko Menopause Dini?	79
<hr/>	
<b>CONGRESOS</b>	80
<hr/>	
<b>HOJA DE SUSCRIPCIÓN</b>	83
<hr/>	

Foto de portada:

**JUMPING GENES.** Neuronas derivadas de pacientes esquizofrénicos.

Imagen: Dr. Kristen Brennand, Salk Institute for Biological Studies.

Coautor: Dr. Tadafumi Kato, neurobiologist at the RIKEN Brain Science Institute in Japan

Algunos genes llamados *jumping genes* que se copian y pegan ellos mismos a través del genoma pueden estar relacionados con la esquizofrenia.

Estudios actuales publicados en enero 2 en *Neuron*, sugieren que los *jumping genes* pueden alterar la forma como las neuronas (o células nerviosas en el cerebro), se forman en el desarrollo, incrementando el riesgo de esquizofrenia.

## El cerebro del siglo XXI

**S**e está cumpliendo un siglo del inicio del estudio del cerebro, desde que el científico alemán Korbinian Brodmann cortó en pequeñas láminas el cerebro humano y la colocó en el microscopio para examinar la corteza cerebral –la parte más exterior del cerebro de materia gris que maneja la mayoría de la percepción de pensamientos y memoria– y dividió esta corteza en varias docenas de regiones basado en la topología del órgano e identificó las diferentes células de cada área marcándolas con distintas tinciones.<sup>1</sup>

Obviamente los avances tecnológicos se han extendido a la investigación del órgano más poco estudiado en el humano desde el punto de vista funcional y en vivo, como es el cerebro.

Uno de los avances recientes que le han dado un impulso a la investigación en la funcionalidad del cerebro, ha sido la *Resonancia Nuclear Magnética funcional* (fRNM), que ha revolucionado el estudio de la función hasta ahora, mágica del cerebro.

En el boom de la investigación del cerebro varios proyectos en EE.UU. y en Europa, y en conjunto, están en este momento desarrollándose con inversiones de billones de dólares todos ellos con objetivos bien definidos para dilucidar como funcionan desde nuestros pensamientos, inteligencia, emociones positivas y destructivas, el amor, y la diferencia entre el cerebro humano y el de nuestros familiares cercanos, los primates.

Un recuento rápido de los proyectos, ha aparecido en el que se describen el estudio de 530 billones de neuronas altamente simplificadas con casi 137 trillones de sinapsis (SyNAPSE)<sup>2</sup>, el mapeo de la expresión genética en el cerebro del mono desde la vida intrauterina hasta los 4 años de edad<sup>3</sup>, el estudio más grande del cerebro humano en 3D con resolución de 20 micras que detecta células individuales<sup>4</sup>, el proyecto de estudio de 1.200 adultos sanos para hacerles imágenes detalladas, secuencias genéticas y perfiles de comportamiento para tener referencias basales<sup>5</sup> y pasando por otros proyectos que han creado un cerebro virtual<sup>6</sup> con el final de crear un cerebro artificial (CERN) para investigación<sup>7</sup>.

Algunos descubrimientos se han desarrollado, en ocasiones con sorpresas. Ya se ha determinado qué genes se expresan en el cerebro -productores de proteínas- y cuáles son las diferencias entre el humano, en el ratón y en el mono.

Y aunque compartimos un gran porcentaje de genes con ellos, la desigualdad de expresión es sumamente grande. Por eso es que hablamos, pensamos, amamos y discernimos diferente de ellos. Algunos genes son silentes en una especie pero no en otra y muchos otros son usados a una tasa distinta.

En particular con el mono, menos del 5% de los genes se expresan de manera diferente entre las dos especies. Talvés la desigualdad está en el número de neuronas y mayores conexiones (billones de neuronas y más de 100 trillones de conexiones) en el humano.



También se ha encontrado que aunque cada persona es única, los patrones de actividad génica es remarcablemente similar de un cerebro humano a otro –todos somos iguales–. Y además se ha encontrado muy poca diferencia en la acción de los genes en el hemisferio derecho con respecto al izquierdo.

El estudio del funcionamiento molecular del cerebro no solo se da para que entendamos más como pensamos, nuestras emociones, la diferencia con los animales, con nosotros mismos –si las hay– sino para entender y tratar desórdenes como el Alzheimer, Parkinson, autismo y porque no, enlentecer el envejecimiento cerebral.

La rRNM también está siendo usado por los psicólogos, neurocientíficos, siquiátras, para estudiar y localizar nuestras emociones, principalmente las destructivas –ira, odio, apego, envidia etc.– para detectarlas antes de que aparezcan o si aparecen dominarlas.

En el caso de las emociones destructivas, se ha detectado que están localizadas principalmente en el lóbulo derecho del cerebro y las más fuertes en la amígdala.

Y la manera actual más práctica de dominarlas es la meditación, técnica sostenida por los monjes budistas incluido el *Dalai Lama*, que ha hecho parte de estos estudios<sup>8</sup>.

**Gustavo Gómez Tabares**  
Editor Jefe

## Referencias

1. Ed Lein, Mike Hawrylycz. The genetic geography of the brain. Scientific. American. April 2014
2. <http://research.ibm.com/computing/neurosynaptic-chips.shtml>
3. <http://connectivity.brain-map.org>
4. <http://bigbrain.loris.ca>
5. <http://humanconnectome.org>
6. <http://bluebrain.epfl.ch>
7. <http://humanbrainproject.eu>
8. Goleman Daniel. Emociones destructivas. [www.editorialkairos.com](http://www.editorialkairos.com)

# Diabetes mellitus tipo 2 y menopausia: un estudio multinacional

Recibido: noviembre 12 de 2013 - Aceptado: diciembre 1 de 2013

**A. MONTERROSA-CASTRO**, J. E. BLÜMEL, K. PORTELA-BUELVAS, E. MEZONES-HOLGUÍN, **G. BARÓN**, A. BENCOSME, Z. BENÍTEZ, L. M. BRAVO, A. CALLE, P. CHEDRAUI, D. FLORES, M. T. ESPINOZA, **G. GÓMEZ**, J. A. HERNÁNDEZ-BUENO, F. LARIBEZCOA, S. LIMA, M. MARTINO, D. MOSTAJO, E. OJEDA, **W. ONATRA**, H. SÁNCHEZ, D. NAVARRO, K. TSEROTAS, M. S. VALLEJO, S. WITIS Y M. C. ZÚÑIGA PARA LA RED LATINOAMERICANA DE INVESTIGACIÓN EN CLIMATERIO (REDLINC).

## Resumen

**Introducción:** La diabetes mellitus tipo 2 se traduce en cambios metabólicos que pueden llevar a la menopausia precoz y a empeorar los síntomas climatéricos.

**Objetivos:** Determinar los factores de riesgo para la diabetes mellitus tipo 2 y evaluar el impacto de esta enfermedad en la edad de la menopausia y los síntomas climatéricos.

**Métodos:** A un total de 6079 mujeres de edades comprendidas entre 40 y 59 años de 11 países latinoamericanos se les solicitó responder la Escala de Calificación de la Menopausia y la Escala de ansiedad-depresión de Goldberg.

**Resultados:** La prevalencia de diabetes fue de 6,7%. La diabetes mellitus se asoció con hipertensión arterial (odds-ratio (OR) 4,49; intervalo de confianza del 95% (IC 3,47-5,31), el uso de drogas psicotrópicas (OR 1,54; IC 95% 1,22-1,94), terapia hormonal (OR 1,46; IC 95% 1,11-1,92), edad = 50 años (OR 1,48; IC 95% 1,17-1,86), sobrepeso u obesidad (OR 1,47; IC 95% 1,15-1,89) y circunferencia abdominal = 88 cm (OR 1,32; IC 95%: 1,06-1,65). Factores asociados con un menor riesgo de diabetes fueron el uso de anticonceptivos hormonales (OR 0,55, IC 95% 0,35-0,87), alcohol (OR 0,73, IC 95% 0,54-0,98) y vivir en ciudades = 2500 metros sobre el nivel del mar (OR 0,70; IC del 95%: 0,53 -0,91) o con altas temperaturas (OR 0,67, IC 95%: 0,51-0,88). A su vez, la diabetes triplicó el riesgo de menopausia en las mujeres menores de 45 años de edad. La diabetes no aumentó el riesgo de deterioro en la calidad de vida debido a síntomas climatéricos.

**Conclusión:** La menopausia no incrementa el riesgo de diabetes mellitus tipo 2. La diabetes se asocia con menopausia precoz en las mujeres menores de 45 años de edad.

Palabras clave: diabetes tipo 2, menopausia, síntomas climatéricos, tensión arterial, América Latina. *Climacteric* 2013;16:1-10.

## Abstract

**Background:** Type II diabetes mellitus causes metabolic changes that may lead to early menopause and worsen climacteric symptoms.

**Objectives:** To determine the risk factors for type II diabetes mellitus and assess the impact of this disease on the age of menopause and on climacteric symptoms.

**Methods:** A total of 6079 women aged between 40 and 59 years from 11 Latin American countries were requested to answer the Menopause Rating Scale and Goldberg Anxiety-Depression Scale.

**Results:** The prevalence of diabetes was 6.7%. Diabetes mellitus was associated with arterial hypertension (odds ratio (OR) 4.49; 95% confidence interval (CI) 3.47-5.31), the use of psychotropic drugs (OR 1.54; 95% CI 1.22-1.94), hormonal therapy (OR 1.46; 95% CI 1.11-1.92), 50 years of age (OR 1.48; 95% CI 1.17-1.86), overweight or obese (OR 1.47; 95% CI 1.15-1.89), and waist circumference 88 cm (OR 1.32; 95% CI 1.06-1.65). Factors associated with lower risk of diabetes were the use of hormonal contraceptives (OR 0.55; 95% CI 0.35-0.87), alcohol (OR 0.73; 95% CI 0.54-0.98) and living in cities = 2500 meters above sea level (OR 0.70; 95% CI 0.53-0.91) or with high temperatures (OR 0.67; 95% CI 0.51-0.88). In turn, diabetes tripled the risk of menopause in women under 45 years of age. Diabetes did not increase the risk of deterioration of quality of life due to climacteric symptoms.

**Conclusion:** Menopause does not increase the risk of type II diabetes mellitus. Diabetes is associated with early menopause in women under 45 years of age.

**Key words:** Type 2 diabetes, menopause, climacteric symptoms, blood pressure, Latin América.

## Introducción

En la mayoría de los países en las últimas décadas, el desarrollo económico y los cambios en el estilo de vida han aumentado la longevidad y el número de personas que tienen sobrepeso u obesidad. Estos cambios han aumentado significativamente la prevalencia de diabetes mellitus, especialmente la diabetes tipo II (DM-II). En 2000, se estimó que 171 millones de personas de todo el mundo tenía diabetes y esta figura se espera que aumente a 366 millones para 2030<sup>1</sup>.

La DM-II es muy importante en las mujeres, ya que es una de las enfermedades crónicas más comunes en la posmenopausia y es un factor subyacente para las enfermedades cardiovasculares, causa principal de muerte en las sociedades occidentales<sup>2</sup>. Además, la DM-II se asocia con un aumento en el cáncer de mama, que es una enfermedad con alta prevalencia en mujeres mayores. Un metanálisis mostró un riesgo 23% mayor de cáncer de mama en las mujeres diabéticas<sup>3</sup>. Además, la DM-II es responsable de una mayor proporción de muertes en mujeres que en hombres<sup>4</sup>.

La menopausia se ha asociado con un aumento de adiposidad abdominal causado por el agotamiento de la función ovárica<sup>5</sup>. Estos cambios en la composición corporal pueden causar disturbios en la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa en las mujeres posmenopáusicas<sup>6</sup>. La menopausia es un evento fisiológico relevante en la vida de una mujer y, por los cambios biológicos y psicosociales que

provoca, puede afectar el riesgo de diabetes; sin embargo, pocos estudios han evaluado el efecto de la diabetes en la edad de la menopausia y en la sintomatología climatérica. Algunos autores han sugerido que la menopausia puede aumentar el riesgo de diabetes<sup>7</sup>, pero esto es controversial<sup>6</sup>. La terapia de reemplazo hormonal (TRH) en la posmenopausia mejora el control metabólico de las mujeres con DM-II o disminuye la prevalencia de la diabetes; por lo tanto, se ha sugerido un papel protector de los esteroides ováricos sobre el riesgo de la diabetes<sup>8</sup>.

Existen pocos estudios que analizan la relación entre DM-II y la menopausia. El análisis es complicado ya que cada una de estas dos condiciones tiene múltiples variables interactuantes, que pueden modular la expresión clínica<sup>9</sup>. El objetivo de este estudio fue determinar los factores de riesgo para DM-II y evaluar el impacto de esta enfermedad en la edad de la menopausia y en los síntomas climatéricos.

## Materiales y métodos

### Participantes

Se llevó a cabo un gran estudio de corte transversal en mujeres de 40 a 59 años de edad, en centros de salud de ciudades con poblaciones > 500.000 habitantes en 11 países de América Latina. Los criterios de inclusión fueron mujeres hispanas saludables que eran acompañantes de pacientes que consultaron a los centros médicos. Según el Centro Nacional de Estadísticas para la Salud, una salud normal se

refiere a ser capaz de realizar actividades rutinarias<sup>10</sup>. Se excluyeron las mujeres que fueran negras e indígenas, o presentaran trastornos mentales que impidieran llenar el formulario, o discapacidades psíquica o física que obstaculizara el proceso de la entrevista.

A las mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión se les solicitó completar el cuestionario. Se obtuvo consentimiento informado previo para la realización de la encuesta, según la Declaración de Helsinki<sup>11</sup>. El protocolo de investigación de este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética de la Fundación PROSAM, Santiago de Chile, Chile. Usando el Software para estadísticas (EPI-INFO 6.04, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA, 2001), una muestra de tamaño pequeño fue calculada como 196 mujeres por centro teniendo en cuenta que cada Centro cubre una población estimada de 50 000 mujeres<sup>12</sup> y suponiendo que el 9% de la población encuestada sufriría DM-II<sup>13</sup> con un error estimado del 5% y un intervalo de confianza del 95%. Al menos 250 encuestas fueron solicitadas en cada centro.

## **Herramientas**

### *Datos generales*

Para registrar los datos, el cuestionario detallado anteriormente fue construido y validado con 50 mujeres antes de la implementación en los centros de América Latina afiliados a la Red Latinoamericana de Investigación en Climatario (REDLINC) que participan en este estudio; el llamado REDLINC V.

### *VARIABLES de estudio*

Se recogieron datos sobre edad, nivel educativo (años de escolaridad), paridad, estado menopáusico, años de posmenopausia, menopausia quirúrgica y estado civil o si en la actualidad tiene un compañero. Además, estilo de vida y otros factores personales, es decir fumar, el consumo de alcohol y actividad física, fueron incluidos en los datos. El tipo de atención médica, el uso de drogas, antecedentes de enfermedades crónicas, atención psiquiátrica, así como el uso de psicofármacos y la terapia hormonal y terapia/alternativa para la menopausia

o anticonceptivos fueron evaluados. A cada grupo le fue asignado un número de centro de REDLINC (ciudad y país).

### *Definición de las variables*

Insuficiente nivel educativo fue considerado como 12 años de escolaridad o menos<sup>14</sup>. Las definiciones de estado menopáusico se basaron en el STRAW<sup>15</sup>: (las mujeres premenopáusicas con menstruación regular); perimenopausia (menstruación irregular > 7 días desde su ciclo normal); posmenopausia temprana (1- 4 años); y posmenopausia tardía (= 5 años). Las mujeres premenopáusicas fueron divididas en dos grupos: aquellas que eran mayores y las menores de 45 años de edad. Otras características fueron definidas como: fumadora actual: = un cigarrillo al día; alcohol: = un trago semanalmente; obesidad: índice de masa corporal (IMC) = 30 kg/m<sup>2</sup>; obesidad abdominal: circunferencia de cintura = 88 cm; hipertensión: presión arterial = 140/90 mmHg o uso de terapia antihipertensiva y diabetes mellitus; diagnóstico médico (glucemia > 125 mg/dl en dos ocasiones) o el uso de fármacos hipoglicemiantes. Ciudades con altitudes > 2500 m eran consideradas como ciudades altas y aquellas con temperaturas máximas promedio > 30°C eran considerados como ciudades calientes.

### *Escala de puntuación de la menopausia*

La escala de puntuación de la menopausia (MRS)<sup>16</sup> es un cuestionario que evalúa la presencia e intensidad de 11 síntomas climatéricos. Se divide en tres subescalas: 1) somáticas: oleadas de calor, malestar del corazón, trastornos del sueño y problemas osteo-musculares; 2) Psicológica: estado de ánimo depresivo, irritabilidad, ansiedad y agotamiento físico y mental; y 3) Urogenital: problemas sexuales, problemas de vejiga y sequedad vaginal. La encuestada ofrece su percepción personal al chequear una de cinco posibles cajas de 'gravedad' para cada uno de los ítems de 0 a 4 (0, no me quejo; 1, leve; 2, moderado; 3, severo; 4, síntomas extremadamente severos). El total de las puntuaciones de cada uno de los dominios se obtiene sumando las calificaciones de los elementos individuales de los dominios respectivos. Cuanto mayor sea la puntuación, más aumenta el deterioro de la

calidad de vida. Si la calificación total es superior a 16 puntos, hay un deterioro grave en la calidad de vida. Este cuestionario ha sido traducido a 27 idiomas y validado en varios países de habla hispana<sup>17,18</sup>.

#### *Escala de depresión y ansiedad de Goldberg*

La escala de ansiedad y depresión de Goldberg (GADS)<sup>19</sup> para el diagnóstico de ansiedad o depresión también distingue entre ellos y sus respectivas intensidades. La GADS tiene dos subescalas cada una con nueve preguntas sí - no: ansiedad (preguntas 1- 9) y depresión (preguntas 10-18). Ha sido validada en español por Montón y cols<sup>20</sup>.

#### **Análisis estadístico**

El análisis de datos se realizó mediante el programa estadístico EPI-INFO (versión 3.5.1 2008, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA; OMS, Basilea, Suiza). Los resultados fueron presentados como promedio  $\pm$  desviación estándar (SD) y porcentajes (intervalo de confianza 95%, IC). La prueba de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para evaluar la normalidad de la distribución de los datos; la prueba de Bartlett fue utilizada para evaluar la homogeneidad de la varianza medida. De acuerdo al grupo, se realizaron comparaciones con la prueba de t -de student (medios), análisis de varianza (varios datos continuos) o la Prueba de Mann-Whitney (datos no paramétricos). Porcentajes entre los grupos fueron evaluados con la prueba de  $\chi^2$ . Un valor  $p < 0.05$  se consideró como estadísticamente significativo.

Se realizaron dos modelos de regresión logística para la evaluación simultánea de diversas variables influenciando la presencia de DM-II o la menopausia (variable dependiente). Las variables independientes para introducir en el modelo de regresión fueron las siguientes: depresión, ansiedad, Goldberg (Sí/No), fuma actualmente (Sí/No), alcohol (Sí/No), obesidad (Sí/No), hipertensión arterial (Sí/No), diabetes mellitus (Sí/No), edad avanzada (Sí = 50 años, medianas), estado posmenopáusico (Sí/No), menopausia quirúrgica (Sí/No), síntomas vasomotores (Sí/No), uso de medicamentos (anticonceptivos, terapia de reemplazo hormonal para la menopausia, drogas psicotrópicas),

tener una pareja estable (Sí/No), y bajo nivel de escolaridad (= 12 años, sí). La entrada de variables en el modelo se consideró con un nivel de significancia 5% y el procedimiento realizado fue progresivo. Interacciones entre las variables significativas encontradas durante el modelo de regresión también se consideraron para la construcción del modelo de final. La adecuación del modelo de regresión fue demostrada con la prueba de Hosmer-Lemeshow para utilidad del ajuste.

#### **Resultados**

La tasa de rechazo de participación en el estudio fue de 7,9%, quedando 6079 encuestas para el análisis. Las características generales de todas las mujeres estudiadas se presentan en la tabla 1. El estudio encontró que 410 mujeres (6.7%) eran diabéticas. La edad media fue de  $49,7 \pm 5.4$  años y la escolaridad promedio de  $10,8 \pm 4.9$  años. Un porcentaje relativamente alto (36,8%) vivía en ciudades ubicadas a 2500 m sobre el nivel del mar y con temperaturas sobre 30 °C (40.5%); 68,9% de las mujeres tenía una pareja estable, y el número promedio de hijos era  $2,6 \pm 1,6$ . Más de la mitad (57,6%) estaban en la posmenopausia y 13,2% utilizaban terapia de reemplazo hormonal; 11.3% eran fumadoras, y 17.4% bebía al menos un trago de alcohol por semana. Ansiedad y la depresión afectaron a la mitad de las mujeres y aproximadamente el 20% usaba drogas psicotrópicas o eran sedentarias, obesas e hipertensas. Más de la mitad de las encuestadas consideraron gozar de buena salud.

La tabla 1 muestra que las mujeres diabéticas tienen diferentes características en comparación con aquellas que no son diabéticas. Son mayores ( $52,0 \pm 5.4$  vs.  $49,7 \pm 5,4$  años,  $p < 0.0001$ ), un menor número de ellas vive en ciudades ubicadas por encima de 2500 m sobre el nivel del mar (30,5% frente a un 37,2%,  $p < 0.006$ ), tienen una mayor paridad ( $2,9 \pm 1.7$  vs  $2,5 \pm 1.5$  hijos,  $p < 0.001$ ), la edad promedio de su menopausia es menor (48,4 vs 50,1 años de edad) y utilizan con más frecuencia TRH (21,2% frente al 12,6%,  $p < 0.001$ ). Por otra parte, las mujeres diabéticas experimentan más ansiedad, depresión y usan drogas psicotrópicas, tienen



**Tabla 1.** Características epidemiológicas de mujeres diabéticas y no diabéticas.  
Los datos se presentan como medias  $\pm$  desviaciones estándar o porcentajes

	Todas (n = 6079)	No diabéticas (n = 5669)	Diabéticas (n = 410)	Valor p
Edad (años)	49.7 $\pm$ 5.4	49.7 $\pm$ 5.4	52.0 $\pm$ 5.4	0.0001 *
Años de estudio	10.8 $\pm$ 4.9	10.8 $\pm$ 4.9	10.8 $\pm$ 5.0	ns *
Vivir a grandes alturas ( $\geq$ 2500 m)	36.8	37.2	30.5	< 0.006 †
Vivir en ciudades calientes ( $>30^{\circ}\text{C}$ )	40.5	40.7	36.6	ns †
Vivir con pareja estable	68.9	68.6	72.2	ns †
Paridad	2.6 $\pm$ 1.6	2.5 $\pm$ 1.5	2.9 $\pm$ 1.7	< 0.0001 †
Postmenopáusica	57.6	56.4	73.9	< 0.0001 †
Edad mediana de la menopausia	49.8	50.1	48.5	
Uso de terapia hormonal	13.2	12.6	21.2	< 0.0001 †
Fumadora actual	11.3	11.3	11.0	ns †
Alcohol ( $\geq$ 1 trago a la semana)	17.4	19.7	14.4	ns †
Ansiedad (Goldberg)	59.7	59.3	65.6	< 0.01 †
Depresión (Goldberg)	46.5	45.9	55.1	< 0.0002 †
Uso drogas psicotrópicas	20.4	19.5	31.7	< 0.0001 †
Obesidad (IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> )	18.5	17.9	28.0	< 0.0001 †
Circunferencia abdominal $\geq$ 88 cm	40.0	39.0	53.4	< 0.0001 †
Actividad física (30 min/4veces/sem)	19.5	19.5	18.5	ns †
Hipertensión	22.9	20.4	56.8	< 0.0001 †
Buena salud (auto percepción)	55.1	55.9	44.4	< 0.0001 †

\*, prueba de t de student; † prueba chi<sup>2</sup>

IMC, índice de masa corporal; ns, no significativo.

mayor obesidad, mayor circunferencia de la cintura e hipertensión arterial. En general, las mujeres diabéticas tienen una pobre percepción de su salud.

La tabla 2 presenta la prevalencia diabetes y las razones de disparidad (OR) de las diferentes variables observadas con mayor prevalencia en las mujeres diabéticas en la tabla 1. La edad sólo comienza a aumentar el riesgo a los 50 a 54 años de edad (OR 1.76; IC 95% 1.23 - 2.53), y el riesgo aumenta de manera importante durante el quinquenio de 55 a 59 años (OR 3.03; IC 95% 2.15 - 4.30). Estar en sobrepeso implica un aumento significativo en el riesgo (OR 1.74; IC 95% 1.35 - 2,25), y en mujeres obesas este aumento es uniformemente superior (OR 2.43; IC 95% 1.82-3.23). Una circunferencia abdominal = 88 cm tiene un riesgo equivalente a ser obeso (OR 1.79; IC 95% 1.46-2.21). El princi-

pal factor de riesgo encontrado durante este estudio fue la hipertensión arterial (OR 5.13; IC 95% 4.14 - 6,35). El tener una menopausia temprana implica un mayor riesgo de DM-II (OR 1.85; IC 95%: 1.16-2.97); dicho riesgo aumenta en la posmenopausia tardía (OR 3.39; IC 95% 2.17-5,35). La menopausia quirúrgica y el uso de la terapia de reemplazo hormonal parecen tener un riesgo significativo para la aparición de diabetes. Por otro lado, el uso de anticonceptivos orales se asoció con un menor riesgo (OR 0.42, IC 95%: 0,26-0,66), lo mismo que vivir en las ciudades ubicadas en = 2500 m sobre el nivel del mar (OR 0,74; IC 95% 0.59-0,93). Depresión, ansiedad y el uso de drogas psicoactivas se asociaron con aumento del riesgo de la diabetes.

La tabla 3 presenta el modelo de regresión logística donde la hipertensión arterial es la

**Tabla 2.** Variables asociadas con el riesgo de diabetes tipo II en mujeres de edad media

Variables	Número total de mujeres	Porcentaje de mujeres con diabetes (Intervalo de confianza 95%)	OR (Intervalo de confianza 95%)
<b>Edad (años)</b>			
40-44	1175	4.1 (3.1 - 5.4)	1.00
45-49	1692	4.3 (3.4 - 5.4)	1.06 (0.72 - 1.57)
50-54	1761	7.0 (5.9 - 8.3)	1.76 (1.23 - 2.53)
55-59	1451	11.4 (9.9 - 13.2)	3.03 (2.15 - 4.30)
<b>Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
< 18.5	113	1.8 (0.2 - 6.2)	0.38 (0.06 - 1.63)
18.5 - 24.9	2248	4.5 (3.7 - 5.4)	1.00
25 - 29.9	2491	7.5 (6.6 - 8.7)	1.74 (1.35 - 2.25)
≥ 30	1127	10.2 (8.5 - 12.2)	2.43 (1.82 - 3.23)
<b>Circunferencia abdominal ≥ 88 cm</b>			
No	3649	5.2 (4.5 - 6.0)	1.00
Sí	2430	9.0 (7.9 - 10.2)	1.79 (1.46 - 2.21)
<b>Hipertensión arterial</b>			
No	4668	3.8 (3.3 - 4.4)	1.00
Sí	1391	16.8 (14.8 - 18.8)	5.13 (4.14 - 6.35)
<b>Estado menopáusico</b>			
Premenopausia, 40-44 años	711	3.5 (2.3 - 5.2)	1.00
Premenopausia, ≥ 45 años	949	4.8 (3.6 - 6.5)	1.40 (0.82 - 2.38)
Perimenopausia	916	3.9 (2.8 - 5.5)	1.12 (0.65 - 1.96)
Postmenopausia temprana (< 5 a)	1758	6.3 (5.2 - 7.6)	1.85 (1.16 - 2.97)
Postmenopausia tardía (≥ 5 a)	1745	11.0 (9.6 - 12.6)	3.39 (2.17 - 5.35)
<b>Menopausia quirúrgica</b>			
No	5120	6.1 (5.4 - 6.8)	1.0
Sí	959	10.3 (8.5 - 12.5)	1.78 (1.39 - 2.28)
<b>Terapia hormonal</b>			
No	5275	6.1 (5.5 - 6.8)	1.00
Sí	804	10.8 (8.8 - 13.2)	1.86 (1.43 - 2.41)
<b>Contraceptivo hormonal</b>			
No	5378	7.2 (6.5 - 7.8)	1.00
Sí	701	3.1 (2.0 - 4.8)	0.42 (0.26 - 0.66)
<b>Vivir a gran altura (≥ 2500 m)</b>			
No	3844	7.4 (6.6 - 8.3)	1.00
Sí	2235	5.6 (4.7 - 6.6)	0.74 (0.59 - 0.93)
<b>Vivir en ciudades calientes (&gt;30°C)</b>			
No	3620	7.2 (6.4 - 8.1)	1.00
Sí	2459	6.1 (5.2 - 7.1)	0.84 (0.68 - 1.04)
<b>Ansiedad (Goldberg)</b>			
No	2451	5.8 (4.9 - 6.8)	1.00
Sí	3628	7.4 (6.6 - 8.3)	1.31 (1.06 - 1.63)
<b>Depresión (Goldberg)</b>			
No	3523	5.7 (4.9 - 6.5)	1.00
Sí	2826	8.0 (7.0 - 9.1)	1.45 (1.18 - 1.79)
<b>Uso drogas psicotrópicas</b>			
No	4841	5.8 (5.2 - 6.5)	1.00
Sí	1238	10.5 (8.9 - 12.4)	1.91 (1.52 - 2.40)

**Tabla 3.** Factores de riesgo relacionados con diabetes tipo II: análisis de regresión logística. Variables removidas del modelo: depresión (Goldberg), ansiedad (Goldberg), fumadora, postmenopausia, menopausia quirúrgica, pareja estable, educación (> 12 años), actividades físicas

Factores de riesgo	OR	Intervalo de confianza 95%
Hipertensión arterial	4.29	3.47 - 5.31
Uso de drogas psicotrópicas	1.54	1.22 - 1.94
Edad ≥ 50 años	1.48	1.17 - 1.86
Índice de masa corporal ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	1.47	1.15 - 1.89
Terapia hormonal	1.46	1.11 - 1.92
Circunferencia abdominal ≥ 88 cm	1.32	1.06 - 1.65
Consumo de alcohol (≥ 1 vez/semana)	0.73	0.54 - 0.98
Vivir en ciudades altas (≥ 2500 m)	0.70	0.53 - 0.91
Vivir en ciudades calientes (>30°C)	0.67	0.51 - 0.88
Uso de anticonceptivos	0.65	0.35 - 0.87

variable con asociación más fuerte con el riesgo de DM-II (OR 4.29; IC 95% 3.47- 5.31). La posmenopausia ajustada solo por edad sigue siendo un factor de riesgo para la diabetes (OR 1.54; IC 95% 1.15-2.05), pero, cuando las variables de la tabla 3 se incluyeron en el modelo, esta asociación desapareció.

La tabla 4 muestra el porcentaje de mujeres con menopausia natural a diferentes edades según la ausencia o presencia de DM-II. En el rango de edad de 40 a 44 años, sólo un 13,2% de mujeres no diabéticas había experimentado la menopausia natural; este porcentaje aumenta hasta 29,5% en las mujeres diabéticas de la misma edad. El riesgo de ser posmenopáusica en las mujeres diabéticas de 40-44 años de edad aumenta casi tres veces (OR 2.76; IC 95% 1.32- 5,67). Después de ajustar los factores de confusión relacionados el OR no cambió significativa-

mente dentro de ese grupo de mujeres (OR 2.71; IC 95% 1.38-5.34). Por otro lado en las mujeres > 45 años de edad, la diabetes no se asoció con un mayor riesgo de convertirse en posmenopáusicas.

La tabla 5 presenta los 11 síntomas climatéricos evaluados por la MRS en las mujeres diabéticas y normales. Las mujeres diabéticas tienen más riesgo de experimentar problemas del sueño asociados (OR 1,51; IC 95% 1.20-1.90), malestar osteo-muscular (OR 1,42; IC 95% 1.13-1,80), ansiedad (OR 1.31; IC 95% 1.06-1.61), agotamiento físico y mental (OR 1.54; IC 95% 1.21-1,98) y síntomas genitourinarios. El riesgo de tener deterioro en la calidad de vida de las mujeres diabéticas debido a los síntomas del climaterio es 34% más alto que en mujeres no diabéticas (OR 1.34; IC 95%: 1,02-1.778). Sin embargo, en un modelo de regresión logística, después de ajustar

**Tabla 4.** Mujeres con menopausia natural a diferentes edades de acuerdo a la ausencia o presencia de diabetes tipo II

Edad (años)	Número de mujeres	Número de mujeres postmenopáusicas	Porcentaje de mujeres postmenopáusicas		OR (intervalo de confianza 95%)
			No diabéticas	Diabéticas	
40 - 44	1082	1.22 - 1.94	13.2 (11.2 - 15.4)	29.5 (16.8 - 45.2)	2.76 (1.32 - 5.67)
45 - 49	1462	1.17 - 1.86	25.9 (23.6 - 28.3)	35.0 (23.1 - 48.4)	1.54 (0.86 - 2.75)
50 - 54	1464	1.15 - 1.89	61.7 (59.1 - 64.3)	59.3 (48.5 - 69.5)	0.91 (0.57 - 1.43)
55 - 59	1112	0.35 - 0.87	100.0	100.0	-

**Tabla 5.** Sintomatología climatérica en mujeres diabéticas y no diabéticas

Dominios	Porcentaje de prevalencia de sintomatología (intervalo de confianza 95%)		OR (intervalo de confianza 95%)
	No diabéticas	Diabéticas	
<b>Dominio somático</b>			
Oleadas de calor, sudoración	55.3 (54.0 - 56.6)	58.0 (53.1 - 62.8)	1.12 (0.91 - 1.38)
Malestar cardíaco	34.5 (33.3 - 35.7)	37.3 (32.7 - 42.2)	1.13 (0.91 - 1.40)
Problemas de sueño	61.5 (60.2 - 62.8)	70.7 (66.0 - 75.0)	1.51 (1.20 - 1.90)
Malestar muscular/óseo	66.3 (65.0 - 67.5)	73.7 (69.1 - 72.8)	1.42 (1.13 - 1.80)
<b>Dominio psicológico</b>			
Animo depresivo	58.1 (56.8 - 59.3)	62.2 (57.3 - 66.9)	1.19 (0.96 - 1.47)
Irritabilidad	59.0 (57.7 - 60.3)	60.5 (55.6 - 65.2)	1.06 (0.86 - 1.32)
Ansiedad	47.4 (46.1 - 48.7)	54.1 (49.2 - 59.0)	1.31 (1.06 - 1.61)
Cansancio físico y mental	68.8 (67.6 - 70.0)	77.3 (72.9 - 81.2)	1.54 (1.21 - 1.98)
<b>Dominio genitourinario</b>			
Problemas sexuales	44.6 (43.3 - 45.9)	51.0 (46.0 - 55.9)	1.29 (1.05 - 1.59)
Problemas de vejiga	40.6 (39.3 - 41.9)	49.0 (44.1 - 54.0)	1.41 (1.14 - 1.73)
Sequedad de la vagina	46.9 (45.6 - 48.2)	57.3 (52.4 - 62.1)	1.52 (1.23 - 1.87)
Calidad de vida alterada (MRS puntaje = 17)	13.9 (13.0 - 14.8)	17.8 (14.3 - 21.9)	1.34 (1.02 - 1.77)

por edad, menopausia, uso de terapia de reemplazo hormonal, anticonceptivos orales y drogas psicotrópicas, obesidad, actividad física, años de escolaridad, fumar, altitud y temperatura de las ciudades donde viven las mujeres, la DM-II no se asoció con deterioro en la calidad de vida debido a una mayor sintomatología climatérica (OR 1.05; IC 95% 0,79-1,38).

La tabla 6 presenta los resultados obtenidos con la GADS. Las mujeres diabéticas sentían que habían disminuido, perdió el interés en las cosas y se sentían peor en la mañana ( $p < 0.005$ ) en la mayoría de los ítems de depresión. También informaron que habían estado durmiendo mal, se han preocupado más por su salud, han tenido dolores de cabeza o dolores de cuello y han tenido más dificultad para dormirse que otras mujeres en este estudio ( $p < 0.005$ ).

## Discusión

La Federación Internacional de Diabetes (IDF) informó que 366 millones de personas tenían diabetes en 2011 y que para el año 2030

esto habrá aumentado a 552 millones. El número de personas con el tipo 2 diabetes está aumentando en todos los países. La mayoría de personas con diabetes tienen entre 40 y 59 años de edad. En 2011, el 4,4% de la población adulta mundial tenía diabetes. La prevalencia mundial estimada fue de 8,3% en 2011<sup>21</sup>. La tasa de prevalencia del 3,1% para la región del Pacífico Occidental es significativamente inferior al 7,9% en Norte América y 7,8% en la región europea. En América Latina, la IDF estimó una prevalencia del 5,5%. El porcentaje en este estudio fue de 6,7%, lo cual concuerda con los cálculos de la IDF, aunque éstos fueron hechos hace una década. La IDF, calcula para el año 2025, que la prevalencia de diabetes en el mundo llegará a 6,3%. Para la misma fecha, más del 7% de la población adulta de América Latina tendrá diabetes.

Cuando se comparan las características epidemiológicas de las mujeres diabéticas con las de mujeres normales, este estudio encontró una serie de diferencias relacionadas con la edad, peso, menopausia, etc., pero al realizar

**Tabla 6.** Escala de ansiedad - depresión de Goldberg en mujeres diabéticas y no diabéticas

	Respuestas 'Sí' (%)		Valor p
	No diabéticas (n = 5669)	Diabéticas (n = 410)	
<b>Ítems de depresión</b>			
¿Ha ido perdiendo energía?	55.8	62.4	< 0.08
¿Ha perdido el interés en las cosas?	30.7	38.0	< 0.001
¿Ha perdido confianza en sí misma?	18.5	20.3	ns
¿Se ha sentido sin esperanzas?	21.7	23.9	ns
¿Ha tenido dificultad para concentrarse?	7.0	8.3	< 0.008
¿Ha perdido peso? (Debido a pobre apetito)	7.0	7.8	ns
¿Se ha estado despertando temprano?	7.0	7.6	< 0.005
¿Se ha sentido lenta?	39.2	48.0	< 0.0004
¿Tiende a sentirse peor en la mañana?	32.5	39.8	< 0.002
% Depresión (? 3 respuestas 'Sí')	45.9	55.1	< 0.002
<b>Ítems de ansiedad</b>			
¿Se ha sentido estando en el límite?	45.2	48.8	ns
¿Se ha estado preocupando mucho?	58.2	60.2	ns
¿Ha estado irritable?	40.4	42.2	ns
¿Ha tenido dificultad para relajarse?	40.0	42.9	ns
¿Ha estado durmiendo mal?	51.1	62.2	< 0.0001
¿Ha tenido dolor de cabeza o en el cuello?	60.5	67.6	< 0.004
¿Ha tenido alguno de los siguientes: temblor, zumbido, mareos, sudoración, diarrea?	47.9	53.2	< 0.03
¿Se ha estado preocupando por su salud?	55.4	66.3	< 0.0001
¿Ha tenido dificultad para quedarse dormida?	47.3	60.5	< 0.0001
% Ansiedad (? 4 respuestas 'Sí')	59.3	65.6	< 0.01

ns, no significativo

una regresión logística, la asociación persistió tan sólo para unas pocas variables. La hipertensión en el modelo de regresión logística es el principal factor de riesgo para DM-II y cuadruplica el riesgo en este grupo de mujeres de América Latina. Progetto Menopausa Italia, un estudio de más de 40 000 mujeres con síntomas climatéricos, localiza la hipertensión arterial dentro de los principales factores de riesgo para la diabetes con un OR de 3.03 (IC del 95%: 2,62 - 3,31)<sup>22</sup>. Otro estudio, representativo de todo México, estudió a 45 000 individuos de ambos sexos > 20 años de edad y también encontró que la hipertensión es un factor de riesgo significativo para la diabetes en ambos sexos, pero especialmente en las mujeres<sup>23</sup>. No es de extrañar que la hipertensión sea

también frecuente en las mujeres diabéticas, teniendo en cuenta que hay una superposición substancial entre la diabetes y la hipertensión en etiología y los mecanismos de la enfermedad. Obesidad, inflamación, estrés oxidativo y la resistencia a la insulina se cree que son las vías comunes<sup>24</sup>.

Nuestro estudio también encontró que el envejecimiento es otro factor que aumenta el riesgo de diabetes en las mujeres. Cuando se comparan mujeres de 40 a 44 años de edad con mujeres de 55 a 59 años, el riesgo para estas últimas se triplicó. Esta progresión del riesgo es similar a los hallazgos del estudio italiano acerca de la diabetes durante el climaterio que indica que, si consideramos a las mujeres < 50 años de edad como el riesgo de base, el OR de



diabetes aumenta de 1,31 en mujeres de 50 - 52 años de edad a 1.66 en mujeres de 53 - 56 años y a 2.84 en mujeres > 56<sup>25</sup>. En la asociación entre diabetes y edad, el aumento de la acumulación de grasa abdominal que se produce con la edad juega un papel muy importante. Por otra parte, la disminución en el tamaño y la fuerza de los músculos, que son tejidos importantes para el metabolismo de la glucosa, puede conducir a la reducción de la actividad física en las personas mayores. Estos cambios finalmente conducen a un aumento de la resistencia a la insulina<sup>26</sup>. A esto, es necesario agregar también se han descrito varias anormalidades en los islotes de células beta y la secreción de insulina en los ancianos (es decir, aumento en la deposición amiloidea y secreción disminuida de amilina, deteriorada, alteración en la secreción pulsátil de insulina, sensibilidad a la insulina disminuida de las células beta pancreáticas a las hormonas intestinales insulino-trópicas y menor respuesta de la insulina a los estímulos diferentes a la glucosa como la arginina)<sup>25</sup>. Por lo tanto, hay una interacción entre aumento de resistencia a la insulina y disminución en la secreción de insulina que en gran medida explican el metabolismo anormal de glucosa en las personas de edad avanzada.

Los factores IMC = 25 kg/m<sup>2</sup> y perímetro abdominal = 88 cm también fueron encontrados como factores de riesgo para la diabetes en las mujeres. Nuestros resultados coinciden con la mayoría de los estudios que evalúan algunos de estos parámetros como factores de riesgo para la diabetes. Por ejemplo, un estudio<sup>25</sup> en mujeres indica un aumento del riesgo para diabetes de 4.49 cuando las mujeres con IMC = 26 kg/m<sup>2</sup> se comparan con las mujeres con BMI < 24 kg/m<sup>2</sup>. La relación entre sobrepeso y diabetes es un concepto ampliamente conocido y aceptado, pero esta relación parece cambiar en algunos grupos étnicos. Por ejemplo, el riesgo de diabetes aumenta en poblaciones asiáticas con un IMC menor que en poblaciones occidentales<sup>27</sup>.

En cuanto a la influencia de la menopausia en el riesgo de diabetes, nuestro estudio demostró en el análisis univariado que la mujer posmenopáusica, sea natural o quirúrgica, era más propensa a desarrollar diabetes y este riesgo

persistió cuando se ajustó solamente para edad. Este resultado es consistente con el estudio italiano sobre menopausia y diabetes que demuestra que las mujeres con menopausia natural tienen un riesgo mayor de desarrollar diabetes en todos los rangos de edad<sup>25</sup>. Sin embargo, cuando en nuestro modelo de regresión logística se incluyeron variables de riesgo aparte de la edad, la postmenopausia natural o quirúrgica dejó de ser un factor de riesgo para la diabetes. Asimismo, un estudio norteamericano no mostró ninguna asociación entre la menopausia natural y el riesgo de diabetes<sup>28</sup>. Un estudio reciente que analiza este tema concluyó que el riesgo de diabetes parece estar más relacionado con factores asociados con el envejecimiento cronológico y las hormonas sexuales en lugar de cambios en el estado menopáusico *per se*<sup>7</sup>.

Diferentes estudios han demostrado que la TH posmenopáusica reduce el riesgo de diabetes mellitus<sup>25,29</sup>. Sin embargo, nuestro estudio demostró que la TH aumenta el riesgo para diabetes. Hay que tener en cuenta que esta población es étnicamente diferente a los grupos estudiados en publicaciones anteriores y puede tener variantes genéticas de los receptores de estrógenos que podrían determinar un riesgo diferente de la poblaciones Anglo, entre las que se han realizado la mayoría de los estudios. De hecho, polimorfismos en los receptores de estrógeno se han descrito en mujeres diabéticas que, cuando están presentes, están asociadas con niveles bajos de adiponectina<sup>32</sup> una condición que implica un mayor riesgo de diabetes<sup>33</sup>. Otra posible explicación podría ser que las mujeres en nuestro estudio, a diferencia de los estudios anteriores, fueron evaluadas varios años después de la publicación de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI), estudio que introdujo cambios en la prescripción de la terapia de reemplazo hormonal que incluyen el uso de dosis más bajas de estrógeno. Curiosamente, las mujeres en nuestro estudio que utilizaban anticonceptivos hormonales orales (que tienen efectos metabólicos más poderosos que la terapia de reemplazo hormonal), tuvieron un menor riesgo de diabetes, lo mismo que el de las mujeres pre-WHI. Los esteroides hormonales sintéticos que están presentes en los anticon-

ceptivos orales se asocian con riesgo de deterioro de tolerancia a la glucosa porque ellos pueden inducir resistencia a la insulina.

Los factores asociados con un menor riesgo de DM-II en nuestro estudio, además de los anticonceptivos orales, incluyen vivir en ciudades de gran altitud o en lugares con climas cálidos. La Organización Panamericana de la Salud, de acuerdo con nuestra observación, ha indicado que la prevalencia de DM-II en las poblaciones ubicadas en ciudades > 3000 m arriba del nivel del mar es casi la mitad de lo que se encontró en estratos socioeconómicos y grupos étnicos similares que viven en las ciudades ubicadas en niveles más bajos<sup>34</sup>.

La mayor captación de glucosa por el tejido muscular, causado por la hipoxia crónica, podría ser una de las causas de este menor riesgo de diabetes<sup>35</sup>. Por el contrario, nuestro estudio encontró que vivir en ciudades con clima cálido es un factor protector independiente. Sin embargo, no hemos sido capaces de encontrar una relación entre la temperatura y el riesgo de diabetes en la literatura. Otro factor protector es el consumo de alcohol. El consumo alto de alcohol aumenta el riesgo anormal de la regulación de la glucosa en los hombres. En las mujeres, las asociaciones son más complejas, con una disminución del riesgo con una ingesta baja o mediana y aumento del riesgo con el consumo alto de alcohol<sup>36</sup>. Este estudio demostró que la edad de la menopausia en mujeres diabéticas fue menor que en mujeres no diabéticas (48,5 vs 50,1 años de edad). El Estudio de Salud de la Mujer a través de la Nación (SWAN) en una muestra multiétnica en los Estados Unidos y mostró la misma tendencia, pero con una diferencia mayor, 2.8 años menos de edad de la menopausia en las mujeres diabéticas<sup>37</sup>. Sin embargo, ese estudio incluyó mujeres diabéticas, un grupo del tipo I donde la menopausia había ocurrido 6 años antes que en el grupo de mujeres de control<sup>38</sup>. En contraste, nuestro estudio sólo incluyó mujeres con diabetes tipo II, lo que podría explicar la diferencia que existe con los resultados del SWAN. Asimismo, este último estudio incluyó principalmente mujeres caucásicas y afro-americanas (95%), mientras que el nuestro sólo incluye mujeres hispanas. Por el contrario, al llevar a cabo un análisis

estratificado, observamos que el riesgo que tienen las mujeres diabéticas de entrar en la menopausia vs las mujeres no diabéticas casi se triplicó en las mujeres de 40 a 44 años de edad, pero en las mujeres mayores esta diferencia desapareció. Esta observación puede llevarnos a considerar que es en un subgrupo de mujeres diabéticas en quien los trastornos metabólicos de la enfermedad acelerarán el envejecimiento reproductivo y por lo tanto, experimentarán una menopausia temprana. Por otra parte, otros grupos de mujeres diabéticas no seguirían esta tendencia hacia una menopausia más temprana, lo que explicará nuestra observación que las mujeres diabéticas > 45 años de edad tienen el mismo riesgo de experimentar la menopausia que las mujeres no diabéticas.

Este estudio tiene las limitaciones de los estudios de corte transversal llevado a cabo con escalas que pueden conducir a resultados subjetivos. El poder de este estudio radica en la participación de una amplia población de mujeres de diferentes países de América Latina.

Como un punto final, en relación con el efecto de la diabetes sobre los síntomas climatéricos en el análisis univariado, encontramos deterioro en la calidad de vida debido a esta sintomatología en las mujeres diabéticas. Un análisis agrupado de una población con DM-II en Alemania, estratificado por edad y sexo y utilizando un instrumento de la vida no-específico para climaterio (Formulario Corto de Encuesta de Salud de 36-ítems), también indica que la DM-II deteriora significativamente la calidad de vida de las mujeres, especialmente en cuanto a la salud mental<sup>39</sup>. Sin embargo, en nuestro estudio, usando un cuestionario específico para evaluar la calidad de vida en el climaterio (MRS) y después de ajustar para factores de confusión relacionados se encontró que el deterioro en la calidad de vida asociado con la diabetes, como se muestra en el análisis univariado, desaparece.

## Conclusiones

Este estudio indica que la prevalencia de la diabetes tipo II reportada (6.7%) está de acuerdo con el valor proyectado para América Latina durante esta década. La obesidad, la edad, la

hipertensión arterial y el uso de drogas psicotrópicas están asociados con un mayor riesgo de diabetes. La menopausia no incrementa este riesgo. En contraste, la diabetes triplica el riesgo de la menopausia en las mujeres menores de 45 años de edad. Aunque las mujeres diabéticas tienen un mayor riesgo de experimentar síntomas climatéricos deterioro y de su calidad de vida, este riesgo mayor desaparece si se ajusta por variables como la edad, la obesidad y la hipertensión, entre otras cosas.

### Red Latinoamericana de Investigación en Climaterio (REDLINC)

A. Monterrosa-Castro, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia; J. E. Blümel, Universidad de Chile, Santiago, Chile; K. Portela-Buelvas, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia; E. Mezones-Holguin, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú; G. Barón, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia; A. Bencosme, Hospital Metropolitano, Santiago, República Dominicana; Z. Benítez, Hospital Central, IPS, Asunción, Paraguay; L. M. Bravo, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México; A. Calle, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador; P. Chedraui, Universidad Católica, Guayaquil, Ecuador; D. Flores, Universidad Diego Portales, Santiago, Chile; M. T. Espinoza, Caja de Salud de la Banca Privada, Cochabamba, Bolivia; G. Gómez, Universidad del Valle, Cali, Colombia; J. A. Hernández-Bueno, Atención Médica Integral para la Mujer, México, México; F. Laribezcoa, Universidad Nacional de Piura, Piura, Perú; S. Lima, Hospital Militar, Montevideo, Uruguay; Mabel Martino, Universidad Nacional de Rosario, Argentina; D. Mostajo, Unidad de Diagnóstico Médico, Santa Cruz, Bolivia; E. Ojeda, Universidad Andina del Cusco, Cusco, Perú; W. Onatra, Universidad Ciencias Aplicadas y Ambientales, Colombia; H. Sánchez, Hospital de SOLCA, Machala, Ecuador; D. Navarro, Instituto Nacional de Endocrinología, La Habana, Cuba; K. Tserotas, Universidad de Panamá, Ciudad de Panamá, Panamá; M. S. Vallejo, Universidad de Chile, Santiago, Chile; S. Witis, Hospital de Clínicas San Martín, Buenos Aires, Argentina; M. C. Zúñiga, Obra Social de Empleado Públicos, Mendoza, Argentina.

*Conflicto de interés* Los autores no reportan conflictos de interés. Solo los autores son responsables por el contenido y la escritura de este artículo.

*Fuente de financiación* Nil.

### Referencias

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-1053.
2. Wedisinghe L, Perera M. Diabetes and menopause. *Maturitas* 2009;63:200-203.
3. Liao S, Li J, Wei W, et al. Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:1061-1065.
4. Roglic G. Diabetes in women: the global perspective. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104 (Suppl 1):S11-S13.
5. Meyer MR, Clegg DJ, Prossnitz ER, Barton M. Obesity, insulin resistance and diabetes: sex differences and role of oestrogen receptors. *Acta Physiol (Oxf)* 2011;203:259-269.
6. Szmuiłowicz ED, Stuenkel CA, Seely EW. Influence of menopause on diabetes and diabetes risk. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:553-558.
7. Kim C. Does menopause increase diabetes risk? Strategies for diabetes prevention in midlife women. *Women's Health (Lond Engl)* 2012;8:155-167.
8. Khoo CL, Perera M. Diabetes and the menopause. *J Br Menopause Soc* 2005;11:6-11.
9. Progetto Menopausa Italia Study Group. General and medical factors associated with hormone replacement therapy among women attending menopause clinics in Italy. *Menopause* 2001;8:290-295.
10. National Center for Health Statistics. Healthy people 2010. Final review. [http://www.cdc.gov/nchs/data/hpdata2010/hpdata2010\\_final\\_review.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/hpdata2010/hpdata2010_final_review.pdf). Accessed: 14/04/2013
11. World Medical Association. Declaration of Helsinki. *JAMA* 1997;277:925-926.
12. CEPAL-ECLAC. Statistical Yearbook for Latin America and the Caribbean 2010. Santiago, Chile: United Nations Publication, 2011.

13. Organización Panamericana de la Salud. Guías ALAD de Diagnóstico, Control y Tratamiento de Diabetes Mellitus. Tipo II. Washington, DC: OPS, 2008:9.
14. CEPAL. Panorama Social de América Latina. 2012. [http://www.eclac.org/publicaciones/xml/5/48455/Panorama\\_Social2012DocI-Rev.pdf](http://www.eclac.org/publicaciones/xml/5/48455/Panorama_Social2012DocI-Rev.pdf). Accessed: 14/04/2013
15. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive Summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric* 2001;4:267-272.
16. Heinemman K, Ruebig A, Potthof P. The menopause rating scale (MRS): A methodological review. *Qual Life Res* 2004;2:45.
17. Aedo S, Porcile A, Iribarra C. Calidad de Vida Relacionada con el Climaterio en una Población Chilena de Mujeres Saludables. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71:402-409.
18. Chedraui P, Aguirre W, Hidalgo L, Fayad L. Assessing menopausal symptoms among healthy middle aged women with the Menopause Rating Scale. *Maturitas* 2007;57:271-278.
19. Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ* 1988;297:897-899.
20. Montón C, Pérez Echeverría MI, Campos R, et al. Escalas de Ansiedad y Depresión de Goldberg: Una Guía de Entrevista Eficaz para la Detección del Malestar Psíquico. *Atención Primaria* 1993;12:345-349.
21. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 5 th edn. Brussels, 2012. [Http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden](http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden). Accessed: 14/04/2013
22. Gruppo di studio Progetto Menopausa Italia. Risk factors for type II diabetes in women attending menopause clinics in Italy: a cross-sectional study. *Climacteric* 2005;8:287-293.
23. Olaiz-Fernández G, Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Rauda J, Villalpando S. Diabetes mellitus in Mexican adults: results from the 2000 National Health Survey. *Salud Pública Méx* 2007;49(Suppl 3): s331-S337.
24. Cheung BM, Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? *Curr Atheroscler Rep* 2012;14:160-166.
25. Scheen AJ. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes Metab* 2005;31(Spec No. 2):5S27-34.
26. Kesavadev JD, Short KR, Nair KS. Diabetes in old age: an emerging epidemic. *J Assoc Physicians India* 2003;5:1083-1094.
27. Seidell JC. Obesity, insulin resistance and diabetes - a worldwide epidemic. *Br J Nutr* 2000;83(Suppl 1):S5-S8.
28. Kim C, Edelstein SL, Crandall JP, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Menopause and risk of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Menopause* 2011;18:857-868.
29. Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, et al. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol* 1992;2:665-673.
30. de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, et al. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidémiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 2009;52:2092-100.
31. Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, et al. Hormone therapy protects from diabetes: the Kuopio Osteoporosis Risk Factor And Prevention Study. *Eur J Endocrinol* 2009;160:979-983.
32. Yoshihara R, Utsunomiya K, Gojo A, et al. Association of polymorphism of estrogen receptor-alpha gene with circulating levels of adiponectin in postmenopausal women with type II diabetes. *J Atheroscler Thromb* 2009;16:250-255.
33. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type II diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;302:179-188.
34. Organización Panamericana de la Salud. Guías ALAD de Diagnóstico, Control y Tratamiento de Diabetes Mellitus Tipo II. Washington, DC: OPS, 2008.
35. Gamboa JL, Garcia-Cazarin ML, Andrade FH. Chronic hypoxia increases insulin-stimulated glucose uptake in mouse soleus muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;300:R85-91.



36. Cullmann M, Hilding A, Östenson CG. Alcohol consumption and risk of pre-diabetes and type II diabetes development in a Swedish population. *Diabet Med* 2012;29:441-452.
37. Khalil N, Sutton-Tyrrell K, Strotmeyer ES, et al. Menopausal bone changes and incident fractures in diabetic women: a cohort study. *Osteoporos Int* 2011;22:1367-1376.
38. Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP, et al. Familial Autoimmune and Diabetes (FAD) Study. Menopause in type I diabetic women: is it premature? *Diabetes* 2001;50:1857-1862.
39. Schunk M, Reitmeir P, Schipf S, et al. Health-related quality of life in subjects with and without type II diabetes: pooled analysis of five population-based surveys in Germany. *Diabet Med* 2012;29:646-653.



## Alternativas para la terapia hormonal de los fogajes: muchas opciones pero aun alta ciencia\*

MARCIE K. RICHARDSON, MD

### Escenario clínico

Mujer de 51 años con síntomas vasomotores (SVM) severos que le impiden hasta desarrollar bien su trabajo. Es profesora universitaria. Tiene trastornos del sueño debido a la historia de la muerte de su madre por cáncer de mama a la edad de 60 años. ¿Cuáles serían las alternativas de terapia para ella?

Todas las mujeres de mediana edad se enfrentan a la transición a la menopausia; para muchas de ellas, es un cese bienvenido de la menstruación. Sin embargo, para algunas (alrededor de 10% a 25% en Norteamérica), los sofocos y los sudores nocturnos asociados (colectivamente llamados síntomas vasomotores [SVM]) son incómodos y, a veces, incluso debilitantes. La terapia hormonal (TH, estrógenos, estrógeno con un progestágeno, o un progestágeno solo) es eficaz para los SVM, pero no hay buena evidencia que responda a la pregunta acerca de si el uso temporal de TH simplemente pospone la experiencia de los SVM de una mujer o si puede mejorar su incomodidad permanentemente.

El estudio Women's Health Initiative reportó un recurrencia de SVM de aproximadamente el 50% después de la interrupción de TH.<sup>1</sup> Desde que alguna vez en el año 2002 el Women's Health Initiative demostró que la TH se asociaba con riesgos para la salud, muchas mujeres y sus médicos han dado la espalda a la utilización de cualquier tipo de estrógeno o progestágeno. Este desarrollo ha puesto a los investigadores profesionales de la menopausia y a las mujeres a buscar alternativas.

### Fogajes

Primero se midieron objetivamente los SVM en la década de 1980. Desafortunadamente, la fisiología de este fenómeno no es del todo clara. Se piensa que la causa de los SVM involucra al centro de termorregulación del cerebro, que es conocido por ser susceptible a los efectos de las hormonas y neurotransmisores.

Una revisión reciente discutió la participación del sistema autonómico.<sup>2</sup> Aunque las mujeres describirán SVM en una variedad de formas, estos episodios generalmente desagradables son generalmente acompañados por un aumento en la frecuencia cardíaca de 20 latidos por minuto. Las mujeres hablan sobre la sensación de calor intenso, la sudoración, el fogaje y los sentimientos de temor. Los SVM son a menudo seguidos de escalofríos. La manera como perciben las mujeres los SVM no siempre se correlaciona con las medidas habituales de aumento de la conductancia en la piel,<sup>3</sup> y diversos factores psicosociales parecen influir para que una mujer esté tan angustiada por su síntomas.<sup>4</sup>

Una variedad de publicaciones recientes describen la historia natural de los SVM y revelan un rango de patrones, correlaciones y contradicciones.

- Los SVM pueden ser de corta duración en unas mujeres y en otras, de larga duración. Cada mujer tiene su propio guion.
- Los SVM difieren en severidad y frecuencia.
- Un estudio reciente en Pensilvania sugirió que los SVM que comenzaban antes del

\* Artículo publicado en: *The Journal of The North American Menopause Society*. Vol. 20, No. 9, pp. 980/982. DOI: 10.1097/gme.0b013e3182982436. 2013.

último periodo menstrual podrían durar más de una década, mientras aquellos que comenzaban tarde en la transición menopáusica podrían durar un periodo más corto.<sup>5</sup>

- Un estudio de Escandinavia encontró que el 10% de las mujeres 70 años de edad aún tenían síntomas.<sup>6</sup>
- El estudio Women's Health Across the Nation (SWAN) demostró diferencias étnicas en mujeres que experimentan fogajes.<sup>7</sup>
- Todas dicen que los SVM son una de las razones más comunes que las mujeres tienen para buscar cuidado de salud.<sup>1</sup>

## Terapias estándar

Desde su introducción en la década de 1950, la terapia de estrógeno ha sido la base del tratamiento de los SVM. Las dosis, regímenes y modos de administrar se han ampliado, proporcionando a los médicos y las mujeres muchas opciones para el uso de estrógeno. A través de los años, se ha encontrado que el estrógeno reduce los SVM en dosis más bajas, dando lugar a dosis más bajas de progestágeno necesario para la protección del endometrio en las mujeres que no han tenido una histerectomía. Los progestágenos también se pueden utilizar solos para tratar los SVM.<sup>8</sup> Aunque la TH se considera segura para el corto plazo (5 años) y está experimentando algo de resurgimiento, muchas mujeres todavía no pueden o no quieren usar estrógeno.

## Alternativas diferentes a las prescripciones

Explicando a las mujeres que los SVM están asociados con un pequeño aumento de la temperatura corporal se puede ayudar a que ellas los entiendan y los manejen.

Enfoques simples, no médicos, pueden ser suficientes en mujeres que prefieren no usar la TH. Algunos ejemplos pueden ser:

- Identificar y evitar los factores desencadenantes de sofocos.
- Vestirse en varias capas removibles.

- Llevar un ventilador eléctrico portátil o de accionamiento manual.
- Aplicación de hielo o un producto de la evaporación en la muñeca o en la espalda o el cuello al inicio de los sofocos.
- Dormir en una habitación fresca con una bolsa de hielo debajo de la almohada o usar la ropa de cama y la ropa para dormir de lino.

Los datos existentes sobre la efectividad de las intervenciones de estilo de vida están en conflicto. Estudios de ejercicio (por ejemplo, yoga) y las intervenciones dietéticas (por ejemplo, la soja) muestran resultados mixtos. Respiración regular-establecido 1 paso y otros esfuerzos de cuerpo y mente han demostrado ser algo útil para los SVM, pero la formación y la práctica en curso requeridas son a menudo poco prácticas.<sup>9</sup>

Está disponible una variedad de más productos de venta libre que dicen que son curativos para los fogajes; sin embargo, según los estudios científicos de apoyo, su seguridad y eficacia son escasos, y algunos de los mejores ensayos clínicos no muestran efecto.<sup>10</sup> Los clínicos deben advertir a las mujeres que estos productos no están regulados por el gobierno, ni están obligados a cumplir con las normas rigurosas de fabricación. Curiosamente, pequeños estudios han demostrado que el ácido fólico (5 mg/d)<sup>11</sup>, y más recientemente, el óxido de magnesio (400 mg/d),<sup>12</sup> alivian los sofocos. Sin embargo, el primero fue solo un estudio de cohorte, y el segundo fue un estudio piloto. Ensayos controlados aleatorios (ECA) más grandes son necesarios para confirmar estos resultados.

## Alternativas con receta

Observaciones al azar han conducido a la identificación de prescripciones alternativas al estrógeno que proporcionan alivio a los fogajes (tabla 1). El número de investigaciones publicadas de posibles opciones se ha incrementado dramáticamente a la luz de la creciente preocupación por los riesgos de las hormonas. Ninguno de estos productos está aprobado por el gobierno para este uso, pero al menos dos agentes neuroactivos (baja dosis de sal mesilato de

**Tabla 1.** Algunos compuestos usados como alternativa para los SVM

<b>Agente</b>	<b>Marcado como</b>	<b>Nombre</b>	<b>Dosis</b>
Citalopram	Antidepresivo	Celexa	20-40 mg/d
Clonidine	Antihipertensivo	Catapres	0.05-0.1 mg BID oral; 0.1 mg/d transdérmico
Desvenlafaxine	Antidepresivo	Pristiq	100-150 mg/d
Escitalopram	Antidepresivo	Lexapro	10-20 mg/d
Fluoxetine	Antidepresivo	Prozac	10-20 mg/d
Gabapentin GR	Anticonvulsivo	Serada	1,800 mg/d
Paroxetine	Antidepresivo	Paxil	12.5-50 mg/d
Pregabalin	Anticonvulsivo	Zoloft	50-100 mg/d
Venlafaxine SR	Antidepresivo	Effexor	37.5-75 mg/d

paroxetine<sup>13</sup> y pregabalina [Lyrica]<sup>14</sup> se han presentado a la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. para su revisión.

Muchos de los primeros ensayos sobre terapias alternativas se llevaron a cabo en las sobrevivientes de cáncer de mama, cuya renuencia a usar estrógeno ha sido desde hace mucho tiempo. Hasta la fecha, las principales categorías estudiadas incluyen el antihipertensivo clonidina, los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), y el anticonvulsivante gabapentina y su producto de próxima generación pregabalina. Estas drogas han mostrado ser mejores que el placebo en ensayos a corto plazo, la mayoría de los cuales tenía deficiencias en su tamaño, duración o método de mediciones de los fogajes. Los sofocos no siempre se registraron por la frecuencia, la gravedad y molestias en un diario en tiempo real como es solicitado por la guía de la FDA para la industria.

Una revisión Cochrane identificó<sup>16</sup> ECAs que cumplieron con criterios rigurosos y concluyeron que clonidina, SSRI y SNRI, la terapia

de la gabapentina y la terapia de relajación mostraban un efecto leve a moderado en la reducción de los sofocos en mujeres con antecedentes de cáncer de mama.<sup>15</sup>

Los médicos se enfrentan a varios retos en la elección entre estas opciones. Los estudios de eficacia utilizaron diferentes medidas. Todos los estudios demostraron efecto placebo significativo pero variable.

La mayoría de las dosis son bajas, y los datos sobre el aumento de dosis son limitados. Excepciones son estudios de gabapentina GR (Serada),<sup>16,17</sup> dosis bajas de sal mesilato de paroxetina,<sup>13</sup> y desvenlafaxina.<sup>18</sup> En 2011, la FDA no aprobó el antidepresivo desvenlafaxina para el tratamiento de SVM moderados a severos, indicando que los datos no establecieron un perfil riesgo-beneficio aceptable.<sup>18</sup>

Los estudios cabeza a cabeza de los tratamientos no hormonales para SVM o, para el caso, entre el estrógeno y las opciones no estrógenos, son muy pocos. Un estudio que comparó la fluoxetina y citalopram no mostró un efecto estadístico de cualquiera de los dos tratamientos para los fogajes, aunque este

estudio ha sido criticado por no tener un período de observación antes de iniciar el tratamiento.<sup>19</sup> Un estudio que comparó el estrógeno y la gabapentina mostró una eficacia similar para los dos agentes.

Un ECA reciente de venlafaxina en comparación con la clonidina versus placebo mostró una respuesta más rápida de la venlafaxina, mientras que la clonidina fue estadísticamente diferente del placebo a las 12 semanas solamente.<sup>20</sup>

Este estudio también muestra las dificultades de los estudios cortos. El acompañamiento editorial pasó a señalar el limitado poder del estudio para distinguir entre las dos drogas.<sup>21</sup>

Loprinzi y sus colegas de la Clínica Mayo estudiaron tratamientos no estrogénicos de los SVM utilizando datos agrupados para comparar los dos agentes.<sup>22</sup> El estudio tenía limitaciones (por ejemplo, solo cuatro semanas de tratamiento), pero en conclusión, este análisis combinado actual no apoya que tanto los antidepresivos más nuevos como la gabapentina sean útiles para el alivio de los fogajes en las mujeres. Se sugiere, sin embargo, que la eficacia de nuevos antidepresivos no es idéntica entre los agentes estudiados; con venlafaxina y paroxetina parece que disminuyen los fogajes más que con setralina y fluoxetina.

En una investigación de sertralina para los SVM, los investigadores identificaron algunos resultados dichos.<sup>23</sup> Algunas mujeres tenían menos fogajes cuando se trataban, algunas agravaban sus síntomas y otras no mostraban ninguna respuesta a la medicación.

Los efectos adversos de estos medicamentos, que incluyen mareos, náuseas y, por desgracia, la disfunción sexual (para los antidepresivos) son a menudo problemáticos, pero a veces se resuelven con el tiempo. Partir de una dosis baja y luego aumentarla puede ser una buena estrategia para reducir los efectos adversos y maximizar el éxito terapéutico. Una vez más, los médicos tienen limitadas guías de datos para la elección de uno u otro. No hay datos que informen sobre la elección de un fármaco de segunda línea después de que uno ha sido insatisfactorio. La gabapentina es sedante, por lo

que a veces es muy eficaz para las mujeres cuya queja principal es la interrupción del sueño. El fármaco se puede utilizar a la hora de acostarse, a partir de una dosis tan baja como 100 mg y aumentarla cada tres a cinco días a un máximo de 1.000 mg o más.

Otra área que es una zona libre de datos es cómo el uso de medicamentos no hormonales recetados se comporta con el tiempo. ¿Por cuánto tiempo son necesarios? ¿Cuáles son los riesgos a largo plazo? ¿Reaparecen los sofocos cuando estos son descontinuados?

Un interesante estudio recientemente miró la recaída de SVM en mujeres que habían tenido una respuesta a escitalopram.<sup>24</sup> Solo un tercio había tenido recurrencia de sus síntomas tres semanas después de que había dejado la medicación. Desafortunadamente, estos resultados no ofrecen mucha orientación sobre meses o incluso años.

Al final de un artículo reciente, Hall y colaboradores concluyeron:

Esta extensa revisión proporciona evidencia de las opciones eficaces para aquellas que no pueden o no quieren usar hormonas.<sup>10</sup> La gabapentina es buena para los sudores nocturnos. La paroxetina y la venlafaxina son probablemente las mejores entre los antidepresivos más antiguos y proporcionan alivio a algunas mujeres. Son necesarios más estudios para aclarar las funciones de la desvenlafaxina y la pregabalina.

De hecho, uno puede haber oído hablar de la FDA acerca de esta última en el momento que este artículo se publica. Como ya se ha visto, las elecciones tienen eficacias y efectos adversos variables; la elección de la terapia adecuada para una mujer puede implicar ensayo y error.

## Referencias

1. Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA* 2005; 294:183-193.
2. Archer DF, Sturdee DW, Baber R, et al. Menopausal hot flashes and night sweats: where are we now? *Climacteric* 2011;14:515-528.



3. Mann E, Hunter S. Concordance between self-reported and sternal skin conductance measures of hot flashes in symptomatic perimenopausal and post-menopausal women: a systematic review. *Menopause* 2011;18:709-722.
4. Thurston RC, Bromberger JT, Joffe H, et al. Beyond frequency: who is most bothered by vasomotor symptoms? *Menopause* 2008;15:841-847.
5. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duration of menopausal hot flashes and associated risk factors. *Obstet Gynecol* 2011;117:1095-1104.
6. Rödström K, Bengtsson C, Lissner L, Milsom I, Sundh V, Björkelundi C. A longitudinal study of the treatment of hot flashes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause* 2002;9:156-161.
7. Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011;38:489-501.
8. Prior JC, Hitchcock CL. Progesterone for hot flush and night sweat treatment: effectiveness for severe vasomotor symptoms and lack of withdrawal rebound. *Gynecol Endocrinol* 2012;28(suppl 2):7-11.
9. Innes KE, Selfe TK, Vishnu A. Mind-body therapies for menopausal symptoms: a systematic review. *Maturitas* 2010;66:135-149.
10. Hall E, Frey BN, Soares CN. Non-hormonal treatment strategies for vasomotor symptoms: a critical review. *Drugs* 2011;71:287-304.
11. Gaweesh SS, Abdel-Gawad MM, Nagaty AM, Ewies AA. Folic acid supplementation may cure hot flashes in postmenopausal women: a prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:658-662.
12. Park H, Parker GL, Boardman CH, Morris MM, Smith TJ. A pilot phase II trial of magnesium supplements to reduce menopausal hot flashes in breast cancer patients. *Support Care Cancer* 2011;19:859-863.
13. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2827-2834.
14. Loprinzi CL, Qin R, Balcueva EP, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. *Clin Oncol* 2010;28:641-647.
15. Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD004923.
16. Reddy SY, Warner H, Guttuso T Jr, et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:41-48.
17. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:818-824.
18. Pinkerton JV, Archer DF, Guico-Pabia CJ, Hwang E, Cheng RJ. Maintenance of the efficacy of desvenlafaxine in menopausal vasomotor symptoms: a 1-year randomized controlled trial. *Menopause* 2013;20:38-46.
19. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005;12:18-26.
20. Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, et al. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3862-3868.
21. Loprinzi CL, Barton DL, Qin R. Nonestrogenic management of hot flashes. *J Clin Oncol* 2011;29:3842-3846.
22. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009;27:2831-2837.
23. Kerwin JP, Gordon PR, Senf JH. The variable response of women with menopausal hot flashes when treated with sertraline. *Menopause* 2007; 14:841-845.
24. Joffe H, Guthrie KA, Larson J, et al. Relapse of vasomotor symptoms after discontinuation of the selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram: results from the Menopause Strategies: Finding Lasting Answers for Symptoms and Health Research Network. *Menopause* 2013;20:261-268.



## Tamizaje con mamografía bianual vs. anual: ¿qué es mejor? CME\*

MARCIA FRELICK

### Introducción

La mamografía puede ser eficaz en la detección de cáncer de mama en una etapa temprana y en la prevención de la morbilidad y la mortalidad; pero la forma de utilizar mejor la mamografía en la detección del cáncer de mama sigue siendo un tema de debate. La American Cancer Society recomienda el tamizaje anual después de la edad de 40 años, mientras US Preventive Services Task Force (USPSTF) recomienda el tamizaje bianual para la mayoría de las mujeres, con el período de selección ideal entre las edades de 50 y 74 años. Estas últimas recomendaciones están más en línea con las estrategias de tamizaje en la mayoría de los países europeos.

Los autores del estudio, dirigidos por Cristina O'Donoghue, MD, MPH, argumentan que, en comparación con el tamizaje anual, el tamizaje bianual se asocia con una tasa similar de detección de cáncer de mama avanzado, pero se asocia con menos pruebas repetidas para resultados falsos positivos y menos biopsias de mama. El impacto económico de estas diferentes estrategias de tamizaje no se entiende bien y sirve como el objetivo del presente estudio.

### Sinopsis de estudio y perspectiva

Según un artículo publicado el 4 de febrero en la revista *Annals of Internal Medicine*, basando la frecuencia de las mamografías en la mejor evidencia disponible, similar a la forma de directrices establecidas por el USPSTF, se podría ahorrar miles de millones de dólares al año.

La frecuencia de las mamografías y la edad en que deben comenzar han sido objeto de controversia, especialmente desde 2009, cuando el USPSTF recomendó un cambio en la frecuencia de cada año por cada dos años y comenzando a la edad de 50 años en lugar de la edad de 40 años. El grupo de trabajo recomienda la consideración de tamizaje en las mujeres de 40 a 49 años de edad sobre una base de riesgo-beneficio. Estas recomendaciones entran en conflicto con las de algunas organizaciones profesionales, como la American Cancer Society, que recomienda el tamizaje anual comenzando a la edad de 40 años.

Las recomendaciones de la USPSTF se basan en un examen riguroso de los ensayos de detección y el trabajo de los investigadores de la Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network. Ellos encontraron poco beneficio neto en el aumento de la frecuencia de la mamografía.

Para probar el efecto económico de las diferentes recomendaciones, Cristina O'Donoghue, MD, MPH, del Departamento de Cirugía de la Universidad de Illinois en Chicago, y sus colegas idearon una simulación por ordenador basada en información desde el 2010 para comparar los costos en toda la población de tres estrategias de tamizaje. Las estimaciones de los costos varían alrededor de los \$ 7.5 mil millones por año:

- tamizaje anual para mujeres de 40 a 84 años de edad: \$ 10.1 mil millones;
- tamizaje bienal para las mujeres de 50 a 69 años: \$ 2.6 mil millones;
- tamizaje bienal para las mujeres de 50 a 74 años y de detección personalizado basado

\* Artículo publicado por Charles P. Vega, MD, FAAFP, en 02/14/2014

en los factores de riesgo/enfermedades concomitantes para las mujeres menores de 50 años o mayores de 74 años (recomendaciones de la USPSTF): \$ 3,5 mil millones.

Los mayores impulsores de costos, en orden de magnitud, fueron la frecuencia de la detección, el porcentaje de mujeres examinadas, el costo de la mamografía, el porcentaje de mujeres examinadas usando la mamografía digital, y el porcentaje de mamografías repetidas.

Los autores calculan el número de pruebas de detección usando los datos del censo para determinar la población de mujeres en situación de riesgo. Para centrarse en la detección en comparación con la mamografía de diagnóstico o de vigilancia, se limitan las edades de 40 a 85 años y se excluye el número de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en los últimos cinco años, que deberían estar recibiendo la mamografía de vigilancia.

Los autores sugieren que el dinero ahorrado se podría utilizar para las estrategias de tamizaje y prevención basadas en los riesgos personalizados.

«Este cambio en la práctica de tamizaje es probable que mejore la calidad de la detección y está en línea con nuestros objetivos nacionales de avance de atención de salud, mientras que mejora el costo/eficiencia de la rentabilidad», escriben los autores.

En un editorial acompañante, Joann G. Elmore, MD, MPH, de la Universidad de Washington Escuela de Medicina y la Escuela de Salud Pública de Seattle, y Cary P. Gross, MD, de Cancer Outcomes Public Policy and Effectiveness Research Center, Universidad de Yale, Facultad de Medicina, New Haven, Connecticut, elogian el trabajo de los autores del estudio y hacen notar que los ahorros de costos fueron probablemente conservadores debido a que estos utilizaron las tasas de reembolso de Medicare, en lugar de los costos más altos de los financiadores privados.

Señalan que en la mayoría de los países no se examina a las mujeres cada año y ponen de ejemplo el programa de tamizaje de cáncer de mama en el Reino Unido, que recomienda a las mujeres ser evaluadas cada tres años, comenzando a la edad de 50 años.

El Dr. Elmore y el Dr. Gross reconocen que es un tema incómodo la inclusión de los costos en las decisiones sobre el tratamiento adecuado, pero señalan que es algo que no se puede ignorar.

«Los costos, incluidos los de su propio bolsillo, deberían formar parte de la discusión, pues las mujeres con planes de salud con deducible alto pueden encontrarse frente a un proyecto de ley fuerte para las pruebas y procedimientos de imagen complementarios», escriben.

Este estudio fue financiado por la University of California y Safeway Foundation. Los autores han manifestado que no tienen vínculos financieros. El Dr. Gross ha recibido financiamiento de Medtronic Inc, y es miembro del comité científico asesor de Fair Health Inc, y además ha recibido donaciones de 21st Century Oncology. El Dr. Elmore ha servido como editor médico de la fundación sin fines de lucro Informed Medical Decision Making Foundation.

*Ann Intern Med.* 2014;160:145-153, 203-204.

## Puntos importantes del estudio

Los investigadores crearon un modelo de simulación con los datos del tamizaje de mamografía a partir de 2010. Ellos evaluaron las consecuencias económicas de tres estrategias de tratamiento; todos asumieron que el 85 % de las mujeres disponibles recibió los siguientes tamizajes:

- mamografía anual entre las edades de 40 y 84 años (se aproxima a la recomendación de la Sociedad Americana del Cáncer);
- tamizaje bienal entre las edades de 50 y 69 años (Estrategia Europea);
- tamizaje bienal entre los 50 y 74 años, con decisiones personalizadas de tamizaje para las mujeres entre las edades de 40 y 49 años y la edad de más de 74 años (estrategia USPSTF).

El resultado principal del estudio fue el costo total de la mamografía por año. Este resultado incluye el costo de la mamografía y todas las pruebas de seguimiento y los procedimientos necesarios.

Los datos de la base de datos nacional se utilizaron para estimar el uso de la mamografía y la necesidad de pruebas de seguimiento.

El costo total estimado de las mamografías en los Estados Unidos fue de \$ 7.8 mil millones en 2010.

Los costos simulados de la evaluación anual, la detección bienal (edades 50 - 69 años) y el cribado bienal (estrategia USPSTF) fueron \$10.1 mil millones, \$2,6 mil millones, y 3,5 millones, respectivamente.

La variable más importante que afecta a estos costos simulados fue la frecuencia de la mamografía. Los factores de costo más importantes (en orden descendente) fueron los siguientes: el número de mujeres evaluadas, el uso de película frente a la mamografía digital, el número de repeticiones por resultados anormales, y el costo de los procedimientos requeridos por esta repetición de exámenes.

## **Implicaciones clínicas**

La USPSTF recomienda el examen bianual para la mayoría de las mujeres, con el período de selección ideal para las mujeres entre 50 y 74 años de edad. Esta recomendación está en línea con las estrategias de tamizaje en la mayoría de los países europeos. En comparación con el tamizaje anual, el realizado de manera bianual se asocia con una tasa similar de detección de cáncer de mama avanzado, pero se asocia con menos pruebas repetidas de resultados falsos positivos y menos biopsias de mama.

En el estudio actual, O'Donoghue y sus colegas demuestran que una estrategia de la mamografía de tamizaje basada en la recomendación actual de la USPSTF ahorrará entre \$4000 millones y \$6000 millones al año en comparación con los costos actuales o una estrategia simulada de la mamografía de tamizaje anual. Una estrategia bienal más estricta, similar a las estrategias aplicadas en Europa, originará incluso un costo menor que la estrategia USPSTF.

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

### **Estado cognitivo, estradiol y proximidad de la menopausia han sido examinados de nuevo. Los resultados no encuentran cambios en relación con los niveles de estradiol y facetas de estado cognitivo basados en el tiempo de la menopausia**

*Cognition, mood, and physiological concentrations of sex hormones in the early and late postmenopause. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(50):20290-20295.*

HENDERSON VW, ST JOHN JA, HODIS HN, ET AL.

#### **Nivel de evidencia: II-3**

**Resumen.** Los investigadores examinaron 643 mujeres posmenopáusicas sanas, divididas en grupos de temprana (menos de seis años después de la menopausia) y tardía (diez o más años después de la menopausia). Ellos encontraron que los niveles endógenos de esteroides sexuales no se asociaron con compuestos cognitivos, pero la globulina transportadora de hormonas sexuales se asoció positivamente con la memoria verbal. El estado de ánimo no se relacionó significativamente con la concentración hormonal. Estos resultados no apoyan la idea de que los cambios del tiempo de menopausia cambien la relación de los niveles endógenos en suero de estradiol y las facetas del estado cognitivo.

**Comentario.** Los disturbios cognitivos son un síntoma importante y estresante para las mujeres en la transición menopáusica y la posmenopausia temprana.

Aunque muchos estudios no han observado disminución del desempeño cognitivo en la menopausia, algunos han notado una reducción transitoria del aprendizaje verbal durante la perimenopausia.<sup>1</sup> Basados en modelos animales de desempeño cognitivo<sup>2</sup>, pero no en estudios en humanos,<sup>3</sup> se ha determinado que la

variación de los niveles de estrógenos endógenos y otras hormonas reproductivas está detrás de los cambios cognitivos asociados con la menopausia. En este análisis basal del estudio Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE), Henderson y sus colegas examinan la memoria verbal y la función ejecutiva en relación con los niveles endógenos de estrógenos (estradiol y estrona), testosterona, progesterona y globulina ligadora de hormona sexual (SHBG) en 643 mujeres posmenopáusicas que estaban más o menos cerca de su último periodo menstrual (FUM; seis o más meses a menos de seis años versus diez o más años).

La correlación hormonal con síntomas depresivos se analizó utilizando el mismo método.

La fase de intervención del ELITE se dirigirá a la hipótesis de la ventana crítica para respuesta cognitiva a la terapia estrogénica; principalmente la que puede existir en la menopausia, un periodo de vulnerabilidad a las secuelas cognitivas y afectivas, y de este modo una ventana de oportunidad para mujeres cercanas a su FUM con una respuesta más vigorosa a los estrógenos exógenos.<sup>4</sup>

El análisis actual de los estudios basales de esta investigación ayuda a apoyar la hipótesis que correlaciona el desempeño cognitivo y los

síntomas depresivos con los niveles endógenos de estrógenos.

Al fallar en la demostración de alguna diferencia entre las cohortes (posmenopausia temprana versus tardía) en la asociación entre niveles endógenos de estrógenos y desempeño cognitivo o estado de ánimo, los resultados del presente estudio no respaldan la hipótesis de la ventana crítica.

Hallazgos anexos de ese análisis de base garantizan la exploración posterior que incluye mejor memoria verbal correlacionada con altos niveles globales de SHBG y dentro del grupo de posmenopausia temprana, específicamente, mejor memoria verbal y desempeño cognitivo global correlacionado con niveles elevados de progesterona.

El estudio ELITE incluyó una población de estudio grande y bien caracterizada que tuvo una batería estandarizada de test de desempeño cognitivo concurrente de test en suero de esteroides sexuales clave.

La estratificación en grupos de menopausia temprana y tardía mostró un importante contraste en cuanto a proximidad a la exposición a estrógenos endógenos. No obstante la restricción del grupo de menopausia temprana a seis o más meses de amenorrea y niveles de estradiol por debajo de 25 pg-ml de estradiol como propósito del estudio, este grupo consecuentemente tenía poca variabilidad en estradiol y otras hormonas reproductivas, minimizando, por lo tanto, las oportunidades de correlacionar los niveles de las hormonas endógenas con el desempeño cognitivo o el estado de ánimo basal en el grupo de menopausia temprana. Por ejemplo, el rango de intercuartil de este grupo fue 11.4 pg-ml para estradiol y 0.3ng-ml para progesterona. Similar y consistentemente, el grupo de posmenopausia tardía incluyó mujeres con bajos niveles endógenos de estradiol y progesterona.

En ambos grupos hubo más de lo esperado del rango de niveles de testosterona.

Además, los estudios de sección transversal usando solo puntos de tiempo para medir los niveles de hormonas reproductivas raramente han observado correlaciones de hormonas con cualquier síntoma relacionado con menopausia.

Tomados juntos, no es sorprendente que los niveles de estrógenos no estuvieran asociados con síntomas cognitivos o de estado de ánimo.

Los resultados de este análisis de referencia establecen un importante contexto para los ansiosamente esperados resultados del estudio ELITE.

Los resultados de este estudio van a dar datos empíricos acerca de la hipótesis de la ventana crítica para los efectos de la terapia hormonal en puntos críticos de resultados tanto cardiovasculares como de desempeño cognitivo y síntomas afectivos.

Geena Athappilly, MD  
Geriatric and Women's Mental Health Psychiatrist  
Brigham and Women's Hospital  
Instructor, Harvard Medical School  
Boston, MA  
Hadine Joffe, MD, MSc  
Chief, Division of Women's Mental Health and  
Director of Research Development  
Department of Psychiatry  
Director, Women's Hormone and Aging  
Research Program  
Brigham and Women's Hospital  
Director, Psycho-Oncology Research  
Department of Psychosocial Oncology and  
Palliative Care  
Dana Farber Cancer Institute  
Associate Professor, Harvard Medical School  
Boston, MA

## Referencias

1. 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(21):1850-1857.
2. Rodgers SP, Bohacek J, Daniel JM. Transient estradiol exposure during middle age in ovariectomized rats exerts lasting effects on cognitive function and the hippocampus. *Endocrinology*. 2010;151(3):1194-1203.
3. Luetters C, Huang MH, Seeman T, et al. Menopause transition stage and endogenous estradiol and folliclestimulating hormone levels are not related to cognitive performance: cross-sectional results from the study of women's health across the nation (SWAN). *J Women's Health (Larchmt)*. 2007;16(3):331-344.
4. Greendale GA, Derby CA, Maki PM. Perimenopause and cognition. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011; 38(3):519-535.



## Tasas de depresión alrededor de la menopausia natural. Los resultados difieren entre mujeres pre y posmenopáusicas

*Longitudinal pattern of depressive symptoms around natural menopause. JAMA Psychiatry. November 13, 2013. [Epub ahead of print].*

FREEMAN EW, SAMMEL MD, BOORMAN DW, ZHANG R.

### Nivel de evidencia: II-3

**Resumen.** Los investigadores examinaron los síntomas depresivos y la tasa de cambio en las hormonas reproductivas durante un período de 14 años alrededor de la menopausia en 203 mujeres a finales de la edad reproductiva que eran premenopáusicas al ingresar y alcanzaron la menopausia natural. Hubo mayor riesgo de síntomas depresivos antes de la FUM y menor riesgo después. Una historia de depresión aumenta el riesgo antes y después. La historia de depresión aumentó el riesgo antes y después. No se asoció depresión antes de la menopausia; hubo transición con un riesgo bajo de síntomas depresivos dos o más años después de la FUM.

**Comentario.** Numerosos estudios han mostrado que hay un aumento de síntomas similares a la depresión durante la transición menopáusica,<sup>1-6</sup> pero pocos datos demuestran la probabilidad de síntomas depresivos después de la menopausia.

En este análisis de una cohorte del estudio longitudinal Penn Ovarian Aging (POA), Freeman y colegas extendieron su trabajo previo<sup>4,5</sup> con un seguimiento de 14 años.

La observación de disminuciones de probabilidad de síntomas depresivos después de la menopausia entre aquellas con o sin historia de desórdenes clínicos depresivos proporciona datos tranquilizadores para aquellas que experimentan disturbios del estado de ánimo durante la transición menopáusica. Es especialmente importante que mujeres que primero experimentan significantes síntomas depresivos durante la transición menopáusica también tienen una reducción en el riesgo de síntomas depresivos después de la menopausia, sin que su riesgo

permanezca elevado en los dos primeros años después de la FUM. Esta última observación apoya la posterior noción de una vulnerabilidad transitoria durante el periodo de más marcada fluctuación en el estradiol y la hormona folículo estimulante (FSH), dado que los niveles de ambas permanecen más variables hasta dos años después de la FUM, cuando comienza a estabilizarse.<sup>7</sup>

Estos datos también argumentan por un enfoque más refinado del estudio de los síntomas después de la menopausia, dividiendo la posmenopausia en fase temprana y tardía, como recientemente se estableció en los criterios de STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop).<sup>8</sup>

Freeman y asociados estratificaron su análisis por la presencia o ausencia de historia previa de desórdenes clínicos depresivos, pues una historia de desórdenes depresivos previos es el más fuerte predictor de síntomas depresivos después de la menopausia.

La tasa de cambios de niveles de FSH, estradiol e inhibina B antes de la FUM también se examinó con relación al riesgo de síntomas depresivos después de la menopausia. En contraste con resultados previos de POA mostrando que la vulnerabilidad de síntomas depresivos durante la perimenopausia se correlacionaba con mayor variabilidad en FSH y estradiol, este análisis resalta que hay diferentes correlaciones hormonales de riesgo de síntomas depresivos después de la menopausia porque los investigadores observaron que el riesgo de síntomas depresivos después de la menopausia disminuía en relación con la tasa rápida de aumento de FSH antes del FUM y no se vieron asociaciones

con cambios en los niveles de estradiol o de Inhibina B antes de la FUM.

Es notable que este análisis se enfoque en cambios hormonales que concurren con el periodo de observación de síntomas depresivos después de la FUM, como que no se han reportado datos de cambios en FSH después de la FUM.

Sin embargo, estos hallazgos sugieren que las diferentes trayectorias de cambio en las hormonas reproductivas observadas durante la transición menopáusica<sup>9</sup> pueden aportar importantes datos acerca de la vulnerabilidad de los síntomas o condiciones de salud después de la menopausia.

Este análisis POA provee importantes datos longitudinales sobre un periodo extendido de tiempo alrededor de la FUM.

Los clínicos pueden usar estos datos para tranquilizar a los pacientes en cuanto a que su riesgo de experimentar niveles significantes de síntomas depresivos se reduce después de la FUM, sin importar su historia de salud mental o si han experimentado síntomas depresivos por primera vez durante la transición menopáusica.

Sin embargo, como esos datos no establecen si una depresión clínica estuvo presente cuando los síntomas depresivos fueron investigados, se debe tener cuidado en trasladar esos hallazgos a aquellas que han desarrollado un diagnóstico de depresión mayor durante la transición menopáusica.

Hasta el momento, solo el estudio Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) provee tales datos, mostrando que el aumento de riesgo de experimentar un episodio relevante de depresión clínica continúa desde la transición menopáusica hasta los dos primeros años después de la FUM, pero esta se reduce después para aquellas mujeres con o sin historia de depresión antes de la mediana edad.<sup>1</sup> De nuevo, tales datos destacan la importancia de un análisis estratificado de la posmenopausia en temprana y tardía, con caracterización cuidadosa de la población bajo estudio durante los dos primeros años después de la FUM.

Geena Athappilly, MD  
Geriatric and Women's Mental Health Psychiatrist  
Brigham and Women's Hospital  
Instructor, Harvard Medical School  
Boston, MA  
Hadine Joffe, MD, MSc  
Chief, Division of Women's Mental Health and  
Director of Research Development  
Department of Psychiatry  
Director, Women's Hormone and Aging  
Research Program  
Brigham and Women's Hospital  
Director, Psycho-Oncology Research  
Department of Psychosocial Oncology and  
Palliative Care  
Dana Farber Cancer Institute  
Associate Professor, Harvard Medical School  
Boston, MA

## Referencias

1. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang YF, Cyranowski JM, Brown C, Matthews KA. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med.* 2011; 41(9):1879-1888.
2. Bromberger JT, Kravitz HM. Mood and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over 10 years. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38(3):609-625.
3. 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(4):385-390.
4. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(1):62-70.
5. 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(4):375-382.
6. Woods NF, Smith-DiJulio K, Percival DB, Tao EY, Mariella A, Mitchell S. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the

Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause*. 2008;15(2):223-232.

7. Randolph JF Jr, 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(3):746-754.
8. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging

Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387-395.

9. Tepper PG, Randolph JF Jr, McConnell DS, et al. 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;97(8):2872-2880.

## Tamizaje basado en HPV para prevención de cáncer cervical en mujeres de 30 años o más; el tamizaje basado en HPV resultó en menos cáncer cervical

*International HPV screening working group. Efficacy of HPV based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet. November 1, 2013. [Epub ahead of print].*

RONCO G, DILLNER J, ELFSTROM KM, ET AL.

### Nivel de evidencia: I

**Resumen.** Los investigadores evaluaron un seguimiento compuesto de cuatro estudios clínicos randomizados comparando el tamizaje basado en HPV con el tamizaje basado en citología cervical en programas de tamizaje en cuatro instituciones diferentes. Las mujeres reclutadas de los cuatro trabajos no tenían histerectomía y fueron atendidas para tamizaje de rutina dentro de programas basados en poblaciones organizadas. Las mujeres en el brazo control tuvieron citología convencional o citología líquida. El objetivo de interés fue cuántas mujeres desarrollaban cáncer cervical después de una mediana de 6.5 años.

Después de 2.5 años, la tasa de cáncer cervical fue más baja cuando se usó el tamizaje de HPV para mujeres de 30 años o mayores. Se usaron diferentes test de HPV en diferentes sitios. El manejo de los resultados anormales fue hecho de acuerdo con guías, pero fue variado según los sitios. Después de la conclusión del primer ciclo de tamizaje, las participantes fueron invitadas a unas rondas posteriores de tamizaje dentro de los programas organizados a intervalos rutinarios (cinco años en Holanda y tres en Italia, Suecia y el Reino Unido).

**Comentario.** Este es un artículo importante para todos los proveedores de salud de las mujeres.

Yo recomendé que los revisores analizaran el artículo entero. Una fortaleza mayor del estudio es la excelente conexión entre la visita clínica y el resultado de cáncer cervical.

Como en muchas prácticas, algunas pacientes no retornaron al seguimiento; los investigadores hicieron el ajuste para esto, en el análisis.

De interés es la incidencia comparativa del tamizaje superior para los métodos de HPV después de 2.5 años de seguimiento. Añadir la citología al HPV en el seguimiento no fue de ayuda.

Hay muchos escenarios y diferentes dilemas clínicos acerca del tamizaje y el seguimiento, dependiendo de la edad y la historia ginecológica anterior.

Los practicantes deben ser conscientes de que diferentes organizaciones tienen diferentes guías. Organizaciones profesionales están constantemente actualizando los algoritmos de acuerdo con la investigación actual. Este artículo podría proveer más unidad entre las guías. Hay una aplicación para el protocolo de decisiones, disponible para el celular.

Los métodos de tamizaje están ahora más estandarizados y disponibles, ampliamente comparados con el periodo de tiempo cubierto en este estudio. Es tranquilizante que el intervalo necesario de seguimiento es ahora más prolongado para la mayoría de las pacientes.

Estemos alerta, que muchas pacientes equiparan una visita anual con un Papanicolaou anual. Estemos seguros de informar a nuestras pacientes que los esfuerzos preventivos se necesitan anualmente, aun cuando los intervalos de tamizaje se amplíen dado el mejoramiento de los métodos para tamizaje y detección del cáncer cervical.

Robert A. Wild, MD, PhD, MPH, NCMP  
Professor of Ob/Gyn and Clinical Epidemiology and Biostatistics  
Oklahoma University Health Sciences Center  
Chief of Gynecology, VA Medical Center  
Oklahoma City, OK  
Cáncer endometrial: otra razón para limitar el consumo de gaseosas azucaradas

**Sin importar el Índice de Masa Corporal (IMC), las mujeres que beben bebidas azucaradas tienen un exceso de riesgo de neoplasia endometrial estrógeno-dependiente**

*Sugar-sweetened beverage intake and the risk of type I and type II endometrial cancer among postmenopausal women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22(12): 2384-2394.*

INOUE-CHOI M, ROBIEN K, MARIANA A, CERHAN JR, ANDERSON KE.

**Resumen.** Aunque la relación entre obesidad y cáncer endometrial está bien establecida, ¿cómo puede la ingesta de bebidas azucaradas (SSB) afectar el riesgo de cáncer?

Comenzando en 1986, los investigadores del estudio Iowa Women's Health valoraron los parámetros relacionados con la salud de las participantes, tales como la ingesta dietaria. La incidencia de cáncer endometrial tipo I (relacionado con estrógenos) y tipo II (independiente de estrógenos) se determinó anualmente usando datos de sobrevida estatales y federales.

Como en el 2010, se identificaron 592 cánceres endometriales invasivos incidentes (506 tipo I; 8989 tipo II) entre 23 039 mujeres evaluables (edad media de base, 62 años). Después de ajustar por índice de masa corporal y otros sesgos de confusión, el lugar en el quintil superior para consumo de SSB comparado con el quintil más inferior fue asociado con 78% de mayor riesgo para cáncer endometrial tipo I (p 0.005). Ni el jugo de frutas ni las bebidas libres de azúcar fueron asociados con riesgo de tumores tipo I. Ninguno de los ítem dietarios estudiados fue asociado con riesgo de cáncer endometrial tipo II.

**Comentario.** Las bebidas azucaradas son la mayor fuente de azúcar en la dieta en los Estados Unidos, afectando los niveles de glucosa e insulina más profundamente que los azúcares en todos los alimentos.

Además, el consumo de los SSB ha ido aumentando paralelamente con la prevalencia de obesidad. Al clarificar que el consumo de SSB contribuye al riesgo de cáncer endometrial tipo I (independiente del peso corporal), estos hallazgos puntualizan sobre los beneficios de evitar las bebidas azucaradas.

Andrew M. Kaunitz, MD, NCMP  
 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/>  
 December 19, 2013.  
 Reprinted with permission.



Artículos escogidos por el editor jefe de la Revista “Menopause” dic. 2013

- **LAUREN L. DROGOS, MA, LEAH H. RUBIN, PHD, STACIE E. GELLER, PHD, SUZANNE BANUVAR, MHSA, LEE P. SHULMAN, MD, AND PAULINE M. MAKI, PHD.**

**Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms.**

El objetivo del desempeño cognitivo está relacionado con trastornos de la memoria subjetiva en mujeres de edad mediana con síntomas vasomotores de moderados a severos.

- **HEIDI VANDEN BRINK, MSC, DONNA CHIZEN, MD, FRCSC, GEORGINA HALE, MD, FRCSC, AND ANGELA BAERWALD, PHD.**

**Age-related changes in major ovarian follicular wave dynamics during the human menstrual cycle.**

Cambios relacionados con la edad en la onda mayor de dinámica ovárica folicular durante el periodo menstrual.

- **MICHELLE P. WARREN, MD, OLIVIA RICHARDSON, BA, SONAL CHAUDHRY, MD, AIMEE D. SHU, MD, YAEL SWICA, MD, VALERIE R. SIMS, BA, AND NANCY L. SLOAN, DRPH.**

**Quality of life and hypertension after hormone therapy withdrawal in New York City.**

Calidad de vida e hipertensión después de la suspensión de terapia hormonal en la ciudad de Nueva York.

## Papel del tipo de progestágeno en el riesgo de cáncer de mama. Potenciales factores de confusión por estatus socioeconómico en este estudio de casos y controles

*Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. PLoS One. 2013;8(11):e78016.*

CORDINA-DUVERGER E, TRUONG T, ANGER A, ET AL.

### Nivel de evidencia: II-2

**Resumen.** Este estudio francés de uso de terapia hormonal menopáusica (TH) en casos de cáncer de mama (739) y en casos controles (816) sin historia de cáncer de mama mostró que el tipo de progestágeno y el régimen usado afecta el riesgo de cáncer de mama.

Con progesterona micronizada el cáncer de mama no se aumentó. En contraste, el riesgo relativo de cáncer de mama para usuarias de progestágenos derivados de progesterona fue de 1,5 veces mayor que los controles y los riesgos relativos de usuarias de progestágenos derivados de testosterona fueron 3.35 veces mayores que los controles.

Las mujeres que usaron regímenes continuos combinados estaban en riesgo más alto que aquellas que usaron regímenes secuenciales. Pero no fue posible separar los efectos del régimen y el tipo de progesterona porque los progestágenos derivados de testosterona son casi siempre usados continuamente. Además las mujeres que comienzan TH poco después del inicio de la menopausia estaban en más alto riesgo de cáncer de mama que las mujeres que demoraban el tratamiento por uno o más años.

La tibolona usada en Europa como una alternativa de TH se asoció con un aumento no significativo del riesgo de cáncer de mama.

**Comentario.** De vuelta en la revista del club 101, de estudios de casos y controles, era a menudo fácil de criticar por centrarse en las deficiencias de los controles; y en este estudio hecho por Cordina-Duverger y colegas, los controles son realmente problemáticos.

Son mujeres francesas que desde 2005 hasta 2007 estaban dispuestas a responder por sus teléfonos fijos y completar una entrevista telefónica (en comparación con casos identificados en los hospitales y clínicas).

Como cualquier encuestador moderno lo diría, los usuarios de telefonía fija son un grupo único. En 2009, solo el 75% de los hogares estadounidenses tenía un teléfono fijo.

En 2010, el Pew Research Center encontró que, en contraste con los usuarios «de solo teléfono celular», los usuarios de telefonía fija de Estados Unidos eran más viejos, tenían más probabilidades de haberse graduado de la universidad y de haberse casado, o eran propietarios de una vivienda. También tenían probabilidades de ganar más de \$ 75,000 anuales.

Una limitación importante de este estudio es la potencial confusión por nivel socioeconómico (SES). Esta confusión es un problema en cualquier estudio observacional, pero sobre todo en un estudio de casos y controles en el que se seleccionan los controles utilizando una estrategia diferente de los casos (prefiero los estudios de casos y controles anidados).

Los autores trivializaron esta fuente potencial de sesgo al afirmar que, debido a que fijan cuotas predefinidas para la edad y SES para sus controles, «las tasas de participación diferencial entre los casos y controles en todas las categorías de SES que podrían haber distorsionado la asociación entre MHT y el cáncer son, por lo tanto, muy poco probables». Sin embargo, solo la edad y la región del reclutamiento (Cote d'Or o Ille et Villaine) se presentan en la tabla 1 para sustentar que los casos y los controles son similares con respecto a la SES; factores

típicos de confusión SES como la educación o los ingresos no son controlados en el análisis.

Si suspendo mi incredulidad de que las diferencias en los casos y los controles no son más que diferencias SES, creo que los resultados pueden ser importantes. El aumento del riesgo (1,5 a 2 veces) conferido por la nuliparidad, edad tardía al primer embarazo, antecedentes personales de enfermedad mamaria y antecedentes familiares de cáncer de mama es consistente con muchos otros estudios. Estas *odds ratios* (OR, 1,5 a 2,0, con un modesto 95% de intervalos de confianza [IC] que comprende aproximadamente 1,0 a 4,0) se basan en una prevalencia robusta de estos factores de riesgo en los casos y los controles (es decir, el 12% -40%).

Sin embargo, encuentro en la conclusión general del artículo («este estudio confirma efectos diferenciales sobre el riesgo de cáncer de mama de los progestágenos») un gran trecho. Solo alrededor del 10% al 12% de la población de estudio nunca había tomado TH que contiene un progestágeno. Sin embargo, los autores eligieron romper esta exposición de TH aún más.

Señalan que el 9% de los casos (67 mujeres) y solo el 6% de los controles (48 mujeres) alguna vez tomó un progestágeno sintético, lo que equivalía a un aumento significativo de

probabilidades de uso de progestágenos sintéticos entre los casos (OR, 1,7; 95% CI, 1,11 a 2,65). Esto contrastó con el 3% de los casos (25 mujeres) y 4% de los controles (34 mujeres) que nunca habían recibido un producto progestágeno natural (OR, 0,80, IC 95%, 0,44-1,43).

Mi pensamiento es que el «sesgo de usuario saludable» está en trabajarlo en estas estadísticas. Si los controles fueron, de hecho, de un SES más alto, ¿usted pensaría que más a menudo pueden solicitar, tomar o prescribir un progestágeno natural (en lugar de uno sintético)? ¿Le parece que podría haber sido un poco menos saludable, rico o sabio si 11 de 34 mujeres de control hubieran recibido un progestágeno sintético en lugar de un progestágeno natural?

Por desgracia, es imposible saberlo a ciencia cierta. Por lo tanto, aunque me parece que este artículo es interesante, se necesita más evidencia (como a partir de un estudio anidado de casos y controles, o mejor que eso, un ensayo aleatorio) para que cambie mi patrón de prescripción de TH.

Melissa Wellons, MD  
Assistant Professor  
Medicine-Division of Diabetes,  
Endocrinology and Metabolism  
Vanderbilt University Medical Center  
Nashville, TN

## Actividad física asociada con fortalecimiento del hueso en el estudio SWAN. No está claro si la actividad física reduce las fracturas o si la gente sana está más activa

*Physical activity as determinant of femoral neck strength relative to load in adult women: findings from the hip strength across the menopause transition study. Osteoporos Int. 2014;25(1):265-272.*

MORI T, ISHII S, GREENDALE GA, ET AL.

### Nivel de evidencia: II-3

**Resumen.** La asociación entre actividad física y el pico de fuerza de carga del cuello femoral fue examinada en 1919 pacientes premenopáusicas y perimenopáusicas del estudio Women's Health Across the Nation (SWAN). La mayor actividad física en el dominio del deporte, en la actividad en casa y en el trabajo se asoció con mayor pico de fuerza de cuello femoral.

Los resultados se ajustaron por edad, estado de transición menopáusica, raza/etnicidad, sitio del estudio SWAN, estado de fumador, uso actual de calcio y suplementos de vitamina D, uso actual de medicaciones adversas al hueso, uso anterior de cualquier píldora o parche de esteroide sexual, uso anterior de inyecciones de Depo-Provera, historia de hipertiroidismo, historia de fractura previa en la vida adulta y estado de empleo.

**Comentario.** Estos resultados, obtenidos mediante el empleo de un índice de la resistencia ósea determinada por hueso y el tamaño corporal y la densidad mineral ósea, son una nueva ola de intentos de documentar que la actividad física en la forma de ejercicio o rutina diaria de trabajo tiene beneficios esqueléticos medibles en la salud de las mujeres premenopáusicas. Pero para estos análisis no se puede determinar si la mejora de la resistencia ósea observada es el resultado de la actividad física corriente o es el resultado de las diferencias en la actividad, la nutrición, y así sucesivamente durante el anterior año de crecimiento esquelético.

¿La actividad física en la adolescencia dio como resultado un pico de masa ósea más alto?

¿La actividad física en la madurez esquelética hizo mejorar la fortaleza ósea o, más probablemente, logró prevenir la pérdida de fuerza? Incluso si supiéramos estas respuestas, la importancia clínica de los hallazgos actuales no está clara.

El índice de la resistencia ósea utilizado en el estudio ha demostrado que se correlaciona con el riesgo de fractura de cadera en mujeres mayores.<sup>1</sup> Tomará por lo menos 20 años antes de que las mujeres premenopáusicas en el actual estudio, tengan un riesgo significativo para fractura de cadera. A menos que el aumento de su actividad física sea mantenido, las ventajas indicadas en estas mujeres premenopáusicas se perderán.

Adicionalmente, la pérdida de hueso por deficiencia de estrógenos ocurrirá más en aquellas en quienes el índice de fuerza es mayor por bajo peso corporal, negando sus ventajas.<sup>2</sup>

Además, parece que nuevas intervenciones farmacológicas y no farmacológicas van a estar disponibles para aumentar sustancialmente la masa ósea y/o la fuerza en la época en que el estudio alcanza una edad cuando un importante riesgo de fractura es de importancia clínica.

Aunque es apropiado incrementar la actividad física regular de todos nuestros pacientes (como la de nosotros mismos), nuestra energía y recursos clínicos deben enfocarse en diseñar estrategias para mejorar o mantener la actividad física entre mujeres mayores y mujeres que ya están en un riesgo significativo de fractura.

Aunque la actividad física tiene solo un modesto efecto directo sobre las mediciones de la

masa o fuerza esquelética en adultos mayores, no tenemos evidencia de que dicha actividad en la vejez esté asociada con una protección significativa de fractura.<sup>3,4</sup>

Aun con estos estudios, sin embargo, existe una pregunta si la actividad física es responsable por la reducción de fracturas o si entre más sana la gente mayor son simplemente más activos que los pacientes más frágiles, quienes están en mayor riesgo de fractura.

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

## Referencias

1. Karlamangla AS, Barrett-Connor E, Young J, Greendale GA. Hip fracture risk assessment using composite indices of femoral neck strength: the Rancho Bernardo study. *Osteoporos Int.* 2004;15(1):62-70.
2. Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3): 861-868.
3. Gianoudis J, Bailey CA, Ebeling PR, et al. Effects of a targeted multimodal exercise program incorporating high speed power training on falls and fracture risk factors in older adults: a community-based randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2014;29(1): 182-191.
4. Qu X, Zhang X, Zhai Z, et al. Association between physical activity and risk of fracture. *J Bone Miner Res.* 2014;29(1):202-211.



## Efecto de los fogajes diurnos/nocturnos sobre el sueño en la menopausia simulada. Fogajes objetivos y subjetivos registrados se correlacionan con disturbios del sueño

*A gonadotropin releasing hormone agonist model demonstrates that nocturnal hot flashes interrupt objective sleep. Sleep.2013;36(12):1977-1985.*

JOFFE H, CRAWFORD S, ECONOMOU N, ET AL.

### Nivel de evidencia: II-3

**Resumen.** Este estudio, más experimental que observacional, de síntomas vasomotores (SVM) y sueño, demuestra una relación entre SVM nocturnos y trastornos del sueño.

A las 29 mujeres sanas posmenopáusicas en el estudio se les aplicó una inyección de agonista de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRHa) para simular la menopausia. Sus SVM y las características del sueño se midieron objetivamente (polisomnografía y conductancia de la piel) y subjetivamente (diarios).

El número de SVM nocturnos se correlacionó directamente con el grado de disturbios diarios de fragmentación del sueño.

**Comentario.** Los resultados de Joffe y sus colegas mostraron que los SVM inducidos tenían un efecto negativo en la polisomnografía (PSG) medida y el sueño autorreportado. Para el sueño medido por PSG los efectos se reflejaron principalmente en los indicadores de consolidación del sueño: más ondas de PSG medido después del inicio del sueño (WASO) en la forma de mayor frecuencia de despertares. Los episodios de la actividad vasomotora registrada (VMA) también se relacionaron con más WASO, pero en la forma de más periodos largos de vigilia por episodio y no número de episodios, reforzando que no todos los VMA resultan en despertares percibidos. Por lo tanto, mientras los SVM nocturnos se relacionaron con medición de fragmentación del sueño con PSG, los SVM nocturnos fueron inconclusamente relacionados con pérdida del sueño. Solo una tendencia fue evidente hacia la menor duración del sueño en el tiempo gastado en tratar de dormir (es decir, más bajo PSG medido, eficiencia de sueño,  $p = 0.09$ ).

Presumiblemente, las mujeres con SVM/VMA compensado para más vigilia por más tiempo en la cama (no reportado), en cierta medida, preservando el tiempo total de sueño (minutos gastados durmiendo en un episodio de sueño). Para las mujeres con VMS /VMA nocturnos, una parte del tiempo de sueño desplazado hacia el sueño más ligero, como se refleja en más duración de etapa 1 del sueño (de transición,  $p = 0.02$ ) y tal vez menos horas de sueño profundo, como se refleja en una tendencia a menor estadio 3 o sueño profundo ( $p = 0.06$ ). Un cambio al sueño más ligero está en consonancia con los resultados de estudios de manipulación de sueño (interfiriendo con la duración del sueño o etapas del sueño por la exposición temporizada de sonidos) en el cual mayores tasas de excitación cerebral (no necesariamente definido por despertares reales) se han observado para aligerar el sueño, más a menudo visto en la etapa 1 de este, una zona de penumbra que es difícil de clasificar como dormido o despierto.

Esto plantea interrogantes sobre este cambio a indicadores de más ligeras influencias del sueño y el valor de recuperación del sueño (sensación de frescura, el estado de alerta y/o el rendimiento durante el día, o el informe de calidad del sueño).

La pérdida de sueño total, especialmente la pérdida de sueño profundo, tiene un poderoso efecto negativo en indicadores recuperativos después de dormir. Sin embargo, sigue siendo discutible si la fragmentación del sueño (falta de consolidación) en ausencia de franca pérdida de este produce efecto comparable sobre la recuperación. Se ha argumentado que la etapa 1 del sueño tiene poco valor de recuperación; debe restarse del tiempo total de sueño y, por lo

tanto, contribuye potencialmente a pérdida de sueño.<sup>1</sup> Además de la observación de que las mujeres variaron en la extensión de los VMS nocturnos, la observación de que los VMS durante el día no estaban relacionados con los indicadores de calidad sueño medido por PSG sugiere que la evaluación de VMS debe incluir la determinación de si las mujeres perciben que los SVM se extienden hacia la noche. Si no, presumiblemente otros factores están contribuyendo para el insomnio.

Como suele ser el caso, los SVM reportados mostraron más vínculos estadísticos de los reportados en lugar de indicadores del sueño reportados. Más SVM nocturnos estaban vinculados a mayor WASO reportados en la forma de número de despertares y su promedio de duración. Esto se tradujo en que las mujeres sin duda, presentaron informes de escasa eficiencia del sueño y, en general, más pobre calidad de este (insomnio), apoyando la idea de que la presentación de informes de insomnio por mujeres de mediana edad es probable que sea intensiva en el sentido de tener más episodios VMA por la noche que se perciben como despertares; esas percepciones

probablemente influenciadas por la duración del tiempo de despertar.

Además esta búsqueda se justifica para un mejor entendimiento de, 1) cambios relativos de sueño provocado-VMA a pérdida de sueño versus pobre consolidación y recuperación después de dormir, 2) mecanismos subyacentes de los SVM nocturnos como relación con la regulación del sueño, y 3) cualquier determinante de la vulnerabilidad diferencial, específicamente para SVM nocturnos en el contexto de los cambios hipotálamo-hipófisis-ovario.

Joan L. Shaver, PhD, RN, FAAN, FWAN  
Professor and Dean  
University of Arizona College of Nursing  
Tucson, AZ

## Referencia

1. Wesensten NJ, Balkin TJ, Belenky G. Does sleep fragmentation impact recuperation? A review and reanalysis. *J Sleep Res.* 1999;8(4): 237-245.

## Romosozumab: ¿el siguiente gran tratamiento para la osteoporosis? Este agente anabólico en investigación puede tener ventajas sobre alendronato y teriparatide

*Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med. 2014 Jan 1; [Epub ahead of print].*

MCCLUNG MR, GRAVER A, BOONEN S, ET AL.

**Resumen.** *Sclerostin* es una proteína secretada por el osteocito que inhibe la formación de hueso. Al unirse al sclerostin, el anticuerpo monoclonal romosozumab estimula la formación de hueso.

En un estudio en fase II, apoyado por la industria, un estudio controlado con placebo, las mujeres menopáusicas con baja densidad mineral ósea (DMO) se randomizaron a recibir por vía subcutánea romosozumab (una de tres posibles dosis mensuales o cada tres meses), alendronato oral (70 mg semanal) o teriparatide subcutáneo (20 ug diario) por 12 meses.

Entre 383 mujeres (86% blancas; edad promedio, 67 años; media basal de T-escore -2.29 y -1.53 en columna lumbar y cadera total, respectivamente), aquellas que recibieron romosozumab (sin importar la dosis o frecuencia) experimentaron un aumento significativo de la DMO comparado con el placebo. La ganancia mayor (11% en columna lumbar) se vio con la dosis más alta de romosozumab (10 mg) y fue significativamente más grande que la alcanzada con alendronato y/o teriparatide. A diferencia de una relación leve en el sitio de la inyección, que ocurrió más frecuentemente con

romosozumab (12%) que con el placebo (4%), el total de eventos adversos fue similar entre los grupos.

**Comentario.** Un editorialista describe la ganancia de densidad mineral ósea asociada con romosozumab como «impresionante».

Individuos con deficiencia genética de sclerostin tienen aumentada la densidad ósea y resistencia a las fracturas (si es heterocigótico) y un exceso de riesgo de sobrecrecimiento óseo (si es homocigótico), dando indicios de la seguridad del romosozumab a largo plazo. Un estudio fase III del romosozumab en mujeres con osteoporosis permitirá una mejor evaluación de este prometedor agente, lo mismo que la seguridad y su eficacia en la prevención de fracturas.

Andrew M. Kaunitz, MD, NCMP  
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/>  
January 16, 2014.

Artículos escogidos por el editor jefe de la Revista “Menopause” de enero 2014

- **THOMAS B. CLARKSON, DVM, KELLY F. ETHUN, DVM, PHD, NICHOLAS M. PAJEWSKI, PHD, DEBBIE GOLDEN, BS, EDISON FLOYD, BS, AND SUSAN E. APPT, DVM.**

**Effects of bazedoxifene, conjugated equine estrogens, and a tissue-selective estrogen complex containing both bazedoxifene and conjugated equine estrogens on cerebral artery atherosclerosis in postmenopausal monkeys.**

Efectos del basedoxifeno, estrógenos equinos conjugados , y un complejo de estrógeno selectivo de tejido conteniendo bazedoxifeno y estrógenos equinos conjugados sobre la arteriosclerosis arterial cerebral en monos posmenopáusicos.

- **MARKO NEDELJKOVIC, PHD, LI TIAN, MD, PING JI, MD, AGNES DEGLON-FISCHER, MSC, PETRA STUTE, MD, ERIKA OCON, MD, MARTIN BIRKHAUSER, MD, PHD, AND BRIGITTE AUSFELD-HAFTER, MD.**

**Effects of acupuncture and Chinese herbal medicine (Zhi Mu 14) on hot flushes and quality of life in postmenopausal women: results of a four-arm randomized controlled pilot trial.**

Efectos de la acupuntura y la medicina herbal china (Zhi Mu 14) sobre los fogajes y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas: resultados de un estudio piloto randomizado de cuatro brazos.

- **DAVID L. KENDLER, MD, FRCPC, DAVID MACARIOS, BSC, MBA, MICHAEL J. LILLESTOL, MD, ALFRED MOFFETT, MD, SACHA SATRAM-HOANG, PHD, JOICE HUANG, PHARM.D, MBA, PRIMAL KAUR, MD, MBA, EN-TZU TANG, PHD, RACHEL B. WAGMAN, MD, AND ROB HORNE, PHD, MRPHARMS**

**Influence of patient perceptions and preferences for osteoporosis medication on adherence behavior in the Denosumab Adherence Preference Satisfaction study.**

Influencia en la percepción y preferencias de medicación para osteoporosis sobre el comportamiento de la adherencia en el estudio *Denosumab Adherence Preference Satisfaction*.

## Bazedoxifeno: efectos en endometrio y hueso. La droga fue comparada con AMP y placebo en un estudio de un año

*Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(2):E189-E198.*

PINKERTON JV, HARVEY JA, LINDSAY R, ET AL.

### Nivel de evidencia: I

**Resumen.** Este estudio aleatorizado, de fase 3, incluyendo 1.843 mujeres (edad 40-65 años) que buscan tratamiento para los síntomas menopáusicos, evaluó los efectos en la seguridad endometrial y la densidad mineral ósea (DMO) de 12 meses de tratamiento con bazedoxifeno (BZA) solo, bazedoxifeno combinado y estrógenos conjugados (BZA/CE en dos diferentes dosis), acetato de medroxiprogesterona combinado y estrógenos conjugados (MPA/CE), y placebo. La incidencia de hiperplasia de endometrio fue baja (menor del 1%) y similar entre todos los grupos. Todos los grupos activos de tratamiento tenían aumentos de la DMO total en la columna lumbar y en la cadera, mientras que el grupo placebo perdió DMO.

El grupo MPA/CE mostró mayores aumentos de DMO en columna vertebral que los grupos BZA/CE.

Los grupos BZA/CE tenían tasas acumuladas de amenorrea similares a los de placebo y BZA solo y significativamente mayor que el grupo MPA/CE. La incidencia de sensibilidad de mama en los grupos BZA/CE también fue similar a la del placebo y los grupos BZA solos y significativamente más bajos que con MPA/CE.

Los eventos adversos graves (EAs) en general y EA relacionados con la suspensión fueron mayores en el grupo MPA/CE que en los de BZA/CE, BZA o grupos de placebo.

**Comentario.** Este nuevo artículo de Pinkerton y colaboradores reportó sobre efectos adversos (EA) y benéficos en la densidad mineral ósea (DMO) del bazedoxifeno (BZA) solo o combinado con estrógenos conjugados (EC), comparado con la tradicional dosis de

acetato de medroxiprogesterona (AMP) y estrógenos combinados (EC) y placebo.

Las participantes del ensayo fueron mujeres que buscaban tratamiento para síntomas vasomotores (SVM), pero los beneficios del tratamiento para los SVM son reportados en otra publicación.

Los clínicos querían conocer cómo se clasificará esta nueva preparación en el contexto de otras terapias disponibles que reducen los síntomas vasomotores menopáusicos, considerando perspectivas a corto y a largo plazo.

A corto plazo, los grupos de BZA/EC tenían la ventaja sobre el grupo AMP/EC en términos de tasas superiores de amenorrea y menos tensión mamaria.

A largo plazo, sin embargo, no sabemos los efectos sobre trombosis venosa profunda debido a la brevedad del estudio -solo un año de duración-. No sería sorprendente en un futuro que estudios a más largo plazo confirmaran un aumento de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) con el uso de BZA/CE, dado que los EC y otros moduladores selectivos del receptor de estrógenos claramente causan TEV.<sup>1,2</sup>

Este estudio no tuvo poder para detectar diferencias en la incidencia de trombosis venosa profunda entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, excluyó mujeres con densidad ósea en el rango de osteoporosis o con fractura preexistente, por lo que el ratio de riesgo-beneficio en estas mujeres es desconocido.

Este estudio no tuvo capacidad para examinar los efectos de estas medicaciones en la incidencia de fractura.



También es importante recordar que aunque algunos estudios han mostrado que BZA solo reduce las fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis, el BZA no reduce las fracturas de cadera.

Un aspecto metodológico positivo de este estudio fue que la incidencia de hiperplasia endometrial fue determinada por biopsia endometrial, no solamente por medición del grosor endometrial.

Es reconfortante saber que la incidencia de hiperplasia endometrial fue muy baja y similar entre los grupos de tratamiento, pero debe anotarse que un cuarto de las participantes elegibles en el subestudio de seguridad endometrial no tuvieron evaluación de hiperplasia endometrial durante los 12 meses. Datos extendidos más allá de 12 meses, dando el componente de EC de la combinación de BZA/EC, podrían ser muy valiosos.

En resumen, comparado con el placebo, el BZA/EC previno la pérdida de densidad ósea y no parece causar hiperplasia endometrial en un periodo de 12 meses.

Tiene un perfil más favorable para tensión mamaria que el AMP/EC, pero aumenta la DMO tanto como el AMP/EC.

Aún se desconoce si el BZA/EC tiene alguna ventaja sobre el AMP/EC a largo plazo,

particularmente en lo relacionado con seguridad endometrial y TEV.

El BZA/EC ofrece una interesante alternativa para la mejoría de los síntomas vasomotores.

Si estudios posteriores confirman la habilidad del AMP/EC para reducir el riesgo de cáncer de mama, esto podría ser un balance a su favor.

Carolyn Crandall, MD, MS, NCMP  
Physician, Cardiac Rehabilitation Program  
Iris Cantor-UCLA Women's Health Center  
University of California, Los Ángeles  
Los Ángeles, CA

## Referencias

1. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA*. 1999;281(23):2189-2197. Erratum in: *JAMA*. 1999; 282(22):2124.
2. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-1712.

## Nuevas guías AHA/ASA de ACV. Las guías cubren TH, AOs, edad a la menopausia

*Guidelines for the prevention of stroke in women. A statement for health care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014. Feb 6. [Epub ahead of print]*

BUSHNELL C, MCCULLOUGH LD, AWAS IA, ET AL.

### Nivel de evidencia: III

**Resumen.** La mayoría de ustedes están familiarizados con las guías basadas en la efectividad para la prevención de la enfermedad cardiovascular en las mujeres del American Heart Association, AHA [la actualización del 2011]) y las recomendaciones del reporte del Eighth Joint National Committee (JNC 8) para el tratamiento de la hipertensión.<sup>2</sup>

Ahora tenemos por primera vez las guías para prevención de ACV de la American Stroke Association (AHA) que se enfoca exclusivamente en los riesgos únicos para la mujer (factores reproductivos tales como preeclampsia, anticonceptivos orales [AO], menopausia y Terapia hormonal [TH]) y aquellas que son más comunes en las mujeres (migraña con aura, obesidad, síndrome metabólico y fibrilación arterial [FA]).

Las guías abarcan 44 páginas con más de 440 referencias, pero no vienen con un resumen condensado de recomendaciones claves. Los tópicos discutidos, sin embargo, están claramente demarcados, cada uno terminando con un resumen de sección en algunas guías, así como unas recomendaciones en negrilla.

Dado que este es un problema de bastante importancia clínica, queremos animarlo a consultar la versión completa, debido a que es imposible, para ser justo con un documento de tal amplitud y profundidad, hacer o mostrar secciones puntuales.

**Comentario.** Las mujeres tienen un riesgo de por vida más alto que los hombres (a menudo atribuido a la ya más larga esperanza de vida de las mujeres), con una mayor la mortalidad edad específica a partir de las alrededor de 65 años.

La hipertensión es el factor de riesgo más común (pero modificable) para el accidente cerebrovascular; por lo tanto, es fundamental su pronto y constante tratamiento. El tratamiento de la hipertensión en mujeres de más de 55 años se asoció con una reducción del 38% en eventos cerebrovasculares fatales y no fatales.

Los beneficios pueden ser mayores cuando el tratamiento es instituido en mujeres de 30 a 54 años. Las nuevas directrices del JNC 8 2014<sup>2</sup> respecto a la terapia de la hipertensión no diferencian entre las mujeres y los hombres.

Algunas recomendaciones en las nuevas guías específicas para los riesgos en las mujeres son semejantes a las guías de la AHA 2011 para la reducción de los riesgos de las enfermedades cardiovasculares (ECV) en mujeres.<sup>1</sup> Por ejemplo, ambas aconsejan que es razonable considerar la evaluación de mujeres que han pasado la edad fértil para una historia de preeclampsia o eclampsia y documentar esa historia como un riesgo. Las nuevas directrices de accidente cerebrovascular van en la dirección de recomendar la evaluación y el tratamiento de factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares como la hipertensión, la obesidad, el tabaquismo y la dislipidemia.

Los anticonceptivos orales se discuten en detalle, más desde el punto de vista de las mujeres jóvenes que de las de más edad. Sabemos que los anticonceptivos orales suavizan la transición menopáusica y son importantes para el manejo de los síntomas y el sangrado abundante en mujeres de mediana edad, así como proveen la necesaria anticoncepción. El aumento relativo en el riesgo de accidente cerebrovascular con los anticonceptivos orales de baja dosis es pequeño (aproximadamente de

1.4 a 2 veces) en comparación con las no usuarias, pero los riesgos aumentan con la edad, el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes, la obesidad, la hipercolesterolemia o las mutaciones protrombóticas.

Se considera la posibilidad de que la línea base de riesgo de accidente cerebrovascular es 3.4 por cada 100.000 mujeres de 15 a 19 años y se eleva a 64.4 por 100.000 en mujeres de 45 a 49 años. Una duplicación del riesgo podría resultar en un riesgo absoluto de 128.8 por 100.000 para el grupo de mujeres en la edad de la perimenopausia. No son recomendados los exámenes de rutina para mutaciones protrombóticas antes de iniciar los anticonceptivos orales, aunque la detección selectiva sobre la base de antecedentes personales o familiares antes de tromboembolismo venoso puede ser más económico-efectiva. De acuerdo con las guías, la medición de la presión arterial antes y después de iniciar el tratamiento y el tratamiento agresivo de los factores de riesgo del accidente cerebrovascular pueden ser medidas razonables.

La migraña con aura se asocia con una duplicación de riesgo de accidente cerebrovascular, con nuevos aumentos en las usuarias de los anticonceptivos orales (7 veces) y en las fumadoras (9 veces).

Aunque el American Congress of Obstetricians and Gynecologists de la Organización Mundial de la Salud recomienda no usar los anticonceptivos orales en las mujeres que tienen migraña con aura,<sup>3,4</sup> sus recomendaciones no se revisan en las guías de ACV de la AHA. Dejar de fumar es recomendado. Agentes para reducir la frecuencia de migrañas pueden ser razonables, pero no ha sido demostrado que reduzcan el riesgo de apoplejía.

A diferencia de las guías de la AHA 2011, la cual no incluyó ninguna mención de la menopausia temprana y el riesgo de ECV, estas nuevas directrices discuten la edad de la menopausia como un posible riesgo para el accidente cerebrovascular, aunque los autores señalan que la evidencia no es totalmente coherente. Sin embargo, la discusión de la menopausia representa un avance.

Se necesitan estudios adicionales para determinar la influencia del momento de la aparición

de la menopausia, así como posibles contribuciones del tipo de menopausia (natural o quirúrgica) en el riesgo de accidente cerebrovascular.

Con respecto a la TH posmenopáusica, las directrices reconocen la contribución al riesgo de ACV en las mujeres mayores que se embarcan en TH y recomiendan que ni la TH ni los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (tales como raloxifeno, tamoxifeno o tibolona) se utilicen para la prevención primaria del accidente cerebrovascular. Las guías reconocen que se necesita investigación adicional para un mejor entendimiento de cuáles de los subgrupos de mujeres pueden estar en riesgo de ACV asociado con TH y para optimizar el tiempo y la vía de administración, así como la dosis y el tipo de la hormona utilizada.

Apropiadamente, una larga discusión de la FA es incluida -con la FA aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular en unas cuatro a cinco veces-. Aunque el riesgo de accidentes cerebrovasculares atribuibles a FA es de 1.5% en mujeres de 50 a 59 años, para la edad de 80 años o más, el riesgo aumenta a casi el 25%. Se describen las herramientas de estratificación de riesgo, como es el uso de terapias anticoagulantes para la profilaxis del accidente cerebrovascular. Es importante la recomendación clínica para la detección de la FA en todas las mujeres mayores de 75 años, primero por el control del pulso y luego, si está indicado, por electrocardiograma.

La buena noticia es que en octubre, en la reunión anual de la NAMS, tenemos toda una presentación dedicada a la FA.

Por último, se discute la predicción del riesgo de ictus de cada sexo. Aunque el cálculo de riesgo de Framingham de accidente cerebrovascular se menciona, también se discuten las limitaciones en las mujeres mayores.

Dado el creciente número de mujeres en grandes estudios observacionales y clínicos recientes, se espera que sea inminente el desarrollo de una herramienta de detección más eficaz.

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

## Referencias

1. 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. *Circulation*. 2011;123(11):1243-1262. Erratum in: *Circulation*. 2011;124(16):e427. *Circulation*. 2011; 123(22):e624.
2. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-520.
3. ACOG Practice Bulletin No. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol*. 2010; 115(1):206-218.
4. Curtis KM, Mohllajee AP, Peterson HB. Use of combined oral contraceptives among women with migraine and nonmigrainous headaches: a systematic review. *Contraception*. 2006; 73(2):189-194.

## Lo que las mujeres quieren de la especialidad vs. los ginecólogos de la práctica privada. Las mujeres buscaron de la práctica especializada, más cuidado de los síntomas menopáusicos no relacionados con SVM

*What midlife women want from gynecologists: a survey of patients in specialty and private practices. J Womens Health (Larchmt). 2014 Jan 9. [Epub ahead of print]*

PRAIRIE BA, KLEIN-PATEL M, LEE M, WISNER KL, BALK JL.

### Nivel de evidencia: III

**Resumen.** En este estudio de encuesta de más de 600 mujeres de edad mediana (40-60 años) que presenta una especialidad de la práctica ginecológica y menopausia o una práctica de ginecología general, significativamente más mujeres que se presentan a la práctica especializada buscaron más atención para síntomas no vasomotores relacionados con la menopausia.

En un análisis de las razones para la visita que combinaron “mucho” y “un poco la razón”, la parte superior de los síntomas no vasomotores que generan las visitas eran problemas del sueño (casi 80%), sequedad vaginal o bajo deseo (60%), aumento de peso (34%) y el estado de ánimo (31%). Los autores señalan que la mayoría de los ginecólogos no reciben una formación especializada en estas áreas e hicieron un llamamiento para la educación adicional enfocada en estos residentes de ob/gyn y profesionales como también para los internistas que atienden a mujeres de mediana edad.

**Comentario.** La mayoría de las mujeres de mediana edad de los Estados Unidos no ven rutinariamente a un ginecólogo. Aquellas mujeres que reciben atención médica de rutina (que a menudo no incluye un examen pélvico o evaluación de los síntomas de la menopausia) generalmente ven un internista o médico de familia. Incluso a aquellas que buscan la atención de un ginecólogo rara vez se les ofrece terapia hormonal o soluciones para problemas comunes de la menopausia, tales como atrofia vulvovaginal y síntomas vasomotores (SVM). Las mujeres que se presentan a una clínica de menopausia designada son, como era previsi-

ble, aquellas que tienen problemas en curso, específicos, de la mediana edad, o menopáusicos. La conclusión es que las mujeres que se presentan a la práctica de una especialidad académica de menopausia son más propensas a citar SVM, síntomas del estado de ánimo, problemas de sueño, problemas de peso y los problemas sexuales como la razón de su visita, que son mujeres de la misma edad que quienes se presentan a los ginecólogos privados generales.

En un intento por determinar quién sería el de más probabilidades de asistir a una clínica especializada de la menopausia, los autores analizaron parámetros como la edad, educación y la etnia, y no encontraron diferencia significativa de las mujeres que fueron a un ginecólogo general. Tal vez la pregunta clave que se debería haber hecho a las mujeres que se presentaron a la clínica de la menopausia era: "¿Se le atendieron sus inquietudes con su principal proveedor de servicio médico antes de esta visita?" Debido a que muchos (si no la mayoría) de los médicos, la mayoría de ellos ginecólogos, no tratan peri y posmenopáusicas, la variable que debió haber conducido a una mujer a buscar atención en una clínica de menopausia especializada así pudo haber sido la incapacidad de su propio médico para ayudarla.

Como ejemplo, los autores señalan que solo el 6% de las mujeres que se presentaron a la clínica de menopausia estaban usando un estrógeno local vaginal, a pesar de que el 59% se quejó de dolor y sequedad.

Lo ideal sería que todas las mujeres menopáusicas sintomáticas tuvieran acceso a un ginecólogo o profesional de la salud que fuera



experto en la identificación y manejo de las consecuencias de los SVM posmenopáusicos, los problemas sexuales y los problemas de otras mujeres de mediana edad; que él o ella pudieran manejar las complicaciones obstétricas y la anticoncepción.

La pregunta que sigue sin respuesta de este estudio es: ¿Las mujeres que acuden a clínicas especializadas de menopausia tienen síntomas más molestos o persistentes que otras mujeres,

o son simplemente las mujeres cuyos profesionales del propio cuidado de la salud no tienen la experiencia para tratarlas?

Lauren F. Streicher, MD, NCMP  
Profesor asociado de Obstetricia y Ginecología  
Escuela Feinberg de Medicina  
Northwestern Memorial Hospital  
Chicago, IL

## Repensando la mamografía

**Estudio canadiense a largo plazo confirma el sobrediagnóstico y la falta de beneficios en la mortalidad. ¿Para dónde vamos ahora?**

**Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ*. 2014; 348:g366.**

MILLER AB, WALL C, BAINES CJ, SUN P, TO T, NAROD SA.

**Resumen.** Estudios randomizados realizados de la década de 1960 a la de 1980 indicaron que el tamizaje con mamografía reducía la mortalidad por cáncer de mama. Pero estos estudios fueron realizados en la era cuando los tratamientos para cáncer de mama fueron menos efectivos y la conciencia de las mujeres sobre dicha enfermedad era menos entusiasta.

Ahora los investigadores canadienses reportan hallazgos de 25 años de seguimiento en un estudio de tamizaje mamográfico que fue iniciado en 1980 e involucró unas 900 000 mujeres de edades entre 40 y 59 años. Todas las participantes tenían un examen de mamas realizado por médicos entrenados.

Las mujeres entre 40 y 49 años fueron randomizadas a cinco mamografías anuales (más un examen de mamas anual) y al cuidado usual.

Las mujeres de 50 a 59 años se randomizaron a cinco mamografías anuales (más un examen de mamas anual) o solo un examen de mamas anual.

Los resultados fueron rastreados durante un periodo de tamizaje de cinco años y un seguimiento subsecuente hasta el 2005.

Durante el periodo de tamizaje, 484 de 666 cánceres fueron detectados en el grupo de tamizaje mamográfico. Durante todo el periodo de estudio, se diagnosticaron cánceres de mama en 3250 mujeres y 3133 mujeres en el grupo de mamografía y no mamografía respectivamente; 500 y 505 mujeres murieron por cáncer de mama. La mortalidad acumulativa a los 25 años por cáncer de mama fue similar entre las mujeres

en los grupos de mamografía y no mamografía, y estos hallazgos no variaron con la edad. Dentro de 15 años de la línea de base, un exceso de 106 casos de cáncer de mama se identificó con el tamizaje mamográfico; por lo tanto, 22% de los cánceres de mama detectados por el tamizaje (106/484) representaron un sobrediagnóstico de tumores de mama.

**Comentario.** Estos hallazgos hacen eco de otros estudios recientes sobre el tamizaje de cáncer de mama.<sup>1,2</sup>

La mamografía es costosa<sup>3</sup> y tiene altas tasas de hallazgos falsos positivos<sup>4</sup>. Por décadas nosotros hemos marchado al ritmo de "mamografías salvan vidas".

Los tamizajes anuales han llegado a ser una recomendación fácil de hacer, y para nuestras pacientes la tranquilidad que da una mamografía normal es reconfortante.

Muchas mujeres deben estar perplejas por esta nueva información; otras la pueden ver con sospecha.

Mientras esperamos una guía actualizada de las sociedades profesionales, mi enfoque es alentar a las pacientes a seguir las guías del 2009 de US Preventive Task Force: En el riesgo promedio de la mujer, un tamizaje cada dos años comenzando a los 50 años de edad.

## Referencias

1. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1203-1210.

2. Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: Trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*. 2011;343:d4411.
3. O'Donoghue C, Eklund M, Ozanne EM, Esserman LJ. Aggregate cost of mammography screening in the United States: Comparison of current practice and advocated guidelines. *Ann Intern Med*. 2014;160(3):145-153.
4. Welch HG, Passow HJ. Quantifying the benefits and harms of screening mammography. *JAMA Intern Med*. Dec 30, 2013. [Epub ahead of print]

Artículos escogidos por el editor jefe de la Revista "Menopause" de febrero de 2014

- **JOHN A. ROBBINS, MD, MHS, AARON ARAGAKI, MS, CAROLYN J. CRANDALL, MD, MS, JOANN E. MANSON, MD, DRPH, LAURA CARBONE, MD, REBECCA JACKSON, MD, CORA ELIZABETH LEWIS, CE, MD, MSPH, KAREN C. JOHNSON, MD, MPH, GLORIA SARTO, MD, PHD, MARCIA L. STEFANICK, PHD, AND JEAN WACTAWSKI-WENDE, PHD**

**Women's Health initiative clinical trials: interaction of calcium and vitamin D with hormone therapy**

Estudios clínicos del Women's Health Initiative: interacción del calcio y la vitamina D con la terapia hormonal

- **POLLY FU, BS, KAREN A. MATTHEWS, PHD, AND REBECCA C. THURSTON, PHD**

**How well do different measurement modalities estimate the number of vasomotor symptoms?**

**Findings from the Study of Women's Health Across the Nation FLASHES Study**

¿Qué tan bien estiman diferentes modalidades de medición el número de síntomas vasomotores?

Hallazgos del estudio Women's Health Across the Nation FLASHES

- **ARTURO FIGUEROA, MD, PHD, ROY KALFON, BS, TAKUDZWA A. MADZIMA, BS, AND ALEXEI WONG, MS**

**Whole-body vibration exercise training reduces arterial stiffness in postmenopausal women with prehypertension and hypertension**

Ejercicio de vibración de todo el cuerpo reduce la rigidez arterial en mujeres posmenopáusicas con prehipertensión y con hipertensión

## Los estrógenos posmenopáusicos pueden disminuir ligeramente el riesgo de glaucoma

*Ricki Lewis, PhD. January 30, 2014*

De acuerdo con un informe publicado en línea el 30 de enero en la revista *JAMA Ophthalmology*, el uso de hormonas posmenopáusicas que contienen estrógeno puede reducir el riesgo para el glaucoma primario de ángulo abierto. Varias líneas de evidencia apuntan a un papel de los estrógenos en la reducción de la presión intraocular y, por lo tanto, posiblemente, en el riesgo de glaucoma. Los experimentos previos utilizando un modelo de isquemia retiniana en rata demuestran un efecto protector de los estrógenos orales.

Además, varios estudios que evaluaron las poblaciones clínicas, incluyendo el Nurses' Health Study, han mostrado una asociación entre reducción modesta de la presión intraocular y el uso de preparados hormonales que contienen estrógenos. La presencia de receptores de estrógeno en las células ganglionares de la retina sugiere un mecanismo para el efecto.

En el estudio actual, Paula Anne Newman-Casey, MD, profesor asistente de oftalmología y ciencias visuales en la Universidad de Michigan, Medical School, y sus colegas utilizaron un análisis de cohorte longitudinal retrospectivo de los datos de los registros de farmacia de pacientes externos para investigar una posible asociación entre el uso de hormonas posmenopáusicas y el riesgo de desarrollar glaucoma de ángulo abierto primario.

Los investigadores consideran los efectos del estrógeno, estrógeno más progesterona o estrógenos más andrógenos en el riesgo de desarrollar glaucoma. De 152.163 mujeres mayores de 50 años o más en un plan de atención administrada durante al menos 4 años que habían visitado un proveedor de cuidado de los ojos por lo menos dos veces entre 2001 y 2009, 2.925 (1.9%) desarrollaron glaucoma.

Los resultados revelaron un pequeño efecto de los estrógenos solos. Por cada mes, las mujeres

que tomaron solo estrógeno redujeron el riesgo relativo para el glaucoma en un 0.4% (RR, 0.996; IC del 95% [IC]: 0.993-0.999,  $p = 0.02$ ). El uso de las preparaciones de estrógeno más progesterona no se asoció con el cambio de riesgo como el aumento de número de meses (RR 0.994, IC 95%, 0.987-1.001,  $p = 0.08$ ), ni tampoco el uso de preparaciones de estrógenos y andrógenos (RR 0.999, IC 95%, 0.988-1.011,  $p = 0.89$ ).

Las limitaciones de la investigación incluyen la dependencia de los datos de facturación de farmacia en lugar de los datos clínicos y la restricción del grupo de pacientes a los que tienen seguro de salud. El análisis tampoco tuvo en cuenta el cumplimiento del paciente.

Los investigadores concluyen que las preparaciones de hormonas posmenopáusicas que contienen estrógeno pueden disminuir el riesgo de desarrollar glaucoma de ángulo abierto primario. Piden más investigación sobre la asociación y el mecanismo de un efecto de los estrógenos sobre la presión intraocular, especialmente a la luz de las recomendaciones formuladas en 2005 por el Preventive Services Task Force de los EE. UU. para limitar el uso de hormonas después de la menopausia, debido a un mayor riesgo para el cáncer de mama, enfermedad cardiovascular y demencia.

Los fondos provinieron del National Eye Institute, American Glaucoma Society, Blue Cross Blue Shield of Michigan Foundation, Research to Prevent Blindness, Heed Foundation Fellowship, Harvard Glaucoma Center of Excellence, Margolis Fund y el Arthur Ashley Foundation.

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

*JAMA Ophthalmol.* Publicado en internet el 30 enero de 2014. Abstract.



## Estrógenos altos y diabetes relacionados con demencia en mujeres

*Pauline Anderson. January 29, 2014*

Las mujeres posmenopáusicas con niveles elevados de estrógenos tienen un riesgo mayor de desarrollar demencia, y aquellas que también tienen diabetes pueden sufrir una amenaza aún mayor de deterioro cognitivo, según un nuevo estudio. Los resultados del estudio son sorprendentes, dado que la creencia prevaleciente es que el estrógeno protege el cerebro de una mujer, así como su corazón, dijo el autor principal Pierre-Yves Scarabin, MD, director de investigación del National Institute of Health and Medical Research (INSERM), y líder del equipo de hormonas y enfermedad cardiovascular, Center for Research in Epidemiology and Population Health, Villejuif, France.

Los resultados de este nuevo estudio, junto con otras investigaciones recientes, «desafían este dogma», y muestran que los resultados de los modelos animales «no necesariamente se aplican a las mujeres», dijo el Dr. Scarabin al *Medscape Medical News*. En el otro extremo del espectro, el estudio encontró que los bajos niveles de estrógeno también pueden conferir un mayor riesgo de demencia.

Sus resultados se publicaron en internet el 29 de enero en la revista *Neurology*.

### Determinación de la demencia

De las participantes en el curso del estudio de tres clases de factores de riesgo vascular de la demencia en personas francesas mayores de 65 años, el análisis incluyó a 132 mujeres con demencia incidente y 543 sin demencia, ninguna de las cuales estaba tomando el tratamiento hormonal.

La demencia se determinó a través de un proceso que se inició con un examen neuropsicológico. Las participantes con sospecha de demencia se sometieron a un examen más detenido por un neurólogo, con casos potenciales de

ser revisados ??por un comité independiente de neurólogos y determinaron usando los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, cuarta edición, revisada.

El estudio mostró una relación en forma de J entre los niveles totales de estradiol (E2) o los niveles de E2 biodisponibles y 4 años por todas las causas de demencia.

El *hazard ratio* (HR) para el total de E2 en el cuartil 1 (E2 = 3,49 pg/ml) fue de 2,20 (intervalo de confianza del 95 % [IC]: 1,07 a 4,52, p = 0,03), mientras que el de recursos humanos en el cuartil 4 (E2 > 8,00 pg/mL) fue de 2.43 (IC 95 %, 1.15 a 5.20, p = 0.02) en un modelo ajustado por edad, centro, educación, niveles de la apolipoproteína E4, los síntomas depresivos, la relación cintura-cadera, resultado del examen Mini-Mental de Estado al inicio del estudio, la hipercolesterolemia y antecedentes de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. El ajuste por triglicéridos o colesterol de lipoproteína de alta densidad no modificó los resultados. La asociación con los niveles más bajos de E2 se debe probablemente a una causalidad inversa, dijo el Dr. Scarabin. Cuando se excluyeron las mujeres con deterioro cognitivo al inicio del estudio y las que desarrollaron demencia dentro de los 2 años de seguimiento, la asociación entre el bajo E2 y la demencia ya no se incrementó, mientras que el riesgo para la demencia sigue siendo significativamente mayor entre las mujeres que tienen un alto valor total de E2.

Los nuevos resultados están en línea con otras investigaciones emergentes, señaló el Dr. Scarabin. «Varias líneas de evidencia ahora sugieren que la terapia hormonal posmenopáusica y altos niveles de estradiol endógeno en mujeres posmenopáusicas que no usan la terapia tienen efectos nocivos sobre la salud.» El nuevo estudio mostró que el riesgo para la demencia es aún

más evidente en las pacientes tanto con estrógeno alto como con diabetes. En las pacientes diabéticas con un valor total de E2 en el cuartil más alto, el HR ajustado para la demencia fue de 14.2 (P = 0,02) en comparación con 1,9 (P = 0,04) para las mujeres que no tenían diabetes en el mismo cuartil. «Es importante destacar, in-

formó nuestro estudio, por primera vez, un aumento dramático en el riesgo futuro de demencia en las mujeres con diabetes, lo cual es un factor de riesgo bien conocido para la demencia, y los altos niveles de estradiol», comentó el Dr. Scarabin.

## PERLAS

### Ácido zoledrónico una vez al año preserva el hueso en el anciano frágil

**Baltimore.** Una sola inyección anual con ácido zoledrónico (Zometa, Novartis) es segura y eficaz para impulsar la integridad del esqueleto en una población de mujeres que están en mayor riesgo de sufrir fracturas y con menos probabilidades de recibir tratamiento para la osteoporosis y en ancianos y frágiles en atención a largo plazo, según un nuevo estudio presentado aquí en la Reunión Anual de la [American Society for Bone and Mineral Research \(ASBMR\) 2013 Annual Meeting](#).

«Una de las preocupaciones en el tratamiento con ácido zoledrónico ha sido que el medicamento podría incluso no ayudar a los débiles y los ancianos a mejorar la densidad ósea, pero nuestros hallazgos muestran que, efectivamente, puede todavía tener una respuesta», dijo la autora principal, Susan Greenspan, MD, profesora de medicina y directora del Centro de Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis de la Universidad de Pittsburgh Medical Center, Pensilvania. Los beneficios del ácido zoledrónico en el fortalecimiento de los huesos en las mujeres posmenopáusicas han sido bien documentado, pero los nuevos resultados son importantes porque los ensayos clínicos repetidos típicamente han excluido la población de edad avanzada, a pesar del hecho de que casi el 85% de las personas en los centros de atención a largo plazo tienen osteoporosis y solo aproximadamente el 5% recibe tratamiento.

El estudio fue el primer paso en la determinación de los efectos del ácido zoledrónico

sobre personas mayores frágiles, dijo el doctor Greenspan. La siguiente cuestión a considerar es si la droga previene las fracturas en la población. «Antes de que pudiéramos hacer un estudio de las fracturas necesitábamos mostrar que la densidad ósea mejoraba y que el recambio óseo disminuía», dijo. «Eso es lo que vimos; la mejoría observada en este estudio es similar a lo que se ha visto con una población más joven en el ensayo fundamental».

### Una vez al año la inyección resuelve varias preocupaciones

El estudio de dos años, aleatorizado, doble ciego, randomizado, [Zoledronic Acid in Frail Elders to Strengthen Bone \(ZEST\)](#), incluyó 181 residentes de un hogar de ancianos o un centro de vida asistida, con una edad media de 85,4 años. Las mujeres, quienes tenían todas una esperanza de vida de al menos 2 años, no estaban siendo tratadas con agentes antirresortivos a pesar de tener osteoporosis y un nivel de vitamina D de 20 ng /dL o más. Ellos fueron asignados al azar a una dosis única de ácido zoledrónico 5 mg (n = 89) o placebo (n = 92), y todos los participantes en ambos grupos recibieron calcio al día (1200 mg) y vitamina D (800 UI). Los que estaban en el grupo de tratamiento tenían tasas más altas de diabetes, historia de caídas, medicamentos anticonvulsivos, y la velocidad de la marcha lenta. De los participantes, 92 % completaron el estudio a los 12 meses y el 67 % se mantuvo hasta 24 meses. A los 12, así

como criterios de valoración de 24 meses, las mujeres del grupo de tratamiento mostraron una mejoría significativamente mayor en la densidad mineral ósea (DMO) en la cadera total, cuello femoral y columna vertebral, en comparación con el grupo placebo (todos  $P < 0,01$ ). Las diferencias absolutas a los 12 meses fueron 3,2 puntos porcentuales en la cadera total y 1,8 en la columna vertebral. Los dos grupos no mostraron diferencias significativas en cuanto a los eventos adversos o muertes. Por solo requerir una inyección anual, el ácido zoledrónico resuelve varias preocupaciones en el tratamiento de los ancianos con bisfosfonatos, incluyendo problemas gastrointestinales y de adherencia, dijo el Dr. Greenspan a Medscape Medical News. «Con los bifosfonatos orales, los pacientes deben sentarse y ayunar por lo menos 30 minutos, así que con los pacientes de atención a largo plazo, eso puede significar que deben ser vigilados durante 30 minutos, y si tienen deterioro cognitivo, no pueden ser capaces de decir si el malestar es de la droga o no.»

### **Pero algunos todavía pueden no ser candidatos para las drogas**

Pero el Dr. Greenspan advirtió que algunos pacientes ancianos y frágiles pueden aún no ser candidatos para el ácido zoledrónico, debido a las preocupaciones acerca de sus efectos sobre la función renal.

«La función renal puede bajar a medida que envejece, y usted no puede tener la función renal pobre o estar en diálisis al usar este medicamento, por lo que la función renal de los pacientes se debe comprobar» antes de prescribirla, anotó.

«Por otra parte, alrededor del 20% de la gente va a tener una reacción de fase aguda al ácido zoledrónico durante uno o dos días, con síntomas parecidos a la gripe, incluyendo dolores de cabeza y fiebre, así que eso es otro motivo de preocupación, ya que podría no estar claro en esta población si está relacionado con la medicina o es el de la gripe, un ataque cardíaco o una infección », concluyó. El Dr. Greenspan ha informado de no conflicto de interés.

American Society for Bone and Mineral Research 2013 Annual Meeting. Abstract 1025, presented October 5, 2013.

## La hormona antimülleriana es un mejor predictor del tiempo de la menopausia individual que la edad de la menopausia de la madre

### *Anti-Mullerian hormone is a more accurate predictor of individual time to menopause than mother's age at menopause*

DÓLLEMAN M, DEPMANN M, EIJKEMANS MJ, HEIMENSEM J, BROER SL, VAN DER STROOM EM, LAVEN JS, ET AL.

En la predicción del tiempo de la menopausia (TM) ¿cuál es el valor que agrega la hormona antimülleriana (HAM) cuando también se conoce la edad de la menopausia natural (MN) de la madre?

Lo que se sabe ya: la MN de la madre se considera un indicador de MN de la hija, aunque los estudios sobre su exactitud predictiva son inexistentes. La HAM es un biomarcador con una capacidad conocida para predecir la MN. Sin embargo, se desconoce si esto agrega valor en la parte superior de predictores conocidos, como la MN de la madre .

En el diseño del estudio, tamaño y duración se utilizaron los estudios de cohorte de base poblacional. Para evaluar cualquier valor predictivo aditivo de MN de la madre, se utilizaron 164 pares de madre-hija (grupo 1). Para evaluar el valor añadido de la HAM, se utilizó un segundo grupo de 150 mujeres en las que la HAM y la MN materna se registraron antes de un periodo de seguimiento de 12 años durante el cual se evaluó la MN de la hija (grupo 2).

El grupo 1 consistió en participantes de la cohorte DOM (un estudio de cáncer de mama en curso). El grupo 2 fue una cohorte combinada de las mujeres con ciclos menstruales regulares de dos estudios publicados de manera independiente. El análisis de riesgos proporcionales de Cox estima los coeficientes de regresión uni y multivariantes de edad de la mujer al ingresar al estudio, de la MN y la AMH de la madre en la predicción del TM. La discriminación de los modelos se evaluó con C-estadísticas. El valor clínico añadido de la HAM se cuantificó con un índice neto de reclasificación (NRI).

Los principales resultados y el papel del azar se evaluaron en un modelo con edad de la mujer y de la MN de la madre; tenían una c-estadística del 79 y 85% en los grupos 1 y 2, respectivamente. Tanto la edad como la MN de la madre se asociaron significativamente con el TM (HR 1.54 y HR 0.93 para la edad y el MN de la madre en la cohorte 1 y HR 1.59 y HR 0,89 en el grupo 2, respectivamente. El valor p para todos < 0.001). En el grupo 2, el modelo multivariado con la edad, MN de la madre y la HAM tenía una c-estadística del 92%, y solo la edad femenina y HAM se mantuvieron significativamente asociadas con el TM (HR 1.41 P < 0.0001; HR 0.93 P = 0.08 y HR 0.06 P < 0.0001 para la edad, la MN de la madre y HAM, respectivamente). El NRI de medias ponderadas sugiere que una mejora del 47% en la precisión predictiva se ofrece mediante la adición de HAM para el modelo de la edad y la MN de la madre.

En conclusión, tanto la HAM como la MN de la madre tienen un valor añadido en la previsión del TM para la hija con base en su edad. En comparación, la HAM es un predictor añadido más exacto del TM que la MN de la madre.

Las limitaciones que genera tener precaución con el estudio son que la cohorte es relativamente pequeña y que se mezclaron varias cohortes.

Las implicaciones de este estudio es que muestra que la HAM es un predictor más seguro que la MN de la madre. Sin embargo, antes de tener aplicación clínica, la certeza con la cual se predice en las mujeres debe mejorar. La asociación entre la MN de las madres y el TM de las hijas no parece ser influenciada por si la MN de fue registrada por madres o hijas como un importante hallazgo, ya que el entorno clínico en las hijas suele proporcionar esta información.

## Cambios en la densidad mineral ósea (DMO) después de manga gástrica o bypass gástrico: relación con variaciones en niveles de vitamina D, Ghrelin y adiponectina

*Changes in bone mineral density after sleeve gastrectomy or gastric bypass: relationships with variations in vitamin D, Ghrelin, and adiponectin levels. Obes Surg. 2014 Jan 17. [Epub ahead of print]*

CARRASCO F, BASFI-FER K, ROJAS P, VALENCIA A, CSENDES A, CODOCEO J, INOSTROZA J, RUZ M.

Una de las principales preocupaciones a largo plazo después de un bypass gástrico (BPG) es el riesgo de osteoporosis; sin embargo, poco se sabe acerca de esta complicación en los pacientes sometidos a gastrectomía en manga (SG).

**Objetivo:** Evaluar los cambios en la densidad mineral ósea (DMO), después de GBP y SG, y su relación con los cambios en la vitamina D, la hormona paratiroidea (PTH), la grelina y la adiponectina.

Veintitrés mujeres sometidas a GBP (IMC  $42.0 \pm 4.2$  kg/m<sup>2</sup>;  $37.3 \pm 8.1$  años) y 20 sometidas a SG (IMC  $37.3 \pm 3.2$  kg/m<sup>2</sup>;  $34.2 \pm 10.2$  años) fueron estudiadas antes y 6 y 12 meses después de la cirugía. La DMO fue medida por absorciometría dual de rayos X. En el plasma se determinaron las concentraciones de PTH y la 25-hidroxivitamina D (25-OHD) grelina y adiponectina. Se registraron la ingesta de alimentos, así como de calcio y suplementos de vitamina D.

El estudio encontró que el exceso de la pérdida de peso (media  $\pm$  SE), ajustado por la línea de base

del exceso de peso, fue  $79.1 \pm 3.8\%$  y  $74.9 \pm 4.1\%$  un año después de GBP y SG, respectivamente ( $p = 0.481$ ). Se observó una reducción significativa en la DMO de cuerpo entero (TB), la columna lumbar (LS) y el cuello femoral (FN) después de GBP. En el grupo SG, la reducción en la DMO fue significativa solo para TB. Ajustada por la DMO basal, la diferencia entre el cambio en la DMO de GBP y SG no fue significativa para la TB, LS o FN. El porcentaje de reducción en la concentración de grelina fue un factor principal relacionado con la pérdida total de la DMO (grupo GBP) y la pérdida de DMO de la LS (grupos GBP y SG).

El estudio concluyó que un año después de un bypass gástrico, la densidad mineral ósea fue significativamente afectada, sobre todo en el cuello femoral. La disminución de la densidad mineral ósea era más dramática entre las pacientes que tenían una mayor DMO basal y una mayor reducción de las concentraciones de grelina.



## Suplementación con vitamina D como prevención de mortalidad en adultos

*Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 10;1:CD007470. [Epub ahead of print]*

BJELAKOVIC G, GLUUD LL, NIKOLOVA D, WHITFIELD K, WETTERSLEV J, SIMONETTI RG, BJELAKOVIC M, GLUUD C.

Los datos disponibles acerca de los efectos de la vitamina D sobre la mortalidad no han sido concluyentes. En una revisión sistemática reciente, encontramos evidencia de que la vitamina D3 puede disminuir la mortalidad en las mujeres en su mayoría ancianas. La presente actualización y revisión sistemática reevalúa los riesgos y beneficios de los suplementos de vitamina D que se utilizan en la profilaxis primaria y secundaria de la mortalidad.

El objetivo de esta revisión actualizada fue evaluar los efectos beneficiosos y perjudiciales de los suplementos de vitamina D para la prevención de la mortalidad en adultos sanos y adultos en una fase estable de la enfermedad.

Los criterios de selección fueron ensayos que compararon cualquier tipo de vitamina D en cualquier dosis con cualquier duración y vía de administración versus placebo o ninguna intervención en participantes adultos aleatorios. Los participantes podrían haber sido reclutados de la población general o de pacientes con diagnóstico de una enfermedad en una fase estable. La vitamina D podría haber sido administrada como suplemento de la vitamina D (vitamina D3 [colecalciferol] o la vitamina D2 [ergocalciferol]) o como una forma activa de la vitamina D (1 $\alpha$ -hidroxivitamina D [alfacalcidol] o 1.25-dihidroxivitamina D [calcitriol]).

En los resultados se identificaron 159 ensayos clínicos aleatorios. Noventa y cuatro ensayos no informaron la mortalidad, y nueve ensayos informaron la mortalidad, pero no informaron en qué grupo de intervención se produjo esta. En consecuencia, 56 ensayos aleatorios con 95 286 participantes proporcionaron datos utilizables sobre la mortalidad. La edad de los partici-

pantes osciló entre 18 y 107 años. La mayoría de los ensayos incluyeron a mujeres mayores de 70 años. La proporción media de las mujeres fue de 77%. Cuarenta y ocho de los ensayos asignaron al azar 94 491 participantes sanos. De estos, cuatro ensayos incluyeron voluntarios sanos, nueve ensayos incluyeron mujeres posmenopáusicas y 35 ensayos incluyeron personas mayores que viven solas o en instituciones asistenciales. Los ocho ensayos restantes asignaron al azar 795 participantes con enfermedades neurológicas, cardiovasculares, respiratorias o reumáticas. La vitamina D se administró durante una media ponderada de 4.4 años. Más de la mitad de los ensayos tenían un bajo riesgo de sesgo. Se realizaron todos los ensayos en los países de altos ingresos. Cuarenta y cinco ensayos (80 %) informaron de la situación basal de vitamina D de los participantes sobre la base de los niveles de 25-hidroxivitamina D en suero. Los participantes en 19 ensayos tuvieron valores adecuados de vitamina D (20 ng/ml o más).

Los participantes en los 26 ensayos restantes tenían insuficiencia de vitamina D (menos de 20 ng/ml). La vitamina D disminuye la mortalidad en todos los 56 ensayos analizados juntos (5920/47472 [12.5 %] frente a 6077/47 814 [12.7%]; RR 0.97 [95 intervalo de confianza % (IC) 0.94-0.99],  $p = 0.02$ ; I $^2 = 0\%$ ). Más de 8% de los participantes se retiró. Los escenarios de análisis «lo peor-mejor de los casos» y «lo mejor-peor de los casos» demostraron que la vitamina D podría estar asociada con un aumento dramático o la disminución de la mortalidad. Cuando se evaluaron diferentes formas de vitamina D en los análisis por separado, solo la vitamina D3 redujo la mortalidad (4153 / 37 817 [11.0 %] frente a 4340/38 110 [11.4 %], RR 0.94 [IC 95%: 0,91-0.98],  $p =$

0.002; I<sub>2</sub> = 0%; 75 927 participantes; 38 ensayos).

La vitamina D<sub>2</sub>, alfacalcidol y calcitriol no afectaron significativamente la mortalidad. Un análisis de subgrupos de los ensayos con alto riesgo de sesgo sugiere que la vitamina D<sub>2</sub> puede incluso aumentar la mortalidad, pero este hallazgo podría deberse a errores aleatorios. El análisis secuencial de los ensayos apoya nuestros hallazgos acerca de la vitamina D<sub>3</sub>, con el Z-score acumulado rompiendo el límite secuencial de monitorización del ensayo para el beneficio, que corresponde a 150 personas tratadas durante cinco años para prevenir una muerte adicional. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el efecto de la vitamina D sobre la mortalidad en análisis de subgrupos de los ensayos con bajo riesgo de sesgo en comparación con los ensayos con alto riesgo de sesgo, de los ensayos que utilizaron placebo, en comparación con los ensayos con ninguna intervención en el grupo de control; de los ensayos sin riesgo de sesgo de la industria en comparación con los ensayos con riesgo de sesgo de la industria, de los ensayos que evalúan la prevención primaria en comparación con los ensayos que evalúan la prevención secundaria, de los ensayos que incluyeron participantes con nivel de vitamina D por debajo de 20 ng/ml a la entrada en comparación con los ensayos que incluyeron participantes con niveles de vitamina D igual o superior a 20 ng/mL en la entrada, de los ensayos que incluyeron participantes ambulatorios en comparación con los ensayos que incluyeron participantes institucionalizados; de los ensayos mediante la administración de

suplementos de calcio concomitante en comparación con los ensayos sin calcio, de los ensayos que utilizaron una dosis por debajo de 800 UI por día, en comparación con ensayos con dosis por encima de 800 UI por día, y de los ensayos que incluían solo a las mujeres en comparación con los ensayos que incluían ambos sexos o solo hombres. La vitamina D<sub>3</sub> estadísticamente disminuyó significativamente la mortalidad por cáncer (RR 0.88 [IC del 95 %: 0.78 a 0.98], p = 0.02; I<sub>2</sub> = 0%; 44.492 participantes, 4 ensayos). La vitamina D<sub>3</sub> combinada con el calcio aumenta el riesgo de litiasis renal (RR 1.17 [IC del 95 %: 1.02 a 1.34], p = 0.02; I<sub>2</sub> = 0%; 42 876 participantes, 4 ensayos). Alfacalcidol y calcitriol aumentan el riesgo de hipercalcemia (RR 3.18 [IC del 95%: 1.17 a 8.68 ], p = 0.02; I<sub>2</sub> = 17 %; 710 participantes, 3 ensayos).

Los autores concluyen que la vitamina D<sub>3</sub> pareció disminuir la mortalidad en las personas mayores que viven de forma independiente o en instituciones asistenciales. La vitamina D<sub>2</sub>, alfacalcidol y calcitriol no tuvieron efectos beneficiosos estadísticamente significativos sobre la mortalidad. La vitamina D<sub>3</sub> combinada con calcio aumentó la nefrolitiasis. Tanto alfacalcidol como el calcitriol aumentaron la hipercalcemia. Debido a los riesgos de sesgo de desgaste procedentes de deserción considerable de participantes y de sesgo de informe de los resultados debido a que una serie de ensayos no informaron sobre la mortalidad, así como una serie de otros puntos débiles de nuestra evidencia, más ensayos aleatorios controlados con placebo parecen justificarse.

## Los bisfosfonatos: ¿cuánto es suficiente?

PETER A. FRIEDMAN

Los bisfosfonatos son la base del tratamiento de la osteoporosis. Evaluación clínica extensa apoya su utilidad en detener la progresión de la enfermedad y en la reducción de riesgo de fractura. En el curso de la evaluación de la duración óptima del tratamiento con bisfosfonatos, la FDA encontró un beneficio de tratamiento más allá de cinco años<sup>1,2</sup>. Por otra parte, el examen de estudios en los que los bisfosfonatos se han administrado durante al menos tres años, y para los que se compilan datos de fractura, reveló que la densidad mineral ósea en el cuello femoral y la columna lumbar se mantuvo, pero sin una reducción consistente de la tasa de fracturas. Además, el uso continuado de bisfosfonatos después de cinco años se asocia con un mayor riesgo de por lo demás raras fracturas subtrocantéricas del fémur, la osteonecrosis de la mandíbula, y el cáncer de esófago. Estos hallazgos llevaron a la FDA a emitir recomendaciones revisadas para el uso de estos medicamentos después de tres a cinco años.

La nueva recomendación de la FDA -se indica en el etiquetado revisado- establece que "la duración óptima del uso no ha sido determinada. La necesidad de continuar el tratamiento debe ser reevaluada en forma periódica". Sin embargo, no se impusieron límites específicos sobre la duración del tratamiento. La revisión de la FDA señaló que "no hay acuerdo en qué medida el uso acumulativo de los bisfosfonatos aumenta el riesgo" de sufrir fracturas atípicas.

Las advertencias y precauciones para el uso de bisfosfonatos incluyen:

- Puede ocurrir irritación severa de la parte superior de la mucosa gastrointestinal (GI). Siga las instrucciones de dosificación. Tenga precaución en pacientes con enfermedad activa GI superior. Suspender si aparecen nuevos síntomas o empeoramiento de los actuales.
- La hipocalcemia puede empeorar y esto debe ser corregido antes de su uso.

- Puede ocurrir dolor severo de huesos, articulaciones, dolor muscular. Suspenda su uso si presenta síntomas graves.
- Ha sido reportada osteonecrosis de la mandíbula.
- Se han reportado fracturas atípicas de fémur. Evaluar nuevo dolor en la ingle o el muslo para descartar una fractura de fémur incompleta.

No se incluye en las nuevas recomendaciones y etiquetado de bisfosfonatos que solo se utilizan para tratar la enfermedad de Paget o malignidad asociada a hipercalcemia.

Los bisfosfonatos fueron aprobados para el tratamiento y prevención de la osteoporosis por primera vez en los EE. UU. en 1995. Estos fármacos ejercen sus acciones beneficiosas a través de una combinación de acciones físicas y bioquímicas. En particular, los bisfosfonatos se unen a la hidroxiapatita en el hueso, en el que se incorporan en la matriz mineral. La liberación del fármaco de la matriz mineral ósea requiere de la resorción ósea, y la reducción en la resorción ósea es el principal modo de acción de los bisfosfonatos. La vida media terminal de alendronato en los seres humanos se estima que supera los diez años, lo que probablemente refleja la lenta liberación de alendronato desde el esqueleto. Se estima que después de diez años de tratamiento oral con alendronato sódico (10 mg diarios), la cantidad de alendronato lanzada a diario desde el esqueleto es de aproximadamente 25% de lo absorbido en el tracto GI. Por lo tanto, el hueso actúa como un depósito sustancial de los bisfosfonatos, y estos deben considerarse cuando se hacen recomendaciones acerca de su uso a largo plazo.

A la luz de la reevaluación de la FDA, se espera que muchos médicos sugieran que los pacientes limiten el uso de bisfosfonatos para no más de cinco años y, posiblemente, a tres años. Queda por establecer si un periodo libre de bisfosfonato permitirá una segunda aplicación útil de los bisfosfonatos.

## Riesgo de cáncer de mama antes y después de la menopausia

**Grupo de colaboración sobre factores hormonales en el cáncer de mama. La menarquia, la menopausia y el riesgo de cáncer de mama: participante de meta-análisis, que incluyó a 118 964 mujeres con cáncer de mama a partir de 117 estudios epidemiológicos. *Lancet Oncol* 2012;3:141-151.**

**Fuente: *The North American Menopause Society (NAMS)***

BERNARD A. ESKIN, MS, MD, D ARI BROOKS, MD

Tanto la menarquia como la menopausia afectan el riesgo de cáncer de mama. El objetivo de este meta-análisis de estudios epidemiológicos fue examinar cómo se relaciona con el tipo de tumor y la duración de la vida reproductiva en las mujeres. Los datos de 117 estudios, que incluyeron 118.964 mujeres con cáncer de mama invasivo y 306.091 sin la enfermedad, fueron incluidos. Los autores calcularon riesgos relativos (RR) ajustados asociados con la menarquia y la menopausia para el cáncer de mama en general, y por la histología del tumor y por expresión de receptor de estrógeno (ER). Ninguna de las mujeres había usado terapia hormonal para la menopausia.

El riesgo de cáncer de mama aumentó en un factor de 1.050 (IC 95%, 1,044-1,057,  $p < 0,0001$ ) por cada año menos de la menarquia, y por una cantidad menor (1.029, 1.025-1.032,  $P < 0,0001$ ), por cada año de posmenopausia. Las mujeres premenopáusicas tenían un riesgo mayor de cáncer de mama que las mujeres posmenopáusicas de la misma edad (RR a las edades de 45 a 54 1.43,

1.33-1.52,  $P < 0.001$ ). Tres de estas asociaciones se debilitaron al aumentar la adiposidad en las mujeres posmenopáusicas, pero no varían mucho según el año de nacimiento de la mujer, el origen étnico, la historia reproductiva, el tabaquismo, el consumo de alcohol o el uso de anticonceptivos hormonales. Las tres asociaciones fueron más fuertes para los tumores lobulares que para los tumores ductales ( $P < 0.006$  para cada comparación). El efecto de la menopausia en las mujeres de una misma edad y las tendencias por edad de la menopausia fueron más fuertes para la enfermedad con ER-positivo que para la enfermedad ER-negativo ( $P < 0.01$  para ambas comparaciones).

Las conclusiones de esta revisión fueron que la duración de la vida reproductiva de una mujer no fue la única causa del riesgo de cáncer de mama. Los autores creen que las hormonas ováricas endógenas son más relevantes para la enfermedad ER-positivo que para la enfermedad ER-negativo y para tumores lobulares que para los tumores ductales.

## Las sobrevivientes de cáncer de mama tienen una mayor incidencia de diabetes

JOE BARBER JR, PHD

Posmenopáusicas sobrevivientes de cáncer de mama tienen un aumento modesto pero significativo en la incidencia de diabetes, según los resultados de un estudio observacional de base poblacional. Sin embargo, la incidencia de diabetes ha variado con el tiempo en las sobrevivientes de cáncer de mama.

Lorraine L. Lipscombe, MD, del Hospital universitario femenino en Toronto, de la Universidad de Toronto, y el Instituto de Ciencias Clínicas Evaluativas en Toronto, Ontario, Canadá, y sus colegas presentaron sus hallazgos en un artículo publicado en línea el 13 de diciembre en diabetología.

El posible vínculo entre el cáncer y la diabetes ha sido cada vez más aceptado. "Por ejemplo, las mujeres con diabetes tienen un riesgo aproximadamente 20% mayor de cáncer de mama después de la menopausia y hasta un aumento del 50% en la mortalidad después del diagnóstico de cáncer de mama", escriben los autores. "Esta asociación es la hipótesis de que esto se debe en parte a los efectos de la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, que son factores de riesgo para la diabetes tipo 2 y el cáncer".

En el presente estudio, los autores compararon la incidencia de la diabetes en 24.976 mujeres con cáncer de mama recién diagnosticado y 124.880 mujeres sin cáncer de mama, emparejadas por edad. Los pacientes de casos y controles se extrajeron de bases de datos poblacionales de Ontario.

Durante el período de seguimiento, la incidencia global de diabetes fue del 9,8% para las mujeres con cáncer de mama vs. 9.7% en el grupo de comparación. La tasa de mortalidad por todas las causas fue ligeramente mayor en el de las mujeres con cáncer de mama en comparación con aquellas sin cáncer de mama (11.6% vs. 9.4%).

En el análisis de regresión proporcional de Cox, los investigadores ajustaron por quintil de

ingreso del vecindario, la puntuación de índice de comorbilidad de Charlson, residencia rural, y la historia del evento cardiovascular, insuficiencia renal, accidente cerebrovascular y el tromboembolismo venoso en los 5 años anteriores al ingreso a la cohorte.

Los investigadores encontraron que la interacción entre el cáncer de mama y la diabetes ha variado con el tiempo, y por lo tanto, no fueron capaces de calcular un coeficiente de riesgo único (HR). En su lugar, los investigadores calcularon la HR en diferentes puntos durante el seguimiento. A los dos años, las sobrevivientes de cáncer de mama tienen un riesgo ligeramente elevado de diabetes en comparación con las mujeres sin antecedentes de cáncer de mama (HR, 1.07, IC 95%: 1.02-1.12. Este riesgo aumenta con el tiempo a una HR de 1,21 IC 95%, 1.09-1.35) después de diez años de seguimiento.

Las mujeres con cáncer de mama también tienen un riesgo mayor de muerte después de un año de seguimiento (HR, 1.34, IC 95%, 1.24-1.44), y este riesgo se mantuvo significativo tras doce años de seguimiento (HR, 1.36, IC del 95%, 1.21-1.54,  $P < 0.001$ ).

La quimioterapia parece aumentar aún más el riesgo de diabetes para las mujeres con cáncer de mama, y el efecto parecía cambiar con el tiempo. En el análisis de subgrupos, el riesgo de diabetes en mujeres con cáncer que recibieron quimioterapia alcanzó su punto máximo después de dos años de seguimiento (HR, 1.24, IC 95%, 1.12-1.38) en comparación con las mujeres sin cáncer de mama, y declinó a una HR de 1.08 (IC 95%, 0.79-1.48) después de 10 años de seguimiento. Por el contrario, el riesgo de diabetes en mujeres con cáncer de mama que no habían recibido quimioterapia solo alcanzó significancia estadística después de tres años de seguimiento (HR, 1.06, IC 95%, 1.01-1.11). Este riesgo aumenta con el tiempo a una HR de 1.24 (IC 95%, 1.10-1.38) tras diez años de seguimiento.



Las limitaciones del estudio, según los autores, son posibles sesgos de selección, la falta de información sobre el uso de la prescripción y la etapa del cáncer, y los datos incompletos sobre la administración de la quimioterapia.

«En resumen, en este gran estudio poblacional se encontró un aumento modesto en la incidencia de la diabetes entre las sobrevivientes posmenopáusicas con cáncer de mama en comparación con las mujeres sin cáncer», escriben los autores. «Las razones para esta relación son inciertas, y se necesita más investigación. Entre tanto, una mayor detección de diabetes y estrategias de prevención entre las sobrevivientes de cáncer de mama puede estar justificada».

Este estudio fue financiado por el Cancer Care Ontario y el Instituto para la Investigación del

Cáncer de Ontario (a través de fondos aportados por el Ministerio de Salud y largo plazo, y el Ministerio de Investigación e Innovación del Gobierno de Ontario), y un Instituto Canadiense de Asociación de Diabetes /Premio de Salud de Investigación Científico Clínico, que también proporcionó apoyo salarial para el Dr. Lipscombe. El Dr. Lipscombe actualmente también recibe fondos de un Instituto Canadiense de Salud Premio Investigador Nueva investigación. Un coautor fue apoyado en parte por una concesión de la carrera de investigador Heart and Stroke Foundation. Los autores han declarado no tener ningún conflicto de interés.

Diabetología. Publicado en internet el 13 de diciembre 2012. Resumen del 14 de diciembre 2012.

## ¿Qué nos dice la hormona antimülleriana acerca de la función ovárica?

RICHARD A. ANDERSON

La medición de la hormona antimülleriana (AMH) está dando lugar a nuevos conocimientos sobre la función ovárica. La AMH es producida por pequeños folículos en crecimiento, por lo que es distinta de la ovulación y es un paso más cercano de ser capaz de evaluar de verdad la reserva ovárica. La AMH es medible desde el nacimiento hasta cerca de la menopausia, con un pico a mediados de los años 20. Cambios en la adolescencia es probable que conduzcan a un nuevo entendimiento de la maduración del ovario en la pubertad. La AMH se está convirtiendo en una prueba de rutina en la concepción asistida, lo que refleja una disminución en la cantidad de folículo primordial durante los años reproductivos tardíos, y también identifica a las mujeres con riesgo de sobre-respuesta. Por lo tanto, su relación con los cambios de reserva ovárica es de una forma inversa en el primer cuarto de siglo a una positiva después de este, ya que ambos declinan en paralelo. La AMH no varía signi-

ficativamente a través del ciclo menstrual, pero no es totalmente independiente de la gonadotropina, que muestra los cambios retardados consistentes con el sitio de producción de pequeños folículos en crecimiento. Existe un interés considerable, tanto de profesionales como del público, en su capacidad de predecir la vida reproductiva restante, lo que clínicamente puede ser de utilidad en la evaluación de la reserva ovárica después de un daño ovárico, por ejemplo después de la quimioterapia o la cirugía de ovario. La AMH está marcadamente aumentada en el síndrome de ovario poliquístico y puede ser de valor diagnóstico. La promesa considerable de la medición de AMH está más allá de la robustez de los datos permitiendo la interpretación clínica en la mayoría de contextos, pero es evidente que en el futuro ofrecerá nuevas oportunidades para la evaluación de la función ovárica en la salud así como en la enfermedad.

Fuente: Clin Endocrinol. 2012;77(5):652-655.

## La menopausia: calidad de vida sin cambios con los suplementos de soya

KERRY GRENS

Nueva York (Reuters Health), 14 de diciembre.

Las mujeres menopáusicas que tomaron suplementos de soya durante una prueba de dos años no informaron diferencias en la calidad de vida en comparación con sus contrapartes que toman píldoras de placebo, informan investigadores de EE. UU.

A la luz de los problemas de salud vinculados a tomar hormonas, la soya se ha visto como una alternativa atractiva para el alivio de los síntomas menopáusicos. Pero la investigación sobre la eficacia de los extractos de soya para los sofocos y otros síntomas molestos ha producido resultados contradictorios hasta ahora.

En el nuevo informe, publicado en la revista *Menopause* por el Dr. Paula Amato, de la Oregon Health and Science University en Portland, y sus colegas, apenas se consideraban síntomas específicos, pero no la calidad general de las medidas de vida entre mujeres sanas, la mayoría en sus 50 años y seis años o más en la menopausia en promedio.

A varios cientos de mujeres se les pidió que tomaran píldoras de suplementos tres veces al día durante dos años. Entre ellas, 126 tomaron un suplemento falso que no contenía extracto de soya, mientras que 135 mujeres tomaron comprimidos que contenían un total de 80 miligramos al día de proteína de soya y otras 123 mujeres tomaron 120 mg cada día.

Al inicio del estudio y uno y dos años después, las mujeres diligenciaron un cuestionario de calidad de vida que les preguntó sobre su salud mental, física y sexual, así como sobre los sofocos.

En cada una de las encuestas, las mujeres de los tres grupos obtuvieron resultados similares en las principales medidas del cuestionario.

«A partir de nuestro estudio y la buena cantidad de la literatura hasta la fecha, parece que

la toma de suplementos de soya después de la menopausia no mejora la calidad de vida», dijo el Dr. Amato. «Realmente no puedo recomendar a nuestras pacientes».

Sin embargo, el Dr. Mark Messina, presidente de Nutrition Matters, Inc., y profesor adjunto en la Universidad de Loma Linda en California, advirtió en contra de la conclusión de que los elementos esenciales de los suplementos de soya (isoflavonas) no tienen ningún efecto sobre los sofocos..

«Desafortunadamente, debido a las graves limitaciones de este estudio, muy poco o nada se puede aprender acerca de las isoflavonas y los sofocos», escribió el Dr. Messina, en un correo electrónico a Reuters Health.

Por un lado, dijo, los niveles de un tipo particular de isoflavona -llamada genisteína- fueron más bajos que en otros estudios que han encontrado los beneficios de los extractos de soya.

Además, los investigadores originalmente se propusieron examinar los efectos de los extractos de la soya en la salud ósea, y no recurrir a mujeres específicamente con fogajes o preocupaciones de calidad de vida en mente.

«Así que en mi opinión, ninguna información útil acerca de las isoflavonas y los sofocos es proporcionada por este estudio», dijo el Dr. Messina, que consulta periódicamente a las empresas que fabrican o venden alimentos de soya y suplementos. Empresas de comercialización de los suplementos de isoflavonas, que se venden por alrededor de \$ 17 por 90 pastillas de 50 mg, ya que facilitan «potencialmente» los cambios asociados con la menopausia.

El Dr. Amato acordó que el estudio tiene algunas limitaciones, y que los resultados no pueden generalizarse a todas las formas de soya en todo tipo de mujeres.

Por ejemplo, «tomar suplementos simplemente no puede ser lo mismo que tener una dieta de alto contenido de soya toda su vida», dijo a Reuters Health.

Sin embargo, «si nos fijamos en este suplemento específico para este grupo particular de mujeres, en cuanto a la calidad de vida, estoy convencido de que este estudio no es muy útil», agregó.

Fuente: <http://bit.ly/UsyPIY>, Menopausia 2012, 14 de diciembre 2012.

## Incontinencia urinaria y menopausia reavivan debate sobre la TH para la prevención de enfermedades crónicas

La menopausia puede tener poco o ningún efecto sobre el riesgo de incontinencia urinaria (IU), según un estudio epidemiológico publicado en línea el 29 de octubre y en enero de 2013 en Maturitas.

Guillaume Legendre, MSc, del género, del Equipo de Salud Sexual y Reproductiva del Centro de CESP de Investigación en Epidemiología y Salud de la Población, Universidad de París-Sud en Villejuif, Francia, y sus colegas evaluaron los resultados de 488 artículos en la literatura actual, conservando 29 artículos en total, incluyendo 3 meta-análisis, revisiones de literatura, 45 ensayos controlados aleatorios y 12 estudios de cohortes.

Los hallazgos de los investigadores sugieren que cualquier relación entre IU y la menopausia es tenue en el mejor de los casos y que la terapia de reemplazo hormonal (TRH), paradójicamente, puede hacer que algunas formas de la interfaz de usuario sean para bien o para mal, dependiendo del modo de

administración: la terapia sistémica aumenta los síntomas, especialmente el de estrés y la incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE), mientras que el uso vaginal de estrógeno tópico alivia los síntomas de la vejiga hiperactiva.

Los autores escriben que "La aparición y/o empeoramiento de la interfaz de usuario en la menopausia que se espera sobre la base de las observaciones fisiológicas no está confirmada por los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos, que en su mayoría cubren un gran número de mujeres en seguimiento durante muchos años". Esta evidencia fisiológica ha llevado a la hipótesis de que la interfaz de usuario empeoró con la menopausia, incluye la presencia de receptores hormonales en la vejiga, tejidos de la uretra, y otros, así como un aumento de la prevalencia de la vejiga hiperactiva en mujeres posmenopáusicas.

\* Medscape Medical News.



## Incontinencia urinaria: los enlaces a muchos factores

«La incontinencia urinaria femenina es un fenómeno complejo y dinámico, relacionado con la edad y muchos otros factores que pueden cambiar con el tiempo. Con el fin de obtener un mayor conocimiento, los estudios longitudinales son necesarios, con varios años o incluso décadas de seguimiento para aclarar sus factores de riesgo y evolución», concluyen los autores.

Los investigadores hallaron que la prevalencia global de IU es proporcional a la edad y que la distribución de los tipos de interfaz de usuario cambia con la edad: la prevalencia en el momento de la menopausia varía del 8% al 27% sobre la base de la población estudiada y la forma en que la enfermedad se define; estudios de cohortes encontraron tasas de incidencia que van desde 4% a 8%.

Aunque los datos de los seis años de estudios estadounidenses de cohorte prospectiva del estudio Salud de la Mujer Across the Nation (SWAN) (N = 1529) encontraron un aumento en el riesgo general de IU en la perimenopausia tardía (odds ratio [OR] = 1.52; intervalo de confianza del 95% [IC], 1.12-2.05), el riesgo fue impulsado por la incidencia de la incontinencia urinaria de urgencia (IUU; OR: 2.12, IC 95%, 1.26-3.56) y la asociación desapareció en la posmenopausia (OR, 0.88, 95% CI, 0.63-1.23). En un subgrupo de mujeres con incontinencia al inicio del estudio, el empeoramiento de los síntomas después de la menopausia se relacionó con un aumento en el peso y no así la misma menopausia.

Estos resultados fueron confirmados por los resultados de un estudio de cohorte australiano (Proyecto Melbourne Mujeres Midlife Salud, N = 1897), en el que los análisis de datos transversales y longitudinales no mostraron asociación entre la interfaz de usuario y la menopausia, incluso para las mujeres seguidas durante un período de siete años.

Además, los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Desarrollo, estudio longitudinal (N

= 1211), revelaron una relación independiente entre la menopausia-IUU/IUE y el envejecimiento, no hay asociación entre la menopausia y la IUU, y un vínculo entre el aumento de la prevalencia de la IUE en la perimenopausia vs. mujeres posmenopáusicas y el estado hormonal (OR, 1.39, IC 95%, 1.4-1.7).

Sin embargo, otros estudios mostraron que una gran caída en los niveles de estrógeno se relacionó fuertemente con una mejoría en los síntomas de IU, y un análisis de datos del Estudio de Salud de las Mujeres a través de la Nación en relación con la fluctuación anual en los niveles de estrógenos endógenos durante el periodo de la menopausia no encontró ninguna relación entre la aparición y el empeoramiento de los síntomas de IU.

El único estudio que vinculó la IUE y la menopausia fue un gran estudio chino transversal de casi 20.000 mujeres de 20 a 99 años, que tuvo en cuenta la edad como factor de riesgo (OR, 1.26, 95% CI, 1.04-1.52).

### Resultados paradójicos

Con respecto a la TH, el grupo de Legendre encontró que sus efectos varían en función del tipo de interfaz de usuario y el modo de administración de TRH.

Los datos del Estudio de Salud de las Enfermeras (que implican una cohorte de enfermeras de entre 30 y 55 años al inicio del estudio) han vinculado la terapia estrogénica sistémica a un aumento de la interfaz de usuario de incidentes en todos los tipos de TH y modos de administración, incluyendo el estrógeno oral (riesgo relativo [RR], 1.54, IC 95%, 1.44-1.65), los estrógenos transdérmicos (RR, 1.68, IC 95%, 1.41-2.00), el estrógeno y la progestina orales (RR, 1.34, IC 95%, 1.24-1.44), y tratamientos transdérmicos de estrógenos más progestina (RR, 1.46, IC 95%, 1.16 a 1.84). Sin embargo, el riesgo general siguió siendo bajo (incidencia

anual, 1.6%) y desapareció con la suspensión del tratamiento.

Los resultados fueron apoyados por los datos del estudio de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI), en el que la TH oral aumentó significativamente el riesgo de accidente para todos los tipos de interfaz de usuario a un año, con un efecto distinto y "especial" que la IUE se refiere, si las mujeres recibían estrógeno/progestina (RR, 1.87, IC 95%, 1.61-2.18) o estrógenos solos (RR, 2.15, IC 95%, 1.77-2.62). Entre las incontinentes al inicio del estudio, ambos tipos de terapia de reemplazo hormonal sistémica aumentaron ligeramente la cantidad de orina perdida y la frecuencia de las fugas.

El efecto negativo de la TH sistémica en la interfaz de usuario ha sido confirmado en una

base de datos Cochrane de meta-análisis de 33 estudios que cubrían casi 20.000 mujeres incontinentes, 9.500 de las cuales se sometieron a terapia de estrógeno. Hubo resultados vinculados a TH sistémica y empeoramiento de los síntomas de IU (RR, 1.32, IC 95%, 1.17-1.42), pero se dieron tratamientos tópicos asociados a los estrógenos vaginales con remisión de interfaz de usuario mediante la mejora de los episodios de la IUU (RR, 0.74, IC 95%, 0.64-0.86). Otros estudios revelaron que el uso vaginal de estrógeno tópico mejoró significativamente los síntomas de la vejiga hiperactiva.

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de interés.

Maturitas. 2013;74:26-30.

El último artículo publicado por REDLING y liderado por el Dr. Álvaro Monterrosa miembros de la Asociación Colombiana de Menopausia y Expresidente de la misma, ha tenido amplia difusión mundial.

Por considerarlo importante para comunidad universitaria y científica del país y de la Asociación replicamos algunos de los comentarios mundiales como función informativa y de reconocimiento. Nota del Editor

GINEBLOG - ESPAÑA

## Estudio multinacional en mujeres latinoamericanas comunica la asociación de diabetes tipo 2 y menopausia temprana

---

Menopausia, Diabetes tipo II, Escala de calidad de vida en la menopausia

<http://www.gineblog.com/menopausia/asociacion-diabetes-tipo-2-y-menopausia-temprana.html>

ÁLVARO MONTERROSA CASTRO

La menopausia ha sido asociada con aumento de la grasa abdominal causada por el agotamiento de la función ovárica. Estos cambios en la composición corporal pueden causar alteraciones en la sensibilidad a la insulina y en el metabolismo de la glucosa en las mujeres posmenopáusicas.

Son pocos los estudios que analizan la relación entre la diabetes tipo 2 y la menopausia. El análisis es complicado debido a que cada una de estas dos condiciones tiene múltiples variables que interactúan y pueden modular la expresión clínica.

La menopausia es un evento fisiológico en la vida de las mujeres, y debido a los cambios biológicos y psicosociales que provoca, puede tener impacto en el riesgo de diabetes. Algunos autores han sugerido que la menopausia puede aumentar el riesgo de diabetes, pero esto es controversial.



Pocos estudios han evaluado el efecto de la diabetes en la edad de la menopausia y en la sintomatología climaterica.

Los doctores Monterrosa-Castro, Blumel y Portela-Buelvas, del Grupo de Investigación Salud de la Mujer de la Universidad de Cartagena, Colombia, a la cabeza de la Red Latinoamericana de Investigación en Climaterio y Menopausia (REDLINC), al respecto, han publicado un estudio en la Revista *Climacteric* de diciembre del 2013, órgano de difusión científica de la Sociedad Internacional de la Menopausia.

El estudio involucró 6079 mujeres de edades comprendidas entre 40 y 59 años, procedentes de once países de América Latina. Se les pidió responder un formulario de características sociodemográficas, la Escala de Puntuación de Menopausia (MRS) y la Escala de Ansiedad-Depresión de Goldberg. Se encontró prevalencia de diabetes tipo II del 6.7%, cifra



similar a lo universalmente señalado. La menopausia en sí no aumentó el riesgo de diabetes, al valorar toda la población involucrada. Cuando se consideraron solamente las mujeres menores de 45 años de edad se observó que entre las no diabéticas, el 13.2% estaban tempranamente en pos menopausia, mientras que entre las diabéticas, el 29.5% ya tenían más de un año sin presentar menstruaciones. Por tanto, la diabetes aumentó casi tres veces el riesgo de presentar menopausia temprana, en mujeres menores a 45 años de edad (Odds ratio: 2.76). La diabetes tipo 2 puede provocar cambios metabólicos que pueden causar menopausia temprana en estas mujeres jóvenes.

Para toda la población estudiada, el incremento de la edad se asoció con elevación en el riesgo de diabetes tipo 2, siendo tres veces mayor en mujeres sobre 55 años frente a menores de 45 años. La hipertensión arterial fue la variable que más se asoció a diabetes tipo 2. Presentar hipertensión arterial aumentó significativamente el riesgo de diabetes (87%). Las mujeres con índice de masa corporal igual o mayor a 30 fueron

57% más propensas a tener diabetes. Las que tenían circunferencia de cintura mayor a 88 centímetros presentaron 21% mayor riesgo de la enfermedad. Aquellas que fueron sometidas a histerectomía con retiro de los ovarios previamente (menopausia quirúrgica) tuvieron 22% más riesgo de diabetes tipo 2. Padecer ansiedad y depresión también incrementó el riesgo en 69 y 55%, respectivamente. Se observó que reducían el riesgo: vivir a 2.500 metros sobre el nivel del mar (26%) y vivir en ciudades calientes con temperatura promedio superior a los 30 grados centígrados (16%).

En el estudio se realizó un modelo de regresión logística, donde se determinó que son importantes factores de riesgo para diabetes tipo 2 en estas mujeres de edad media y residentes en Latinoamérica: padecer hipertensión arterial, usar drogas psicotrópicas, tener edad superior a 50 años, índice de masa corporal superior a 25 y tener circunferencia de cadera sobre 88 centímetros. En contraste con estudios anteriores, este trabajo encontró que la terapia hormonal aumentó el riesgo de diabetes tipo 2 en 14%. Monterrosa-Castro comentó: «Este resultado es diferente a la mayoría de los trabajos previos que han mostrado que la terapia hormonal reduce el riesgo para diabetes. Sin embargo, es posible que las diferencias pueden ser explicadas por diferencias genéticas o por el hecho de que hoy en día las mujeres tienden a usar dosis más bajas de estrógeno que cuando la mayoría de los otros estudios se llevaron a cabo».

Considerando todas las mujeres involucradas en el estudio, las mujeres diabéticas tuvieron significativamente mayor puntuación en todos los ítems (principalmente sequedad vaginal, problemas de sueño, cansancio físico/mental, problemas de vejiga y dolores musculo/articulares), dominios y puntuación total de la MRS. A mayor puntuación, mayor deterioro. La diabetes incrementó en 66% el deterioro de la calidad de vida, o sea las mujeres diabéticas tuvieron casi una y media vez mayor deterioro de la calidad de vida (Odds ratio: 1.34). No obstante, aunque las mujeres diabéticas suelen manifestar elevada presencia de síntomas relacionados con la menopausia, al realizar un modelo de regresión logística ajustando múltiples factores de confusión, la diabetes tipo 2 no se asoció con deterioro de la calidad de vida.

## Referencia

1. **Monterrosa-Castro A**, Blümel JE, Portela-Buelvas K, Mezones-Holguín E, **Barón G**, Bencosme A, Benítez Z, Bravo LM, Calle A, Chedraui P, Flores D, Espinoza MT, **Gómez G**, Hernández-Bueno JA, Laribezcoa F, Lima S, Martino M, Mostajo D, Ojeda E, **Onatra W**, Sánchez H, Navarro D, Tserotas K, Vallejo MS, Witis S, Zúñiga MC; Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). Type II diabetes mellitus and menopause: a multinational study. *Climacteric*. 2013;16:663-672.

## La diabetes tipo 2 en mujeres menores de 45 triplica el riesgo de menopausia precoz

Publicado el 23 de diciembre de 2013 a las 12:09 a. m.

### Type 2 diabetes in women less than 45 triples risk of early menopause

**Saved from URL:** <http://www.news-medical.net/news/20131223/Type-2-diabetes-in-women-less-than-45-triples-risk-of-early-menopause.aspx>.

De acuerdo con una nueva investigación publicada en la revista *Climateric*, revisada por pares, la diabetes tipo 2—el tipo más común de esta enfermedad— triplica el riesgo de una menopausia precoz en mujeres menores de 45 años de edad.

La diabetes es un problema internacional enorme y creciente. La Federación Internacional de Diabetes estima que 366 millones de personas — más que toda la población de los EE. UU.— tenían diabetes en el 2011. Y está previsto que esta cifra aumente a 552 millones para el año 2030. Cabe anotar que el 90 % de las personas con diabetes tienen la tipo 2.

Un grupo dirigido por el Dr. Álvaro Monterrosa Castro, de la Universidad de Cartagena, Colombia, hizo una serie de preguntas relacionadas con la menopausia, la depresión y la diabetes a 6.079 mujeres de entre 40 y 59 años, procedentes de 11 países de América Latina. A continuación, se exponen sus respuestas, asociadas con una serie de variables tales como el peso, la presión arterial y la utilización de TH.

Usando un programa estadístico desarrollado por el Centro de Control de Enfermedades de los EE.UU., ellos fueron capaces de sacar una serie de correlaciones, algunas ya esperadas, pero otras sorprendentes. El principal hallazgo fue establecer que la menopausia en sí no aumenta el riesgo de diabetes. Pero, por el contrario, las mujeres menores de 45 años que tienen el tipo 2 de diabetes tienen casi tres veces (odds ratio, 2,76) de riesgo de una menopausia temprana. La edad media de la menopausia en las mujeres con diabetes fue de 48,5 años, frente a 50,1 años en las mujeres no diabéticas (no hubo otras diferen-

cias significativas entre los grupos). Esto significa que el 29,5 % de las mujeres diabéticas de edad entre 40 y 44 años había experimentado la menopausia.

Otros hallazgos de la investigación fueron los siguientes:

- Vivir a una altitud de más de 2500 m se asocia con un menor riesgo de diabetes (26%).
- Las mujeres con un IMC de  $\geq 30$  fueron 57% más propensas a tener diabetes.
- La presión arterial elevada aumenta significativamente el riesgo de diabetes (87%).

En contraste con estudios anteriores, este trabajo encontró que la terapia hormonal de sustitución (TH) aumenta el riesgo de diabetes en un 14 %. El Dr. Monterrosa Castro comentó: «Este resultado es diferente a la mayoría de los trabajos previos que han demostrado que la TRH reduce el riesgo para la diabetes. Sin embargo, es posible que las diferencias pueden ser explicadas por diferencias genéticas o por el hecho de que hoy en día las mujeres tienden a usar dosis más bajas de estrógeno que cuando la mayoría de los estudios previos se llevaron a cabo».

El estudio también encontró un resultado mixto para la asociación de alcohol con la diabetes tipo 2. En efecto, las mujeres que toman dosis bajas o moderadas de alcohol tienen un riesgo reducido, mientras que el alto consumo de alcohol se asocia con un mayor riesgo de diabetes.

Fuente: Universidad de Cartagena



## La diabetes tipo 2 puede aumentar el riesgo de menopausia temprana

---

La investigación fue publicada en la revista *Climateric*.

*Monday, december 30, 2013. Stay connected with U.S.*

Los investigadores encontraron que las mujeres diabéticas tienden a tener la menopausia cerca de tres años más temprano que las mujeres no diabéticas (Fotografía: Wiki Commons).

La diabetes tipo 2 es una enfermedad crónica que puede ser manejada con una dieta adecuada y medicaciones.

Los diabéticos que no están en la parte superior de su régimen podrían poner en peligro su salud. Algunas de las complicaciones que pueden surgir son entumecimiento en los pies; aumento del riesgo de problemas oculares, como el glaucoma y las cataratas; y las cuestiones de salud mental. En un nuevo estudio, los investigadores encontraron otra posible consecuencia de la diabetes tipo 2. Los investigadores de la Universidad de Cartagena en Colombia encontraron que las mujeres que fueron diagnosticadas con diabetes tipo 2 antes de cumplir 45 años de edad eran más propensas a pasar por la menopausia a una edad más temprana. Para este estudio, los investigadores dirigidos por el Dr. Álvaro Monterrosa Castro entrevistaron 6079 mujeres entre las edades de 40 y 59 con respecto a la menopausia, la depresión y la diabetes. Las mujeres vinieron de 11 países diferentes de América Latina. Los investigadores también registraron el peso, la presión arterial y si los participantes habían usado terapia de reemplazo hormonal (TH).

Los investigadores llegaron a la conclusión de que la menopausia no es un contribuyente a la aparición o el riesgo de diabetes. Sin embargo, encontraron que las mujeres que desarrollaron la enfermedad crónica antes de la edad de 45 años tienden a tener la menopausia antes que las no diabéticas. Los investigadores informaron que la edad promedio de la menopausia en las mujeres diabéticas fue de 48.5. La edad promedio de las mujeres no diabéticas fue de 50.1. Cuando se produce la menopausia, los niveles de estrógeno comienzan a sumergirse. Las investigaciones anteriores han vinculado los niveles más bajos de hormonas a un mayor riesgo de ataque cardíaco, accidente cerebrovascular y enfermedad ósea. «Las asociaciones entre la diabetes y la menopausia pueden ser complejas, lo que refuerza el mensaje de que las mujeres que se acercan a la menopausia necesitan ser tratadas como individuos, y evaluar de acuerdo a los factores de su propia salud en general, de fondo y de riesgo», dijo Monterrosa-Castro, según Daily Mail. «La diabetes también se asocia generalmente con una pobre calidad de vida, por lo que debemos alentar a las mujeres a evitar los factores de riesgo para la diabetes tipo 2, como tener sobrepeso o tener la presión arterial alta». La investigación fue publicada en la revista **Climateric**.

## Diabetes Tipe-2 Tingkatkan Risiko Menopause Dini?

---

Helmi Ade Saputra - Okezone. KAMIS, 26 DESEMBER 2013 14:31

*Wanita menopause (Foto: Google)*

**DIABETES tipe-2 dapat memberikan dampak kesehatan yang buruk,.....**

Penyakit degeneratif ini ternyata tidak hanya meningkatkan risiko wanita terkena penyakit jantung, tetapi juga mengalami menopause dini. Peneliti dalam sebuah penelitian mengatakan bahwa wanita dengan diabetes tipe-2 memiliki risiko tiga kali lipat lebih mungkin mengalami menopause dini. Sementara, sebuah studi dari University of Cartagena menunjukkan rata-rata usia menopause pada wanita dengan diabetes sekira 48 tahun. Sedangkan biasanya wanita mengalami menopause tanpa memiliki diabetes yakni sekira 50 tahun. Peneliti mengatakan bahwa hal ini disebabkan pasokan alami estrogen pada wanita dengan diabetes habis lebih awal dari biasanya. Kondisi ini menurut peneliti juga meningkatkan risiko terkena serangan jantung, stroke, dan penyakit tulang di kemudian hari. Sementara itu, penelitian yang dipublikasikan dalam the menopause journal Climacteric menunjukkan adanya peningkatan jumlah perempuan usia muda mengembangkan diabetes tipe-2. Hal ini sangat terkait dengan faktor gaya hidup seperti kelebihan berat badan, gaya hidup tidak sehat dan pola makan diet yang salah. Selanjutnya, studi yang dipimpin oleh Dr. Alvaro Monterrosa Castro ini meng-interviu 6.079 wanita berusia 40-59 tahun dari 11 negara latin mengenai menopause dan diabetes. Kemudian, ia mengatakan bahwa studi ini



menunjukkan menopause tidak meningkatkan risiko diabetes. Namun, diabetes tipe-2 menyebabkan tiga kali lipat risiko menopause dini. “Hubungan antara diabetes dan menopause dapat menjadi kompleks. Ini membuat wanita menjelang menopause harus diperlakukan sebagai individu dan dievaluasi sesuai dengan kesehatan umum, latar belakang dan faktor risiko”, jelas Dr. Monterrosa, dikutip Dailymail. “Diabetes juga berhubungan dengan kualitas hidup yang buruk. Jadi, kita harus mendorong wanita untuk menghindari faktor risiko diabetes tipe-2 seperti kelebihan berat badan, atau memiliki tekanan darah tinggi”, tandasnya.

# CONGRESOS

## CONGRESOS DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

WORLD SYMPOSIUM ON ENDOMETRIOSIS AND ONCOFERTILITY  
ATLANTA (ESTADOS UNIDOS)  
MARZO 2014

14EME JOURNEE NATIONALE DE L'ASSOCIATION FRANCAISE POUR LA CONTRACEPTION - AFC  
PARIS (FRANCIA)  
MARZO 2014

16TH WORLD CONGRESS INTERNATIONAL SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY ISGE, 2014  
FLORENCIA (ITALIA)  
MARZO 2014

WORLD CONGRESS ON OSTEOPOROSIS, OSTEOARTHRITIS AND MUSCULOSKELETAL DISEASES  
SEVILLA (ESPAÑA)  
ABRIL 2014

XXX CONGRESO NACIONAL SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FERTILIDAD.  
SEF V CONGRESO NACIONAL DE ENFERMERÍA DE LA REPRODUCCIÓN  
BARCELONA (ESPAÑA)  
MARZO Y MAYO DE 2014

12TH CONGRESS OF THE EUROPEAN FEDERATION OF SOCIETIES OF MICROSURGERY 15TH NATIONAL  
CONGRESS OF ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE MICROCIURUGIA IN JOINT SYMPOSIUM WITH THE TURKISH  
SOCIETY FOR RECONSTRUCTIVE MICROSURGERY  
BARCELONA (ESPAÑA)  
ABRIL 2014

5TH CONGRESS OF THE ASIAN PACIFIC INITIATIVE FOR REPRODUCTION  
BRISBANE (AUSTRALIA)  
ABRIL 2014

2ND BIOMARKER MEETING: PERSONALIZED REPRODUCTIVE MEDICINE; BIOMARKERS  
FOR THE ASSESSMENT OF OVARIAN RESERVE, GAMETES, EMBRYOS,  
ENDOMETRIUM AND PREGNANCY  
VALENCIA (ESPAÑA)  
ABRIL 2014

XII ANNUAL MEETING OF THE MEDITERRANEAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE (MSRM)  
BARCELONA (ESPAÑA)  
ABRIL 2014

C13TH CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CONTRACEPTION AND REPRODUCTIVE HEALTH  
LISBOA (PORTUGAL)  
MAYO 2014

CONGRESO COLOMBIANO DE LA FEDERACIÓN COLOMBIANA DE OBSTETRICIA  
Y GINECOLOGÍA (FECOLSOG)  
MEDELLIN, MAYO 2014

**CONGRESO DE CIRUGÍA ENDOSCÓPICA Y ONCOLÓGICA**  
ALMERÍA (ESPAÑA)  
MARZO 2014

**16TH WORLD CONGRESS INTERNATIONAL SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY ISGE 2014**  
FLORENCIA (ITALY)  
MARZO 2014

**9TH EUROPEAN BREAST CANCER CONFERENCE (EBCC-9)**  
GLASGOW, SCOTLAND (UNITED KINGDOM)  
MARZO 2014

**WORLD SYMPOSIUM ON ENDOMETRIOSIS AND ONCOFERTILITY**  
ATLANTA (UNITED STATES)  
MARZO 2014

**WORLD CONGRESS ON OSTEOPOROSIS, OSTEOARTHRITIS AND MUSCULOSKELETAL DISEASES**  
SEVILLA (SPAIN)  
ABRIL 2014

**12TH CONGRESS OF THE EUROPEAN FEDERATION OF SOCIETIES OF MICROSURGERY 15TH NATIONAL CONGRESS OF ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE MICROCIRUGIA IN CONJOINT SYMPOSIUM WITH THE TURKISH SOCIETY FOR RECONSTRUCTIVE MICROSURGERY**  
BARCELONA (SPAIN)  
ABRIL 2014

**5TH CONGRESS OF THE ASIAN PACIFIC INITIATIVE FOR REPRODUCTION**  
BRISBANE (AUSTRALIA)  
ABRIL 2014

**2ND BIOMARKER MEETING: PERSONALIZED REPRODUCTIVE MEDICINE;  
BIOMARKERS FOR THE ASSESSMENT OF OVARIAN RESERVE, GAMETES, EMBRYOS,  
ENDOMETRIUM AND PREGNANCY**  
VALENCIA (SPAIN)  
ABRIL 2014

**XII ANNUAL MEETING OF THE MEDITERRANEAN SOCIETY  
FOR REPRODUCTIVE MEDICINE (MSRM)**  
BARCELONA (SPAIN)  
ABRIL 2014

**12TH WORLD CONGRESS ON ENDOMETRIOSIS**  
SAO PAULO (BRAZIL)  
ABRIL 2014

**WOMEN'S HEALTH FOR THE PRIMARY CARE PROVIDER**  
LAS VEGAS (UNITED STATES)  
MAYO 2014

**15TH WORLD CONGRESS FOR CERVICAL PATHOLOGY  
AND COLPOSCOPY (IFCPC 2014)**  
LONDRES (UNITED KINGDOM)  
MAYO 2014

**13TH CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CONTRACEPTION  
AND REPRODUCTIVE HEALTH  
LISBOA (PORTUGAL)  
MAYO 2014**

**30TH NATIONAL CONGRESS OF THE SPANISH FERTILITY SOCIETY (SEF).  
5TH CONGRESS ON REPRODUCTIVE HEALTH NURSING  
BARCELONA (SPAIN)  
MAYO 2014**

**I CONGRESO DE INNOVACIONES EN TRATAMIENTOS  
INTEGRADOS EN ONCOLOGÍA  
CIUDAD DE PANAMÁ, PANAMÁ  
MARZO DE 2014**

**UPDATE IN NEONATAL CARE  
VIENNA, AUSTRIA  
MARZO DE 2014**

**I ENCUENTRO SUDAMERICANO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO  
SANTIAGO DE CHILE, CHILE  
MARZO Y ABRIL DE 2014**

**12TH WORLD CONGRESS ON ENDOMETRIOSIS  
SAO PAULO, BRASIL  
ABRIL Y MAYO DE 2014**

**CODHY -THE 3RD LATIN AMERICA CONGRESS ON CONTROVERSIES  
TO CONSENSUS IN DIABETES, OBESITY AND HYPERTENSION  
PANAMA CITY, PANAMÁ  
MARZO DE 2014**

**10A JORNADA DE L'ASSOCIACIÓ CATALANA DE DIABETIS  
LLEIDA, ESPAÑA  
MARZO DE 2014**

**PRIMER CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA  
DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA-ACEGYR  
CALI, COLOMBIA  
NOVIEMBRE 14-16 DE 2014**

**CONGRESO COLOMBIANO DE MENOPAUSIA  
CARTAGENA, COLOMBIA  
MARZO 2015**



# 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 2014 (incluye último número del 2013)

Colombia (incluye envío) Pesos \$100.000.00      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](http://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](mailto:asomenopausia@hotmail.com) – [asomenopausia@tutopia.com](mailto: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.

### **Nuestro Anunciador en este número:**

- IBONE D  
Gynopharm
- ESTROGEL  
Laboratorios Biopas S.A.