

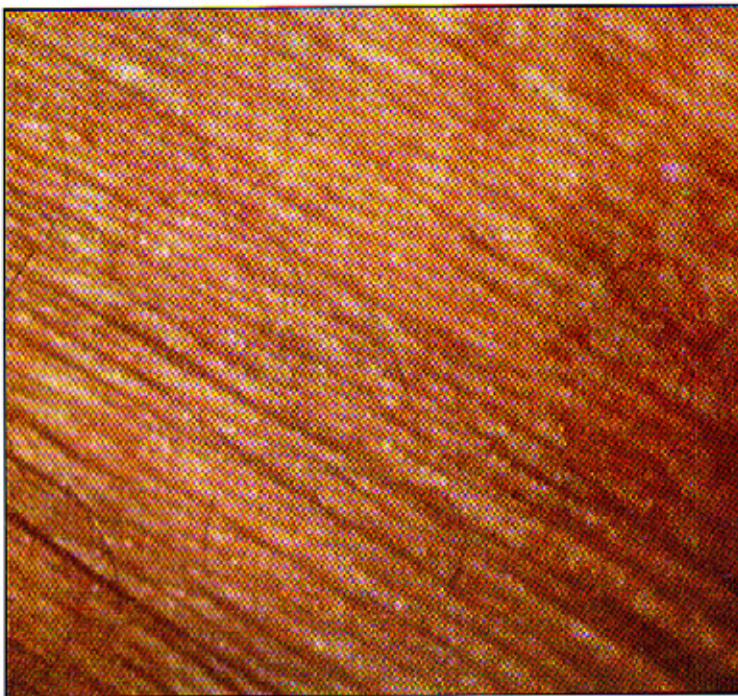


ISSN 0122-3429

VOLUMEN 8 No. 4

OCTUBRE-DICIEMBRE 2002

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA



*Xerosis de piel. Cambios usuales en la mujer postmenopáusica sin terapia hormonal*

- MENOPAUSIA Y PIEL
- TRASTORNOS DEL SUEÑO DURANTE LA MENOPAUSIA
- MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA (MBE)
- INFORME DE NAMS SOBRE TERAPIA HORMONAL POSTMENOPÁUSICA
- MENOPAUSIA AL DÍA
- POSICIONES ANTE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL
- CONSENTIMIENTO INFORMADO

**AÑO**

**2002 VOLUMEN** Volumen 8 NO. 4

**ARCHIVO**

Portada

1-Inicio

2-Tabla de contenido

3-Editorial

4-Menopausia y piel

5-Trastorno del sueño

6-MBE

7-Informe NAMS

8-Menopausia al día

9-Posicion sociedades

10-Consentimiento informado

11-Opinion personal

12-Indicaciones a los autores

**TITULO**

Portada

Inicio

Tabla de contenido

Editorial - Bogotá renovada

Menopausia y piel - Partel : Aspectos  
fisiopatogénicos

Trastornos del sueño durante la  
menopausia

Medicina basada en la evidencia (MBE)

Informe de la Comisión de Estudio de  
la Sociedad Americana de Menopausia,  
NAMS, sobre la Terapia Hormonal  
Posmenopáusica

Menopausia al día

POSICION DE ALGUNAS SOCIEDADES  
ANTE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO  
WHI

Consentimiento Informado para  
pacientes que se les prescribe TRE/TRH  
Se suspende una investigación por el  
riesgo de cáncer de mama con el uso  
de reemplazo hormonal en la  
menopausia

Indicaciones a los autores

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia

Resolución Mingobierno No. 107 de 1995

**VOLUMEN 8 - No. 4 Año - 2002**

**Sexto número - Tercer milenio**

## EDITOR - JEFE

Gustavo Gómez T.

## EDITORES ADJUNTOS

Germán Barón Castañeda

Miguel Bueno M.

## COMITÉ CIENTÍFICO NACIONAL

Sergio A. Alvernia González	Ginecoobstetra	Bucaramanga	William Onatra Herrera	Ginecoendocrino	Bogotá
Rolf Alwers	Internista	Bogotá	Héctor Jaime Posso V	Epidemiólogo	Bogotá
Domingo Caraballo Gracia	Fisiólogo	Medellín	Gabriel Tovar Rojas	Ginecoendocrino	Bogotá
Álvaro Cuadros	Ginecólogo	Cali	Adolfo Vera Delgado	Cardiólogo	Cali
Israel Díaz Rodríguez	Ginecoobstetra	Barranquilla	Javier Fonseca	Gin-Epidemiología	Cali
Jorge León Galindo	Cardiólogo	Bogotá	Hoover Canaval	Ginecólogo	Cali
Néstor Raúl Martínez Pizarro	Ginecoobstetra	Cartagena	Guillermo Llanos B.	Médico-Epidemiólogo	Cali
Hernando Matiz Camacho	Cardiólogo	Bogotá			

## COMITÉ CIENTÍFICO INTERNACIONAL

Juan Enrique Blümmel	Internista	Chile	John Stevenson	Endocrinólogo	UK
Santiago Palacios Gil-Antuñano	Ginecólogo	España	Giuseppe Rosano	Internista	Italia
Anturo Zárate Treviño	Internista-Endocrinólogo	México	J. Christopher Gallegur	Endocrinólogo	USA

## COMITÉ WEB

Alfredo Ruíz R.	Bogotá	Miguel Bueno M.	Cali
Germán Barón C.	Bogotá	Gustavo Gómez T.	Cali
Fabio Sánchez S. C.	Medellín	Gloria S. Penagos V.	Medellín

## ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Carrera 13 No. 48 - 26 Oficina: 103

Teléfonos 57-1-2457093 - 2853173 - Telefax 57-1-2459646 - Bogotá, D. C.

E-mail: [asomenopausia@hotmail.com](mailto:asomenopausia@hotmail.com)

Página WEB: <http://www.encolombia.com/comite.htm>

E-mail del editor: [gusgomez@mafalda.univalle.edu.co](mailto:gusgomez@mafalda.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 (2001-2003)**

Fabio Sánchez E., MD - Presidente

Álvaro Monterrosa C., MD - Vicepresidente

Germán Barón, MD - Secretario

Ifredo Ruiz Rivadeneira, MD - Tesorero

Gloria Stella Penagos V, MD - Vocal

Carlos E. Gómez F, MD - Vocal

Javier Muñoz P, MD - Fiscal

**JUNTAS DIRECTIVAS DE CAPÍTULOS**

**ZONA NORTE 1**

**CAPÍTULO DEL ATLÁNTICO**

Fernando García Hurtado Presidente

Marcos Yance O., MD - Vicepresidente

Ricardo Torrents G., MD - Secretario

Julio Mario Mendoza, MD - Tesorero

David Sabbag Ch., MD - Vocal

**ZONA NORTE 2**

**CAPÍTULO DE BOLÍVAR**

Jaime Barrios A., MD - Presidente

Julio Faciolince C., MD - Vicepresidente

Álvaro Monterrosa C., MD - Tesorero

**ZONA ORIENTE 1**

**CAPÍTULO NORTE DE SANTANDER**

Carlos E. Gómez F., MD - Presidente

Gerardo Ramírez M., MD - Vicepresidente

Luz Marina Montoya, MD - Secretaria

Saula Turbay M., Lic. - Tesorera

Augusto Castro Z., MD - Vocal

Jaime Machicado H., MD. Vocal

**ZONA ORIENTE 2**

**CAPÍTULO DE SANTANDER**

Isabel E. Jáuregui D., MD - Presidente

Claudia Santarelli F., MD - Vicepresidente

Irma Moreno H., Enf. - Secretaria

Luisa de la Cruz S., MD - Tesorera

Sergio Alvernia G., MD - Fiscal

Hermes Jaimes C., M.D. - Vocal

Antonio José Gómez, M. - Vocal

**CAPÍTULO EJE CAFETERO**

Martha I. Acevedo P., MD - Presidente

Luis H. García O., MD - Vicepresidente

Sonia Amparo Daza P, MD - Secretaria

Juan D. Villegas E., MD - Tesorera

**ZONA SUR 1**

**CAPÍTULO VALLE DEL CAUCA**

Miguel Bueno M., MD - Presidente

Hoover Canaval E., MD - Vicepresidente

Enrique Herrera C., MD - Secretario

Álvaro Cuadros C., MD - Tesorero

Luis Fernando Medina Q., MD - Fiscal

Clara Torres C., MD - Vocal

Gustavo Gómez T., MD - Vocal

Carmenza R. de Escobar, MD - Vocal

Sandra O. Alfaro B. MD - Vocal

**ZONA SUR 2**

**CAPÍTULO DE NARIÑO**

Andrés Ricaurte, MD - Presidente

Rigoberto Dávila, MD - Vicepresidente

Ligia Miranda, Enf. - Secretario

Gabriel Paz, MD - Tesorero

Mauricio Caicedo, MD - Fiscal

Víctor Suárez, MD - Vocal

**ZONA OCCIDENTE**

**CAPÍTULO DE ANTIOQUIA**

**Y CHOCÓ**

Gloria Stella Penagos V., MD- Presidenta

Luis Eduardo Cardona, MD - Vicepresidente

Gildardo Gallego, MD - Secretario

María Helena Osorio, MD - Tesorera

**CAPÍTULO**

**BOGOTÁ**

Francisco Pardo V., MD -Presidente

David Vásquez A., - Vicepresidente

Ángela María Alviar F., MD - Secretaria

Gabriel Acuña D., MD - Tesorero

Gabriel Tovar R., MD - Fiscal

# CONTENIDO

## **EDITORIAL**

**Bogotá renovada**

David Vásquez Awad, MD

---

## **ARTÍCULOS ORIGINALES**

**Menopausia y piel - Partel : Aspectos fisiopatogénicos**

María Isabel Barona C.

---

## **CONTRIBUCION ORIGINAL**

**Trastornos del sueño durante la menopausia**

Guillermo Acosta Osio

**Medicina basada en la evidencia (MBE)**

Javier Ardila Montealegre

---

## **ACTUALIDAD INMEDIATA**

**Informe de la Comisión de Estudio de la Sociedad Americana de Menopausia, NAMS, sobre la Terapia Hormonal Posmenopáusica**

---

## **MENOPAUSIA AL DÍA**

**Tasas mayores de cáncer de ovario en el uso a largo plazo de terapia estrogénica sin oposición**

Lacey JV, Mink PJ, Lubin JH, et al

**El uso de anticonceptivos orales no está asociado con riesgo de cáncer de mama**

Marchbanks PA, Mcdonald JA, Wilson HG, et al

**El alendronato muestra eficacia y tolerabilidad en mujeres posmenopáusicas afroamericanas**

Bell NH, Bilezikian JP, Bone HG, Kaur A, Maragoto A, Santora AC, for the MK-063 Study Group

**El estriol oral no se asocia con cambios histopatológicos significativos en el endometrio**

Granberg S, Eurenus K, Lindgren R, Wilhelmsson L.

**Las acciones cognitivas no mejoran con Ginkgo**

Solomon PR, Adams F, Silver A, Zimmer J, Deveaux R.

**Los estrógenos retardan la calcificación de la placa ateromatosa**

Edwards S. WD, Christian RC, Harrington Oberg AL, Fitzpatrick LA.

**La terapia estrogénica aumenta la masa periodontal en las mujeres posmenopáusicas**

Civitelli R, Pilgram TK, Dotson M, et al

**Programas de ejercicio previenen las caídas en personas viejas**

Day L, Fildes B, Gordon I, Fitzharris M, Flamer H, Lord S.

---

**POSICION DE ALGUNAS SOCIEDADES ANTE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO WHI**

Posición de la federación Latinoamericana de Sociedades de Menopausia flasCym ante el whi

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (acog) ante la thr

Recomendaciones para el uso de Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH)

Consentimiento Informado para pacientes que se les prescribe TRE/TRH

Alba Lucía Mondragón

---

**Opinión experta personal**

Se suspende una investigación por el riesgo de cáncer de mama con el uso de reemplazo hormonal en la menopausia

Arturo Zárate

---

## **EDITORIALISTA INVITADO**

### ***Bogotá Renovada***

Cuando el 6 de agosto de 1538 el adelantado don Gonzalo Jiménez de Quesada ascendió a un cerro y observó cómo se abría ante sus ojos una vasta explanada verde esmeralda, irrigada por centenares de riachuelos y arroyos, no dudó en rememorar a su lejana Andalucía, con sus valles sembrados de castillos y palacetes árabes y moriscos, y con esa idea le dio nombre a la anchurosa sabana descubierta: El valle de los Alcázares. Al tomar posesión en nombre del reino de Castilla y Aragón, fundó una ciudad a la cual dio por nombre Santa Fe de Bogotá, mezcla de sus raíces ibéricas y del vocablo Bacatá, muisca como la tierra que pisaba. No supo el granadino Jiménez de Quesada, cuando murió en Mariquita, que el villorrio al cual dio vida estaba predestinado a grandes destinos.

Con el paso de los años y las centurias, la aldea de doce casas y una iglesia, se convirtió en la capital del virreinato de la Nueva Granada, y un 20 de julio de 1810, escuchó al pueblo reclamar un cabildo abierto que dio origen a la independencia del imperio español y al nacimiento de una nueva república: Colombia. Como capital del país, Bogotá creció y se regó por la inmensa sabana, pasó a ser Distrito Especial y, en años recientes, Distrito Capital.

Bogotá es hoy una ciudad hermosa y pujante. Desde los cerros del oriente, coronados con el santuario de Monserrate hasta la depresión del occidente donde muere la sabana, y desde el sur, en los cerros de Usme, hasta el norte, donde confluye con el altiplano cundiboyacense, la capital de Colombia es una ciudad de puertas abiertas donde conviven todas las culturas, todas las razas y todos los sentimientos del país. No cabe duda del cambio que ha experimentado la ciudad en los últimos años. Obras como Transmilenio, las alamedas, las ciclorrutas y las bibliotecas y parques públicos, por mencionar sólo algunas, hacen que el visitante encuentre a Bogotá renovada.

Es por esa razón que el Comité Organizador del V Congreso Nacional de Menopausia ha escogido esa expresión como una muestra de fe, de compromiso, de esperanza y de cambio positivo para nuestra agremiación y para todas las mujeres maduras que dependen de las decisiones que tomemos para encauzar sus vidas hacia una etapa plena de reconocimiento y bienestar.

Entre el 13 y el 15 de marzo del año 2003, Bogotá los espera para compartir los últimos conocimientos, las recientes tendencias y los más innovadores adelantos en el área de la menopausia. Importantes científicos a nivel internacional, compartiendo con lúcidos conferencistas de primera línea a nivel nacional, harán de las conferencias magistrales simposios, paneles, mesas redondas y actividades académicas diversas, una experiencia trascendental para el futuro de nuestro trabajo.

Un curso precongreso que se llevará a cabo el día 12, con un tema de gran interés como es el de “Andrógenos en menopausia”, nos abrirá las posibilidades terapéuticas en una dimensión diferente. La presentación de los trabajos científicos nacionales tendrá un sitio de honor, como corresponde al esfuerzo que los colegas hacen por brindar una mejor calidad de vida a las pacientes maduras. *Y, no menos importante, las actividades sociales, programadas con especial brillo y altura, serán un escenario propicio para compartir con nuestros amigos y colegas, con afecto y solidaridad, la amistad, ese sentimiento que debe ser una de las primeras razones para que los lazos científicos con los años construidos se impregnen del calor y el aprecio que deben distinguir nuestras relaciones profesionales.*

*Marzo de 2003 es la fecha. La Asociación Colombiana de Menopausia es la razón. El capítulo de Bogotá es el*

***anfitrión. Y ustedes, apreciados colegas y amigos, son los invitados. Bogotá los espera, con el corazón abierto y cálido, con la seguridad de hacerlos sentir bien y con la esperanza de que ustedes, al igual que nosotros, aprecien lo cambiada que está nuestra capital, la de todos los colombianos. Bogotá está hermosa. Bogotá renovada.***

***David Vásquez Awad, M.D.***

Coordinador Comité de Promoción  
V Congreso Colombiano de Menopausia\*



# Menopausia y piel - Parte I: Aspectos fisiopatogénicos

---

MARÍA ISABEL BARONA C.\*

## RESUMEN

La piel es un órgano complejo que refleja la salud general, se relaciona con diferentes clases de células para mantenerse sana y constituye el blanco de diferentes hormonas<sup>1,2</sup>; en ella se han identificado receptores específicos para estrógenos y otras hormonas que corresponden a la superfamilia de las esteroideas/tiroideas, los cuales dejan de activarse cuando no hay estrógenos que los estimule produciendo una reducción de las funciones cutáneas que están bajo el control estrogénico<sup>3</sup>.

La menopausia se define como la suspensión permanente de la menstruación debido a la pérdida de la función folicular de los ovarios<sup>4</sup>, lo cual implica la caída abrupta en la producción de estrógenos.

Se ha sugerido que durante la menopausia las alteraciones hormonales que ocurren aumentan el proceso de envejecimiento cutáneo<sup>5</sup>, y por tanto, se puede pensar que la terapia hormonal de reemplazo también mejorará los diferentes síntomas de envejecimiento que aparecen en las mujeres posmenopáusicas, tales como sequedad y disminución de la firmeza y elasticidad de la piel. Sin embargo, es importante considerar que hay factores intrínsecos y extrínsecos implicados en el proceso de envejecimiento que deben tenerse en cuenta, como la influencia genética y la exposición solar<sup>1,5</sup>.

**Palabras clave:** Piel, menopausia, hormonas, colágeno, envejecimiento.

## ABSTRACT

The skin is a complex organ that reflects general health, maintains relation with different types of cells for its own health and is the target for numerous hormones<sup>1,2</sup>. Estrogens receptors have been identified in human skin and other specific receptors which belong to the steroid/ thyroid hormones superfamily. A decrease in estrogen influences might induces a reduction of those skin functions that are under estrogen control<sup>3</sup>.

Menopause is the permanent cessation of menstruation due to loss of ovarian follicular function<sup>4</sup>, with a sudden fall of estrogen production.

It has been suggested that during the menopause hormonal changes lead to increase in the aging cutaneous process<sup>5</sup> and therefore if the hormone replacement therapy also improves the different aging symptoms that appear during the post-menopause, such as skin dryness and decrease in skin firmness and elasticity.

However, it is important to consider that there are other intrinsic and extrinsic factors that influence the aging process, as genetics and ultraviolet light exposure<sup>5</sup>.

**Key words:** Skin, menopause, hormones, collagen, aging.

## Capas de la piel

La piel está compuesta por una variedad de células de diferente origen embriológico, y posee dos capas principales: la epidermis es la más externa y está compuesta de queratinocitos de origen ectodérmico, entremezclados con melanocitos provenientes de la cresta neural, un tejido embriogénico ectodérmico especializado<sup>2</sup>.

La otra capa más profunda es la dermis, un estroma que constituye el principal volumen de la piel, de origen mesodérmico, está íntimamente unida a la epidermis y compuesta predominantemente por tejido conectivo y vasos sanguíneos. Procesos digitiformes o papilas dérmicas se proyectan hacia la epidermis. Contiene estructuras derivadas del ectodermo, como folículos pilosos y glándulas sudoríparas. El colágeno y la elastina son las principales fibras dérmicas presentes en su interior, siendo el colágeno el más abundante, 70-80% del peso seco de la piel humana<sup>5</sup>, producido por los fibroblastos,

que se organiza de manera paralela a la superficie cutánea, y es el responsable de la flexibilidad de la dermis. Existen por lo menos ocho clases diferentes de colágenos, todos ellos formados por cadenas de polipéptidos, siendo el más abundante el tipo I y el único detectado en hueso. El tipo III también es común, está distribuido por todo el cuerpo, aunque en menor cantidad que el tipo I. El colágeno tipo IV es el mayor componente estructural de la membrana basal, y es el responsable de su estabilidad mecánica<sup>6</sup>. Las fibras de elastina forman una red delgada sub-epidérmica, constituyen el 5% de la dermis, y está conformada por una proteína elástica que contribuye a mantener la tensión normal de la piel.

El tejido conectivo también contiene glicosaminoglicanos (GAGs), que consisten en cadenas largas de disacáridos repetidos, unidos a proteínas específicas que atraen gran cantidad de iones osmóticamente activos y, con ellos, agua a la matriz extracelular que le confieren la turgencia e hidratación a la piel<sup>2</sup>.

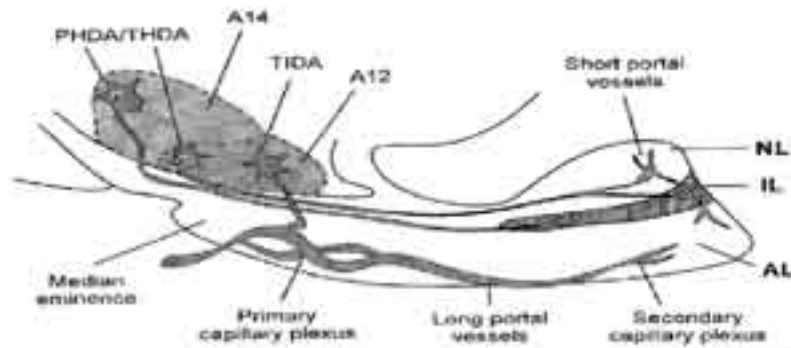
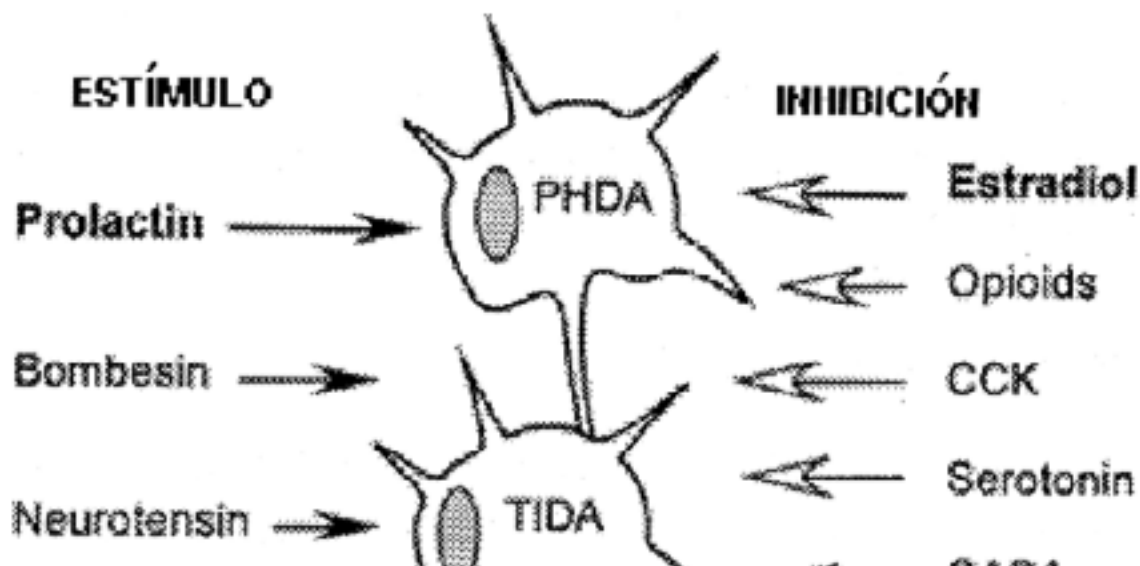


Figura 1. Diagrama de los sistemas dopaminérgicos hipofisarios que regulan PRL. (THDA: tuberohypophysial dopaminérgico; PHDA: periventricular-hypophysial dopaminérgico; AL: lóbulo anterior; IL: lóbulo intermedio; NL: lóbulo posterior; TIDA: tuberoinfundibular dopaminérgico. Tomado y adaptado de referencia 3.



Tanto los queratinocitos epidérmicos como los fibroblastos dérmicos poseen receptores para estrógenos y andrógenos. Los folículos pilosos, glándulas sebáceas, sudoríparas y vasos sanguíneos también presentan receptores estrogénicos en su superficie<sup>7</sup>.

Sin embargo, el epitelio vaginal tiene la más alta concentración de estos receptores, siendo muy alta la relación para receptores de estrógenos: andrógenos, la cual se invierte en la vulva, donde es mayor la densidad de receptores androgénicos<sup>8</sup>. En la posmenopausia se ha encontrado en la piel del pubis una disminución de casi un 50% de los receptores para andrógenos, lo cual puede ser relevante en el tratamiento de las dermatosis vulvovaginales de las mujeres posmenopáusicas<sup>9</sup>.

## Epidermis

Investigaciones histológicas realizadas han demostrado adelgazamiento de la epidermis, aplanamiento de la membrana basal y de las papilas dérmicas después de la castración y durante el proceso de envejecimiento, que se revierte después de administrarse estrógenos durante 3 meses, y persisten aún después de 6 meses<sup>10-11</sup>.

Sin embargo, los estudios en la epidermis son todavía insuficientes y se espera la aplicación de todos los nuevos avances tecnológicos, que permitan progresar en la demostración de los efectos de los estrógenos, particularmente en esta capa de la piel<sup>2</sup>.

## Dermis

El grosor de la dermis ha sido estudiado empleando diferentes métodos como el ultrasonido de alta frecuencia; se ha demostrado su adelgazamiento durante la menopausia y la mejoría con la terapia hormonal<sup>12-13</sup>.

Algunos autores han mostrado que después del tratamiento con estrógenos se aumenta la tasa de producción de colágeno y la síntesis de ácido hialurónico, mejorando con esto la capacidad higroscópica e hidratación de la piel<sup>14</sup>. Otros componentes de la dermis, también mejoran con el tratamiento hormonal, por ejemplo, en ratones castrados se ha demostrado un aumento del 70% de GAGs después de dos semanas de tratamiento con estrógenos<sup>14</sup>.

Las fibrillas de colágeno se han encontrado menos fragmentadas en la dermis de mujeres tratadas con estrógenos<sup>15</sup>. Holland y col. demostraron una reducción en el recambio de colágeno, como también la formación de fibras de colágeno más maduras durante la posmenopausia en mujeres que reciben terapia hormonal de reemplazo<sup>16</sup>.

Sin embargo, hay controversias respecto a los cambios del colágeno de la piel relacionados con la edad y la terapia hormonal. Para Shuster y col.<sup>17</sup>, la cantidad de colágeno, medida mediante el cálculo de éste por milímetro cuadrado en una biopsia de piel, fue mayor en hombres que en mujeres, independientemente de la edad, mientras que para Hall y col.<sup>18</sup> estos hallazgos no fueron confirmados. Otros autores como Oikarinen A<sup>5</sup> y Haapasaari y col.<sup>19</sup> no encuentran cambios en

la cantidad ni en la síntesis de colágeno, en mujeres durante la posmenopausia, quienes han recibido tratamiento con estrógenos solos o asociados con progestágenos durante un año.

Diferentes estudios<sup>2,8,20</sup> han demostrado que la disminución del contenido de colágeno en la piel ocurre mucho más rápido en los primeros años de la posmenopausia, casi 30% en los primeros 5 años y que el aumento del colágeno después de 6 meses de tratamiento con terapia hormonal de reemplazo depende del contenido de colágeno al inicio del tratamiento. En mujeres con un bajo contenido de colágeno, los estrógenos son inicialmente de valor terapéutico y luego profiláctico, mientras que en mujeres con una cantidad moderada de colágeno el tratamiento con estrógenos en las primeras etapas de la menopausia son sólo de valor profiláctico. De esta manera, la deficiencia de colágeno será corregida pero nunca en exceso.

El contenido de colágeno medido radiológicamente está directamente relacionado con el grosor de la piel. Utilizando diferentes dosis de estradiol, ya sea tópico o en implantes, se ha encontrado un aumento significativo en el grosor de la piel, especialmente durante los primeros 6 meses de tratamiento. El seguimiento de pacientes que reciben estrógenos en la posmenopausia ha revelado que el contenido de colágeno y el grosor de la piel continúan aumentados, comparados con mujeres que no reciben tratamiento<sup>2, 20-21</sup>.

En un estudio prospectivo, Savvas y col.<sup>22</sup> reportan un aumento en la proporción del colágeno tipo III en mujeres que reciben terapia hormonal de reemplazo.

Por otro lado, se observa que durante el envejecimiento se produce un aumento en la glicosilación del colágeno cutáneo, posiblemente responsable del entrecruzamiento entre las diferentes moléculas de colágeno, de igual manera se ha demostrado una disminución en la cantidad de GSGs favoreciendo la resequead de la piel<sup>23-24</sup>, pero mejoran cuando se administran estrógenos.

Respecto a los lípidos de la superficie cutánea, se ha encontrado que la terapia hormonal combinada con progestágenos I, no los estrógenos solos, los aumenta especialmente en las áreas de la piel con mayor número de glándulas sebáceas, como la frente y la región preesternal, y por tanto debe tenerse en cuenta en pacientes con acné a quienes se les administre el tratamiento.

## Vascularización capilar de la piel

Respecto a la vasculatura dérmica, la información disponible está aumentando y se ha encontrado una interacción importante con las hormonas femeninas, demostrando que la reactividad de los vasos sanguíneos de la piel normal de las mujeres varía durante el ciclo menstrual. Estos hallazgos

tienen manifestaciones clínicas, tales como la disminución de la temperatura en las manos y pies o la sudoración en la cara<sup>25</sup>.

Las alteraciones en el flujo sanguíneo cutáneo comprometen dos vías importantes del sistema nervioso simpático: primero, un efecto vasoconstrictor adrenérgico, que es tónicamente activo y cuenta para la mayoría de los cambios sutiles que ocurren durante el curso de actividades diarias y es responsable del control de la temperatura corporal en estado de reposo; segundo, el sistema vasodilatador, no adrenérgico, aunque no tónicamente activo, es responsable del aumento en más del 90% del flujo sanguíneo cutáneo durante el estado de hipertermia. Este sistema es apoyado por el óxido nítrico, ejerciendo vasodilatación aguda. Otro factor determinante del flujo sanguíneo de la piel es la exposición al calor o al frío locales y, como ya se mencionó, el influjo de las variaciones hormonales<sup>26</sup>.

Cuando la temperatura corporal es monitoreada en mujeres premenopáusicas, se observa un aumento de 0.3-0.5°C en la fase luteal, donde los niveles de hormonas sexuales son altos y hay predominio de progesterona, comparada con la fase folicular, cuando la secreción de estradiol y progesterona es baja<sup>25</sup>.

En mujeres que reciben terapia hormonal de reemplazo, el flujo sanguíneo capilar se aumenta en un 20 a 30%, debido a la vasodilatación que ocurre mediante el mecanismo de relajación de la microcirculación cutánea dependiente del endotelio, comprobada por Doppler<sup>27,28</sup> y no por reclutamiento adicional de vasos sanguíneos. Por otro lado, se cree que las hormonas sexuales esteroideas femeninas también actúan centralmente, influyendo en las neuronas dependientes de la temperatura en el hipotálamo anterior preóptico<sup>29</sup>. Simultáneamente, los estrógenos favorecen la producción y liberación de óxido nítrico endotelial, que aumenta la vasodilatación<sup>25</sup>.

Sin embargo, durante la posmenopausia, después de 2 años de tratamiento, no se ha observado ninguna alteración del flujo sanguíneo máximo adquirido, cuando se compara con mujeres posmenopáusicas que no reciben tratamiento<sup>30</sup>. Otros autores<sup>31</sup>, sí han encontrado, en mujeres posmenopáusicas que reciben tratamiento hormonal, una disminución de la vasoconstricción cuando se les administra noradrenalina.

Las oleadas de calor se consideran como uno de los síntomas más característicos de la menopausia. Se presentan casi en un 75% de las mujeres durante la menopausia temprana y un 25% de todas las mujeres los experimentan 5 años más tarde. Diferentes estudios han revelado que se deben a la vasodilatación de la red vascular de las papilas dérmicas y del tejido celular subcutáneo, particularmente los de la cara, el cuello, el tórax y las palmas y plantas. Reflejan el pobre con-

trol vascular periférico que se sucede debido a la privación de estrógenos, ya que éstos actúan como neurotransmisores directos en los capilares terminales, ejerciendo un control neurovascular<sup>32</sup>.

## Pelo

Los folículos pilosos poseen tres fases: anágena o de crecimiento, catágeno o de reposo y telógeno o de caída y están influenciados por un microambiente hormonal. Se han identificado receptores para estrógenos en los folículos pilosos que regulan su paso de la fase telógena a anágena<sup>33</sup>.

La pérdida del pelo del cuero cabelludo y púbico se ha asociado con el inicio de la menopausia, al igual que el aumento del pelo facial que se acentúa en la posmenopausia<sup>34</sup>.

Se cree que los estrógenos durante el período premenopáusico actúan como antiandrogénicos, protegiendo los folículos pilosos<sup>35</sup>; sin embargo, como los niveles circulantes de testosterona disponible, androstenediona, dehidroepiandrosterona y dehidroepiandrosterona sulfato disminuyen después de la menopausia, los cambios en el pelo durante esta etapa podrían ser explicados, no sólo por el influjo hormonal sino como consecuencia de otros factores tales como el envejecimiento y factores genéticos<sup>36-37</sup>.

Los estrógenos permiten que la duración del ciclo de vida del folículo piloso se aumente, propiciando la prolongación de la fase anágena del ciclo de crecimiento del pelo<sup>2-4</sup>.

## Conclusiones

La piel, al igual que otros órganos, posee receptores hormonales, donde éstos se acoplan y realizan funciones importantes. Por tanto, durante períodos de cambios en la producción y en los niveles circulantes de hormonas como la menopausia, se afecta morfológica y funcionalmente. Los diferentes estudios, reportados algunos de ellos en esta revisión, demuestran que la terapia hormonal de reemplazo contribuye a mejorar las deficiencias que se presentan en las distintas capas de la piel, ayudando a mantener el equilibrio que la piel necesita para mantenerse sana y ejercer su función de barrera cutánea apropiada frente a las injurias externas e internas. Aunque para algunos autores los resultados no han sido replicables respecto a los beneficios de la terapia hormonal, el mayor número de estudios, llevados a cabo con un número de pacientes significativo, sí lo demuestra, de ahí el valor que tiene este tratamiento.

En una segunda parte, se describirán las manifestaciones clínicas cutáneas que se presentan durante la menopausia y, posteriormente, la respuesta

de ellas ante la terapia hormonal.

## Bibliografía

1. Sator PG, Schmidt JB, Sator MO, et al. The influence of hormone replacement therapy on skin ageing. A pilot study. *Maturitas* 2001; 39: 43-55.
2. Brincat MP ed. *Hormone replacement therapy and the skin*. Parthenon Publishing Group U.K. 2001; 1-17.
3. Schmidt JB, Lindmaier A, Spona J. Hormone receptors in pubic skin of premenopausal and postmenopausal females. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 30: 96-100.
4. Gail AG, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *The Lancet* 1999; 353(9152): 571-80.
5. Oikarinen A. Systemic estrogens have no conclusive beneficial effect on human skin connective tissue. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(4): 250-4.
6. Castelo-Branco C. Skin collagen changes related to age, menopause and hormone replacement therapy. En: Brincat MP. *Hormone Replacement Therapy and the Skin*. Parthenon Publishing Group U.K. 2001; 19-37.
7. Alberts B, Bray D, Lewis J et al, eds. *Molecular Biology of The Cell*. New York: Garland Publishing.
8. McLean AB, Nicol LA, Hodgins MB. Immunohistochemical localization of estrogen receptors in the vulva and vagina. *J Reprod Med* 1990; 35: 1015-16.
9. Hodgins MB, Spike RC, Mackie RM, et al. An immunohistochemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 216-22.
10. Rauramo L, Punnonen R. Wirkung einer oralen oestrogen-therapie mit oestriolsuccinat auf die Aut. Hauterter [Effect of oral oestrogen treatment with estriol succinate on the skin of castrated women]. *Z Haut Geschlechtskr* 1969; 44: 463-70.
11. Punnonen R. On the effect of oestrogen and peroral estrogen therapy on the skin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971; 9 (Suppl 9): 32.
12. Brincat M, Moniz CJ, Studd JW, et al. Long-term effects of the menopause and sex hormones on skin thickness. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 256-259.
13. Meschia M, Bruschi F, Amicarelli F, et al. Transdermal hormone replacement therapy and skin in postmenopausal women,

- a placebo controlled study. *Menopause* 1994; 1: 79-82.
14. Grosman N, Hvidberg E, Schou J. The effect of oestrogenic treatment on the acid mucopolysaccharide pattern in skin of mice. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1971; 30: 458-64.
  15. Goldzieher MA. The effects of oestrogens on the senile skin. *J Gerontol* 1946; 1: 196.
  16. Holland EF, Studd JW, Mansell JP, et al. Changes in collagen composition and cross-links in bone and skin of osteoporotic postmenopausal women treated with percutaneous estradiol implants. *Obstet Gynaecol* 1994; 83: 180-3.
  17. Shuster S, Black MM, McVitie E. The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density. *Br J Dermatol* 1975; 6: 639-43.
  18. Hall DA, Reed FB, Nuki G, et al. The relative effects of age and corticosteroid therapy on the collagen profiles of dermis from subjects with rheumatoid arthritis. *Age ageing* 1974; 3: 15-22.
  19. Haapasaaari KM, Raudaskoski T, Kallioinen M, et al. Systemic therapy with estrogen or estrogen with progestin has no effect on skin collagen in postmenopausal women. *Maturitas* 1997; 27: 153-62.
  20. Brincat M, Moniz CF, Studd JW, et al. Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 1337-8.
  21. Brincat M, Versi E, Moniz CF, et al. Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 123-7.
  22. Savvas M, Bishop J, Laurent G, et al. Type III collagen content in the skin of postmenopausal women receiving oestradiol and testosterone implants. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 154-6.
  23. Kohn RR, Schnider SL. Collagen changes in aging skin. En Balin AK, Kligman AM eds. *Aging and the skin*. New York: Raven Press 1989; 121-42.
  24. Monnier VM, Cerami A. Nonenzymatic browning in vivo : possible process for aging of long - lived proteins. *Science* 1981; 211: 491-3.
  25. Gruber C, Huber J. Capillary blood flow in the skin. En: Brincat MP. *Hormone Replacement therapy and the Skin* Parthenon Publishing 2001; 77-84.
  26. Johnson JM, Proppe DW. Cardiovascular adjustments to heat stress. En: *Handbook of Physiology. Environmental Physiology*. 1st ed. Bethesda, MD: American Physiology Society, 1996: 215-44.
  27. Haenggi W, Linder HR, Birkhaeuser MH, et al. Microscopic findings of the nail-fold capillaries \_dependence on menopausal status and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1995; 22: 37-46.
  28. Arora S, Veves A, Caballaro AE, et al. Estrogen improves endotelial function. *J Vasc Surg* 1998; 27: 1141-6; discusión 1147.
  29. Stephenson LA, Kolka MA. Thermoregulation in women. *Exerc Sport Sci Rev* 1993; 21: 231-62.
  30. Brooks Asplund EM, Kenney WL. Chronic hormone replacement therapy does not alter resting or maximal skin blood flow. *J Appl Physiol* 1998; 85: 505-10.
  31. Sudhir K, Esler MD, Jennings GL, et al. Estrogen supplementation decreases norepinephrine-induced vasoconstriction and total body norepinephrine spillover in perimenopausal women. *Hypertension* 1997; 30: 1538-43.
  32. Ginsburg J, Hardiman P, O'Reilly B. Peripheral blood flow in menopausal women who have hot flushes and in those who do not. *Br Med J* 1989; 298: 1488-90.
  33. Oh HS, Smart RC. An estrogen receptor pathway regulates the telogen-anagen hair follicle transition and influences epidermal cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 12525-30.
  34. Palacios S, Cifuentes I. Hair and hormone replacement therapy. En: Brincat MP. Parthenon Publishing UK 2001; 145-54.
  35. Venning VA, Dawber RPR. Patterned androgenic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1073-7.
  36. Rannevik G, Carlstrom K, Jeppsson S, et al. A prospective long-term study in women from pre-menopause to post-menopause: changing profiles of gonadotrophins, oestrogens and androgens. *Maturitas* 1986; 8: 297-307.
  37. Laughlin GA, Barret-Connor E, Kritz-Silverstein D, et al. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Ecdocrinol Metab* 2000; 85: 645-51.

# Trastornos del sueño durante la menopausia

---

GUILLERMO ACOSTA OSIO, MD, MDU\*

## RESUMEN

Se realiza una revisión de los trastornos del sueño durante la menopausia, su probable etiología, factores desencadenantes, la importancia de la historia clínica y el diagnóstico diferencial; también se analiza la importancia de la terapia hormonal de reemplazo y los tratamientos alternativos.

Palabras clave: Trastornos del sueño, menopausia, terapia hormonal.

## ABSTRACT

A review of the sleeping disorders during menopause, their probable etiology, inciter factors, importance of the clinical history and differential diagnosis is performed. The importance of hormone replacement therapy and alternative treatments are also analysed

Key words: Sleep disorders, menopause, hormonal replacement therapy.

El climaterio indica el fin de la capacidad reproductora en la mujer, con disminución gradual de la función ovárica y estrogénica<sup>1</sup>. La menopausia, la cual es el cese permanente de la menstruación por un mínimo de 12 meses, se divide en tres períodos, a saber:

Perimenopausia, que se inicia desde 3 a 5 años antes y se considera también homólogo al climaterio. Menopausia como tal, que se inicia al tener la mujer 12 meses sin presentar ciclo menstrual y posmenopausia, que llega hasta 15 años después<sup>1</sup>.

Esta etapa es muy compleja y variable en la vida de cada mujer, pues las fluctuaciones impredecibles de la función ovárica a las cuales está sometida, se manifiestan de múltiples maneras, afecta todo el organismo femenino, e incluye la piel, las mucosas, el cerebro y las arterias. Estos cambios hormonales incluyen disminución de los estrógenos por la disfunción folicular, con elevación de LH y FSH, disminución de progesterona y ausencia de andrógenos ováricos<sup>2</sup>, producen cambios en el ciclo menstrual los cuales se tornan más largos o más cortos, y más abundantes y más duraderos e irregulares. Cuando investigamos otro tipo de alteraciones asociadas, encontramos en el ámbito neurovegetativo: los bochornos, las palpitations, las parestesias, náuseas, cefalea, vértigo y apenas mencionado el insomnio<sup>3-4</sup>.

También son descritos otros trastornos psicológicos-

cognoscitivos, los cuales incluyen depresión, irritabilidad, mala concentración, alteración de la memoria, y disfunción sexual por disminución de la lubricación vaginal y de la libido y dispareunia, vaginismo, prurito e incontinencia urinaria<sup>3</sup>.

Vale la pena recordar que la fisiopatología del sueño en la perimenopausia está relacionada con un desequilibrio neuroendocrino y no es solamente de índole psíquica, ya que los trastornos depresivos asociados confirman lo anterior y que estos trastornos son más endocrinológicos que psicológicos o sociológicos y que las aminas biógenas están implicadas profundamente en el proceso. El sueño superficial tipo REM y de fases de vigilia en plena noche, se asocia a pulsos de LHRH determinados por elevación de noradrenalina y el sueño profundo está en relación con la elevación de serotonina y sustancias serotoninérgicas (triptófano), las cuales determinan una acción sedante en estas mujeres; la mujer perimenopáusicas duerme mal y tiene sofocos, debido al predominio de la noradrenalina sobre la serotonina y hay, por consiguiente, aumento de los pulsos hipotalámicos de LHRH y de LH y alteraciones secundarias vasomotoras y del sueño, y excitabilidad, produciéndose a su vez efectos secundarios<sup>2-5</sup>.

Es importante tener en la cuenta que el sueño es un proceso activo del cerebro y no sólo la ausencia del estado de vigilia. El decremento normal relacionado con la edad de las funciones del SNC, afecta no sólo la función cognoscitiva,

emocional y motora, sino también la capacidad de generar sueño profundo en el momento adecuado de la noche<sup>6-7</sup>.

Revisando la literatura encontramos que los trastornos del sueño son mencionados como algo muy común de la perimenopausia, pero no se observa que se asigne la importancia que ellos conllevan, e incluso no existe mucha bibliografía al respecto. Al revisar la frecuencia de consulta por los síntomas, encontramos que los estados depresivos se presentan en 72%, los sofocos en el 69%, la sudoración en el 58% y en cuarto lugar el insomnio con el 63%<sup>8</sup>; Goonaratna<sup>9</sup>, en Sri Lanka, encontró el insomnio en primer lugar con 57,5%, seguido del dolor articular con 55,8%, el sudor nocturno con 55,6%, los bochornos con 40,2%, la irritabilidad en un 35% y la cefalea en 33%; este autor es de los pocos que le dan la importancia que se merece a este síntoma, el cual afecta el estilo de vida de la mujer. Salvatierra<sup>10</sup> incluye el insomnio entre los síntomas psicológicos, dejándolo en último lugar, colocando en primer puesto la disminución del rendimiento (¿por el insomnio?), seguido de astenia, nerviosismo, depresión y frigidéz.

La inestabilidad vasomotora se presenta en el 85% de las pacientes, variando entre 40 a uno o dos bochornos al día, con aumentos de la temperatura hasta de 3°C, debido a los cambios en la termorregulación provocados por alteraciones de la neurotensina, catecolaminas y LH<sup>11-12</sup>. Uno de los principales síntomas asociados a estos bochornos es la alteración del sueño, produciéndose a su vez insomnio, fatiga, depresión, nerviosismo e irritabilidad, ya que la eficacia del sueño es menor y la latencia hasta REM aumenta<sup>13</sup>. Polo-Kantola y cols.<sup>14</sup> evaluaron en 63 pacientes la relación entre síntomas vasomotores y anomalías en el polisomnograma sin encontrar alteración de éste, y concluyen que la masa corporal y la edad tienen mayor efecto sobre la alteración de la calidad del sueño que los bochornos.

Los trastornos del sueño durante la menopausia tienen diferentes grados de intensidad y pueden ser crónicos o transitorios. Incluyen dificultad para dormirse en la noche, inquietud en el reposo nocturno con sueño ligero, despertar temprano, acortamiento de la duración del sueño y despertar a mitad de la noche sin dormir más<sup>6</sup>.

La dificultad para dormirse en la noche o iniciar el sueño es característico en pacientes con ansiedad por el desempeño en el sueño y relaciones inadecuadas con frustración por su insomnio al momento de irse a la cama. El no iniciar el sueño puede vincularse con un menor impulso para éste, debido a actividad física inadecuada, tiempo de sueño diurno excesivo o tratar de dormir a la hora equivocada por alteración o inversión del ciclo circadiano. Es importante considerar también los trastornos de ansiedad, el sueño disfuncional, los hábitos de la persona y los trastornos dependientes de hipnóticos o el síndrome de piernas inquietas<sup>3-4</sup>, <sup>6</sup>.

La dificultad para mantener el sueño o la inquietud en re-

posos puede ser por trastornos psiquiátricos o médicos, por el síndrome de piernas inquietas, apnea del sueño, trastornos ambientales, pesadillas o ingestión de alcohol<sup>6</sup>.

En el despertar temprano por la mañana se deben considerar la depresión, el uso de hipnóticos de acción corta y el síndrome de fase avanzada del sueño<sup>16</sup>. El acortamiento de la duración del sueño se considera que es natural si ha estado presente durante la vida adulta, si no se presenta fatiga ni somnolencia durante el día, si la mujer refiere que el sueño breve siempre ha sido reconfortante y son poco frecuentes o breves las siestas diurnas<sup>15</sup>.

Las investigaciones en laboratorios del sueño han detectado que durante la menopausia se presenta afectación de las fases REM, con acortamiento del tiempo total de las mismas y alargamiento de la latencia, y aunque es más intenso con la presencia de bochornos, la correlación entre ambos no es absoluta<sup>14</sup>, <sup>16</sup>.

De todas formas, cuando se presentan los trastornos del sueño tenemos que distinguir si son o no secundarios a los bochornos, a procesos depresivos o a alteraciones hipotálamicas, por hábitos inadecuados como el exceso de siestas diurnas, al uso de estimulantes como el café, la bebida, el cigarrillo, a fármacos, o a molestias físicas por problemas de salud como artritis o dolores de otra etiología e incluso por nicturia<sup>3-4</sup>, <sup>8</sup>. Según el boletín técnico del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG),<sup>17</sup> el trastorno más frecuente del sueño en la perimenopausia es el alargamiento de la latencia, o sea que el tiempo desde cuando la paciente se acuesta hasta cuando se duerme no debe exceder los 10 minutos, después de los cuales se considera que hay trastornos.

Antes del tratamiento es importante hacer un buen interrogatorio para conocer la etiología y así dar el tratamiento indicado, tenemos que investigar la cronicidad, el esquema actual de sueño-despertar, la hora de acostarse, de apagar luces, latencia, duración del sueño, despertares nocturnos y su frecuencia; diferencias entre los días de semana y los fines de semana, conducta durante los periodos que esté despierto y los factores que contribuyen al despertar, si existe trastorno en el desempeño laboral, o en actividades sociales; cómo se comporta el compañero de cama en general, si existe ansiedad o depresión, la utilización de fármacos, alcohol, cafeína, tabaco etc.,<sup>5</sup>, <sup>18</sup> problemas psiquiátricos<sup>19</sup>, problemas médicos como hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca, dolor lumbar, de cadera, osteoartritis y trastornos gastrointestinales también deben ser analizados<sup>20</sup>. Recomendando el documento publicado por la Asociación Americana de Trastornos del Sueño, donde incluyen información amplia para clasificar los trastornos del sueño<sup>21</sup>.

Owens<sup>22</sup> estudió 521 mujeres con menopausia y encontró que el 42% de ellas reportaba algún tipo de disturbio en el sueño, asociado a altos niveles de ansiedad, depresión,



estrés y elevación leve de la presión, presentándose con más énfasis en aquéllas que estaban en transición hacia la menopausia sin terapia de reemplazo hormonal (TRH). Al realizar un estudio polisomnográfico a pacientes entre 56 y 77 años, se ha encontrado una mayor tendencia a dormir en la tarde y acortamiento del sueño con despertar temprano<sup>23</sup>.

Bixler<sup>24</sup> realizó un estudio mas amplio, incluyendo en la fase uno 12.219 mujeres y 4.364 hombres, entre los 20 y 100 años, seleccionando de éstos para la fase dos 1.000 mujeres y 741 hombres con trastorno, para una noche de estudio en el laboratorio del sueño, encontrando la apnea del sueño más frecuente en hombres con una relación de 3,3:1, siendo menor esta apnea en la premenopausia (0,6%) y en la posmenopausia con TRH (0,5%) y al parecer estaba asociada con obesidad. En las posmenopáusicas sin TRH, Bixler encontró una alta incidencia de apnea significativamente mayor que en aquéllas con TRH (2,7% vs. 0,6%  $p=0,02$ ) concluyendo los autores que la menopausia es un factor de riesgo para la apnea del sueño en las mujeres, pero en aquéllas con TRH este riesgo es menor.

El tratamiento debe ser individualizado para cada paciente e iniciarlo una vez se tenga el diagnóstico preciso; para los trastornos del sueño debido a la menopausia, el ejemplo clásico del efecto de los estrógenos se puede observar en varios estudios; cito el de Schiff y Regestein<sup>25</sup>, cuando suministraron 0,625 mg de estrógenos conjugados vs. placebo a 16 mujeres, 8 con salpingo-ooforectomía quirúrgica y 8 con menopausia natural, notando al mes de tratamiento que las que recibieron los estrógenos habían disminuido significativamente la fase de latencia ( $p<0,05$  y tenían más sueño REM ( $p<0,005$ ) con diferencias significativas en el tiempo total de sueño, el tiempo para despertar y en cada estadio del sueño, que aquéllas que recibieron placebo. Polo - Kantola y Erkkola<sup>26</sup> lo realizaron con 63 pacientes para evaluar la mejoría en la calidad del sueño con el estrógeno, concluyendo que esta terapia mejora significativamente el sueño de la mujer menopáusica, favorece el sueño en la mujer con insomnio o el alterado por los bochornos y que la mejoría de los síntomas climatéricos fue el mejor factor predictivo beneficioso de los estrógenos sobre el sueño.

Keefe y cols.<sup>27</sup> encontró que al mes de tratamiento con estrógeno o éste asociado a progesterona, se redujo el síndrome de apnea del sueño en todas las pacientes, llegando hasta el 50% en las que recibieron ambos productos y el estrés respiratorio bajó un 25% en todos, y aconsejan seguir realizando este tipo de estudios para reunir un mayor número de pacientes. De todas formas el tratamiento con estrógeno en la posmenopausia ayuda a restaurar los parámetros normales del electroencefalograma durante el sueño, lo cual contribuye a mejorar las funciones cognitivas<sup>28</sup>.

Los hipnóticos sedantes pueden ser apropiados, pero todavía no están aprobados para uso a largo plazo por la

Academia Americana de Medicina del Sueño<sup>6</sup>, haciendo énfasis en las técnicas conductuales para reformar los hábitos. Cuando el principal problema es iniciar el sueño se aconseja un agente con vida media breve tipo zaleplon o zolpiden (que no son benzodiazepinas), cuando es mantener el sueño se aconseja uno de vida media intermedia como el lorazepam o temazapan y, los de vida media prolongada, como flurazepan, se reservan para pacientes no ancianos que requieren tratamiento diurno con ansiolíticos,<sup>6</sup> tratando siempre de utilizar la dosis mínima por el menor tiempo necesario<sup>5-6, 29</sup>.

Existen otros tratamientos alternativos que son importante mencionar, sobre todo para aquellas mujeres que deseen una alternativa diferente a la TRH o hipnóticos, como es la utilización de salvia y alfalfa, que por su acción antidopaminérgica mejoran los bochornos y los sudores nocturnos y, por consiguiente el insomnio<sup>30</sup>; los fitoestrógenos derivados de la soya, de la semilla de lino y del trébol rojo, tiene efecto similar<sup>31</sup>. En un estudio con 381 mujeres entre 47 a 69 años, tratadas con fórmula de hierbas varias conteniendo serpentaria orozuz, sauzgatillo y ñame, se encontró que el 87% reportaba mejoría significativa en los trastornos del sueño y otros síntomas de la menopausia<sup>32</sup>. En las islas Polinesias, donde utilizan mucho la kava<sup>33</sup> y los productos homeopáticos recomiendan la sepia para la inestabilidad vasomotora, los sudores nocturnos y la fatiga durante el día por la falta de sueño<sup>34</sup>.

De todas formas, además del tratamiento individualizado que reciba cada mujer para su trastorno del sueño, son muy importantes las recomendaciones para ella respecto a los hábitos sanos del sueño, e identificar si tiene alterado alguno para estructurar un plan y ayudarla a modificarlo positivamente. Estos hábitos son:

- \_ Tratar de ir a la cama y despertar a la misma hora;
- \_ Tomar una ducha con agua tibia o caliente;
- \_ Un vaso de leche o de manzanilla, tila, valeriana;
- \_ No utilizar la cama para leer, ver televisión, discutir;
- \_ Tener el colchón y la almohada en buen estado;
- \_ No realizar actividades físicas o mentales fuertes, ni cenar por lo menos dos horas antes de acostarse;
- \_ Evitar las siestas;
- \_ Eliminar o disminuir el consumo de café, alcohol, cigarro;
- \_ Al apagar la luz dejar el trabajo y las preocupaciones por fuera;
- \_ Conservar la habitación oscura, fresca, tranquila y, de ser posible, hacer el amor para aumentar la liberación de endorfinas y lograr un mayor relajamiento<sup>5-6, 15, 35</sup>.

## Bibliografía

1. Vázquez N. Menopausia, en: Normas de Ginecología y Obstetricia; Acosta Osio y cols. 3ª edición. Editorial Antillas, Barranquilla, Colombia. 1998; 267-268.

2. Fernández E, Rodríguez A. Menopausia y sociedad, en: Palacios, S. *Climaterio y Menopausia*. Editorial Mirpal, Madrid. 1993;1-10.
3. Nachtigall L. Síntomas de la perimenopausia. *Clin Obstet Ginecol*. Mc Graw Hill, Interamericana, México. 1998; 4: 871-876.
4. Celades M. Aspectos clínicos en la menopausia, en: Palacios, S. *Climaterio y Menopausia*. Editorial Mirpal, Madrid. 1993; 64-68.
5. Botella J. La edad crítica. *Climaterio y Menopausia*. Editorial Salvat, Barcelona, España. 1990; 205-206.
6. Jones C, Czajkowski L. Valoración y tratamiento del insomnio en la menopausia. *Clin Obstet Ginecol*. Mc Graw Hill, Interamericana, México. 2000; 1: 171-182.
7. Moran MG, Thompson, TJ. Sleep disorders in the elderly. *Am J Psychiatry*. 1988;145(11):1369-78.
8. Lauritzen C. Estrogen in the menopause. 1975; 20-29.
9. Goonaratna C, Fonseka P, Wijewardene K. Perimenopausal symptoms in Sri Lanka women. *Ceylon Med J* 1999; 44(2): 63-69.
10. Salvatierra, M. Alteraciones psicológicas y sexuales en la menopausia, en: Palacios, S. *Climaterio y Menopausia*. 1990; 69-89.
11. Santoro N, Brown JR, et al. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 1495-1501.
12. Cutler WB, García CR, Krieger A. Sexual behavior frequency and menstrual cycle length in mature premenopausal women. *Psychoneuro*. 1979; 4: 297-309.1984.
13. Elik Y, Ttaryn IV, Meldrum DR, et al. Association of waking episodes with menopausal hot flashes. *JAMA*. 1981; 1741-44.
14. PoloKantola P, Erkkola R, Irljala K. Climateric symptoms and sleep quality. *Obstet Gynecol*. 1999; 94(2): 219-22.
15. Aldrich M. *Sleep Medicine*. New York, Oxford Press. 1999; 77-8.
16. Thompson J. Menopause and sleep. *Brit Med J*. 1997; 1317-19.
17. American College Obstetric Gynecol (ACOG) Technical Bulletin. *Int J Gyn Obs*. 1995; 51: 171-181.
18. Coleman RM, Roffivarg HD, Kennedy SJ. Sleep wake disorders based on a PSG diagnosis. *JAMA*. 1982; 247(7): 997-1003.
19. Ford DE, Kamerow DR. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. *JAMA*. 1989; 262(11): 1479-84.
20. Katz DA, Mc Horney CA. Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. *Arch Inter Med*. 1998;158(19): 1099-107.
21. American Sleeps Disorders Association. *The International Classification of Sleep disorders. Diagnosis and coding manual*. Rochester. Minn.: A.S.D.A. 1977.
22. Owens JF, Mattehws KA. Alteraciones del sueño en la menopausia. *Maturitas*. 1998; 30(1): 41-50.
23. JeanLouis G, Krippe DF, Assmus JD, Langer RD. *Gerontology*, 2000; 55(3): 120-123.
24. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM. Prevalence of sleep disordered breathing in women-Effect of gender. *Am J Respiratory & Critical Care Med*. 2001;163(3): 608-13.
25. Schiff JA, Regestein Q, et al. Effects of estrogens on sleep and psychological state of hypogonadal womwn. *JAMA*. 1979; 242: 2405-07.
26. PoloKantola P, Erkkola R. When does estrogen replacement therapy improve sleep quality? *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 178: 1002-09.
27. Keefe DL, Watson R, Naftolin F. Hormone replacement therapy may alleviate sleep apnea syndrome (SAS) in menopausal women. *Menopause*. 1999; 6(3): 196-200.
28. Antonijevic LA, Stalla GK, Steiger A. Modulation of the sleep electroencephalogram by estrogen replacement in postmenopausal women. *Am J Obstet Gyneol*. 2000; 182(2): 277-282.
29. Kupfer DJ, Reynolds CF. Management of insomnia. *N Engl IJ Med*. 1977; 336(5): 341-6.
30. De Leo V, Lanzeta D, et al. Treatment of neurovegetative menopausal symptoms with a phytotherapeutic agent. *Minerva Ginecol*. 1998; 50(5): 207-11.
31. Kass-Annese B. Tratamiento alternativo para la menopausia. *Clin Obstet Ginecol*. Mc Graw Hill, Interamericana, México. 2000; 1: 151-169.
32. Gushleff BW. ProEstron, conjugated phytoestrogen complex. *Longevity News Network*. 1999.
33. Warneck G. Studies on the clinical efficacy and tolerance of kava extract. *Forshr Med*. 1991; 109: 120-22.
34. Ullman D. The paradox of homeopathy. *The Integrative Medicine Consult*. 1999;15: 99-105.
35. Bootzin RR, Nicassio PM. Behavioral treatments for insomnia. *Progress in Behavior Modification*. New York: Academic Press. 1978; 6: 1-16.

# CONTRIBUCIÓN ORIGINAL

## Medicina basada en la evidencia (MBE)

---

JAVIER ARDILA MONTEALEGRE\*

### RESUMEN

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) se remonta al siglo XIX cuando fue utilizada por las personas que estaban relacionadas con el manejo de las enfermedades. Eso explica por qué la MBE ha evolucionado hasta el momento sin perder su beligerancia y su controversia. Además, podemos asegurar que esa beligerancia ha permanecido considerando que desde sus inicios la MBE se centralizó en la experiencia personal y en estudios buenos y malos producidos en ese entonces por investigadores médicos que aceptaban toda clase de diagnósticos y propuestas terapéuticas sin ninguna clase de cuestionamiento. La experiencia concebida en ese entonces, como el número de años de práctica médica, eran la garantía y evidencia disponibles entonces.

En los momentos actuales la MBE es considerada como una arma indispensable no sólo para la buena práctica médica y a nivel individual, sino un instrumento, posiblemente dudoso para establecer las políticas de salud. La MBE no solamente facilita las decisiones acerca de las que serían las mejores intervenciones que se pueden ofrecer sino también cuál es la más conveniente en términos de costo-eficiencia en casos en los cuales los parámetros de eficacia y efectividad han sido demostrados de una manera similar.

Palabras clave: Medicina, evidencia, práctica médica.

### ABSTRACT

The concept of Evidence Based Medicine (EBM) goes back to the XIX century when it was used by those involved with the management of disease. That explains why EBM has evolved on to present time without losing its belligerent and controversial on text. Furthermore, we can now assure that its belligerence at present time has prevailed on considering that from its beginning EBM was centered on personal experience and on the bad or good studies then produced by medical writers accepting all kind of diagnostic and therapeutic proposals without any questioning. Experience, conceived then as the number of years in medical practice, became the best both guarantee and evidence available at that time.

Nowadays, EBM is considered as an indispensable tool not only for good medical practice at individual level but doubtless as a necessary instrument for establishing health policies. In fact, EBM not only facilitates decisions regarding which are the best interventions to be offered but also to know which is the most convenient in terms of cost-effectiveness in cases in which similar parameters of efficacy or effectiveness have been shown.

Key words: Medicine, evidence, medical practice.

## Introducción

El concepto de la medicina basada en la evidencia se remonta al siglo XIX entre todas aquellas personas que de alguna forma estaban enfrentadas al manejo de la enfermedad. Es así como de manera clara el concepto ha evolucionado hasta nuestros días sin perder nunca su contexto de controversia y beligerancia. Más aún, podemos afirmar que esta última característica en los tiempos actuales ha ganado terreno porque en sus inicios la MBE se focalizaba en la experiencia y en los estudios (malos o buenos) de quien practicaba la medicina de tal manera que aceptaban todas sus conductas sin ningún tipo de oposición, convirtiéndose la experiencia entendida como cantidad de tiempo ( años) ejerciendo una profesión, en la mejor garantía y la mejor evidencia disponible en el momento.

Actualmente, la MBE es parte indispensable no solamente para la buena práctica a nivel individual del médico sino que sin lugar a dudas es una herramienta absolutamente necesaria para establecer políticas de salud porque no solamente permite decidir entre las diferentes intervenciones cuál es la mejor para utilizar sino también cuál es la más conveniente en términos de costo-efectividad cuando éstas han mostrado la misma eficacia y/o efectividad.

## Definición

Con esta introducción podemos empezar a discutir algunos puntos acerca de cuál es la mejor forma de explicar el concepto sin entrar a describirlo. Empezamos por argumentar que es un proceso claro, consciente y juicioso con el único objetivo de discernir en el árbol de decisiones de cualquier área de la medicina cuál es la mejor posibilidad para el manejo de pacientes individuales. Para esto se necesita que exista una sólida integración entre la experticia del clínico con la mejor evidencia externa disponible.

-Experticia individual del clínico: Se refiere fundamentalmente a la capacidad que adquiere el médico de enfocar y manejar un problema específico de salud dado por su conocimiento teórico del tema y su experiencia clínica lograda por el manejo continuo de pacientes diferentes con la misma patología. Todo esto de alguna manera se refleja en la efectividad y eficiencia en el diagnóstico y en las preferencias que de allí se derivan para decidir uno u otro tratamiento para obtener los mejores resultados posibles. Sin embargo, es importante tener en cuenta que en estas preferencias tiene mucho que ver el interés personal del médico y la sensación que tenga de sí mismo al recordar y analizar cuál ha sido su experiencia cuando ha tenido que enfrentarse al mismo problema en oportunidades anteriores. Es decir, tal experiencia ha permitido que la acción médica no dependa únicamente de lo que el médico aprendió durante su entrenamiento puramente académico sino también de lo que él prefiera por

facilidad y/o confianza, o sea, sus preferencias puramente personales reflejadas en su práctica diaria. Fijémonos bien que hasta este momento no estamos de ninguna manera juzgando si esa actitud médica fue adecuada o no, si fue pertinente o no, si fue razonable o no; únicamente estamos describiendo los componentes de su experticia personal y su influencia en la toma de decisiones que a la vez contribuyen a explicar por qué dos especialistas de la misma área pueden actuar diametralmente diferente cuando se encuentran ante el mismo problema clínico.

-La mejor evidencia externa disponible: Se consolida como una parte continuamente dinámica y cambiante del ejercicio de la medicina que genera con gran rapidez cambios no solamente en la adquisición de tecnologías nuevas sino de conductas médicas haciendo ver en determinados momentos que lo que aprendimos ayer en prestigiosas instituciones, hoy es completamente inadecuado e incluso perjudicial. Desde luego, estoy haciendo una descripción de un extremo del espectro porque aunque estas situaciones se dan, lo frecuente es hallar que hay cambios en los manejos en mayor o menor grado sin llegar a tener diferencias tan abismales, en las que los árboles de decisiones se amplían dificultando el proceso para los clínicos. Esto ha traído consigo un nuevo proceso que permita al médico identificar la mejor evidencia disponible para aplicar en sus pacientes desde muchos puntos de vista tales como validez y precisión de las pruebas diagnósticas, seguridad y eficacia de las intervenciones, pronóstico, identificación de factores de riesgo para prevención y todo esto converge en otro concepto que va de la mano con la MBE y es la apreciación crítica de la literatura.

Después de explicar cada componente de la definición entendemos cómo el buen clínico debe conjugar necesariamente la MBE y la experticia porque son complementarios y en ningún momento son excluyentes. Esto es importante que quede claro, ya que una de las resistencias que ha tenido la MBE es precisamente que su advenimiento se ha vivido como un suceso amenazante que en apariencia mandaría al traste con la experiencia personal del médico; pero cuando nos detenemos a desglosar el verdadero fundamento de ésta, se desvirtúan por completo tales temores.

Para terminar con la idea de una manera concisa y clara podemos afirmar que la experiencia personal sin MBE se rutiniza y anquilosa tan rápido como avanza cada área de la medicina y la MBE sin la experiencia personal no pasará de ser un conocimiento en el papel que no tendrá oportunidad de rebasar los límites de las portadas de los libros y las revistas para trascender a los eventos reales que plantean los pacientes.

Es claro que en todo proceso de aprendizaje es importante todo lo que podamos adquirir mediante la ley de los anónimos, es así como un niño sin saberlo aprende el concepto del “color blanco” cuando tiene oportunidad de identificar el concepto del “color negro” y podemos ir aumentando la

complejidad hasta poder elaborar conceptos como el “bien” y el “mal”. Pues bien, la MBE no es la excepción a esto y sin duda es de vital importancia completar el concepto describiendo todo aquello que no es MBE.

No es la panacea de la medicina, pero sí es una herramienta que cada vez es más necesaria para el ejercicio diario.

No es una receta de cocina que siempre funciona cuando se va a atender un paciente de ciertas características, pero en su lugar sí es una manera de enfrentar a cada paciente en particular con una mayor suficiencia clínica permitiendo un enriquecimiento en el accionar médico que redundará en una mejor atención. Esto implica que las guías de práctica clínica que se generan con la mejor evidencia disponible sirven para el manejo de un gran grupo de pacientes, pero de ninguna manera pretenden encasillarlos en su totalidad, porque eventualmente habrá pacientes que deben ser manejados de manera diferente a la descrita en las guías.

Si bien es cierto que la jerarquía de los diseños de investigación está representada en la cima por metaanálisis y experimentos clínicos aleatorizados, esto no significa de ninguna manera que la MBE sólo reconozca como buena evidencia a la proveniente de estos diseños sino por el contrario encuentra que muchas respuestas clínicas se pueden encontrar en diseños diferentes además resalta la importancia de estos como generadores de respuestas a determinados interrogantes clínicos que no pueden ser resueltos por los metaanálisis o por los experimentos. De esta manera se evita subestimar a los demás diseños y sobreestimar a los de mayor jerarquía.

Todo esfuerzo por interpretar como preguntas los problemas clínicos que plantean nuestros pacientes y que puedan ser resueltas mediante diseños de investigación para mejorar la toma de decisiones posteriormente, es un intento claro y válido de realizar MBE y no es más que la respuesta a la incapacidad que hemos podido percibir de nuestra propia práctica en cuanto a que no es suficiente conocer la historia natural de una enfermedad para poder tratar adecuadamente a nuestros pacientes. Es sin duda una parte fundamental pero no la única, de tal forma que en este aspecto la MBE nos permite adquirir suficiencia, tranquilidad y, por qué no decirlo, autoconfianza para enfrentar y resolver problemas clínicos porque hemos rebasado la etapa médica del “instinto” y la “agudeza” para entrar a una etapa más tangible y que es susceptible de ser probada y evaluada. Es por todas estas razones que se han creado grupos que permiten acceder actualmente a información depurada basada en la mejor evidencia disponible en todos los temas médicos tales como. The Cochrane Library, Best Evidence, Clinical Evidence,

Centre for Evidence-Based Medicine. Estos grupos publican libros y/o se pueden consultar en línea por internet con el único fin de facilitar la búsqueda de información que posteriormente puede ser interpretada a la luz de la medicina

basada en la evidencia. De esta manera no tenemos pretexto alguno para dejar pasar la oportunidad de enriquecer nuestra práctica clínica manteniéndonos actualizados. Es claro, además, que este proceso individual y grupal (gremio médico) requiere un esfuerzo personal en tiempo y actitud que permita cambiar hábitos y desarrollar otros que nos conduzcan al manejo de estos nuevos conceptos, pero es la única manera de poder en un mediano plazo haber incorporado unas rutinas más útiles en nuestra práctica médica.

## ¿Dónde podemos aplicar la MBE?

La respuesta a esta pregunta está implícita en los párrafos anteriores, ya que podemos afirmar sin temor a equivocarnos que cualquier tema de la medicina moderna está impregnado con la MBE. Para desglosar el tema tenemos:

- La generación de literatura, entendida como literatura original (investigación) y literatura basada en la ya existente (guías de práctica clínica).

- Enseñanza y práctica de la medicina clínica tanto en instituciones puramente educativas (facultades de medicina y enfermería) como en instituciones asistenciales (hospitales de cualquier nivel de atención).

- Escogencia y adquisición de nuevas tecnologías.

- Selección y estudio de literatura propuesta por la infinidad de revistas médicas que tenemos a mano, que se traduce en una sola expresión: “Buscar

la mejor evidencia disponible” para modificar, cambiar y/o mejorar mi acción médica diaria mediante la aplicación de los hallazgos en la literatura.

- Racionalización de los costos que genera el ejercicio de la medicina desde los diferentes puntos de vista: Pagador, sociedad, paciente, médico.

Como vemos, es tan extensa la aplicación de la MBE que nos empezamos a formular preguntas de gran trascendencia derivadas de estos conceptos tales como:

Si decidimos mantenernos aislados de la MBE, ¿sería ético continuar atendiendo pacientes bajo el contexto de lo aprendido en un entrenamiento formal únicamente enriquecido por la experiencia?

¿Es la MBE lo suficientemente importante como para pensar que a pesar de todos los conocimientos clínicos que tenemos, podríamos ser tachados de ignorantes si no supiéramos MBE?

Si tengo a cargo generaciones nuevas de médicos en entrenamiento, ¿sería honesto enseñarles únicamente la parte clínica sin darles otros elementos de juicio para generar auto-crítica y autoaprendizaje?

## Niveles de evidencia

La necesidad de dar peso a la literatura hizo que se establecieran niveles de evidencia dependiendo del tipo de literatura del cual se deriva tal evidencia. De tal forma esto se convierte en una herramienta para soportar la fuerza de la evidencia de un tema en especial, y lo que es más importante aún, generar un grado de recomendación en lo que respecta a qué hacer cuando hablamos de acciones médicas preventivas o de intervención.

Los grados de recomendación generados por estos niveles de evidencia son:

A. Derivado de estudios consistentes de nivel 1.

B. Derivado de estudios consistentes nivel 2 ó 3 o extrapolaciones de estudios nivel 1.

C. Derivado de estudios nivel 4 o extrapolaciones de estudios nivel 2 ó 3.

D. Derivado de evidencia nivel 5 o estudios de cualquier nivel pero inconsistentes o inconclusos.

Es importante que de alguna manera los niveles de evidencia han tenido una clara tendencia a ser cada vez más detallados o, si se quiere, a ser un poco más complicados en su clasificación, ya que a su vez cada nivel de evidencia tiene un espectro que permite sub clasificarlo en “nivel I bueno o nivel I menos bueno”. Esto busca únicamente recalcar que a pesar de que un estudio puede ser en términos generales bueno, puede tener algunas falencias que potencialmente podrían ser superadas por otro que trate en el mismo tema. Esto además se constituye en la prueba reina de que la medicina basada en la evidencia se encuentra en una dinámica permanente que se podría llamar de otra manera “en evolución”, implicando además que lo que hoy puede sentirse como absolutamente definido, mañana podría perfectamente no serlo. Todo esto vaivén nos compromete claramente a empaparnos de todo aquello que actualmente nos permite tomar decisiones clíni-

NIVEL	TERAPIA PREVENCIÓN ETIOLOGÍA	PRONÓSTICO	DIAGNÓSTICO	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL/ESTUDIOS DE PREVALENCIA	ECONOMÍA ANÁLISIS DE DECISIÓN
1a	Revisiones Sistemáticas con homogeneidad o Experimento clínico aleatorizado	Revisiones Sistemáticas o estudios de cohortes o árboles de decisiones clínicas validados en diferentes poblaciones.	Revisiones sistemáticas con homogeneidad de Nivel 1 de pruebas diagnósticas; árboles de decisión con estudios 1b de diferentes centros	Revisiones sistemáticas con homogeneidad de estudios de cohortes prospectivos	Revisiones sistemáticas con homogeneidad de estudios económicos de nivel 1
1b	Experimento Clínico aleatorizado individual con intervalo de confianza estrecho	Estudio de cohorte con un seguimiento mayor del 80%, o un algoritmo de decisión clínica validado en una sola población	Estudio de cohortes validado con buenos estándares de referencia, algoritmos de decisión clínica probados en un centro	Estudio de cohorte prospectiva con buen seguimiento	Análisis de sensibilidad; revisiones limitadas de evidencia, o estudios únicos
1c	Todos o ninguno	Todos o ninguno serie de casos	Con muy alta sensibilidad o muy alta especificidad	Todos o ninguna serie de casos	El mejor valor o el peor valor en el análisis de decisión

NIVEL	TERAPIA PREVENCIÓN ETIOLOGÍA	PRONÓSTICO	DIAGNÓSTICO	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL/ESTUDIOS DE PREVALENCIA	ECONOMÍA ANÁLISIS DE DECISIÓN
2a	Revisiones sistemáticas con homogeneidad de estudios de cohortes	Revisiones sistemáticas con homogeneidad de estudios de cohortes retrospectivos o experimentos clínicos aleatorizados con grupos de control no tratados	Revisiones sistemáticas con homogeneidad de un nivel mayor de 2 pruebas diagnósticas	Revisiones sistemáticas con homogeneidad de 2b o estudios mejores	Revisiones sistemáticas con homogeneidad de estudios económicos con nivel mayor de 2
2b	Estudio de cohorte individual incluyendo experimento clínico aleatorizado de baja calidad	Estudio de cohorte retrospectiva o experimentos con grupo control no tratados	Estudio de cohortes con buenos estándares de referencia	Estudio de cohortes retrospectivos o con pobre seguimiento	Análisis basados en estudios de sensibilidad de costos, revisiones limitadas de evidencia, estudios únicos
2c	Estudios ecológicos, investigación de resultados	Investigación de resultados		Estudios ecológicos	Auditorías o investigación de resultados
3a	Revisiones sistemáticas con homogeneidad de casos y controles		Revisiones sistemáticas con homogeneidad de estudios nivel 3b o mejores	Revisiones sistemáticas con homogeneidad de estudios nivel 3b o mejores	Revisiones sistemáticas con homogeneidad de estudios nivel 3b o mejores
3b	Estudios de casos y controles individuales		Estudio no consecutivo o sin consistencia en cuanto a estándares de referencia	Estudios de cohortes no consecutivos o con población muy limitada	Análisis basados en costos o alternativas limitadas, datos de pobre calidad pero que incluyen análisis de sensibilidad incorporando variaciones clínicamente sensibles
4	Series de casos, controles y cohortes de pobre calidad	Series de casos y cohortes de pronósticos de pobre calidad	Estudios de casos y controles pobres o sin estándar de referencia independiente	Series de casos	Análisis económicos sin análisis de sensibilidad
5	Opinión de expertos sin apreciación crítica explícita o basada en principios fisiológicos	Opinión de expertos sin apreciación crítica explícita o basada en principios fisiológicos	Opinión de expertos sin apreciación crítica explícita o basada en principios fisiológicos	Opinión de expertos sin apreciación crítica explícita o basada en principios fisiológicos	Opinión de expertos sin apreciación crítica explícita o basada en teorías económicas

cas, siempre pensando con criterios amplios en que no necesariamente es algo incambiable o permanente.

Pero esta “incertidumbre” con posibilidad de aclararse, por otro lado, está manifestando que la MBE no es un “boom de la medicina”, sino toda una cultura que ha logrado tomar su lugar en la práctica actual y que se mantiene en las aulas, en las revisiones de artículos con nuestros estudiantes, en las revistas clínicas con los pacientes, en los estudios de urgencias y en las intervenciones que hacemos desde la consulta externa hasta la sala de cirugía; por lo tanto la manera de aprenderla y enseñarla es indudablemente aprovechando el espacio que cada una de estas situaciones asistenciales-docentes nos ofrece para que en un futuro no muy lejano todos tengamos la oportunidad de esgrimir esta arma que ha cambiado el ejercicio de nuestra profesión. Por eso, además, la MBE se ha sometido a los rigores de la MBE, es decir, se ha intentado generar la evidencia de que la MBE sirva realmente, y los resultados han sido alentadores, en cuanto a que ha mostrado que en las instituciones de alta complejidad donde se han generado y seguido las guías de práctica clínica, han disminuido la mortalidad y la morbilidad de grupos de pacientes con patologías que hasta la fecha habían ofrecido múltiples y controvertidos manejos como el infarto agudo de miocardio o cirugías tóraco-abdominales, etc. Sin embargo, es importante no caer en errores tales como la simplificación del ejercicio a “normas médicas o guías” que impiden la particularización del paciente, y además podrían rutinizar aún más que la propia falta de utilización de la MBE. No restringir la evidencia a lo “perfecto” sino aprender a sacar provecho de lo bueno. Es decir, evitar caer en el purismo desmedido que trae de la mano el “escepticismo malsano”, el cual no nos permite abrir los ojos para rescatar lo que sirve e identificar lo que no.

De esta manera, pienso que este documento puede ser no el resultado de una revisión o de un punto de vista sino una invitación abierta y que entremos en esta cultura con toda la exigencia que ella misma nos propone para intentar mejorarla, mantenerla y, sobre todo, aprovecharnos de ella.

## Lecturas recomendadas

1. Editorial. The evidence debate, *Journal of Epidemiology and Community Health*; London; Feb, 2002; DV Moqueen; Vol. 56.
2. Rychetnik L, Frommer M, Howe P et al. Criteria for evaluating evidence on public health interventions. *Journal Epidemiology Community Health*; 2002; 56: 119-27.
3. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS et al. *Evidence-based Medicine: How to practice and teach EBM*, Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
4. Conn VS, Burks K, Knudsen KS. Evidence-based Practice for Gerontological Nursing. *Journal of Gerontological Nursing*, 2002; 28(2): 45-52.
5. Sackett DL, Rosenberg WMC, Muir JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-Based Medicine: What it is and what it isn't. *British Medical Journal*., 1996; 312: 71-2.
6. Grahame-Smith D. Evidence-based Medicine: Socratic dissent. *British Medical Journal*; 1995; 310:1126-7.
7. Correspondence. Evidence-Based Medicine. *Lancet*, 1995; 346:1171-2.
8. Davidoff F, Haynes B, Sackett D, Smith R. Evidence-based medicine; a new journal to help doctors identify the information they need. *British Medical Journal* 1995; 310: 1085-6.
9. Ellis J, Mulligan I, Rowe J, Sackett DL. Impatient general medicine is evidence based. *Lancet* 1995; 346: 407-10.
10. Shin JH, Haynes RB, Johnston ME. Effect of problem-based, self-directed undergraduate education on life-long learning. *Can Med Assoc J* 1993; 148: 969-76.
- 11 Canadian Task Force on the Periodic Health Examination: The periodic health examination. *CMAJ* 1979; 121: 1193-1254.
12. Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ. *Evidence-Based Cardiology*. London; BMJ Publishing Group, 1998.
13. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. May 2001.
14. Institute of pharmaco-economics. Getting value for money in Economic Evaluation of Health Care. The Evidence for evidence. April 1990.
15. Pafazzo N, Soni N. Critical-care studies: redefining the rules. *Viewpoint*.



# Informe de la Comisión de estudio de la Sociedad Americana de Menopausia, NAMS, sobre la Terapia Hormonal Posmenopáusica

---

Publicado y discutido en el Congreso de la NAMS en Chicago, 3-5 de octubre de 2002.

La publicación de dos grandes estudios prospectivos, doble ciegos, controlados con placebo de terapia continua combinada de estrógenos-progestinas en mujeres posmenopáusicas ha generado atención considerable para la profesión de la salud y para el público. Los dos estudios: El Heart and Estrogens progestin Replacement Study (HERS) y el Women's Health Initiative (WHI) nos han provisto de nuevos conocimientos que cuestionan el uso clínico y la prescripción a largo plazo. Aunque esos estudios evalúan sólo una combinación hormonal y tienen otros problemas metodológicos, ellos son los primeros estudios bien controlados y con poder estadístico adecuado. Por lo tanto, el Comité ejecutivo de la North American Menopause Society, NAMS, convocó un panel asesor que produjera recomendaciones clínicas con relación al uso de la terapia hormonal posmenopáusica. El siguiente documento es el informe del panel revisado y aprobado por el Comité de la NAMS. Este informe fue presentado primero en la reunión anual de NAMS en Chicago, octubre 3, 2002; la discusión del informe en esa reunión dio como resultado este informe enmendado y revisado. La NAMS seguirá dando recomendaciones a medida que haya datos nuevos incluyendo el análisis de otros objetivos y resultados de los otros brazos del WHI.

## Miembros del panel de expertos

El panel estuvo compuesto por profesionales de la salud de diferentes áreas de la ciencia médica relacionada con el tema. Ellos fueron seleccionados por su expertismo, independiente de si eran o no miembros de la NAMS.

Co-Chair Margery L.S. Gass, MD \_ Professor of Clinical Obstetrics and Gynecology, University of Cincinnati College of Medicine; Director, University Hospital Menopause and Osteoporosis Center, Cincinnati, OH; NAMS President-Elect; WHI Investigator.

Co-Chair Wulf H. Utian, MD, PhD, FACOG, FRCOG \_ Arthur H. Bill Professor Emeritus of Reproductive Biology and Obstetrics and Gynecology, Case Western Reserve School of Medicine; Consultant in Gynecology, the Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH; NAMS Executive Director.

Bruce Ettinger, MD, FACP \_ Senior Investigator, Division of Research, Kaiser Permanente Medical Care Program, Oakland, CA; NAMS Past-President.

J. Chris Gallagher, MD \_ Professor of Medicine, Creighton University; Department of Metabolism, St. Joseph's Hospital, Omaha, N E NAMS Past-President.

David M. Herrington, MD, MHS \_ Professor of Internal Medicine/Cardiology, Associate in Public Health Sciences, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC; HERS and WHI Investigator.

Marian C. Limacher, MD \_ Professor of Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL; WHI Investigator.

Rogério A. Lobo, MD \_ Willard C. Rappleye Professor of Obstetrics and Gynecology, Columbia University's College of Physicians and Surgeons, New York, NY.

Meir J. Stampfer, MD, DrPH \_ Professor of Epidemiology and Nutrition and Chair, Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, MA.

Marcia L. Stefanick, PhD \_ Associate Professor of Medicine, Associate Professor of Gynecology and Obstetrics (by courtesy), Stanford University, Stanford Center for Research in Disease Prevention, Palo Alto, CA; HERS and WHI Investigator; Chair, WHI Steering Committee.

Nancy Fugate Woods, PhD, RN, FAAN \_ Dean, School of Nursing, Professor, Family and Child Nursing, University of Washington, Seattle, WA; NAMS Past-President; WHI Investigator.

## Metodología

Los panelistas desarrollaron una serie de preguntas clínicas relevantes y cada uno dio su respuesta. Sus respuestas no siempre estuvieron de acuerdo, especialmente en temas sin datos de investigación disponibles, indicando áreas que necesitan estudio posteriormente. Los panelistas se comunicaron por vía telefónica para tratar de alcanzar un consenso para este documento. Las recomendaciones clínicas indican cuándo hubo consenso o cuándo las opiniones fueron diferentes. Al hacer las conclusiones, datos del HERS (el HERS I y HERS II), el WHI y otros estudios de hormonas publicados, fueron tenidos en cuenta. Hay un paquete de referencias bibliográficas al final de este informe.

## Terminología

Se usaron los siguientes términos en este documento:

Terapia Estrogénica, TE: Regímenes de estrógenos sin oposición de progestágenos, usados en mujeres posmenopáusicas histerectomizadas

Terapia de Estrógenos-Progestágenos: TEP; Estrógenos más progestágenos.

Terapia combinada continua de TEP, CCTEP: Administración diaria de estrógenos y progestágenos.

## Breve descripción del HERS y del WHI

El HERS fue un estudio aleatorizado, ciego, controlado con placebo de CCTEP en mujeres posmenopáusicas (n 2.763) con enfermedad cardíaca coronaria, ECC, documentada. La edad promedio fue de 67 años (55-79). El estudio inicial terminó a los 4.1 años en promedio de seguimiento. Debido a que un análisis post-hoc sugirió un posible mayor riesgo de eventos coronarios durante el primer año, pero un riesgo reducido del año 3 al 5 de seguimiento, el estudio se extendió en un diseño abierto (HERS II) preguntándole a las participantes si querían permanecer en el grupo asignado de tratamiento (estrógenos-progesterona o sin tratamiento activo) después de consultar con su médico. En todas, 93% de las participantes del HERS original (n 2321) continuaron el tratamiento durante 2.7 años adicionales (promedio total 6.8 años). La proporción de al menos el 80% de las adherentes al tratamiento redujo de 81% en el año 1 a 45% en el año 6; en el grupo placebo el uso de terapia hormonal pasó de 0 al año 1 a 8% en el año 6.

El WHI es un estudio financiado por la NIH, multicéntrico que se inició en 1993, consistente en un conjunto de

tres estudios clínicos interrelacionados y un estudio observacional de mujeres posmenopáusicas aparentemente sanas de entre 50-79 años de edad (promedio 63.2). Al inicio del estudio, 7.7% tenía enfermedad cardiovascular previa. El estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo del WHI tiene un brazo de CCTEP para mujeres con útero (n 16.608) y un brazo de estrógenos solos (n 10.739) para mujeres que habían sido histerectomizadas. Entre las 8.506 mujeres randomizadas a CCTEP, 33.4% estaba entre 50-59 años, 45.3% entre 60-69 años, y 21.3% entre 70-79 años. El brazo de CCTEP fue terminado en julio de 2002 después de 5.2 años de seguimiento en promedio porque los riesgos globales excedían el de los beneficios. Al final del estudio la tasa de adherencia al tratamiento fue del 58% para el brazo CCTEP y 62% para el brazo de placebo. El brazo de TE del WHI continúa, lo mismo que los estudios anexos al WHI que evalúan memoria, demencia, dieta baja, y vitamina D.

En ambos estudios en el grupo de CCTEP se utilizaron estrógenos y progesterona oral (0.625 de estrógenos equinos conjugados y 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona).

La mayoría de las participantes en esos estudios fueron randomizadas al menos 10 años después de la menopausia.

Ninguno de los estudios evaluaron mujeres perimenopáusicas o mujeres con menopausia temprana (40-50 años de edad) o menopausia prematura (< 40 años de edad).

## Hechos clínicos importantes del HERS y del WHI

La CCTEP fue asociada con los siguientes resultados importantes. En la siguiente lista se especifica RR= riesgo relativo; RA= Riesgo absoluto; IC= 95% Intervalo de confianza; HERS (incluye HERS II)

## Efectos sobre el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria

### WHI

Aumento significativo del riesgo

RR 1.29 (IC 1.02-1.63); 29% de aumento del riesgo

RA 0.37% vs 0.30% (37 vs 30 eventos a anuales por 10.000 mujeres).

HERS Aumento de riesgo no significativo

RR 0.99 (IC 0.84-1.17); 1% de disminución de riesgo

RA 3.66% vs 3.68% (366 vs 368 eventos anuales en 10.000 mujeres).

## Efectos sobre el riesgo de apoplejía cerebral

### WHI

Aumento significativo de riesgo

RR 1.41 (IC 1.07-1.81); 41% de aumento de riesgo

RA 0.29% vs 0.21% (29 vs 21 eventos anuales por 10.000 mujeres).

HERS Aumento no significativo de riesgo  
RR 1.09 (IC 0.88-1.35); 9% aumento de riesgo  
RA 2.12% vs 1.95% (212 vs 195 eventos anuales por 10.000 mujeres).

### **Efectos sobre el riesgo de tromboembolismo venoso**

#### **WHI**

Aumento significativo del riesgo  
RR 2.1 (IC 1.58-2.82); 11% aumento del riesgo  
RA 0.34% vs 0.16% (34 vs 16 eventos anuales por 10.000 mujeres).

#### **HERS**

Aumento significativo del riesgo  
RR 2.08 (IC 1.28-3.40); 108% de aumento del riesgo  
RA 0.59% vs 0.28% (59 vs 28 eventos anuales por 10.000 mujeres).

### **Efectos sobre el riesgo de cáncer de mama**

#### **WHI**

Aumento no significante del riesgo  
RR 1.26 (IC 1.00-1.59); 26% de aumento del riesgo  
RA 0.38% vs 0.30% (38 vs 30 eventos anuales por 10.000 mujeres).

#### **HERS**

Aumento no significante del riesgo  
RR 1.27 (IC 0.84-1.94); 27% de aumento del riesgo  
RA 0.59% vs 0.47% (59 vs 47 eventos anuales por 10.000 mujeres).

### **Efectos sobre la incidencia de cirugía del tracto biliar**

#### **HERS**

Aumento significante del riesgo  
Cirugía del tracto biliar RR 1.48 (IC 1.12-1.95); 48% aumento del riesgo  
Cirugía del tracto biliar RA 1.91% vs 1.29% (191 vs 129 eventos anuales por 10.000 mujeres).

### **Efectos sobre el riesgo de cáncer de colon**

#### **WHI**

Disminución significativa del riesgo  
RR 0.63 (IC 0.43-0.92); 37% disminución del riesgo  
RA 0.10% vs 0.16% (10 vs 16 eventos anuales por 10.000 mujeres).

#### **HERS**

Disminución no significante del riesgo  
RR 0.81 (IC 0.46-1.45); 19% disminución del riesgo  
RA 0.25% vs 0.31% (25 vs 31 eventos anuales por 10.000 mujeres).

### **Efectos sobre el riesgo de fracturas osteoporóticas**

## WHI

Cadera Disminución significativa del riesgo

RR 0.66 (IC 0.45-0.98); 34% disminución del riesgo

RA 0.105 vs 0.15% (110 vs 15 eventos anuales por 10.000 mujeres).

Vértebra Disminución significativa del riesgo

RR 0.66 (IC 0.44-0.98); 34% disminución del riesgo

RA 0.09% vs 0.15% (9 vs 15 eventos anuales por 10.000 mujeres).

Total Disminución significativa del riesgo

RR 0.76 (IC 0.69-0.85); 24% de disminución del riesgo

RA 1.47% vs 1.91% (147 vs 191 eventos anuales por 10.000 mujeres).

Cadera Aumento no significativo del riesgo

RR 1.61 (IC 0.98-2.66); 61% aumento del riesgo

RA 0.48% vs 0.30% (48 vs 30 eventos anuales por 10.000 mujeres).

Vértebra Disminución no significativa del riesgo

RR 0.87 (IC 0.52-1.48); 13% disminución del riesgo

RA 0.31% vs 0.35% (31 vs 35 eventos anuales por 100.000 mujeres).

Total Aumento no significativo de riesgo

RR 1.04 (IC 0.87-1.25); 4% aumento de riesgo

RA 2.97% vs 2.84% (297 vs 284 eventos anuales por 10.000 mujeres).

Este aumento de los riesgos y beneficios de la TEPCC persiste a través de la duración del WHI y del HERS. El riesgo de cáncer de mama fue directamente relacionado a la duración de la terapia. Se observó significativo aumento del riesgo para enfermedad cardíaca coronaria (ECC) y tromboembolismo venoso durante el primer año de terapia, aunque el riesgo de ECC no se elevó significativamente en los años siguientes.

En las mujeres a riesgo de ECC, apoplejía o tromboembolismo o aquellas mujeres de mayor edad, el riesgo absoluto con el uso de TEPCC puede ser mayor. Para mujeres de avanzada edad, el beneficio absoluto puede ser mayor también, puesto que la osteoporosis y el cáncer de colon son más prevalentes a esa edad. Al contrario, debido a que la ECC, apoplejía y fracturas osteoporóticas son menos comunes en las mujeres más jóvenes, los riesgos y beneficios pueden ser menores en mujeres posmenopáusicas jóvenes.

Basados en datos diferentes del WHI y del HERS, los riesgos de cáncer de mama pueden ser mayores con la TEPCC que los estrógenos sin oposición/ (TE). El riesgo actual en el brazo de TE del WHI no ha sido publicado y puede no estar disponible hasta la conclusión planeada del estudio en 2005. Sin embargo, después de 5.2 años, el WHI no ha reportado que el brazo de TE haya mostrado un exceso de los riesgos sobre los beneficios. El riesgo para cáncer de mama durante el uso de TEPCC parece estar relacionado con la duración de su uso. Esto puede también aplicársela al uso de TE, como se ha reportado en estudios anteriores.

El presente informe del WHI no considera otra variedad de condiciones para las cuales la TEPCC puede o no puede proveer efectos favorables, incluyendo enfermedad de cálculos biliares, diabetes, funciones cognitivas y calidad de vida (CDV). El estudio HERS informó efectos adversos sobre cálculos biliares, el WHI y el HERS informaron sobre el efecto en fracturas osteoporóticas. Ninguno de los estudios anteriores fueron diseñados para considerar CDV en mujeres altamente sintomáticas. Los estudios ancillares del WHI, el estudio de la Memoria del WHI (WHIMS), el estudio de las funciones cognitivas relacionadas con el envejecimiento del WHI (WHISCA) podrían ayudar a determinar si la TEPCC o TE tienen efecto sobre los cambios en las funciones cognitivas con el envejecimiento. El estudio HERS no reportó efectos de la TEPCC sobre la CDV después de la menopausia. Sin embargo, este componente del HERS ha sido criticado por no haber sido diseñado para evaluar CDV en la población más relevante, las mujeres menopáusicas sintomáticas. El HERS evaluó una población vieja con ECV; además, no se utilizó una herramienta válida para valorar CDV. La extrapolación de esos datos de CDV a una población posmenopáusica típica usando TEPCC no es apropiada.

## Recomendaciones básicas para la práctica clínica

El panel está de acuerdo en los siguientes puntos:

1. El tratamiento de los síntomas menopáusicos

(vasomotor y urogenital) continua siendo la indicación primaria para la TEPCC y TE.

2. La única indicación relacionada con la menopausia para el uso crónico de los progestágenos parece ser para la protección endometrial del uso de la terapia estrogénica sin oposición. En todas las mujeres con útero intacto, quienes están usando terapia estrogénica, los clínicos están avisados de usar un progestágeno adecuado, mientras que en las mujeres sin útero no se debería prescribir un progestágeno.

3. No se debe usar ningún régimen de TEP para prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardíaca coronaria, ECC. Regímenes alternos probados deben considerarse con ese fin. El efecto de la TE sobre la ECV no está claro aún. Mientras se dispone de datos confirmatorios la TE no debe ser usada para la prevención primaria o secundaria de la ECV.

4. Los datos del WHI y el HERS no puede extrapolarse directamente a mujeres perimenopáusicas sintomáticas o a mujeres posmenopáusicas tempranas (40-50 años) o en menopausia prematura (< 40 años).

5. Muchos productos de TEP y TE han sido aprobados por la FDA para la prevención de osteoporosis posmenopáusica, sin embargo, debido al riesgo asociado con esas formas de terapia, alternativas deben ser consideradas, sopesando los riesgos-beneficios de cada una.

6. El uso de TEP o TE debe limitarse a la duración más corta para conseguir los objetivos del tratamiento, riesgos y beneficios individuales, teniendo en cuenta factores de CDV.

7. Dosis más bajas que las convencionales de TEP y TE deben considerarse. El estudio HOPE (Women's Health. Osteoporosis, Progestin, Estrogen) demostró alivio equivalente de los síntomas y preservación de la densidad ósea sin un aumento de hiperplasia endometrial, con dosis bajas de TEP.

8. Rutas alternas de administración de TEP pueden ofrecer ciertas ventajas, pero la relación riesgo-beneficio a largo plazo no ha sido demostrada.

9. Un perfil de riesgo individual para cada mujer es esencial en la escogencia de cualquier régimen de TEP o TE. La mujer debe ser informada de los riesgos conocidos.

### **El panel no obtuvo consenso en los siguientes puntos, pero el resumen de las respuestas es de utilidad para los médicos:**

#### ***¿Cuál es la definición actual aceptable para corto plazo o largo plazo de terapia hormonal?***

Terapia hormonal a corto plazo ha sido definida generalmente como hasta 3-5 años de terapia, mientras terapia hormonal a largo plazo se ha definido como mayor de 3 a 5 años. Revisando esas definiciones, los panelistas han tenido opiniones variadas en mantener esas definiciones. Datos actuales no proveen información sobre en qué tiempo los riesgos sobrepasan los beneficios para cada mujer. Los panelistas concluyen que los riesgos y beneficios potenciales de la terapia deben ser determinados por el perfil de riesgo individual, incluyendo edad y la razón para la prescripción. En este contexto, no hay mucha razón para diferenciar terapia de corto o largo plazo, así pues el panel recomendó que esos términos no sigan siendo usados. Los clínicos deben reevaluar la relación riesgo-beneficio de una mujer individual e indicaciones de la continuación de la terapia en cada visita.

#### ***¿Cuánto tiempo debería prescribirse la terapia hormonal para el alivio de la sintomatología?***

La duración de la terapia para el tratamiento de los síntomas no se puede determinar con los datos existentes al momento. Las mujeres con síntomas menopáusicos severos no se incluyeron en el WHI debido a su desacuerdo en la posibilidad de ser randomizadas a placebo. El estudio SWAM (Womens Health Across de Nation) actualmente en curso, puede aclarar qué tanto tiempo persisten los síntomas más allá del período de transición o después de la suspensión de la terapia hormonal y la severidad de esos síntomas. El seguimiento del brazo de TEPCC suspendido del WHI puede darnos datos; sin embargo, no van a ser usados diarios de síntomas. Aunque no fueron dadas recomendaciones definitivas, los panelistas están de acuerdo en que como guía general, es la menor dosis por el menor tiempo.

## ¿Existen razones para la extensión de la terapia hormonal?

El panel considera, si hay circunstancias individuales para extender de forma apropiada, el uso de terapia hormonal. Aunque el WHI informó los primeros datos definitivos que respaldan la habilidad de la TEP posmenopáusica para prevenir las fracturas de cadera, vértebras y otros sitios, no se ha alcanzado un consenso. Sin embargo, la mayoría de los panelistas creen que el uso extendido de TEP o TE podría ser aceptable en circunstancias especiales, haciendo consciente a las mujeres de los riesgos potenciales y bajo estricta supervisión clínica. Estas circunstancias incluyen:

1. Cualquier mujer para quien en su opinión el beneficio de la mejoría de los síntomas excede los riesgos.
2. Mujeres con síntomas menopáusicos y riesgo de osteoporosis.
3. Mujeres con riesgo aumentado de osteoporosis que no son capaces de tolerar otra medicación.

## ¿La menopausia prematura o la falla ovárica prematura es una indicación para TEP o TE preventiva?

Aunque esas condiciones están asociadas con el inicio temprano de osteoporosis y ECV, no hay datos claros de si la administración de TEP/TE reduciría la morbilidad o mortalidad por esas condiciones. La relación beneficio-riesgos puede ser diferente en mujeres más jóvenes.

## Necesidad inmediata para investigaciones futuras

Los panelistas identificaron la necesidad de los siguientes tópicos de investigación, no necesariamente en un orden particular:

- a) Más allá de los síntomas, ¿hay diferencias biológicas entre mujeres sintomáticas y asintomáticas que afecten la relación riesgo-beneficio?
- b) Tendrá el mismo riesgo-beneficio el uso de diferentes estrógenos progestágenos, diferentes dosis, y diferentes vías de administración de los usados en los estudios HERS y WHI?

c) ¿Las mujeres con menopausia temprana o prematura y mujeres perimenopáusicas altamente sintomáticas, tienen la misma relación riesgo-beneficio que las estudiadas en el WHI?

d) ¿Los riesgos y beneficios de la TE son sustancialmente diferentes a los de la TEP? ¿Son los progestágenos los responsables de los efectos negativos de la TEP?

e) ¿Son las progestinas continuas, al contrario de las cíclicas, responsables por los efectos cardiovasculares y el efecto en la mama?

f) ¿Cuál es el efecto de los diferentes progestágenos sobre el riesgo del cáncer de mama?

g) ¿Son los niveles de estrona y/o estradiol un modificante de la ecuación riesgos-beneficios?

h) ¿Son los factores genéticos o ambientales los que alteran significativamente la relación riesgo-beneficio de la TE/TEP?

i) ¿Cómo influyen los factores de calidad de vida en el perfil riesgo- beneficio de la TE/TEP?

j) ¿Cuál es el papel de la TE en la prevención primaria cardiovascular?

k) ¿Puede identificarse la mujer con alto riesgo de tromboembolismo venoso profundo y embolismo pulmonar?

l) ¿Cuáles son los efectos a largo plazo de la TE/TEP en la demencia o enfermedad de Alzheimer?

## Lecturas recomendadas

Se recomienda leer las siguientes referencias bibliográficas:

## **WHI (Women's Health Initiative)**

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators.

Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.

## **HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study)**

Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, et al, for the HERS Study Group. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002; 105: 2962-2967.

Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA, for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 2002; 287: 591-597.

Hsia J, Simon JA, Lin F, et al. Peripheral arterial disease in randomized trial of estrogen with progestin in women with coronary heart disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Circulation* 2000; 102: 2228-2232.

Hulley S, Grady D, Bush T, et al, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-613.

Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 638-642.

## **HERS II (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study)**

Grady D, Herrington D, Bittner V, et al, for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.

Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al, for the HERS

Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58-66.

## **WEST (Women's Estrogen for Stroke Trial)**

Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-1249.

## **Nurses' Health Study**

Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933-941.

Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769-1775.

Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-461.

## **HOPE (Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen trial)**

Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schneider DL, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril* 2001; 75: 1080-1087.

Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287: 2668-2676.

Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril* 2001; 76: 13-24.

Pickar JH, Yeh I, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 76: 25-31.

Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses

of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 75: 1065-1079.

### **ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis trial)**

Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522-529.

### **EPAT (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial)**

Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al, for Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939-953.

### **MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation)**

Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al, for the MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847-857.

Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation [erratum in: *Breast Cancer Res Treat* 2001; 67: 191]. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 125-134.

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 [erratum in: *JAMA* 1999; 282: 2124]. *JAMA* 1999; 281: 2189-2197.

Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al, for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609-3617.

### **PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions study)**

Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, et al. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study: primary outcomes in adherent women. *Maturitas* 1997; 27: 261-

Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E, for the PEPI Safety Follow-up Study (PSFS) Investigators. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) safety follow-up study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 665-672.

Greendale GA, Wells B, Marcus R, Barrett-Connor E, for the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions trial investigators. How many women lose bone mineral density while taking hormone replacement therapy? Results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions trial.

*Arch Intern Med* 2000; 160: 3065-3071.

The Writing Group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial [erratum in: *JAMA* 1995; 274: 1676]. *JAMA* 1995; 273: 199-208.

The Writing Group for the PEPI trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 276: 1389-1396.

### **SWAN (Study of Women's Health Across the Nation)**

Huang M-H, Schocken M, Block G, et al. Variation in nutrient intakes by ethnicity: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2002; 9: 309-319.

### **Qué es la NAMS**

La NAMS es una organización líder norteamericana sin ánimo de lucro dedicada a la promoción de la salud de la mujer en la edad adulta y más allá a través del entendimiento de la menopausia. La sociedad reúne en forma única miembros de actividad multidisciplinaria con más de 2.000 afiliados que incluyen expertos en medicina, enfermería, sociología, psicología, antropología, farmacia, epidemiología, nutrición y ciencias básicas.



## MENOPAUSIA AL DÍA

El nivel de evidencia indicado en cada estudio está basado en la gradación que evalúa el rigor científico del estudio, de acuerdo al trabajo desarrollado por la US Preventive Service Task Force.

Nivel I: Ensayo adecuadamente randomizado y controlado.

Nivel II-1 Bien diseñado, y controlado pero sin randomización.

Nivel II-2 Estudio de corte analítico de cohorte o casos-controles, preferiblemente realizado por más de un centro o grupo de investigación.

Nivel II-3 Series múltiples con o sin intervención (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. Opinión de autoridades respetables, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos y reportes de casos. Reporte del comité de expertos.

### Tasas mayores de cáncer de ovario en el uso a largo plazo de terapia estrogénica sin oposición

***Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. JAMA 2002;288:334-341.***

LACEY JV, MINK PJ, LUBIN JH, ET AL.

Las mujeres posmenopáusicas, quienes usan terapia de reemplazo estrogénica, TRE, especialmente por más de 10 años, tienen un riesgo aumentado para cáncer de ovario, de acuerdo con los datos de este estudio de seguimiento de 44.241 participantes en el Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP). Todas las mujeres fueron posmenopáusicas (edad media 56,6 años) al comienzo del seguimiento. En general, las usuarias de estrógenos sin oposición fueron asociadas con un 60% de mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario, comparadas con las que nunca los han usado (intervalo de confianza 1,2-2,0). El riesgo se incrementó con duración del uso. Aquellas quienes usaron TRE por 10-19 años tenían un RR de 1,8 (IC 95%, 1,1-3,0) y aquellas con más de 20 años de uso de TRE tenían un RR de 3,2 (IC 95%, 1,7-5,7). Las mujeres que sólo usaron una combinación de estrógenos-progestágenos no tenían un aumento significativo del riesgo de desarrollar cáncer de ovario. RR 1,1 (IC 95%, 0,64-1-7). Un total de 329 mujeres desarrollaron cáncer de ovario.

Comentario. Este trabajo se refiere a si el uso a largo plazo de estrógenos y estrógenos-progestágenos aumenta la incidencia o tasa de muerte por cáncer de ovario. El título sugiere otro obstáculo para el concepto de uso a largo plazo de TRE. Sin embargo, los hallazgos de este análisis observa-

cional retrospectivo, que tiene las deficiencias de ese tipo de estudios, puede ser visto como relativamente reafirmante. Sin embargo, éste fue hecho en una población de muy alto riesgo para cáncer de ovario. Como el estudio sólo fue observacional, el diagnóstico de cáncer de ovario debió ser determinado por la historia clínica, certificados de defunción, o auto-informes. No hubo conocimiento preciso de dosis, régimen, producto o duración real de la hormona usada en alrededor de 2/3 de la población del estudio. El pequeño pero estadísticamente significativo aumento en el riesgo de las usuarias de TRE después de 10 años fue basado en 37 casos de 41.625 mujeres-año.

La conclusión de este estudio es que las mujeres en TRE pueden esperar que no haya aumento en las tasas de mortalidad por cáncer de ovario después de 20 años de haber reportado usarlas. Dado el anuncio reciente de la National Institutes of Health NIH que en el Women's Health Initiative, WHI, el brazo de TRE no mostró un aumento de los riesgos sobre los beneficios después de 6 años de uso, la respuesta a si la TRE tiene un impacto sobre el cáncer de ovario tendrá que esperar hasta que se complete el estudio WHI, el cual al menos nos provee de datos randomizados prospectivos por 9 años de uso continuo de TRE.

Wulf H. Utian, MD, PhD  
Executive Director  
The North American Menopause Society

Comentario. El autor de este informe establece en su introducción que los estudios sobre riesgo de cáncer de ovario asociados a TRH posmenopáusicas han fallado en proveer evidencia consistente con un aumento fuerte significativo del riesgo. Este estudio no es la excepción. El aumento del riesgo reportado en esta cohorte de mujeres es débil y los datos no se ajustan para todos los factores que afectan el riesgo para cáncer de ovario (especialmente paridad y lactancia).

Sin embargo, este informe se suma a los otros en sugerir un aumento del riesgo de cáncer de ovario en usuarias posmenopáusicas de estrógenos. Si estas conclusiones basadas en un pequeño número de casos es correcta, va a ser difícil de probar, requiriéndose un gran número de usuarias a largo plazo que generen estadísticas confiables de este relativamente infrecuente cáncer.

Yo prefiero enfatizarle al paciente que la mayoría de los estudios en la literatura han fallado en encontrar una asociación entre cáncer de ovario y TRH.

Leon Speroff, MD  
Department of Obstetrics and Gynecology  
Oregon Health Sciences University  
Portland, OR

Comentario. El estudio BCDDP (1979 - 1998) fue un estudio de cohorte con un cuestionario que fue respondido por las participantes. Un cuarto de las 329 con cáncer de ovario informó de una historia de cáncer de seno o cáncer de ovario en familiares de primer grado, mientras el 29% del grupo de la cohorte no informó sobre historia familiar. Este artículo confirma que los estrógenos combinados con progestágenos no aumenta el riesgo de cáncer de ovario. En el grupo de TRE, el riesgo individual fue sólo ligeramente aumentado para las usuarias a largo plazo (> 10 años) con 6,5 casos por 10.000/año en TRE, versus 4,4 casos por 10.000/año para mujeres sin terapia hormonal. El uso de TRE y TRH debe enfocarse individualmente en la mujer.

James V. Fiorica, M.D.  
Professor of Ob/Gyn Oncology  
H. Lee Moffitt Cancer and Research Institute  
University of South Florida  
Tampa, FL.

## MENOPAUSIA AL DÍA

### El uso de anticonceptivos orales no está asociado con riesgo de cáncer de mama

*Oral contraceptives and the risk of breast cancer. N Engl J Med 2002;346:2025-2032.*

MARCHBANKS PA, MCDONALD JA, WILSON HG, ET AL.

Ni el uso actual ni el uso previo de anticonceptivos con estrógenos combinados con progestinas orales (AO) está asociado con un aumento del riesgo de cáncer de seno en mujeres, de acuerdo con este estudio poblacional de casos y controles. Los investigadores entrevistaron 4.575 mujeres con cáncer de seno y 4.682 controles sin cáncer de seno. Las mujeres estuvieron entre los 35 y 67 años de edad; 77% de los casos y el 79% de los controles habían usado algún tipo de AO. Comparadas con la nunca usuarias, el RR de cáncer de mama fue 1,0 (IC 95% 0,8-1,3) para las usuarias actuales de AO y 0,9 (IC 95% 0,8-1,0) para las usuarias previas. El riesgo relativo no aumentó consistentemente con períodos largos de uso de AO, dosis altas de estrógenos, tipo de progestina usada, o edad al inicio de los AO. Las mujeres con historia familiar de cáncer de mama no tuvieron un aumento del riesgo con el uso de AO.

#### Evidencia Nivel II-2

Comentario. Las AO son el método de contracepción reversible más ampliamente usado por las mujeres de los

Estados Unidos (aproximadamente el 78% de las participantes en este grande estudio fueron usuarias permanentes). Los investigadores obtuvieron usuarias consistentes con AO convenientes, efectivos y reversibles. Además el uso de AO está asociado con beneficios anticonceptivos en la salud, como menstruación menos dolorosa y más regular hasta prevención de cáncer endometrial y ovárico. Tal vez la más grande preocupación de las mujeres y de sus médicos relacionados con los AO es que su uso podría aumentar el riesgo de cáncer de ovario. Este estudio grande, auspiciado por la NIH y realizado por la CDC, nos da un alto nivel de reafirmación de que los usuarios de AO independientemente de la edad, tipo de fórmula, duración de uso, o historia familiar no aumentan el riesgo de cáncer de mama.

Andrew M. Kaunitz, MD  
Professor and Assistant Chairman  
Department of Obstetrics and Gynecology  
University of Florida Health Science Center  
Director of Menopause and Bone Density Services  
Medicus Diagnostic Center  
Jacksonville, FL.

## MENOPAUSIA AL DÍA

### El alendronato muestra eficacia y tolerabilidad en mujeres posmenopáusicas afroamericanas

*Alendronate increases bone mass and reduces bone markers in postmenopausal African-American women. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2792-2797*

BELL NH, BILEZIKIAN JP, BONE HG, KAUR A, MARAGOTO A, SANTORA AC, FOR THE MK-063 STUDY GROUP

El alendronato aumenta la masa ósea, reduce los marcadores de remodelación ósea, y es bien tolerado en mujeres afroamericanas, de acuerdo con los resultados de este estudio randomizado controlado con placebo y grupo paralelo. El alendronato (10 mg/día), un bifosfonato, fue evaluado versus placebo para aumento de densidad mineral ósea DMO, en varios sitios y para reducción de los marcadores de recambio óseo. Un total de 65 mujeres posmenopáusicas, afroamericanas (entre 45 y 88 años) fueron ingresadas al estudio. Después de 2 años del período de tratamiento, las usuarias de alendronato tenían un aumento de la DMO promedio de 6,5% para la columna, 4,5% para el cuello femoral, 6,4% para el trocánter femoral, 4,1 para la cadera total y 2,0% para el cuerpo total. Todas las medidas fueron estadísticamente significativas comparadas con el placebo. La media de la fosfatasa alcalina específica del hueso disminuyó en un 46,3% con alendronato, comparada con 13,6% del placebo. La media de los N telopéptidos urinarios de la relación colágeno tipo I/ creatinina disminuyó en un 70,5% con alendronato versus 6,7% de disminución con placebo. La incidencia de efectos secundarios gastrointestinales no fue significativamente diferente entre los dos grupos.

#### Evidencia nivel I

Comentario. Los bifosfonatos como el alendronato pueden prevenir y tratar la pérdida ósea. Muchos estudios también demuestran reducción de fracturas. La mayoría de los estudios randomizados doble ciego controlados con placebo han incluido sólo primariamente mujeres caucásicas. Las mujeres afroamericanas tienen significativamente mayor DMO que las caucásicas y las asiáticas, por lo cual han sido excluidas de muchos de los ensayos clínicos. Este informe evalúa específicamente la DMO y el impacto sobre el recambio óseo, del alendronato (10 mg/día) versus vitamina D y calcio en un grupo pequeño de mujeres afroamericanas con osteoporosis u osteopenia en la columna lumbar (T escore  $-1,75$ ). Consistente con los resultados en estudios previos en las caucásicas, el alendronato previene la pérdida ósea y mantiene los marcadores de recambio óseo en los rangos normales premenopáusicos. El estudio provee al personal de salud la reafirmación de que las mujeres afroamericanas responden similarmente que las mujeres caucásicas al alendronato. Aún se desconoce si los cambios en los marcadores intermedios aquí, DMO y recambio óseo se reflejará en reducción de fracturas en la población afroamericana.

James A. Simon, MD  
Clinical Professor of Obstetrics and Gynecology  
George Washington University School of Medicine  
Washington, DC

## MENOPAUSIA AL DÍA

### El estriol oral no se asocia con cambios histopatológicos significativos en el endometrio

*The effects of oral estriol on the endometrium in postmenopausal women. Maturitas 2002;42:149-156.*

GRANBERG S, EURENIUS K, LINDGREN R, WILHELMSSON L.

El estriol oral no cambia la histología endometrial, aunque el estriol está asociado con un aumento no significativo de pólipos, de acuerdo con este estudio paralelo, seccional-cruzado realizado entre octubre de 1994 y marzo de 1995. Mujeres (n 125) posmenopáusicas que recibieron estriol (1 ó 2 mg/día) fueron comparadas con un grupo control de mujeres posmenopáusicas quienes no habían recibido ningún tipo de terapia estrogénica al menos por un año (n 116). Se determinó histología endometrial y el grosor del endometrio. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos para histología endometrial. En las mujeres con endometrio atrófico, la medida del grosor endometrial entre las que recibieron estriol fue de 3,0 mm comparadas con 2,4 mm en el grupo control, una diferencia significativa ( $p < 0.01$ ). El número de mujeres con pólipos fue mayor en las que recibieron estriol (n 14) que en los controles (n 3); sin embargo el diagnóstico histopatológico no fue significativamente diferente entre los dos grupos.

#### Evidencia Nivel II-I

Comentario. En este estudio no es sorprendente que la histología endometrial y el grosor endometrial no fueran di-

ferentes entre las usuarias de estriol y aquellas que no habían recibido estrógenos por un año. Sabemos que dosis de estriol de 1 ó 2 mg/día usadas en este ensayo, tienen poco efecto proliferativo sobre el endometrio. Sin embargo, diferente a otras preparaciones, 1 ó 2 mg de estriol no van a conservar la masa ósea, y el estriol no es mejor que el placebo en la mejoría de los síntomas vasomotores. Cuando se da en una dosis simple al día el estriol no induce proliferación endometrial, aun a dosis de 8 mg/día (Tzingounis et al. Acta Endocrinol Suppl 1980). El pretendido estudio Scandinavian Long-Cycle (1-2 mg/día 17 $\beta$ -estradiol) fue suspendido después de 3 años por un aumento de hiperplasia endometrial, incluyendo atipia, y un caso de cáncer de endometrio. (Bjarnaso et al. Maturitas 1999). Así pues, este estudio de 6 meses no es lo suficientemente largo para demostrar seguridad endometrial. Aun en un estudio de 3-5 años de ultra bajas dosis de estriol, es difícil que este estrógeno produzca hiperplasia o cáncer, puesto que éste es un estrógeno débil. El aumento de pólipos endometriales en las usuarias de estriol es un hallazgo interesante.

R. Don Gambrell, Jr, MD  
Clinical Professor of Endocrinology and  
Obstetrics and Gynecology (1978-2002)  
Medical College of Georgia  
Augusta, GA

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Las acciones cognitivas no mejoran con Ginkgo

*Cognition in elderly not improved by ginkgo*

*Ginkgo for memory enhancement: a randomized controlled trial. JAMA 2002;288:835-840.*

SOLOMON PR, ADAMS F, SILVER A, ZIMMER J, DEVEAUX R.

Ginkgo (Biloba), un suplemento disponible en el mostrador (sin fórmula médica), no mejora el aprendizaje, la memoria, la concentración o la fluencia mental o verbal en el adulto mayor que no tiene trastornos cognitivos, de acuerdo con los resultados de este estudio randomizado, paralelo, doble ciego y controlado con placebo. Un total de 132 mujeres y 98 hombres de manera randomizada fueron asignados a recibir ginkgo (40 mg 3 veces por día) o placebo por 6 meses. Test neuropsicológicos estandarizados (aprendizaje y memoria verbal y no verbal, atención y concentración, y lenguaje expresivo), la llenada de un cuestionario y una impresión clínica global del personal de salud fueron usados para evaluar cambios en las funciones cognitivas. Al final del estudio los que recibieron ginkgo no se diferenciaron del grupo placebo en ninguno de los parámetros medidos por los test neuropsicológicos. Tampoco se vieron diferencias significantes entre los cuestionarios para la función de la memoria o puntajes globales por el personal de salud.

#### Evidencia nivel I

Comentario: Este estudio agrega información importante a nuestro conocimiento de los beneficios o falta de beneficios de suplementos herbales. También sirve como un modelo de randomización, y ensayos controlados de tales productos fueron doble ciego y el criterio de selección fue claramente

especificado, se incluyeron mujeres y hombres, la aceptación de la medicación fue cuidadosamente monitorizada, la dosis y la duración fueron claramente racionalizadas, hubo pausa en los estudios en curso y el estudio fue bien empoderado para encontrar significancia estadística. Se deben mencionar dos limitaciones. Primera, los eventos adversos no se monitorizaron. Si este estudio se realizara ahora, es seguro que los datos de seguridad y un grupo de vigilancia sería requerido, y los efectos adversos serían establecidos. Esto es particularmente importante porque la presumible seguridad de los productos herbales se está poniendo en duda. Segunda, como los autores lo puntualizan, ellos no usan test de controles de calidad para analizar el contenido de ginkgo usado en el ensayo. Este estándar está ganando aceptación por la variabilidad encontrada cuando los suplementos encontrados en el mostrador de las tiendas se prueba para control de calidad. Esperamos los datos de resultados de estudios similares, bien diseñados de ginkgo, usados para la mejoría de la memoria con mayor duración de la terapia de la memoria, y tal vez en poblaciones diferentes.

Katherine M. Newton, PhD  
Acting Associate Director for Research  
Internal Center for Health Studies  
Group Health Cooperative  
Seattle, WA

# MENOPAUSIA AL DÍA

## Los estrógenos retardan la calcificación de la placa ateromatosa

### *Estrogen slows calcification of atherosclerotic plaque*

*Estrogen status correlates with the calcium content of coronary atherosclerotic plaques in women. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1062-1067.*

S, EDWARDS WD, CHRISTIAN RC, HARRINGTON OBERG AL, FITZPATRICK LA.

Los niveles estrogénicos de las mujeres estaban asociados con la cantidad de calcio en las arterias coronarias, un marcador radiológico de arteriosclerosis, independientemente de la edad y de los factores de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria, ECC, indicando que los estrógenos pueden modular el contenido de calcio en la placa ateromatosa y por lo tanto retardar la progresión de la arteriosclerosis en las mujeres, de acuerdo con este estudio de 56 mujeres blancas fallecidas, entre los 18 y 98 años de edad: 10 fueron premenopáusicas, 13 fueron menopáusicas tomando estrógenos o terapia de reemplazo hormona (TRE/TRH), y 33 fueron posmenopáusicas que no tomaban TRE/TRH. El uso de TRE/TRH y el estatus menopáusico fue identificado por revisión de la historia clínica. La historia médica también fue revisada para factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, ECV, (por ejemplo fumar, diabetes mellitus, hipertensión, obesidad, historia familiar de enfermedad cardíaca). La extensión de las calcificaciones y la placa ateromatosa se identificaron a la autopsia. En mujeres posmenopáusicas, aquellas que recibieron TRE tenían menor contenido de calcio coronario, menor área de la placa y menor relación calcio/área de la placa, que aquellas que no recibieron TRE. La mediana del área de calcio, pero no la placa aterosclerótica, fue significativamente mayor en las mujeres que habían recibido TRE que en las mujeres premenopáusicas. El nivel de estrógenos de la mujer relacionado con el estatus menopáusico se encontró ser un predictor significativo del área de la placa y del área de calcio, aun después de ajustarse para factores de riesgo para ECV. El calcio coronario y el área de la placa aumentan significativamente con la edad en mujeres posmenopáusicas no tratadas pero no en las mujeres tratadas con TRE.

### **Evidencia Nivel II-2**

Comentario. La calcificación arterial coronaria, CAC, identificada por escanografía con rayo electrónico ultrarrápido de la placa arterial coronaria ha sido usada para predecir el riesgo de eventos CV futuros. Este estudio difiere en que la CAC y la placa fueron medidos en la autopsia. Los autores re-

portan menos CAC y placa en las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas usando TRE/TRH cuando se comparan con las no usuarias.

Cosas a considerar al analizar este estudio:

1) Los estudios de autopsias están plagados de diferencias desconocidas entre mujeres que mueren y no sobreviven, mujeres que han sido autopsiadas o no, y mujeres quienes han sido excluidas por el diseño del estudio. En este estudio las mujeres fueron excluidas si su muerte estaba asociada con cirugía cardíaca o infarto agudo del miocardio, aunque los resultados del HERS y el WHI sugieren que tales mujeres podrían haber sido las que más seguramente estaban tomando estrógenos.

2) Todos los estudios observacionales de TRH presentan diferencias entre mujeres que inician y continúan TRH y las que no lo hacen. En este estudio las usuarias de hormonas eran menos propensas a ser obesas o diabéticas que las no usuarias. Solamente ensayos clínicos controlados pueden controlar sesgos conocidos y no conocidos.

3) Solamente 13 mujeres tomaron estrógenos por 6 meses o más. Los datos de duración de uso nos ayudarían a descartar casualidad. Un ensayo con 13 mujeres es demasiado pequeño para respaldar la aseveración de los autores de que la placa no aumentó la edad en la mujer con estrógenos.

4) Aparentemente algunas mujeres tenían cero CA, y aún los autores usaron medios estadísticos de comparación. Las categorías de aumento de la placa de pronto podría ser preferencialmente estadística, lo que haría los resultados clínicos más relevantes.

Elizabeth Barrett-Connor, MD  
Professor and Chief, Division of Epidemiology  
Department of Family and Preventive Medicine  
University of California, San Diego, School of Medicine

## MENOPAUSIA AL DÍA

### La terapia estrogénica aumenta la masa periodontal en las mujeres posmenopáusicas

*Estrogen therapy increases periodontal bone mass in postmenopausal women*

*Alveolar and postcranial bone density in postmenopausal women receiving hormone/estrogen replacement therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Intern Med 2002;162:1409-1415.*

CIVITELLI R, PILGRAM TK, DOTSON M, ET AL.

La terapia estrogénica aumenta la masa ósea oral y poscranial en las mujeres posmenopáusicas, de acuerdo con este estudio doble ciego randomizado, controlado con placebo de tres años de duración. Un total de 135 mujeres posmenopáusicas (41-70 años) sin evidencia de enfermedad periodontal moderada o severa recibieron estrógenos terapia de reemplazo hormonal (TRE/TRH), 0,625 mg/día de EEC solos y conjugados con 2,5 mg/día de AMP, placebo. Todas las mujeres recibieron también suplemento de calcio. Las metas primarias fueron los cambios en la altura de la cresta alveolar, y la densidad del hueso alveolar, medidos por rayos X. La densidad mineral ósea (DMO) poscranial se midió en la columna lumbar y el fémur proximal. Las mujeres que recibieron TRE/TRH tuvieron un aumento significativo en la masa alveolar comparadas con el placebo. Y un aumento significativo de la DMO para las recipientes de TRE/TRH se notó también en el fémur proximal y el trocánter, pero no en la columna. Los cambios en la masa alveolar fueron significantes correlacionados con la DMO en el fémur total y el trocánter para la TRE/TRH pero no para el placebo.

#### Evidencia Nivel I

Comentario. Hay evidencia que mujeres con osteoporosis/osteopenia tienen una mayor incidencia de pérdida de los dientes y atrofia del anillo alveolar. Este estudio encontró aumento de la altura alveolar y de la DMO alveolar en pacientes con TRE/TRH versus placebo. Payne y col. (J periodontol 1997) comprobaron esta conclusión, y ellos indicaron que las mujeres no deficientes en estrógenos mostraban una ganancia neta en DMO alveolar y las deficientes mostraban una pérdida neta de la DMO alveolar. La deficiencia de estrógenos puede ser un "factor de riesgo" para la pérdida ósea alveolar (enfermedad periodóntica); sin embargo se necesitan estudios posteriores con poblaciones mayores para verificar estos hallazgos.

Joan Otomo-Corgel, DDS, MPH  
Adjunctive Assistant Professor in Residence  
UCLA School of Dentistry  
Department of Periodontics  
Chair, Postdoctoral Research  
Department of Graduate Periodontics  
UCLA School of Dentistry/Greater  
Los Angeles VA Health Care Center  
Los Angeles, CA



## MENOPAUSIA AL DÍA

### Programas de ejercicio previenen las caídas en personas viejas

#### *Exercise programs prevent falls in older people*

**Randomised factorial trial of falls prevention among older people living in their own homes. *BMJ* 2002;325:128-133.**

DAY L, FILDES B, GORDON I, FITZHARRIS M, FLAMER H, LORD S.

El ejercicio puede reducir el número de caídas en personas adultas mayores ocurridas en el hogar, de acuerdo con este estudio randomizado, controlado, realizado en Australia. Un total de 1.090 hombres y mujeres de 70 años o mayores que vivían en sus propios hogares se asignaron a un grupo control (no intervención) o uno de siete grupos de intervención: ejercicio, manejo de peligros caseros, visión, ejercicio más manejo de peligros caseros, ejercicio más visión, visión más manejo de peligros caseros, o todas tres combinadas. El grupo de ejercicio participó en una hora semanal de clase de estiramiento y balanceo durante 15 semanas con ejercicios suplementarios en casa. El grupo de manejo de peligros caseros tenía un recorrido sobre detección de peligros en casa y se le indicaron reparaciones y modificaciones para corregirlos. El grupo de visión tuvo chequeos de la vista con correcciones posteriores apropiadas. Después de 18 meses, el ejercicio disminuía de manera significativa el número de caídas. Sin embargo, la mayor disminución de caídas fue en los grupos combinados de ejercicio y visión, y ejercicio y manejo de peligros caseros. Con la combinación de las tres hubo la mayor reducción de riesgo: RR 0,67 (95% IC, 0,51-0,88). Los RR para las tres intervenciones solas fueron: ejercicio RR 0,82 (IC 95%, 0,70-0,97), visión RR 0,89 (IC 95%, 0,75-1,04), y

manejo de peligros caseros RR 0,92 (IC 95%, 0,78-1,08).

#### **Evidencia Nivel II-I**

Comentario. Varios estudios han identificado que el estiramiento, andar, el balanceo y la visión son importantes factores de riesgo para las caídas. Este estudio mostró que aun un modesto programa de ejercicios, realizado en un corto período de tiempo, puede mejorar la fuerza y el balanceo, y que tales programas de ejercicio son una intervención terapéutica importante para los individuos mayores que están a alto riesgo de caídas. Los peligros ambientales son frecuentemente citados como factores importantes relacionados con las caídas. Sin embargo, este estudio confirma hallazgos previos que indican que la sola remoción de esos peligros no reduce significativamente el riesgo de caídas.

Betsy Love McClung, RN, MN  
Associate Director  
Oregon Osteoporosis Center  
Portland, OR

## POSICIÓN DE ALGUNAS SOCIEDADES ANTE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO WHI

*Por considerarlo de trascendencia histórica en la TRH, además de ser de utilidad en la orientación académica para el personal de salud involucrado en el manejo de la menopausia y específicamente en la Terapia de Reemplazo Hormonal, TRH, transcribimos el comunicado de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Menopausia, FLASCYM, y el documento de la Asociación Americana de Gineco-Obstetras, ACOG.*

## POSICIÓN DE LA FEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE SOCIEDADES DE MENOPAUSIA FLASCYM

### Comunicado del Comité Ejecutivo de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia, FLASCYM

El Comité Ejecutivo de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia ve con suma preocupación los resultados del estudio Women Health Initiative (WHI), por lo que considera pertinente pronunciarse ante el cuerpo médico latinoamericano y las pacientes usuarias de la TRH por lo precipitado en dar resultados del estudio que no modifica significativamente la morbilidad conocida y que sugiere que los beneficios siguen siendo mayores que los riesgos en la salud de la mujer.

A nadie escapa que la expectativa y la calidad de vida de las usuarias de TRH en América Latina ha sido evidente y que hoy por hoy se ha logrado que la morbilidad a corto, mediano y largo plazo de la mujer en el período del climaterio haya disminuido.

El estudio WHI es un estudio prospectivo aleatorizado y placebo controlado que involucra 16.000 mujeres, quienes fueron asignadas a diversos grupos de tratamiento: estrógenos solos, estrógenos más progestágenos, dieta baja en grasas y suplementación con calcio y vitamina D. Cuando fue planteado el estudio era para examinar los efectos en la prevención primaria de la enfermedad coronaria y fracturas de

cadera, así como también evaluar cáncer de mama y colorrectal, asociado a la TRH, este estudio fue planificado para ocho años de seguimiento y fue suspendido anticipadamente (5,2 años). El informe preliminar del mismo, que apareció publicado en JAMA, julio 17, 2002, Vol. 288 No. 3,32, se refiere a 16.608 mujeres sanas, entre 50 y 79 años de edad (promedio 63 años). 8.102 mujeres recibieron tratamiento con estrógenos conjugados equinos más acetato de medroxiprogesterona (combinación hormonal mayormente usada en EU), al mismo tiempo 8.102 mujeres recibieron placebo, el estudio fue suspendido, debido a los siguientes incrementos de riesgos relativos:

- Enfermedad cardiovascular 29%
- Enfermedad vascular cerebral 41%
- Cáncer mamario 26%

- Enfermedad tromboembólica y una reducción en el riesgo de fracturas de cadera 24% y cáncer colorrectal 37%, al hacer un análisis de los riesgos individuales antes mencionados, son los siguientes:

Eventos	Estrógeno+Progestá	Placebo
- Coronarios	37	
- EVC	29	30
- Ca de mama	38	21
- Trombosis venosa	34	30
- Ca. colorrectal	10	16
- Fractura de cadera	10	15
- Ca endometrial	5	6
- Muertes	52	53

Los resultados nos indican que por 10.000 mujeres que tomaron tratamiento con TRH durante un año, comparado con las mujeres que tomaron placebo:

- 8 mujeres más pueden desarrollar cáncer de mama
- 7 mujeres más pueden desarrollar eventos coronarios
- 8 mujeres más pueden desarrollar enfermedad vascular cerebral
- 8 mujeres más pueden desarrollar embolia pulmonar
- 6 mujeres más pueden desarrollar Ca. colorrectal
- 5 mujeres más pueden desarrollar fractura de cadera

## Análisis

1. El Instituto Nacional de salud de los EU menciona que en el tratamiento a corto plazo de los síntomas, los beneficios superan a los riesgos relativos, ya que éstos se vuelven relevantes después de los 4 años de terapia, casuística descrita anteriormente. Debe hacerse énfasis que el riesgo de enfermedad cardiovascular, sobre el riesgo previsto, es decir que el riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta 29% no sobre el total de mujeres que reciben tratamiento, sino sobre el número de mujeres que posiblemente tendrán un evento cardiovascular del total de pacientes de este grupo.

2. El estudio tiene limitación ya que únicamente se analizó TRH estrógenos conjugados más acetato de Medroxiprogesterona por vía oral, sin embargo, estudios con el uso de otras terapias de reemplazo hormonal y vías de administración, usadas en otros países del mundo y que también han efectuado estudios serios, han demostrado los beneficios contra riesgos.

3. Estudios consistentes como HERS y PEPI han demostrado reducción de las lipoproteínas de baja densidad y beneficio sobre los triglicéridos.

4. Afirmamos que el riesgo relativo de incremento de cáncer de mama es aplicable a toda población estudiada, sin embargo el riesgo individual es muy bajo, menos del 1% por año (0,07%). También debe mencionarse que el tiempo de una lesión cancerosa de mama, de un centímetro, requiere evaluación de 10 años aproximadamente, por lo que lo reportado en el estudio WHI, en los primeros cuatro años de investigación, puede ser que fue estimulada por la TRH; por otro lado, no reporta cambios significativos de cáncer mamario in situ.

5. Reafirmamos que la morbilidad de la mujer en edades de 50 a 79 años sobre cáncer de mama es considerable con o sin tratamiento con TRH, desconociendo la edad de las mujeres estudiadas en el estudio WHI, ya que a mayor edad mayor probabilidad de cáncer de mama.

6. En el grupo de estudio de mortalidad, de las que toma-

ban TRH y placebo, por enfermedad cardiovascular, tromboembolia y oncológica no aumentaron.

7. Es importante recalcar que el grupo de estudio, sólo con estrógenos, continúa y no ha evidenciado riesgos de las enfermedades que nos preocupan.

## Conclusiones

1. Recomendamos a todos los miembros de FLASCYM y no miembros involucrados en la salud de la mujer climática, mucha cordura en el análisis de los resultados de la publicación de WHI, tanto en JAMA como en los divulgados por los medios de comunicación, de los datos a la prensa internacional en la conferencia a la misma, que no publicó los datos estadísticos analizados, causando pánico tanto en médicos como en pacientes.

2. Que los datos revelados en el estudio WHI ya eran de dominio de los médicos dedicados a la salud de la mujer climática, por lo que fueron tomados los mismos con reserva y análisis, con el objetivo de enriquecer sus conocimientos, por lo que reafirmamos la importancia del seguimiento de las pacientes con TRH y el análisis científico a las futuras usuarias, a quienes se les debe no sólo dar información veraz, sino resolverles sus dudas.

3. Que los datos obtenidos revelan la morbilidad de la Terapia Hormonal Estrógenos -Progestágenos, no así los estrógenos solos, ya que las pacientes en el mismo estudio WHI continúan el estudio, evidenciando los beneficios de los estrógenos, sin embargo consideramos que no debe perderse de vista el tipo de estrógenos y las vías de administración que han sido suficientemente estudiados en diferentes partes del mundo. Los estrógenos conjugados equinos han demostrado en estudios efectuados en EU beneficios a la mujer climática, esto lo demuestra el mismo estudio WHI.

4. Reafirmamos como FLASCYM, que el estudio WHI que nos ocupa, es un estudio serio, que estaremos analizando fuera de toda intención comercial.

5. Los hallazgos publicados en WHI no se aplican a pacientes histerectomizadas, sugerimos que cuando el riesgo supere los beneficios o esté contraindicada la TRH, deben buscarse alternativas terapéuticas para el tratamiento y seguimiento de la paciente.

6. Sugerimos a todos los médicos que a las pacientes que se encuentran con TRH por más de cuatro años, sean sometidas a evaluación clínica y serán ellos los médicos tratantes, los que definan los riesgos y beneficios, y orienten a sus pacientes para continuar la misma, si no hay una contraindicación.

7. Las enfermedades cardiovasculares deben ser evaluadas fuera del contexto de TRH, ya que ésta es eminentemen-

te preventiva al actuar favorablemente entre otras sobre el perfil de lípidos, por lo que no debe ser prescrita para tratamiento de eventos cardiovasculares.

Dado en la sede de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia, FLASCYM, en la ciudad de Guatemala, a los doce días del mes de agosto de dos mil dos.

Dr. Luis R. Hernández Guzmán

Presidente de FLASCYM

Dr. Julio Luis Pozuelos V. Tesorero de FLASCYM

Dr. Rolando Figueroa Anzueto

Secretario de FLASCYM

# POSICIÓN DEL COLEGIO AMERICANO DE OBSTETRAS Y GINECÓLOGOS (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIAN AND GYNECOLOGISTS, ACOG). AGOSTO 9 DE 2002

El 9 de julio de 2002 el Instituto Nacional de Corazón y Pulmón (NHL) y el Instituto de Sangre del Instituto Nacional de Salud (NIH) anunciaron que fue suspendido el brazo del estudio Women's Health Initiative (WHI) que evaluaba el uso de la combinación de estrógenos y progestinas en las mujeres posmenopáusicas I. Este brazo del estudio WHI, un ensayo randomizado controlado con placebo, investigaba el efecto del uso de la TRH en mujeres posmenopáusicas sanas con útero intacto. Después del último reporte de datos, el comité de monitoría de seguridad de los datos del estudio concluyó que el riesgo del uso de la terapia combinada de TRH en esta población de estudio, excedía el de los beneficios.

## Análisis del estudio

Éste es el primer estudio riguroso randomizado controlado con una población suficientemente grande para investigar la relación entre TRH y el riesgo de ECV y otros eventos vasculares, cáncer de seno, fracturas y otros objetivos de salud. El estudio intentó medir el efecto sobre los síntomas vasomotores. En el momento, este estudio es el más grande, más válido desde el punto de vista estadístico, y bien analizado que evalúa el uso de la TRH en mujeres posmenopáusicas sanas.

Es importante anotar que los resultados de este brazo del estudio WHI corresponden sólo a mujeres tomando la combinación de EEC 0,625 mg/día y AMP 2,5 mg/día (Prempro) y las conclusiones pueden ser aplicadas razonablemente sólo a esta formulación. No es claro si esos efectos reportados son similares para otros regímenes de reemplazo hormonal que difieran en dosis, preparación o método de administración (por ej. transdérmicas). Sin embargo, otros análisis observacionales indican que debemos ser cautos para diferentes preparaciones, y su seguridad no debe ser asumida en la ausencia de datos concluyentes. Por lo tanto, todas las mujeres tomando TRH deben ser conscientes del riesgo aumentado, en particular aquellas que toman combinaciones de estrógenos y progestinas.

El brazo del estudio WHI con sólo estrógenos en mujeres que han sido histerectomizadas previamente se está continuando sin que se informe un aumento de riesgo de cáncer de mama. El comité de datos de seguridad del estudio continuará revisando los datos cada 6 meses.

## Análisis estadístico

El análisis estadístico actualizado del estudio WHI parece fuerte y válido. Este ensayo randomizado es el más robusto es-

tudio epidemiológico hasta la fecha de los efectos de la terapia combinada de estrógenos y progestina, de forma continua sobre la enfermedad cardiovascular y el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas sanas. Los siguientes puntos acerca de los resultados informados son importantes de resaltar.

Se ha expresado preocupación por el hecho de que una proporción grande de mujeres suspendieron la ingestión de la terapia de reemplazo combinada durante el período del estudio. Sin embargo, las tasas de suspensión de la medicación en el estudio fueron similares para las mujeres tomando la terapia combinada y las que tomaban placebo (42% vs. 38%). Esta tasa de suspensión también es similar a la vista en la población general a quienes se prescribe la TRH, y por las anteriores razones no afecta la precisión del análisis.

También ha habido preocupación de que la mayoría de las mujeres prescritas con TRH están entre 50-59 años de edad, pero solamente el 33% de las participantes del estudio estaban en ese rango de edad. Los resultados reportados son aplicables a este grupo, y los autores del estudio están realizando análisis posteriores de subgrupos que pueden clarificar los riesgos y beneficios de una cohorte más joven.

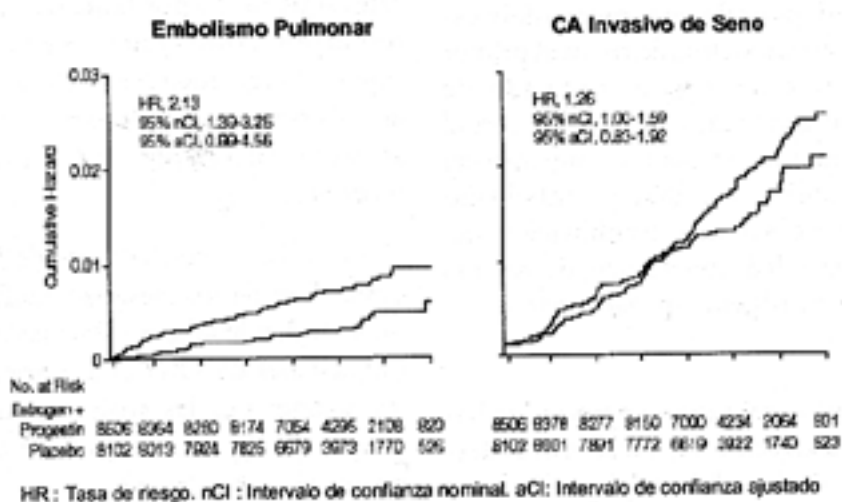
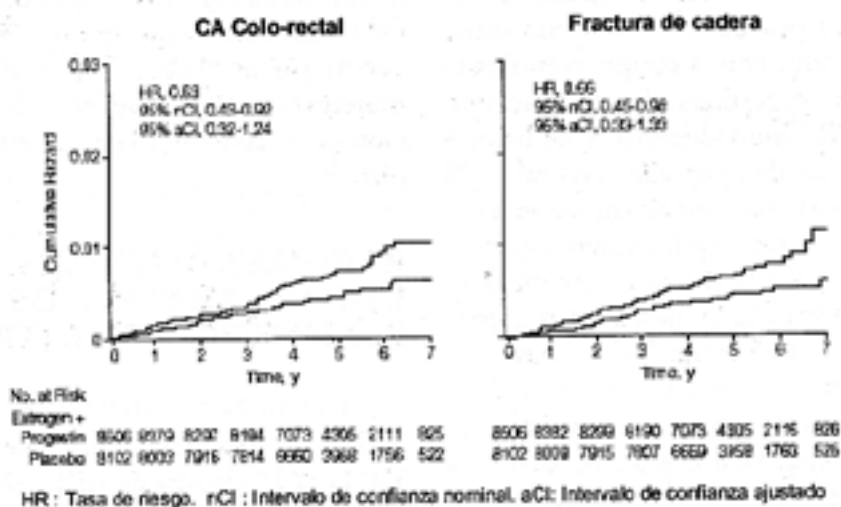
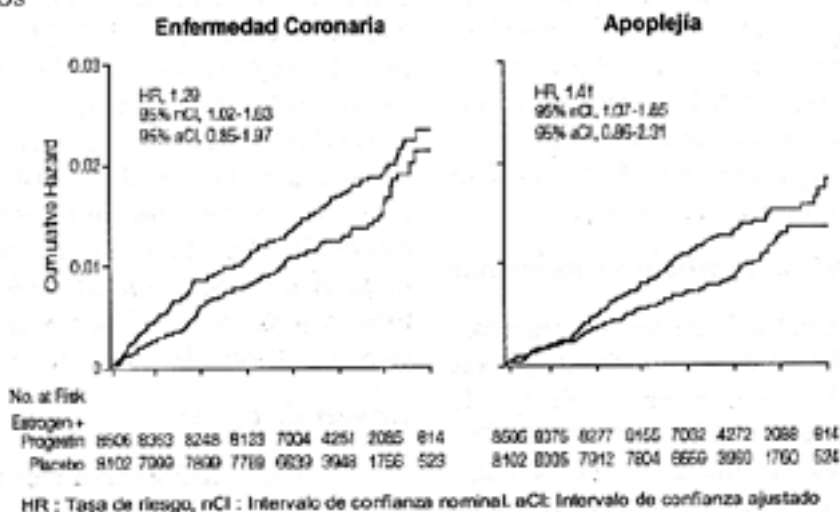
Aunque la edad media de las participantes (63 años) también ha sido cuestionada, las mujeres fueron reclutadas en grupos de edad balanceada alrededor de 50-59 años, y 70-79 años. Este balance entre edades fue similar en ambos grupos de tratamiento y placebo, y hubo un amplio porcentaje de mujeres en el grupo de menores de 60 años para hacer comparaciones válidas. Este subgrupo de mujeres entre 50-59 años es aun la cohorte más grande de mujeres en esta edad que ha sido estudiada en un ensayo randomizado de TRH.

## Resultados

### *Enfermedad cardiovascular*

El estudio WHI no mostró beneficios para la prevención de enfermedad cardíaca coronaria ECC como el principal objetivo medido, y de hecho mostró un aumento pequeño pero significativo de riesgo de eventos coronarios para las mujeres que tomaban la terapia combinada de estrógenos y progestinas. Las mujeres tomando la terapia combinada tenían un 22% de riesgo aumentado de ECV, incluyendo un aumento del 29% de ECC, RR 1,29 (IC 95%, 1,02-1,63). Aunque el riesgo aumentó el uso de estrógenos y progestágenos, el aumento del riesgo absoluto individualmente en las mujeres es pequeño, estimado en 7 eventos más de ECC (37 vs 30) por 10.000 mujeres/año, y este riesgo es acumulativo en el tiempo. Es-

**Figura 1.** Estimados de Kaplan – Meyer de Riesgos Acumulativos para Resultados Clínicos Seleccionados



tudios observacionales previos han sugerido beneficio cardiovascular en mujeres tomando TRH. Sin embargo, el efecto positivo visto en mujeres en TRH en esos estudios anteriores ahora parece ser debido a algunas otras características en el grupo de estudio, en particular la posibilidad de que aquellas que decidieron tomar TRH estaban en general, más sanas.

### **Cáncer de mama**

Los resultados de este estudio prospectivo randomizado confirman la tendencia observada en investigaciones previas de un aumento del riesgo de cáncer de mama en las usuarias de TRH. Basados en los resultados del estudio WHI, hay un aumento del 26% de cáncer invasivo de mama con la terapia combinada de estrógenos y progestinas (RR 1,26 IC 95%, 1,00-1,59). La tasa de cáncer de mama en la población estudiada aumenta en el tiempo a una tasa más rápida de lo que se podría explicar por el avance en la edad de la mujer solamente. Es importante anotar que aunque el riesgo individual para cáncer de mama es pequeño, estimado en 8 nuevos casos adicionales (38 versus 30) por 10.000 mujeres/año, el impacto en la perspectiva de la salud pública es significativo, y el riesgo es acumulativo a través del tiempo.

Los investigadores ilustran los resultados en gráficas de Kaplan-Meier del riesgo acumulativo (Figs. 1-2-3). La divergencia de las curvas de Kaplan-Meier para cáncer de seno entre los grupos de intervención y placebo después de 4 años de seguimiento muestran un aparente aumento clínico de la presencia de cáncer de mama en las mujeres que toman la terapia combinada de estrógenos-progestinas. No se puede inferir de estas muestras de riesgo acumulativo, sin embargo, que algún período del uso de la terapia combinada sea absolutamente segura y no tenga impacto en el desarrollo de cáncer

Figura 1. Estimados de Kaplan \_ Meyer de Riesgos Acumulativos para Resultados Clínicos Seleccionados de mama en los primeros 4 años de tratamiento. El cáncer de mama toma varios años para desarrollarse y en este ensayo se vuelve clínicamente aparente a los 4 años. Por lo tanto, los efectos biológicos de los estrógenos en el crecimiento del tumor son importantes de considerar, puesto que esos efectos no han sido determinados en este estudio.

### **Apoplejía cerebral y embolismo pulmonar**

Un aumento del 41% de riesgo en apoplejía cerebral (RR 1,41. IC 95% 1.07-1.85) y más del doble del aumento en el riesgo de embolismo pulmonar (RR 2.13 IC 95%, 1.39-3.25) en mujeres que toman la terapia combinada continua de estrógenos-progestinas en el estudio WHI comprueban hallazgos de investigaciones previas. Y, como con otros riesgos reportados con la terapia combinada de estrógenos-progestinas, el riesgo absoluto para las mujeres individualmente es

bajo: 8 casos adicionales de apoplejía cerebral y (29 versus 21), y 8 casos adicionales de embolismo pulmonar (16 versus 8) por 10.000 mujeres/año. Sin embargo, este riesgo es acumulativo. El riesgo elevado de la apoplejía cerebral en el grupo de intervención terapéutica aparece en el segundo año del estudio, y continúa a través de los 5 años y no se puede explicar por riesgos como hipertensión arterial, edad, raza o grupo étnico, que es similar en ambos grupos. Es importante resaltar que en el uso de anticonceptivos orales el aumento del riesgo de eventos tromboembólicos en el primer año de uso es a menudo el resultado de predisposición genética, y disminuye con el uso continuado. En contraste, el aumento del riesgo de apoplejía cerebral y embolismo pulmonar parece ser una combinación del aumento de la edad con el uso de terapia combinada de estrógenos-progestinas.

### **Fracturas**

Los resultados del estudio apoyan los hallazgos de investigaciones previas que muestran una disminución del riesgo de fracturas vertebrales y otras fracturas osteoporóticas, con el uso de la TRH. La tasa de fracturas de cadera se redujo en un 34% (RR 0,66 IC 95% de 0,45-0,98) en este estudio, confirmando los beneficios de los estrógenos y progestinas en la DMO2. Hubo menos fracturas de cadera en las mujeres tomando la TRH combinada, 5 por 10.000 mujeres/año (10 versus 5). El estudio WHI es el estudio clínico más grande hasta el momento que demuestra el efecto protector de la TRH sobre la fractura de cadera y el total de las fracturas.

### **Cáncer de colon**

El estudio sugiere beneficios en la prevención de cáncer colorrectal con la terapia combinada de estrógenos-progestinas. El análisis del estudio indica que hay 6 casos menos (10 versus 16) de cáncer colorrectal por 10.000 mujeres/año. El mecanismo de esta interacción no es claro, pero parece biológicamente plausible.

## **RECOMENDACIONES PARA EL USO DE TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL (TRH)**

Es importante enfatizar que este estudio WHI fue solamente para una fórmula de TRH (0,625 mg/día de EEC y 2,5 mg/día de AMP), y los resultados sólo son aplicables a este esquema. La posibilidad de extrapolar los resultados a otros esquemas es limitada. Las siguientes recomendaciones están basadas en la revisión del panel de expertos de la ACOG apoyados en los mejores datos disponibles al momento.

La decisión acerca del uso de TRH requiere evaluación de los riesgos-beneficios de cada mujer individualmente. Para las mujeres usuarias actuales de TRH es importante reafirmar

las razones por las cuales están tomando la terapia y evaluar los riesgos-beneficios potenciales, y las alternativas.

En el pasado, usuarias a corto plazo fueron definidas generalmente como las que usaban TRH durante 5 años o menos, la mayoría a menudo fueron formuladas para tratar síntomas agudos. No hay datos en este estudio para establecer claramente qué constituye un lapso seguro de uso a corto plazo. Un aumento de la incidencia de cáncer de mama aparece después de 4 años de uso, pero la influencia del uso de estrógenos y progestinas continuos sobre el cáncer de mama no es claro después aun de un año de uso, debido a la biología del cáncer de mama.

A las mujeres que toman TRH para el manejo de los síntomas vasomotores deberían aconsejarse usar la terapia por el menor tiempo posible y el uso de las dosis más bajas. El uso a largo plazo de la terapia continua de estrógenos-progestinas debería ser discontinuado en las mujeres sintomáticas. A las pacientes interesadas en el uso de TRH a largo plazo, debe explicárseles acerca de los riesgos y beneficios de su uso y acerca de las alternativas disponibles. Después de la información, las mujeres que deseen continuar tomando TRH para mejorar su bienestar pueden hacerlo después de asegurar que conocen los riesgos potenciales. Además, en una mujer con útero intacto, cambiar la terapia combinada estrógenos-progestágenos por estrógenos sin oposición no es recomendable, debido al aumento del riesgo de cáncer endometrial<sup>3</sup>. Las mujeres que escogen continuar la TRH para beneficios en la calidad de vida, deben reevaluar la necesidad de TRH periódicamente. Si ellas deciden continuar debe aconsejarseles el uso de la dosis más baja posible.

La TRH ha mostrado ser la más efectiva para el tratamiento del alivio de los síntomas vasomotores incluyendo los fogajes<sup>4</sup>. Para las pacientes que deciden no usar la TRH, las alternativas no hormonales tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clonidina, o Bellergal-S pueden ser útiles<sup>5</sup>. Otros agentes tales como Cohosh Black se han propuesto; sin embargo, hay datos conflictivos con los resultados de su efectividad, y el perfil de seguridad no se ha establecido.

Basados en los datos del WHI, la terapia de estrógenos-progestinas combinadas no se recomienda más para prevención de enfermedad cardiovascular, y si se ha prescrito anteriormente con ese propósito, debe discontinuarse. De hecho, el riesgo de ACV y embolismo pulmonar parece aumentarse dentro de los primeros dos años del estudio. Las alternativas para mejorar la salud cardiovascular, incluyendo las modificaciones en el estilo de vida tales como dejar de fumar y bajar de peso, deben indicárseles a todas las mujeres. El uso de medicación para bajar el colesterol como las estatinas, y la necesidad para tratar la hipertensión deben evaluarse en cada paciente individualmente. Para pacientes con osteoporosis, otras terapias preventivas como los bisfosfonatos y los modulares selectivos de los receptores estrogénicos están disponibles. Sin embargo, para mujeres a riesgo de osteoporosis que además

tienen síntomas vasomotores, la TRH puede ser de beneficio.

Para síntomas genitourinarios asociados a la menopausia, los estrógenos y progestinas han mostrado ser benéficas. Las vías alternas para administrar los estrógenos, como las cremas, tabletas y anillos vaginales son usualmente efectivos. Aunque esas vías de uso no aumentan los estrógenos sistémicos apreciablemente, hay pocos datos acerca de la seguridad del uso a largo plazo de dichas alternativas.

Para mujeres con historia de cáncer colorrectal, el riesgo-beneficio para el uso de terapia combinada estrógenos-progestinas no es muy claro. Mientras parece ser benéfico con el uso de hormonas, el estudio no parece ser lo suficientemente robusto para recomendar su uso solamente para prevención de cáncer colorrectal. Adicionalmente el tamizaje periódico de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia flexible o colonoscopia pueden ayudar a prevenir el cáncer colorrectal identificando pólipos que pueden ser removidos antes de que se vuelvan cancerosos.

El estudio WHI no evalúa las posibles indicaciones cognitivas para TRH tales como la prevención de enfermedad de Alzheimer, o problemas de comportamiento. Otros estudios para esas indicaciones no son conclusivos.

Un apropiado seguimiento para los pacientes que escogen la TRH también es importante. Evaluación periódica de la necesidad de TRH se recomienda al menos en una visita anual o más frecuente si está indicada.

La paciente debe usar la dosis más baja posible de TRH para aliviar los síntomas. Algunos datos limitados sugieren que los efectos adversos de la TRH pueden estar relacionados con la dosis<sup>6</sup>. Además, las pacientes pueden tener menos efectos adversos con la discontinuación del uso de dosis bajas.

Para mujeres que planean discontinuar el uso de terapia hormonal, no hay datos definitivos para dirigir el proceso. En la suspensión abrupta o en la disminución gradual, algunos pacientes pueden desarrollar síntomas vasomotores y tienen que reanudar la medicación. Los médicos deberían estar atentos a que cuando suspendan la TRH, las mujeres pueden experimentar sangrado vaginal, que muchas veces es abundante. Si los síntomas recurrentes, se debe considerar una suspensión gradual.

## Glosario

Riesgo absoluto. La probabilidad observada o calculada de un evento en una población bajo estudio<sup>7</sup>.

Intervalo de confianza IC. Describe el rango en el cual el valor medido se supone que cae dentro de una probabilidad específica. En general, entre más amplio el índice de confianza menos preciso el estimado<sup>8</sup>.



Intervalo nominal de confianza. La tradicional forma de presentar los intervalos de confianza, usados para describir la variabilidad en los efectos estimados. Para un 95% nominal de intervalo de confianza, hay un 5% de probabilidad de que este intervalo no incluya el valor verdadero I.

Intervalo de confianza ajustado. Un intervalo de confianza que es modificado teniendo en consideración los factores que causan error en el estimado. Dos correcciones se incorporaron: la corrección de Bonferroni, que determina la comparación de enfermedades múltiples, y la corrección O'Brien-Fleming, que corrige el análisis sobre el tiempo. Esos ajustes están designados para asegurar que hay un 5% de chance que cualquiera de esos intervalos excluyen el verdadero valor. Debido a que ambos ajustes fueron usados simultáneamente, el intervalo de confianza es más amplio. Este abordaje resulta en conclusiones más conservadoras con relación a las diferencias actuales entre los grupos I.

Índice global. Una sumatoria de todos los eventos que fueron específicamente monitorizados al considerar que eran de interés: ECC, ACV, embolismo pulmonar, cáncer de mama, cáncer endometrial, cáncer colorrectal, fracturas de cadera, y muerte por otras causas. Por frecuencias simples, esos fueron computados como el número de mujeres que han tenido uno de esos eventos. Por análisis del tipo de supervivencia, la respuesta de cada mujer fue el tiempo entre la randomización al primero de uno de esos eventos I.

Relación de peligro (riesgo relativo). Medida teórica del número de casos nuevos que ocurren por unidad de tiempo-población, v. gr. Persona-año a riesgo.

Método de Kaplan-Meier. Método estadístico usado en análisis de supervivencia para estimar la probabilidad de experimentar un evento, tal como morir, a diferentes tiempos durante el estudio.

Estudio observacional. Estudio epidemiológico que no incluye ninguna intervención experimental o de otro tipo. Este estudio puede ser uno en el cual la historia natural es observada para cambios o diferencias en una característica estudiada en relación con los cambios o diferencias en otra(s), sin la intervención del investigador7.

Ensayo randomizado controlado. Experimento clínico en el cual los sujetos son prospectivamente aleatorizados a recibir (tratamiento) o a no recibir (control) una terapia o intervención.

Dentro de los límites de variaciones al azar, la localización aleatoria debería hacer el grupo experimental y el control similares al inicio de la investigación y asegurar que juicios o prejuicios personales del investigador no influyen en la aleatorización. Los ensayos randomizados y controlados son vistos generalmente como los más rigurosos métodos científicos para comprobar

una hipótesis en la medicina basada en la evidencia7.

Riesgo relativo. La relación de la tasa de enfermedad o muerte entre los expuestos a un factor de riesgo, comparada con el riesgo de los no expuestos. Alternativamente, la relación de la tasa de incidencia acumulativa en los expuestos al índice de tasa acumulativa en los no expuestos. Si el riesgo relativo está por encima de 1,0, entonces hay una asociación positiva entre la exposición a la enfermedad; si es menos de 1,0 hay una asociación negativa7.

## Referencias

1. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-33.
2. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 1996; 276: 1389-96.
3. Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 1996; 275: 370-75.
4. Canadian menopause consensus on menopause and osteoporosis. J Obstet Gynaecol Can 2001; 23: 829-52.
5. Loprinzi CL, Barton DL, Rhodes D. Management of hot flashes in breast-cancer survivors. Lancet Oncol 2001; 2: 199-204.
6. Lobo RA, Whitehead MI. Is low-dose hormone replacement therapy for postmenopausal women efficacious and desirable? Climacteric 2001; 4: 110-9.
7. Last JM, editor. A dictionary of epidemiology. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1995.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. Reading the Medical Literature: applying evidence to practice. Washington, DC: ACOG, 1998.
9. Lang TA, Secic M. How to report statistics in medicine: annotated guidelines for authors, editors, and reviewers. Philadelphia, (PA): American College of Physicians; 1997.

Adaptadas de Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-33.

# CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES QUE SE LES +PRESCRIBE TRE/TRH

## Mondragón Alba L.\*

**Resumen:** Es muy notorio el aumento progresivo del número de mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal, tanto en consultorios privados como en diferentes entidades de salud y clínicas enfocadas solamente a manejar integralmente a la mujer en edad de menopausia. Al aumentarse este número de usuarias también se aumentará el número de mujeres que presenten alguna de las complicaciones o riesgos de esta terapia a corto o largo plazo. Por esto es muy importante que se haga cumplimiento de lo ordenado por el Código de Ética Médica de advertencia de riesgos por medio del consentimiento informado. Presento en este artículo el formato realizado y utilizado por la Asociación Vallecaucana de Obstetricia y Ginecología como un aporte para ser utilizado por los diferentes médicos que recomiendan este tipo de tratamiento.

**Palabras clave:** Menopausia, consentimiento informado, terapia de reemplazo hormonal.

**Summary:** The number of womens taking Hormone Replacement Therapy is constantly growing as does the incidence of short and long time side effects.

Here, a model of Informed Consent with the purpose of diffusion among medical doctos is presented.

**Key words:** Menopausy, consset form, hormonal therapy.

### Introducción

La terapia de reemplazo hormonal ocupa hoy por hoy un lugar muy destacado dentro de las terapias de uso más frecuente en nuestro país y gracias a la amplia difusión que se ha hecho de este tema dentro del gremio médico y también dentro de las potenciales usuarias utilizando los medios de difusión masiva como radio, prensa y televisión, el número de mujeres que utiliza este tipo de terapia va en aumento. Así como este número aumenta, también aumenta el número de mujeres que presenta alguno de los efectos colaterales o riesgos a corto o largo plazo. Estudios recientes han dado realce a algunos de estos riesgos, los cuales han sido difundidos ampliamente dentro de la población de usuarias. Por esta razón se hace una necesidad el hacer advertencia de los riesgos de esta medicación, aparte de dar cumplimiento a lo contemplado en el Código de Ética Médica y en la legislación colombiana vigente.

En este artículo presento el modelo de formato de consentimiento informado que fue elaborado por la Asociación Vallecaucana de Obstetricia y Ginecología hace 4 años, publi-

cado para su uso hace 3 años y reformado de acuerdo con sugerencias de los usuarios después de su aplicación. Considero este documento como un aporte de utilidad para todos los médicos que se enfrentan a la prescripción hormonal de reemplazo.

### Reseña histórica

En 1997 la Junta Directiva de SOVOGIN, integrada en ese momento por los Dres: María Cecilia Arturo R., Farid Amastha H., César Prieto A., Hoover Canaval E. Fernando Zuluaga A. Alba Lucía Mondragón C. Carlos Díaz R., Jaime Messa A. y Gustavo Vásquez Z., inició un proyecto para realizar formatos de consentimiento informado específicos para las diferentes entidades de uso diario de la ginecología y obstetricia. Se invitó a participar a las diferentes subespecialidades de la región y diferentes ginecólogos conformando varios grupos de trabajo.

Se contó con la asesoría permanente de la Dra. Bertha Lucy Ceballos, abogada con amplia experiencia en el campo médico, en ese momento integrante del grupo de FEPASDE regional Cali. Los borradores de los formatos fueron discutidos en mesas de trabajo de acuerdo con los temas, algunas de ellas en otras ciudades del departamento con participación de especialistas de esas ciudades, algunos de ellos con título de abogado, para finalmente producir los formatos iniciales que fueron publicados hace 3 años.

En el transcurso de este último tiempo se les han hecho algunas modificaciones derivadas de correcciones por sugerencias de los usuarios, dando como producto final los formatos que actualmente reposan en nuestra asociación y que son usados en los consultorios privados y algunas instituciones de salud como PROFAMILIA y SEGURO SOCIAL de Cali.

Uno de los temas que se trabajó fue la Terapia de Reemplazo Hormonal, el cual presento en este artículo, con el visto bueno de la Junta Directiva actual de la Asociación y de su presidente Dr. Édgar Iván Ortiz, colocándolo a la disposición de quienes se enfrentan a la formulación de hormonoterapia de reemplazo.

### Justificación

Están contempladas en la legislación colombiana las constancias que por ley debe contener la historia clínica así:

En la Ley 23 de 1981 o Código de Ética Médica, se consagran las actividades y advertencias que el médico debe cum-

plir, en los siguientes términos:

“Artículo 15: El médico no expondrá a sus pacientes a riesgos injustificados.

Pedirá su consentimiento para aplicar los tratamientos médicos y quirúrgicos que considere indispensables y que puedan afectarlo física o síquicamente, salvo en los casos en que ello no fuere posible, y les explicará al paciente o a sus responsables acerca de tales consecuencias, anticipadamente.

Artículo 16: La responsabilidad del médico por reacciones adversas, inmediatas o tardías, producidas por efecto del tratamiento, no irá más allá del riesgo previsto.

El médico advertirá de él al paciente o a sus familiares o allegados”.

Como complemento de estas normas, el Decreto 3380 de 1981, dispone:

“Artículo 10: El médico cumple la advertencia del riesgo previsto, a que se refiere el inciso 2 del artículo 16 de la Ley 23 de 1981, con el aviso que en forma prudente haga a sus familiares o allegados, con respecto a los efectos adversos que, en su concepto, dentro del campo de la práctica médica, pueden llegar a producirse como consecuencia del tratamiento o procedimiento médico.

Artículo 11: El médico quedará exonerado de hacer la advertencia del riesgo previsto en los siguientes casos:

- a. Cuando el estado mental del paciente y la ausencia de parientes o allegados se lo impidan.
- b. Cuando exista urgencia o emergencia para llevar a cabo el tratamiento o procedimiento médico.

Artículo 12. El médico dejará constancia en la historia clínica del hecho de la advertencia del riesgo previsto o de la imposibilidad de hacerla”.

Recientemente, un fallo de la Corte Suprema de Justicia condenó a una institución de salud al pago de indemnización por no haber consignado en la historia la advertencia de un riesgo predecible de un procedimiento quirúrgico, lo cual destaca la necesidad de cumplir con este requisito de ley.

Es conocido por todos que la terapia de reemplazo hormonal tiene muchas ventajas y beneficios para el pronóstico y calidad de vida de la mujer posmenopáusica, pero no podemos desconocer los riesgos de esta medicación, tales como el aumento del riesgo de cáncer de mama, los fenómenos trombóticos y los sangrados uterinos, razón por la cual debemos dar cumplimiento a lo contemplado en la ley. En nuestra experiencia de varios años, la adhesión al tratamiento

al conocer esos riesgos, depende de la claridad con la cual el profesional explique los riesgos y los beneficios, permitiendo aclarar todas las dudas.

Aunque la ley no es explícita en que se deben dejar constancias del rechazo de un tratamiento, también diseñamos un formato para dejar constancia de la no aceptación de la utilización de Terapia de Reemplazo Hormonal como medida educativa de los cambios que presentará el organismo secundario a la falta de estrógenos.

## Sugerencias de utilización

El formato que anexamos debe ser entregado por el médico con tiempo suficiente para ser leído y comprendido por la potencial usuaria y debe acompañarse de explicación verbal acerca de cómo la ley ordena que otorgue el consentimiento previo a la iniciación de la terapia.

Se recomienda acompañar el formato con múltiples explicaciones educativas de la terapia, con los beneficios y riesgos en términos accesibles al lenguaje común de las usuarias, ya sea en forma verbal o por medio de cartillas o incluso videos y conferencias.

Se debe tener un tiempo adicional para que se puedan resolver las preguntas que surjan y que no queden dudas.

Se debe informar también que en el futuro se puede cambiar de opinión y revocar el consentimiento por simple decisión, suspendiendo la medicación.

El formato debe ser anexado en la historia clínica debidamente firmado y si es posible consignar en ella la fecha en que fue anexado.

## Conclusiones

Es necesario dar cumplimiento a la ley referente a la advertencia de riesgos. Pongo a disposición los formatos de Consentimiento Informado elaborados y utilizados por la Asociación Vallecaucana de Obstetricia y Ginecología, como un aporte de ésta para una amplia difusión y utilización.

## Bibliografía

1. Código de Ética Médica. Ley 23 de 1981.
2. Código de Ética Médica, Decreto 3380 de 1981.
3. Formatos para preparación e informe de histeroscopia. Alba L. Mondragón. Rev. Col. Obstet. Ginecol. 1998; 49.

# CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

\_\_\_\_\_  
(Nombre) en forma voluntaria consiento en que el Doctor(a)

\_\_\_\_\_  
me formule medicamentos para reemplazo hormonal por encontrarme en período de menopausia.

Entiendo que estos medicamentos son hormonas cuya finalidad es prevenir y/o tratar problemas como: osteoporosis, sequedad en mucosas y piel, dificultad progresiva para las relaciones sexuales, fogajes, sudoración, cambios emocionales y enfermedad de Alzheimer.

Se me ha explicado y entiendo que como con otras medicaciones y por causas independientes del actuar de mi médico se pueden presentar efectos colaterales y complicaciones comunes y potencialmente serios que podrían requerir tratamientos complementarios tanto médicos como quirúrgicos, siendo los más frecuentes: sangrado uterino, hiperplasia de endometrio (crecimiento desordenado del tejido interno de la matriz), dolor en los senos, ligero aumento del riesgo de cáncer de seno después de varios años de uso, trombosis de vasos periféricos (obstrucción de las venas varicosas o no de las piernas) con posibilidad de embolización.

En mi caso particular mi médico(a) me ha explicado que presento los siguientes riesgos adicionales:

También he entendido que existen otros medicamentos y voluntariamente he elegido recibir el reemplazo hormonal.

Yo he entendido las condiciones y objetivos de este tratamiento, estoy satisfecha con la información recibida del médico tratante quien lo ha hecho en un lenguaje claro y sencillo y me ha dado la oportunidad de preguntar y resolver las dudas y todas ellas han sido resueltas a satisfacción, además comprendo y acepto el alcance y los riesgos justificados de posible previsión que conlleva este tratamiento médico el cual aquí autorizo. En tales condiciones consiento en recibir TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL.

\_\_\_\_\_  
Firma del paciente

C.C. No.

Ciudad y fecha \_\_\_\_\_

Huella índice derecho

# DISENTIMIENTO INFORMADO PARA HORMONOTERAPIA

(Nombre de la paciente)

El Dr.(a) \_\_\_\_\_ me ha sugerido iniciar reemplazo hormonal para la menopausia. Entiendo y he discutido ampliamente los efectos de dicha medicación y las consecuencias de no recibirla, además el Dr.(a) me ha dado la oportunidad de preguntar y resolver las dudas.

El Dr.(a) me ha explicado los riesgos de esta medicación, efectos colaterales imprevistos, tales como: sangrado uterino, hiperplasia de endometrio (crecimiento desordenado del tejido interno de la matriz), dolor en el seno, ligero aumento del riesgo de cáncer de seno después de varios años de uso, trombosis de miembros inferiores y tromboembolismo.

Entiendo que si no acepto la medicación, aparecerán cambios en mi organismo y se aumentará el riesgo de enfermedades, tales como: sequedad en mucosas, dificultad progresiva para las relaciones sexuales, fogajes, sudoración, cambios emocionales, aumento del riesgo de osteoporosis, cáncer de colon y de enfermedad de Alzheimer.

Teniendo muy claro los beneficios y los riesgos de esta medicación, NO LA ACEPTO y asumo las consecuencias de mi decisión.

Firma \_\_\_\_\_

C.C. No. \_\_\_\_\_

Ciudad y fecha \_\_\_\_\_

Huella índice derecho

## OPINIÓN EXPERTA PERSONAL

# Se suspende una investigación por el riesgo de cáncer de mama con el uso de reemplazo hormonal en la menopausia

ARTURO ZÁRATE\*

\* Unidad de Investigación de Endocrinología del Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México. México.

Hace apenas dos meses, en el mes de julio de 2002, estalló un gran desconcierto en el medio médico por haberse suspendido una prueba clínica dirigida a establecer la eficacia y seguridad del uso de la terapia hormonal de reemplazo con la combinación “estrógeno-progestágeno” en cerca de 16.000 mujeres posmenopáusicas. Dicho estudio, denominado “Iniciativa de Salud de la Mujer” (en inglés: Women’s Health Initiative, WHI), fue aleatorio en mujeres posmenopáusicas entre 50 y 79 años de edad, divididas en tres grupos. En el primer grupo las participantes conservaban su útero y por lo tanto recibieron por vía oral una combinación de “estrógenos combinados equinos” y un progestágeno; el segundo grupo incluía mujeres con antecedente de histerectomía, por lo que recibieron sólo los estrógenos. El tercer grupo sirvió como control y se le administró un placebo. La prueba clínica estaba diseñada para durar 8,5 años y por lo tanto completarse en 2005; sin embargo, a los 5 años de estudio el primer grupo mostró un mayor “riesgo relativo” de cáncer mamario invasor por lo que se suspendió el estudio en este grupo. Los otros dos grupos no mostraron diferencias entre sí y la tasa de mortalidad fue similar en los tres grupos.

Los resultados del estudio WHI han sido extensamente discutidos y los medios masivos de comunicación magnificaron el riesgo de cáncer asociado a la terapia de reemplazo hormonal, lo cual ha causado un desconcierto y alarma entre el público en general y la profesión médica<sup>2</sup>. Se han hecho varias revaloraciones y análisis de los datos epidemiológicos, por lo cual es conveniente presentar un resumen de lo más relevante.

El riesgo de cáncer mamario en el grupo de mujeres recibiendo la combinación hormonal fue de 26%, pero debe aclararse que este riesgo se refiere al término “riesgo relativo” (1,26); por lo tanto, es diferente al “riesgo absoluto” que representa apenas una fracción menor al 1%. En otras palabras, ocurrieron 8 casos más por 10.000 mujeres por año en el grupo con estrógeno/progestacional que en el grupo control con placebo, es decir, 38 casos de cáncer en un grupo y 30 en el otro. Otra observación fue que el cáncer invasor se presentó alrededor del tercer año de exposición, lo que se interpretó como una señal de que la terapia combinada podría

tener un efecto promotor del crecimiento celular más que un efecto causal. En cuanto a la mortalidad, el riesgo relativo (1,03, IC 95%) fue semejante en los tres grupos, por lo que se concluye que la terapia de reemplazo no muestra un efecto directo e inmediato sobre la mortalidad. Por otra parte, se decidió continuar el estudio con el grupo de mujeres que reciben sólo estrógenos, ya que los riesgos fueron semejantes al grupo control. Con estos datos se han hecho estimaciones acerca de la incidencia de casos de cáncer mamario en mujeres con reemplazo hormonal de estrógenos-progestágeno; así por 1.000 mujeres en un lapso de cinco años se pueden esperar 3,2 casos adicionales (entre edades de 50-59 años) y 4 entre los 60 y 69 años de edad.

En el mismo estudio se encontró un riesgo mayor en el grupo de mujeres recibiendo la terapia combinada comparado con el grupo placebo en cuanto a trombosis venosa profunda (34 vs 16 casos / 10.000 mujeres; riesgo relativo de 1,27), de enfermedad coronaria (37 vs 30 casos; riesgo relativo 1,11), de accidentes vasculares cerebrales (29 vs 21 casos; riesgo 1,27). Por lo contrario, se encontraron menos eventos de fractura (10 vs 15 casos; riesgo 0,72) y de cáncer de colon (10 vs 16 casos; riesgo 0,64). Estos resultados confirmaron previos hallazgos con base en los cuales se había propuesto que la terapia de reemplazo hormonal no es efectiva para mejorar una cardiopatía ya existente o para prevenirla; en cambio aumenta el riesgo de infarto miocárdico y trombosis venosa profunda<sup>3-4</sup>. Se ha estimado que en mujeres que reciben reemplazo hormonal con la combinación estrógenos-progestágeno podría ocurrir un evento extra de cáncer mamario y complicaciones cardiovasculares por 150 usuarias entre 60 y 69 años de edad; así mismo 1 por 250 usuarias entre 50 y 59 años de edad.

Con el fin de proporcionar una opinión acerca de la actitud que podría tomar el médico que tiene enfrente a su paciente que ya está recibiendo la terapia de reemplazo hormonal, se pueden considerar varios aspectos. Primero se debe tener en cuenta el significado de los términos epidemiológicos del riesgo relativo y del absoluto para evitar confusiones triviales y populares. Es necesario individualizar la terapia y discutir con cada persona los riesgos y beneficios a corto y largo plazo. La terapia hormonal sigue siendo la más efectiva para aliviar los síntomas relacionados con la menopausia, como son los sofocos y la sequedad vaginal que dificulta las relaciones

sexuales. En la actualidad se están realizando otros estudios epidemiológicos en Europa y Australia, los cuales seguramente aclararán varias dudas y además incluirán efectos sobre capacidad intelectual y calidad de vida. Por otra parte, aún se desconoce el riesgo con el uso de otros tipos de estrógenos y progestágenos, modalidades de agentes con efecto estrogénico y diferentes vías de administración. Por lo tanto aún no se cuenta con toda la información necesaria para cumplir con el objetivo esencial que consiste en que tratándose de una mujer sana se pueda usar la terapia de reemplazo hormonal preservando la salud y previniendo enfermedad.

## Bibliografía

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-333.
2. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. JAMA 2002; 287: 734-741.
3. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II) JAMA 2002; 288: 49-57.
4. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan P, Pike M. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer: estrogen versus estrogen plus progestin. J Natl Cancer Inst. 2000; 92: 328-332.
5. Zárate A, Hernández M. Terapia de reemplazo hormonal en mujeres menopáusicas tratadas por cáncer mamario. Rev. Med. IMSS 2002; 40: 369-371.

## REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

### Indicaciones a los autores

1. Revista Colombiana de Menopausia, como órgano oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia, publica artículos de la especialidad o relacionados con ella, previa aprobación del Comité Editorial.

2. Los trabajos deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la revista. Su reproducción total o parcial debe contar con la aprobación del editor y dar crédito a la publicación original.

Al someter un trabajo para publicación, el autor debe siempre informar al editor sobre las remisiones e informes previos que puedan considerarse publicaciones previas. Para facilitar el trabajo del editor debe remitirse copia de todo el material

mencionado anexo al original. En algunos casos, y sólo por acuerdo con el editor, podrá aceptarse la difusión pública previa de los datos contenidos en el artículo, por ejemplo, para alertar sobre riesgos de salud pública.

La publicación posterior o reproducción total o parcial de un artículo aparecido en Revista Colombiana de Menopausia,

por parte del mismo autor o de otras personas interesadas, requerirá de la autorización del editor.

3. Los trabajos deben ser remitidos a Revista Colombiana de Menopausia, Apartado Aéreo 76827. Santa Fe de Bogotá-2, en original y una copia, escritos a máquina en papel blanco tamaño carta empleando una sola cara del papel, con tinta negra y doble espacio, guardando un margen izquierdo de 4 cm.

Si se utiliza reproducción de computador, ésta debe llenar los requisitos de puntuación y ortografía de las composiciones

usuales y, preferiblemente, enviar el diskette, 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 pueden escribirse, después de los seis primeros, "et al."); título completo del artículo; nombre de la revista

abreviado según estilo del Index medicus; año de publicación: volumen: paginación; volumen; páginas inicial y final.

Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo:

Jones HR, Siekert RG, Geraci JE. Neurologic manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1969; 71: 21-28.

b) En caso de libros: apellidos e iniciales de todos los autores; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.

Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo:

Fenichel O. Teoría psicoanalítica de las neurosis. 3a. ed. Buenos Aires; Editorial Paidós; 1966: 56.

c) En caso de capítulos de libros: apellidos e iniciales de los autores del capítulo; título del capítulo; autores o editores del libro; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final. Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: Drayer BP, Poser CM. Enfermedad e inclusión citomegálica del SNC. En: Toro G, Vergara I, Saravia J, Poser CM, eds. Infecciones del sistema nervioso central. Bogotá: Fondo Educativo Interamericano S.A.; 172-175.

9. Las tablas y cuadros se denominarán tablas, y deben llevar numeración arábiga de acuerdo con el orden de aparición. El título correspondiente debe estar en la parte superior de la hoja y las notas en la parte inferior. Los símbolos para unidades deben aparecer en el encabezamiento de las columnas.

Las fotografías, gráficas, dibujos y esquemas se denominan figuras, se enumeran según el orden de aparición y sus leyendas se escriben en hojas separadas. Al final de las leyendas de las microfotografías se deben indicar la técnica de colaboración y el aumento utilizados.

No se publicarán fotografías en color; los originales en blanco y negro deben enviarse en papel y tener nitidez y contraste suficientes para lograr una buena reproducción.

Si son gráficas o dibujos deben ser elaborados en cartulina blanca o papel vegetal con tinta china e identificarse con su número de orden en la parte inferior.

Si una figura o tabla ha sido previamente publicada se requiere el permiso escrito del editor y debe darse crédito a la publicación original. Si se utilizan fotografías de personas, éstas no deben ser identificables; en caso contrario, debe obtenerse el permiso escrito para emplearlas.

El Comité Editorial se reserva el derecho de limitar el número de figuras y tablas.

10. Los editoriales y las actualizaciones se publicarán exclusivamente por solicitud del Comité Editorial.

11. Se consideran actualizaciones aquellos trabajos que contienen una completa revisión de los adelantos recientes ocurridos en un campo específico de la medicina interna.

12. Comunicaciones y conceptos son aquellos que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina o para la práctica médica. Puede 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".