



ISSN 0122-3429

VOLUMEN 9 No. 1

ENERO-MARZO 2003

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

- MENOPAUSIA Y PIEL  
Parte II
- FITOESTRÓGENOS
- TRH Y CÁNCER MAMARIO  
Y ENDOMETRIAL
- CÁNCER DE MAMA Y TRH
- POSICIÓN DE LA FDA SOBRE  
LA PRESCRIPCIÓN DE LA TRH
- ENCUESTA GALLUP SOBRE  
CALIDAD DE VIDA
- MENOPAUSIA AL DÍA
- LOS EXPERTOS RESPONDEN

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

**AÑO**

2003 **VOLUMEN** Volumen 9 NO. 1

**ARCHIVO**

Portada  
1-Inicio  
2-Tabla de contenido  
  
3-Editorial  
  
4-Menopausia y piel  
5-Fitoestrogenos  
6-TRH y cancer  
7-CA de mama  
  
8-Posicion FDA  
9-Menopausia al dia  
10-Expertos

**TITULO**

Portada  
Inicio  
Tabla de contenido  
Editorial - Calidad de vida, menopausia  
y sustitución hormonal  
  
Menopausia y Piel. Parte II:  
Manifestaciones clínicas  
dermatológicas durante la menopausia  
Fitoestrógenos: estado actual  
TRH y cáncer mamario y endometrial  
Cáncer de mama y TRH  
Posición de la FDA sobre la  
prescripción de la TRH  
Menopausia al día  
Los expertos responden

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia

Resolución Mingobierno No. 107 de 1995

**VOLUMEN 9 - No. 1 Año - 2003**

Octavo 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 Valencia	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-	Cali
Hernando Matiz Camacho	Cardiólogo	Bogotá		Epidemiólogo	

## COMITÉ CIENTÍFICO INTERNACIONAL

Juan Enrique Blümmel	Endocrinólogo	John Stevenson	Endocrinólogo
Santiago Palacios Gil-Antuñano	Ginecólogo	Giuseppe Rosano	Internista
Anturo Zárate Treviño	Internista-Endocrinólogo	J. Christopher Galleghur	Endocrinólogo

## 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

Gloria Stella Penagos V, MD - Vocal  
Carlos E. Gómez F, MD - Vocal  
Javier Muñoz P, MD - Fiscal

Alfredo Ruiz Rivadeneira, MD - Tesorero

**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

### **Calidad de vida, menopausia y sustitución hormonal**

Gustavo Gómez Tabares, MD

---

## ARTÍCULOS ORIGINALES

### **Menopausia y Piel. Parte II: Manifestaciones clínicas dermatológicas durante la menopausia**

María Isabel Barona C.

### **Fitoestrógenos: estado actual**

Camilo Rueda Beltz, Santiago Palacios Gil-Antuñano

---

## CONTRIBUCIÓN ORIGINAL

### **TRH y cáncer mamario y endometrial**

Gildardo Gallego Noreña

### **Cáncer de mama y TRH**

William Onatra H., Héctor Posso

---

## ACTUALIDAD INMEDIATA

### **Posición de la FDA sobre la prescripción de la TRH**

Encuesta Gallup sobre calidad de vida

---

## MENOPAUSIA AL DÍA

### **Un grupo de medicina preventiva de US no recomienda el uso de terapia estrógenos-progestinas para la prevención primaria de problemas crónicos**

Available at: [www.preventiveservices.ahrq.gov](http://www.preventiveservices.ahrq.gov)

La terapia estrogénica parece segura en las sobrevivientes de cáncer con estado temprano de la enfermedad, seguida de un intervalo libre de enfermedad  
Vassilopoulou-Sellin R, Cohen DS, Hortobagyi GN, et al.

### **Los niveles de glucosa en mujeres con diabetes mellitus no se alteran con terapia de reemplazo hormonal oral o transdérmica**

Araújo DAC, Farías MLF, Andrade ATL.

### **Se recomienda tamizaje para osteoporosis para todas las mujeres mayores de 65 años y aquellas con alto riesgo mayores de 60 años**

Us Preventive Services Task Force.

### **Teriparatide ( PTH) se asocia con un mayor incremento de hueso y reducción de fractura que el alendronato**

Body J-J, Gaich GA, Scheele WH, et al.

### **Genisteina aumenta varios indicadores de formación ósea en mujeres con menopausia**

Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, et al.

**La densidad mineral ósea se recupera rápidamente después de suspender la anticoncepción inyectable**

Scholes D, Lacroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM.

**La proteína-C reactiva es un fuerte predictor de eventos cardiovasculares**

Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR.

**La terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas mayores con enfermedad cardíaca, reduce algunos síntomas asociados a la menopausia e incrementa otros: datos del HERS**

Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, et al.

**Los estrógenos solos no aumentan el riesgo cardiovascular secundario**

The Esprit Team.

**El consumo de al menos dos tragos de bebidas alcohólicas potencia el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas usuarias de hormonas**

Chen WY, Colditz GA, Rosner B, et al.

**Gabapentin parece promisorio en el tratamiento de los fogajes**

Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, et al.

**Vacuna contra el HPV se muestra eficaz en la prevención de la infección**

Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al.

**La terapia estrógeno-progestágeno y/o la terapia antioxidante no ofrecen beneficios y pueden aumentar el daño en mujeres posmenopáusicas con enfermedad cardíaca**

Waters DD, Alderman EL, Hsia J, et al.

**La masa ósea se mantiene después de suspender el alendronato; se pierde después de suspender los estrógenos**

Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, et al.

**Aumento del riesgo de cáncer de mama con el uso corriente de la combinación de estrógenos más progestágenos**

Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Haugen KL.

**La incidencia de cánceres de mama positivos para receptores hormonales aumenta más rápido que los de receptores hormonales negativos.**

Li C, Daling JR, Malone KE.

**Estudios farmacocinéticos muestran buena absorción de estradiol liberado de los anillos vaginales**

May G, Blomback M, Landgren B-M, Bremme K

---

## LOS EXPERTOS RESPONDEN

**Dr. Gerardo Broutin Gutiérrez (Costa Rica)**

**Dr. Alfredo Dulón Pérez (Bolivia)**

**Dr. José Rubén Zanchetta (Argentina)**

---

### **Calidad de vida, menopausia y sustitución hormonal**

Para muchos calidad de vida, CDV, por ser un concepto no absolutamente organicista, no tiene mucha acogida. La enseñanza materialista de la medicina y la misma característica de la profesión, mitad arte, mitad ciencia, donde los resultados principales buscados son detener y lo prevenir el dolor y evitar en lo posible la muerte evitable, hacen que el concepto de CDV pase a un plano secundario.

En la última reunión anual de la NAMS en Chicago, en octubre de 2002, el tema central del congreso se dirigió a tratar el tema de CDV. Para la próxima reunión de la Asociación Americana de Menopausia a realizarse en Miami en el otoño de este 2003, el tema escogido es la sintomatología. Se ha dejado descansar como temas principales, por ahora, los ya debatidos en exceso para muchos de nuestros colegas. Temas como osteoporosis, enfermedad cardiovascular y síntomas cognitivos, que aunque muy desconocidos aún estos últimos, muy controversiales los segundos, y un poco más aclarados los primeros, todavía tienen mucha tela de dónde cortar, pero que se orientan más a la prevención de mortalidad y en parte de morbilidad.

La NAMS, para comenzar, contrató con la famosa empresa de encuestas Gallup un sondeo sobre calidad de vida y TRH, y además le agregó la opinión de la mujer corriente usuaria y no usuaria de la TRH sobre la suspensión del WHI. Para ello elaboró una evaluación de parámetros de calidad de vida en mujeres posmenopáusicas con y sin TRH, medidos de acuerdo con los escores validados por Utian (Menopause 2002; 9: 402). Los resultados grandes no detallados los vemos en el interior de este número de la revista, pero la conclusión evidentemente es que la TRH mejora la CDV de una manera significativa. En este momento de fuertes mareas acerca de la TRH, de las indecisiones de las pacientes y los médicos y de seguir esperando más resultados de más estudios bien diseñados, el tema de la CDV se presenta en momento oportuno.

Es importante reconocer que los resultados del estudio WHI han hecho ser más cautelosa, menos generalista y más individualizada la TRH. Ante el hecho de que la TRH no sea, según el estudio, protectora ni primaria ni secundaria de eventos en CDV, y que después de 5 años de uso haya mayor riesgo de cáncer de mama, ha definido la extensión del uso de la TRH. Ya no es para siempre y se debe discutir con el paciente su continuidad después de 5 años de uso.

Sin embargo, no debemos olvidar que el mejor medicamento en la actualidad para los síntomas vasomotores son los estrógenos. Los medicamentos alternos para los síntomas vasomotores tienen resultados irregulares y algunos de ellos no se deben usar de manera permanente. También es cierto que los estrógenos no sólo son antioxidantes sino que a nivel del sistema nervioso central funcionan como moduladores neuronales y en algunos casos posiblemente como neurotransmisores.

Los estrógenos hace una o dos décadas fueron considerados por los siquiátricos como antidepresivos primarios. Los síntomas vasomotores, la sudoración nocturna y los cambios en el estado de ánimo han sido los más favorecidos con relación al efecto benéfico para mejorar la CDV. Otras sintomatologías que han sido valoradas en relación con la sintomatología y calidad de vida son los síntomas urinarios, la vida sexual y la apariencia personal. En la pasada reunión de octubre se mostraron resultados sobre el área sexual, observando mejoría en varios aspectos de la vida sexual de las mujeres menopáusicas como aumento del deseo sexual, mejor lubricación y, por lo tanto, mayor disposición al sexo, y cuando son adecuadamente estimuladas mayor placer y mayor número de orgasmos.

La dificultad va a radicar en aquellas pacientes en las cuales realmente esté absolutamente contraindicada la terapia de reemplazo y sean sintomáticas. Habría que buscar vías alternas para mejorar su CDV. En este grupo de pacientes se vuelve aún más importante el cambio de estilo de vida con una dieta sana y adecuada, además ejercicio regular, fisiológico y agradable (Por ej. caminar).

Una consideración adicional emanada de la encuesta en cuestión es la parte psicológica y la influencia de los medios en la CDV de las personas. En la mitad de las mujeres a las que se les encuestó después de conocer los resultados del WHI, con excepción de las que llevaban 1 ó 2 años de uso, disminuyó su CDV. Obviamente la publicidad causó preocupación entre las mujeres que usaban TRH, aunque las que la usaban por 1 ó 2 años se sentían en menos riesgo de acuerdo con la publicidad y forma de presentación dado al estudio.

Es una buena opción hablar y averiguarles sobre su CDV a nuestras pacientes individual y colectivamente en las clínicas de menopausia, informándolas objetivamente sobre el estado de la TRH, sus riesgos a la luz de los resultados actuales y de sus beneficios comprobados. Los protocolos de manejo de la mujer menopáusica han variado pero no han desaparecido. El médico y todo el personal de salud involucrado en el manejo y cuidado de la salud de la mujer, deben estar hoy más que nunca actualizados y pendientes de los grandes y pequeños cambios generados por los resultados de estudios clínicos y básicos bien diseñados.

**Gustavo Gómez Tabares**  
Editor Jefe

## ARTÍCULOS ORIGINALES

# Menopausia y Piel. Parte II: Manifestaciones clínicas dermatológicas durante la menopausia

---

MARÍA ISABEL BARONA C.\*

## RESUMEN

Las alteraciones hormonales que suceden durante la menopausia, y los cambios fisiopatológicos que ellas originan en los diferentes sistemas del organismo, específicamente en la piel, conducen a que las propiedades biomecánicas cutáneas se alteren.

Algunas manifestaciones clínicas aparecen más frecuentemente tales como: liquen escleroso y atrófico vulvar, vulvovaginitis atrófica, vulvodinia disestésica, entre otras, reflejo del comportamiento hormonal durante esta época.

Palabras clave: Menopausia, piel, atrofia.

## ABSTRACT

Significant hormonal alterations occur during menopause, resulting in physiopathologic changes that affect multiple systems of the body. Specifically, in skin these changes may alter its biomechanical properties.

Some clinical manifestations are more common, such as: lichen sclerosus, atrophic vulvovaginitis, dysaesthetic vulvodynia.

Key words: Menopause, skin, atrophy.

## Introducción

Las manifestaciones cutáneas que se suceden durante la etapa de la menopausia incluyen: atrofia, sequedad, prurito de piel y membranas mucosas, lo cual conlleva a que traumas mínimos puedan inducir fácilmente equimosis y cambios purpúricos, que en algunas ocasiones pueden evolucionar a ulceraciones.

Hay pérdida de la elasticidad y turgencia de la piel, pérdida y sequedad del cabello, y en otros casos puede observarse hirsutismo leve a moderado en la cara.

De igual manera, las manifestaciones que corresponden al fotoenvejecimiento, envejecimiento cronológico, y los efectos del cigarrillo en la piel de pacientes fumadoras pueden coincidir en hacerse más evidentes durante la edad de la menopausia y la pos-menopausia, por tanto, se encuentran con mayor frecuencia lesiones como queratosis seborreicas, angiomas rubies, telangiectasias, lentíngines y arrugas.

## Manifestaciones cutáneas vulvovaginales

### *Vulvovaginitis atrófica*

El hipoestrogenismo conduce a atrofia de la vagina y el vestíbulo vulvar, que los hace fácilmente irritables y susceptibles a infecciones secundarias. Las pacientes refieren sensación de quemadura, prurito, disuria, hipersensibilidad y dispareunia. Puede encontrarse al examen físico atrofia, fisuras superficiales, y un flujo vaginal acuoso<sup>1</sup>. Hay disminución del tamaño del introito<sup>2</sup>, pérdida de la rugosidad y la vagina toma una apariencia lisa y brillante.

Los hallazgos histológicos revelan un epitelio vaginal delgado, disminución de los

lechos capilares, y la citología muestra, a medida que la atrofia progresa, aumento de las células basales y disminución o ausencia de las células superficiales<sup>2</sup>.

Se aconseja evitar el uso de jabones y demás irritantes de la piel. Se pueden utilizar lubricantes simultáneamente con los estrógenos o como terapia única, si hay alguna contraindicación a las hormonas.



El tratamiento con estrógenos por vía sistémica o transvaginal mejora y restaura los signos y síntomas, y una a dos semanas después de iniciar el tratamiento los cambios de atrofia empiezan a mejorar rápidamente, se reduce el pH y se induce maduración vaginal y de la mucosa uretral, reduciendo la frecuencia de las infecciones urinarias<sup>3</sup>. La dosis y vía de administración debe ser debidamente individualizada<sup>4</sup>. Contraindicaciones al tratamiento con estrógenos, incluyen: la presencia de tumores estrógenosensibles, falla hepática terminal y antecedentes de tromboembolización relacionada con ellos.

### **Candidiasis vulvovaginal**

Ha sido motivo de controversia si esta afección se presenta con mayor frecuencia durante el período de la menopausia, puesto que la *Cándida* requiere glicógeno para su colonización, y son los estrógenos los que enriquecen las células epiteliales vaginales y la secreción de este componente, por tanto, ante la ausencia de estrógenos que ocurre en la menopausia, sería raro encontrar esta infección<sup>5</sup>. Sin embargo, algunos autores<sup>6</sup> refieren que este diagnóstico se presenta en 1/3 de las pacientes posmenopáusicas, hallazgo que podría ser explicado por el aumento en el empleo de la terapia hormonal de reemplazo.

Tabla 1. Antimicóticos del grupo azol tópicos y sistémicos

<b>Azoles Tópicos</b>		<b>Azoles Sistémicos</b>	
Imidazoles:	Clotrimazol Miconazol Tioconazol Oxiconazol Econazol Bifonazol Ketoconazol Isoconazol Omoconazol	Imidazoles:	Miconazol Ketoconazol
Triazoles:	Terconazol	Triazoles:	Itraconazol Fluconazol

Se recomienda el uso de antimicóticos tópicos para casos no complicados, o los azoles por vía sistémica que son de gran efectividad.

En aquellos casos de candidiasis recurrente, cuatro o más episodios al año de la infección, requieren terapia supresiva con azoles orales por más de 6 meses<sup>5</sup>.

### **Liquen escleroso vulvar**

Esta afección puede presentarse en cualquier época de la vida, aunque con mayor frecuencia entre los 50 y 60 años<sup>7</sup>; en 85-95% de los casos afecta la región anogenital, sin comprometer la vagina, y en 15% de los casos hay compromiso extragenital<sup>8</sup>.

Las pacientes suelen consultar por prurito severo, dispareunia, y si hay fisuras dolor intenso, aunque en algunos casos puede ser asintomática.

Los signos al examen físico son variables dependiendo del estadio de la enfermedad. La región anterior de la vulva suele ser la primera en comprometerse, y se observan placas en parche, o áreas confluentes extensas de piel atrófica, pálida, blanquecina (Figura 1) y en algunos casos telangiectasias y ampollas hemorrágicas<sup>9</sup>. La liquenificación secundaria al rascado crónico no es infrecuente, y la esclerosis progresiva puede conducir

a la pérdida de las estructuras genitales normales.

Las pacientes con liquen escleroso presentan una alta incidencia de anticuerpos órgano-específicos, especialmente en aquellas en quienes la enfermedad se inicia entre los 41-60 años<sup>10</sup>, sin relacionarse con la duración ni las áreas comprometidas por la enfermedad. Hay una asociación significativa con enfermedades autoinmunes, especialmente tiroiditis autoinmune, enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Graves<sup>11</sup>, vitiligo<sup>12</sup>, diabetes mellitus<sup>13</sup>, alopecia areata, liquen plano, escleroderma, dermatitis atópica, cirrosis biliar primaria, anemia perniciosa y lupus eritematoso<sup>14</sup>, lo cual indica que estas pacientes deben ser investigadas y tener un seguimiento estricto para descartar cualquiera de estas asociaciones. Por lo tanto, es necesario tener una confirmación histopatológica del diagnóstico, tomando una biopsia de la zona afectada, examen directo y cultivo de secreciones para descartar la presencia de infecciones asociadas, pruebas de función tiroidea, glicemia pre y pos-prandial y anticuerpos antinucleares.

Para su tratamiento se utiliza un esteroide tópico de mediana potencia durante 2-3 meses, con disminución gradual de su uso, monitoreo mensual durante los primeros 12 meses, y si no se presentan cambios importantes, seguimiento clínico por lo menos cada 6 meses<sup>7</sup>.

**Tabla 2**

1. Biopsia: Si se confirma el diagnóstico y se excluyen infecciones asociadas.
2. Tratamiento médico: Dipropionato de Betametasona, 1v/día durante 2-3 meses, no más de 30gr/tubo en 3 meses. Reducción gradual hasta suspender.
3. Control mensual durante 12 meses.
4. Seguimiento a largo plazo cada 6 meses.

La relación del liquen escleroso con carcinoma vulvar, también es controvertida.

Algunos autores<sup>15</sup> encontraron que los carcinomas de vulva se desarrollaron en la piel adyacente al liquen, siendo la malignidad la primera manifestación clínica evidente. Sin embargo, el tratamiento médico del liquen no previene la evolución del carcinoma, aunque la aparición concomitante de las dos enfermedades es más frecuente que en los grupos control<sup>16</sup>. Se requieren estudios más amplios que permitan aclarar la verdadera significancia de esta asociación, y se destaca la importancia de la biopsia de piel lesional para el estudio histopatológico.

### ***Vulvodinia disestésica***

Se caracteriza por la sensación de quemadura vulvar, crónica, que no mejora y no responde al tratamiento con múltiples tópicos; puede ser bilateral, extenderse hasta la cara interna de los muslos, con o sin disuria y se empeora durante el acto sexual. Generalmente no se observan alteraciones al examen físico. La etiología es desconocida, y se piensa que pueda existir alguna alteración neurológica, central o periférica. Se presenta más frecuentemente en mujeres durante la época de la peri y posmenopausia<sup>17</sup>.

Se aconseja para su tratamiento los mismos medicamentos empleados en el control de otras enfermedades neuropáticas, tales como: antidepresivos tricíclicos: amitriptilina y nortriptilina en dosis bajas, y algunos anticonvulsivantes como: carbamazepina y valproato sódico, iniciando a dosis lo más bajas posibles<sup>18</sup>.

Simultáneamente o si no hay respuesta a estos tratamientos, la electromiografía de la musculatura del piso pélvico puede ser de gran ayuda<sup>19</sup>.

### ***Otras vaginitis***

El liquen plano erosivo puede ser otra causa de vaginitis, el cual se confirma mediante una biopsia. Se caracteriza por<sup>20</sup>: pápulas y placas blanquecinas, reticuladas, ligeramente elevadas, muy pruriginosas. En algunas ocasiones el eritema es severo con erosiones extensas, asociadas con sensación

de quemadura, dolor, dispareunia y sangrado poscoito (Figura 2). Se ha encontrado asociado con gingivitis descamativa, y se le considera una variante del liquen plano de las mucosas (Figura 3).

El diagnóstico temprano y su tratamiento con corticosteroides tópicos, como acetato de hidrocortisona, pueden prevenir la formación de adherencias y estenosis vaginal.

También se han utilizado para su terapia los corticoides sistémicos, la griseofulvina, la dapsona y la ciclosporina oral, con resultados variables.

Se han reportado casos de carcinoma escamocelular en pacientes con liquen plano vulvar erosivo<sup>20, 21</sup>, lo cual plantea la necesidad de seguimiento regular y la toma de biopsias de cualquier cambio o lesión atípica que se presente.

La vulvitis circunscrita plasmacelular de Zoon, también puede presentarse como una vaginitis purulenta en las mujeres durante la menopausia o la posmenopausia. La etiología es desconocida, y se caracteriza por prurito, hipersensibilidad, dispareunia superficial o disuria. Se observan placas bien circunscritas, eritematosas, con un tinte amarillento. El tratamiento con corticoides y estrógenos tópicos tienen una respuesta variable<sup>22</sup>.

## **Manifestaciones cutáneas generales**

Durante la menopausia otras manifestaciones extragenitales se presentan, éstas son:

### ***Pelo***

Aproximadamente un 70% de las mujeres posmenopáusicas que no reciben terapia hormonal de reemplazo desarrollan hirsutismo facial con adelgazamiento simultáneo del vello púbico y axilar<sup>23</sup>, debido a los cambios en la sensibilidad de los receptores periféricos a los andrógenos, o a la falta de supresión del eje pituitaria-ovario por parte de los estrógenos<sup>24</sup>.

La alopecia androgenética con patrón femenino, caracterizada por la pérdida progresiva de la línea frontal y fronto-



**Figura 1.** Liquen escleroso y atrófico: placas blanquecinas, atróficas. Especialmente en región antero-superior de la vulva.



**Figura 2.** Liquen plano erosivo: placas eritematosas, edematosas, erosionadas en vulva.



**Figura 3.** Liquen plano erosivo: compromiso de la mucosa gingival con eritema intenso, edema, mezcladas con vesículas y membranas blanquecinas.

**Figura 4.** Queratodermia plantar: placas hiperqueratósicas extensas en zonas de apoyo plantar.



parietal de implantación del pelo, con adelgazamiento del mismo que se extiende hacia el vertex, puede observarse en un 13% de las mujeres pre-menopáusicas y hasta en un 37% de las pos-menopáusicas. Es diferente de la alopecia androgénica patrón masculino, debido a que los niveles de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa y el número de receptores androgénicos en el folículo piloso del cuero cabelludo son distintos en los dos géneros<sup>25</sup>.

Por otro lado, es importante considerar que el tratamiento de estrógenos acompañado de andrógenos, durante la menopausia repercute en la incidencia de aparición de efectos colaterales a estos últimos, tales como: hirsutismo, acné y seborrea, los cuales se observan en un 5-38%<sup>26</sup>.

El tratamiento de las alteraciones del pelo en la edad de la menopausia y la posmenopausia, sigue los mismos planteamientos expuestos para estas condiciones a cualquier edad<sup>25</sup>.

## Piel

Los cambios en el contenido de colágeno especialmente podrían explicar el adelgazamiento de la piel, más notorio durante la posmenopausia, al igual que el aumento en la extensibilidad, la disminución en la capacidad para retener agua y el consiguiente aumento en la sequedad de la piel<sup>27, 28</sup>, con descamación, rugosidad, y en casos extremos la presencia de fisuras. La utilización regular y permanente de emolientes o humectantes, así como evitar el uso de jabones e irritantes, ayuda a mejorar esta condición.

Los humectantes disponibles son numerosos. Las siguientes sustancias se comportan como tales: glicerina, miel, lactato de sodio, úrea propilén glicol, sorbitol, ácido carboxílico pirrolidónico, gelatina, ácido hialurónico, algunas vitaminas y proteínas.

Los humectantes oclusivos son generalmente sustancias oleosas, que evitan la pérdida de agua por evaporación, siendo la vaselina la más efectiva, aunque otras sustancias como la lanolina, las siliconas, entre ellas la dimeticona y la ciclometicona cumplen muy bien esta función<sup>29</sup>.

Puede observarse un aumento en las arrugas, especialmente finas<sup>30</sup>, siendo más notorias y similares a las que se reportan en mujeres fumadoras<sup>27</sup>.

También durante la menopausia se ha observado un retardo en la cicatrización, efecto que se empeora con el envejecimiento y se corrige sustancialmente con la administración de estrógenos orales<sup>31</sup>.

### *Fogajes (oleadas de calor)*

Se caracteriza por períodos transitorios, recurrentes de

oleadas de calor o fogajes, sudoración, frecuentemente asociadas a palpitaciones, ansiedad y disturbios en el sueño, y se presentan en un 70-85% de las mujeres

durante la menopausia. Generalmente ocurre en la cara, pero otras áreas tales como: cuello, tórax, región epigástrica suelen afectarse<sup>7, 27</sup>. Cada episodio dura aproximadamente 3-5 minutos, mejora rápidamente, y se pueden exacerbar con la ingesta de bebidas calientes, el ejercicio físico y disturbios emocionales.

Generalmente desaparecen después de la menopausia, aunque un 10% de las mujeres presentan estas oleadas de calor en la posmenopausia<sup>32</sup>. La efectividad de la terapia hormonal de reemplazo para aliviar estas oleadas de calor, ha sido claramente demostrada, al igual que el efecto benéfico del ejercicio<sup>7, 33</sup>.

La rosácea, entidad que cursa con períodos de fogajes en sus etapas iniciales, seguida por la aparición de pápulo-pústulas especialmente en el centro de la cara, es más común en las mujeres posmenopáusicas<sup>34</sup>.

Se recomienda evitar cualquier estímulo capaz de producir vasodilatación de la cara que aumente el eritema, como: ingestión de alcohol, líquidos calientes, la exposición solar y temperaturas extremas de calor o frío. La clonidina, en dosis de 100 mg/día, propanolol 40 mg/día, o flunarizina 10 mg/día, se han utilizado para el tratamiento del eritema en esta entidad, con buenos resultados<sup>35</sup>.

### *Queratoderma climática*

Se caracteriza por la presencia de hiperqueratosis en palmas y plantas (Figura 4) que afecta principalmente a las mujeres posmenopáusicas, especialmente las obesas, y en algunos casos llega a dificultar la marcha<sup>36</sup>.

Ningún factor endocrino específico se ha encontrado asociado a esta condición, que también puede encontrarse en hombres y mujeres de otras edades, por lo tanto no es correcto pensar que la menopausia constituye el único factor causal.

El uso de lubricantes y queratolíticos tópicos, que contienen mezclas de ácido salicílico y ácido láctico, en base de colodión elástico pueden ser de gran beneficio.

El empleo de etretinate oral<sup>36</sup> en ocasiones llega a ser necesario, aunque sus efectos secundarios deben considerarse frente a los beneficios, y al grado de compromiso que tenga la paciente.

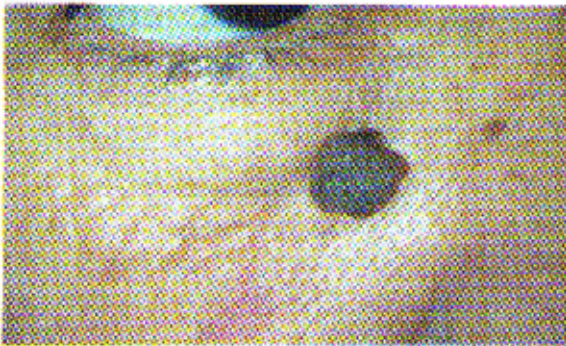
### Otras manifestaciones clínicas

Enfermedades como el melanoma maligno, cuya edad

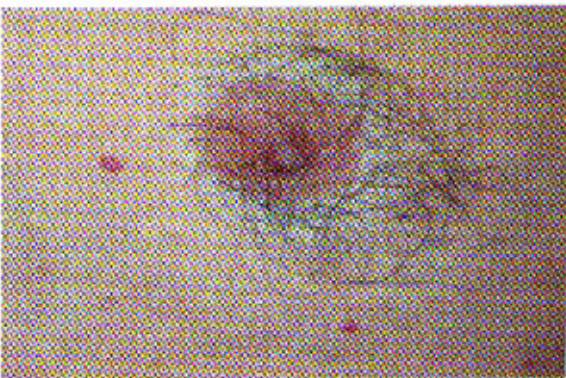
promedio de presentación es al inicio de los cincuenta, coincidiendo con el período de la menopausia. Por ser un tumor con receptores para estrógenos, la terapia hormonal podría afectar negativamente a las pacientes que lo padecen. Sin embargo, lo anterior ha sido objeto de gran controversia, y estudios recientes<sup>37, 38</sup> revelan que debido a que la mayoría de las recurrencias aparecen en los primeros dos años después del tratamiento, podría ser prudente diferir la terapia hormonal de reemplazo hasta después de ese tiempo.

Manifestaciones que se suceden por el envejecimiento y que son exacerbadas por la exposición a la luz ultravioleta, o fotoenvejecimiento, pueden iniciarse o coincidir su aparición durante la época de la menopausia, tales como<sup>39</sup>:

**Queratosis seborreicas:** son máculo-pápulas pigmentadas, la mayoría hiperqueratósicas, especialmente en las áreas expuestas, aunque también se observan en las zonas cubiertas (Figura 5).



**Figura 5.** Queratosis seborreica. Nódulo hiperqueratósico pigmentado en la cara.



**Figura 6.** Angiomas rubies. Varias pápulas angiomasas no pediculadas en el tórax.

**Hiperplasias sebáceas:** son pápulas color piel, con centro umbilicado, a veces con telangiectasias alrededor, y se observan especialmente en la cara.

**Angiomas rubies:** pápulas angiomasas, de diferentes tamaños, en áreas expuestas y cubiertas, a veces pediculadas,

aumentan con el paso de la edad, sin ninguna implicación de malignidad (Figura 6).

Figura 6. Angiomas rubies. Varias pápulas angiomasas no pediculadas en el tórax.

Todas éstas responden al tratamiento con electrofulguración y curetaje, y las queratosis seborreicas a la aplicación de crioterapia con nitrógeno líquido.

## Bibliografía

1. Edwards L. Diseases and disorders of the anogenitalia of females. En: Freedberg IM, Eisen A, Wolff K, Austin KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds). *Dermatology in General Medicine*. Vol1 McGraw-Hill New York, 1999; 1577-1596.
2. Schaffer J, Fantil JA. Urogenital effects of the menopause. *Clin Obstet Gynaecol* 1996; 10: 401-417.
3. Caswell A, Jarvis V, Dalton C, Matías C, Gagic V, Metacalfe J (eds). *MIMS Australia Sydney: Medical Publishers Australia* 2001; 112.
4. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic Vaginitis *Am Fam Physician* 2000; 61: 3090-96.
5. Sobel JD. Vaginitis *N Eng J Med* 1997; 337: 1896-903.
6. Spinillo A, Carrata L, Pizzoli G. Recurrent vulvovaginal candidiasis. Results of a cohort study of sexual transmisión and intestinal reservoir *J Repro Med* 1992; 37: 343-7.
7. Wines N, Willsted E. Menopause and skin *Australas J Dermatol* 2001; 42: 149-160.
8. Powell JJ, Wonjnarowska F. Lichen sclerosis *Lancet* 1999; 555: 1777-83.
9. Meffert JJ, Davis BM, Grinwood RE. Lichen sclerosis *J Am Acad Dermatol* 1995; 52: 393-416.
10. Harrington CI, Dunsmore IR. An investigation into the incidence of autoimmune disorders in patients with lichen sclerosis and atrophicus *Br J Dermatol* 1981; 104: 543-6.
11. Wright AJ. Lichen sclerosis and thyroid disease *J Reprod Med* 1998; 43: 240 (Letter).
12. Carlson JA, Mihm MC. Vulvar nevi, lichen sclerosis et atrophicus, and vitiligo *Arch Dermatol* 1997; 133: 1314-16.
13. García-Bravo B, Sánchez-Pedreno P, Rodríguez-Pichardo A, Camacho F. Lichen sclerosis et atrophicus. A study of 76 cases and their relation to diabetes. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 482-5.

14. Lewis FM. Lichen sclerosus and autoimmune disease *J Reprod Med* 1998; 45: 1006-108.
15. Scurry JP. Does lichen sclerosus play a central role in the pathogenesis of human papillomavirus negative vulvar squamous cell carcinoma? The itch-scratch-lichen sclerosus hypothesis In *J Gynaecol Cancer* 1999; 9: 89-97.
16. Carli P, Cattanco A, De Magnis A, Biggeri A, Taddei G, Giannotti B. Squamous cell carcinoma arising in vulval lichen sclerosus: A longitudinal cohort study *Eur J Cancer Prev* 1995; 4: 491-5.
17. Fisher GO. The commonest causes of symptomatic vulvar disease: A dermatologist's perspective *Australas J Dermatol* 1996; 37: 12-18.
18. McKay M. Dysaesthetic (essential) vulvodynia: Treatment with amitriptyline *J Reprod Med* 1993; 38: 9-13.
19. Glazer A, Jantos V, Hartman EH, Swencioni SC. Electromyographic comparisons of the pelvic floor in women with dysaesthetic vulvodynia and asymptomatic women *J Reprod Med* 1998; 43: 959-62.
20. Kamarashev J, Vassileva SG. Dermatologic diseases of the vulva *Clinics Dermatology* 1997; 15(1): 53-65.
21. Franck JM, Young Jr AW. Squamous cell carcinoma in situ arising within lichen planus of the vulva *Dermatol Surg* 1995; 10: 890-4.
22. Scurry J, Dennerstein G, Brenan J, Ostor A, Mason G, Dorevitch A. Vulvitis circumscripta plasmacellularis *J Reprod Med* 1993; 38: 14-18.
23. Lobo RA. En: Menopause management for the millennium *Womens health clinical management Medscape General Medicine* 2000; 2: 1-13, en [www.medscape.com/Medscape/WomensHealth/ClinicalMgmt/CM,vo1/public/index.CM.v01.h\(2001\)](http://www.medscape.com/Medscape/WomensHealth/ClinicalMgmt/CM,vo1/public/index.CM.v01.h(2001).). (Accesed 4 Feb 2003).
24. Rittmaster RS. Hirsutism *Lancet* 1997; 349: 191-95.
25. Callan AW, Montalto J. Female androgenetic alopecia *Australas J Dermatol* 1995; 36: 51-55.
26. Slyden SM. Risks of menopausal androgen supplementation *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16: 145-52.
27. Phillips TJ, Demircay Z, Sahu M. Hormonal effects on skin aging *Clin Geriatr Med* 2001; 17(4): 661-72.
28. Callens A, Vaillant L, Lecomte P. Does hormonal skin aging exist? A study of the influence of different hormone replacement therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive measurement techniques *Dermatology* 1996; 193: 289-94.
29. Zuluaga de Cadena A, Uribe CM, Velásquez GE. *Terapia Dermatológica Vélez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J. CIB (eds) Medellín 2003.*
30. Dunn LB, Damesyn M, Moore A. Does estrogen prevent skin aging? *Arch Dermatol* 1997; 133: 339-342.
31. Calvin M. Oestrogens and wound healing *Maturitas* 2000; 34(3): 195-210.
32. Hagstad A, Janson PO. The epidemiology of climacteric symptoms *Acta Obstet Gynae Cand Suppl* 1986; 134: 59-65.
33. Simon J, Klaiber E, Wita B, Bowen A, Yang HM. Differential effects of oestrogen-androgen and oestrogen only therapy on vasomotor symptoms, gonadotrophin secretion, and androgen bioavailability in post-menopausal women *Menopause* 1999; 6: 138-46.
34. Bergfield WF. A lifetime of healthy skin: Implications for women *Int J Fertil Womens Med* 1999; 44: 83-95.
35. Escobar CE, Barona MI. Rosácea \_ dermatitis perioral. En: Falabella R, Victoria J, Barona MI, Domínguez L *Dermatología Velez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J (eds)CIB Medellín 2002; 250-52.*
36. Deschamps P, Leary D, Pedalles S, Mandard JC. Keratoderma climactericum (Haxthausen's disease). Clinical signs, laboratory findings and etretinate treatment in 10 patients *Dermatologica* 1986; 172: 258-62.
37. Durvasula R, Ahmed SM, Vashisht A, Studd JW. Hormone replacement therapy and malignant melanoma: to prescribe or not to prescribe? *Climacteric* 2002; 5(2): 197-200.
38. Graham-Brown R. Dermatologic problems of the menopause *Clinics Dermatol* 1997; 15(1): 143-145.
39. Lyon HN, Fitzpatrick TB, Kligman AM, Kligman LH. *Geriatric Dermatology* En: Freedberg IM, Eisen A, Wolff K, Austin KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds). *Dermatology in General Medicine. Vol. 1 McGraw-Hill New York, 1999; 1707-1723.*

## ARTÍCULOS ORIGINALES

# Fitoestrógenos: estado actual

---

CAMILO RUEDA BELTZ\*, SANTIAGO PALACIOS GIL-ANTUÑANO\*\*

### RESUMEN

Los fitoestrógenos, FE, son un grupo de sustancias procedentes de varias especies vegetales, que se caracterizan por tener cierta actividad estrogénica. Se encuentran especialmente en cereales, legumbres y hortalizas, siendo sin embargo los granos de soya una de las fuentes con más abundante contenido de FE. El efecto de estos compuestos naturales sobre la salud de la mujer, se ha postulado debido a la menor incidencia de problemas derivados del hipoestrogenismo observados en la mujer oriental, ya que en ésta un componente importante de la dieta son las flavonas (FE) derivadas de la soya. Se ha comprobado la afinidad de los fitoestrógenos sobre el receptor estrogénico y especialmente por el beta. Este fenómeno explica la selectividad de sus acciones en determinados sitios del organismo, tanto que se les ha llamado los SERMS naturales. A la luz de la evidencia actual, se puede decir que los fitoestrógenos disminuyen la intensidad de las oleadas de calor y mejoran el perfil lipídico, mientras que sus efectos sobre el hueso y el seno aún no son claros. Teniendo en cuenta el nuevo contexto en el que debemos manejar la terapia hormonal de suplencia, las alternativas de tratamientos no hormonales deben conocerse y estudiarse a fondo, en busca de ofrecerle a la mujer del nuevo milenio las herramientas que le permitan lograr una mejor calidad de vida.

**Palabras clave:** Soya, fitoestrógenos, menopausia.

### ABSTRACT

The phytoestrogens are a group of substances proceeding from various vegetable species, which are characterized by a certain estrogen activity. They are found especially in cereals, green vegetables and legumes. Soya however, is one of the most abundant sources. The effect of these natural components on women's health has been seen due to a low incidence of problems derived from hypoestrogenic in the oriental woman. This is because the principal component of their diet is the flavones derived from soya. The affinity of fitoestrogens to estrogens receptor has been proved, preferentially for beta one. This phenomenon explains the selectivity of their actions on determined sites of the organism so much that they are called the natural SERM. In the light of today's evidence, it can be said that the phytoestrogens diminish the intensity of heat waves, and improve the lipid profile, while its effects on bone and the breast are still not clear. Taking into account the new context in to we prescribe HRT today, other alternative treatments should be studied thoroughly to have enhanced knowledge can be offered to the woman which of the new millennium as a tool will help her to achieve a better quality of life.

**Key words:** Soya, phytoestrogens, menopause.

## Introducción

En los últimos años han aumentado rápidamente las publicaciones sobre los efectos de los fitoestrógenos. Algunas conclusiones señalan que su administración reduce enfermedades crónicas como la enfermedad coronaria, la aterosclerosis, hipercolesterolemia, cáncer, osteoporosis y sintomatología climatérica. Sin embargo, otros datos no son tan concluyentes y muchos resultados están basados en estudios observacionales y no en ensayos clínicos<sup>1</sup>.

Los antecedentes de los fitoestrógenos en los humanos se remontan desde la identificación de las isoflavonas en la orina y es entonces cuando se inician los estudios epidemiológicos, para señalar la importancia de estos compuestos en la dieta para la salud humana. En 1986, Goldin descubre que las mujeres orientales tienen menores niveles de estrona y de estradiol, en comparación con las caucásicas. Este hallazgo animó a comparar la sintomatología vasomotora entre países orientales y occidentales. Así, mientras las mujeres occidentales padecen en un 70 y 85% de oleadas de calor, las japonesas sólo presentan este síntoma en un 5-10%. Al mismo tiempo, la excreción urinaria de isoflavonas es 1.000 veces superior en las japonesas que en las mujeres occidentales<sup>2</sup>.

Un número importante de estudios ha demostrado la

eficacia de la Terapia de Suplencia Hormonal (TSH) con relación a la mejoría de la sintomatología neurovegetativa,

la atrofia genitourinaria y la prevención de la pérdida de masa ósea. Los más recientes datos encontrados en el estudio WHI (Women's Health Initiative), confirman además el papel protector de la TSH en la disminución del riesgo de fracturas y de cáncer de colon. Sin embargo, el mismo ensayo clínico ha demostrado el riesgo incrementado de los estrógenos asociados a progestágenos en la presentación de cáncer invasivo de mama (26%) y de enfermedad cardiovascular (29%)<sup>3</sup>. Esta realidad, sumada a la creciente solicitud que la mujer actual hace de terapias alternativas a la THS, nos obliga a conocer el estado actual de los fitoestrógenos, para que así sepamos elegir objetivamente a la paciente candidata de recibirlos.

## Mecanismo de acción

Los fitoestrógenos son un grupo de sustancias procedentes de varias especies vegetales, que se caracterizan por tener cierta actividad estrogénica. Se encuentran especialmente en cereales, legumbres y hortalizas, siendo, sin embargo, los granos de soja una de las fuentes más abundante con contenido de FE. Existe cierta confusión en la literatura con respecto a cómo clasificarlos. Algunos autores los agrupan con base en su origen, aunque también existen varias clasificaciones basa-

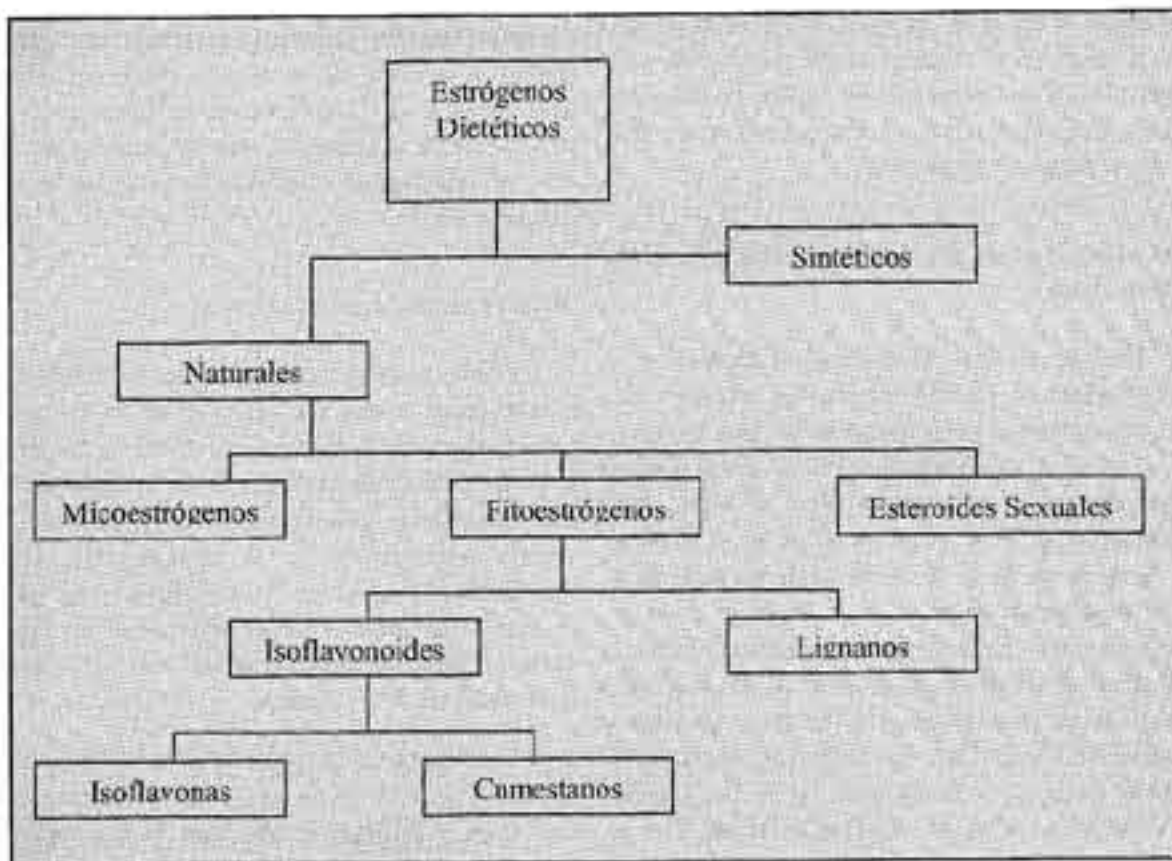


Figura 1. Clasificación de los fitoestrógenos.



das en su estructura química. Sin embargo, desde el punto de vista estricto, se debe hablar de tres familias de fitoestrógenos: los Isoflavonoides, Lignanós y Derivados del Resorcino-ló Micoestrógenos. (Figura 1).

Se han descubierto varios mecanismos de acción, mediante los cuales los fitoestrógenos ejercen sus funciones en el organismo. De todas las vías, la que más se ha estudiado es la del receptor estrogénico. La estructura tridimensional del fitoestrógeno aunque sea difenólica y no esteroidea, se parece a muchos derivados del estradiol. Esta similitud permite su unión al receptor estrogénico, activándolo y determinando, por tanto, un aumento de la transcripción<sup>4</sup>.

La genisteína y la deidzeína han mostrado tener una afinidad tanto para los receptores estrogénicos alfa como para los receptores estrogénicos beta. Comparado con el 17b estradiol, tanto la genisteína como la deidzeí

na tienen cerca de siete veces más afinidad por los receptores estrogénicos beta que por los alfa. Esta diferencia explica su acción preferencial en los lugares donde está presente el receptor beta<sup>5</sup>. Por otro lado, la potencia estrogénica de los fitoestrógenos es considerablemente inferior a la del estradiol. Adicionalmente, las isoflavonas se ligan difícilmente a las proteínas plasmáticas, a diferencia de los estrógenos esteroideos (menos del 5% circulan en forma libre) y por lo tanto una mayor proporción de fitoestrógenos estará disponible para unirse al receptor del estradiol<sup>6</sup>. (Tabla 1).

Compuesto	Afinidad de Unión Relativa	
	RE alfa	RE beta
<i>Fisiológico</i>		
17B-Estradiol	100	100
Estróna	60	37
Estriol	14	21
<i>Sintético</i>		
Dietilestilbestrol	468	295
Tamoxifeno	7	6
Raloxifeno	?	?
<i>Dieta</i>		
Genisteína	5	36
Coumestrol	94	185
B Zearalanol	16	14

Los otros mecanismos de acción estudiados en los fitoestrógenos, son su acción antioxidante, la cual puede tener un papel importante en la prevención de la aterosclerosis.<sup>10</sup> También se han documentado otras acciones como la estimulación de la síntesis de SHBG, lo cual limitaría la cantidad de estrógeno libre; la mejoría que producen en la "compliance" o distensibilidad arterial y el posible efecto beneficioso sobre

la hemostasia, al inhibir la unión del tromboxano A2 a su receptor plaquetario.<sup>7, 8</sup>

## Acción sobre la sintomatología del climaterio

Dentro de los síntomas principales encontrados en el climaterio, las oleadas de calor ocupan el principal motivo de consulta al médico. La incidencia varía en las mujeres occidentales afectando un 70-80%, en Malasia un 57% y de un 14 a un 18% en Singapur y China. En estos países existe una diferencia significativa en cuanto al consumo de soya. Este es más elevado en Japón, donde los niveles en la dieta son de unos 200 mg/día, mientras que en Occidente son menores de 5 mg/día<sup>9</sup>. Sin embargo, es importante tener en cuenta que existe un factor cultural considerable en la incidencia de los calores y deben tenerse presentes en la explicación de los mismos los factores genéticos, nutricionales, estilos de vida y diferencias socioeconómicas<sup>9</sup>.

Son varios los estudios que se han realizado para valorar el papel que tienen los fitoestrógenos en la disminución de la incidencia de calores en la mujer menopáusica. Los diferentes ensayos clínicos, aleatorizados y doble ciego, pero a la vez con un número reducido de pacientes, han demostrado que dosis diarias de isoflavonas entre 50 y 76 mg (60 g/día de proteína de soya) disminuyen la incidencia de oleadas de calor a las seis semanas de tratamiento entre el 33 y 45 %, mientras que el placebo lo hace en un 30%<sup>10, 11</sup>.

Los resultados vistos en los ensayos clínicos en los cuales se han utilizado dosis altas de isoflavonas (150 mg/día), muestran que no hay diferencia estadísticamente significativa en la disminución de los calores respecto al placebo. Esto corrobora que los compuestos flavónicos presentan una potencia de acción directamente proporcional a la dosis y que en el momento en que se produce una saturación, sus efectos benéficos no aumentan con la dosis e incluso disminuyen<sup>12</sup>.

## Protección cardiovascular

La enfermedad cardiovascular constituye la principal causa de muerte en la mujer posmenopáusica. En la edad fértil, la mujer goza de cierta protección contra la enfermedad coronaria, que se pierde con la deprivación estrogénica de la menopausia. La incidencia de enfermedad cardiovascular en la mujer que entra en menopausia es de 3-6 casos /1.000, pasando a ser de 50/1.000 en la década de los 70 años.

Al comparar los niveles de mortalidad por enfermedad coronaria entre las poblaciones de Japón y EU se ve una mortalidad ocho veces menor en las mujeres orientales. La posible implicación de la dieta en este hecho y en especial las diferencias en cuanto a la ingesta de soya, es un aspecto visto desde hace varias décadas<sup>13</sup>. Esta importante acción cardioprotectora atribuida a la soya, ha sido el

punto de partida de muchos ensayos clínicos que han buscado confirmar su beneficio.

Hoy se sabe que los fitoestrógenos actúan modificando favorablemente el riesgo cardiovascular a nivel del perfil lipídico, de su actividad antioxidante y de su efecto directo a nivel vascular. La respuesta a la proteína de soya en relación con los efectos sobre el perfil lipídico, ha sido variable y depende directamente del nivel basal de colesterol sérico. En un meta-análisis publicado por Anderson, de 38 estudios clínicos controlados, se ve que el consumo promedio de 47 g/día de proteína de soya, produce una reducción media del colesterol total del 9%, 3% y del 12,9% en el colesterol LDL. En pacientes hipercolesterolémicas, el efecto es más notable, reduciendo el colesterol total en un 20%<sup>14</sup>. A raíz de este meta-análisis, la FDA autorizó, a partir de 1998, la fabricación de productos a base de soya con la mención de prevenir la enfermedad cardiovascular (Figura II). Entre los posibles mecanismos sobre los cuales la proteína de soya ejerce su acción hipolipemiante, está la disminución en la absorción del colesterol, el incremento de su excreción y la sobre-regulación que ésta ejerce sobre los receptores LDL.

Porcentaje de cambio de lípidos y lipoproteínas plasmáticas durante el consumo de dietas conteniendo proteína de soya, comparadas con dietas control.

CT: Colesterol total; cLDL: lipoproteínas de baja densidad; cHDL: lipoproteínas de alta densidad; T: triglicéridos

Uno de los factores determinantes en la patogénesis de la arteriosclerosis, es la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad del colesterol. La actividad antioxidante de las isoflavonas se ha demostrado y a la vez se ha visto que la capacidad para captar radicales libres de oxígeno, es diferente en cada tipo de isoflavona<sup>15</sup>.

En cuanto al efecto vascular directo, los fitoestrógenos cumplen funciones que sólo se han podido documentar a partir de estudios en animales. Se ha documentado que la genisteína y la diadzeína, al igual que el 17 $\beta$  estradiol, inhiben la proliferación de células de la íntima en la aorta de conejo, después de producirse una lesión vascular, siendo éste un efecto independiente de la presencia de endotelio.<sup>16</sup>

## Efectos sobre el hueso

La prevalencia de la osteoporosis continúa creciendo en todo el mundo y con ella sus consecuencias: las fracturas patológicas, que representan una alta tasa de morbilidad y deterioro en la calidad de vida de la mujer mayor.

Con respecto al papel de los fitoestrógenos en la prevención de la osteoporosis, los resultados aún no son muy claros, debido a que la mayoría de los estudios con los que contamos son observacionales y epidemiológicos. Si bien estos estudios han podido demostrar que la incidencia de osteoporosis en las mujeres orientales es menor que en las occidentales, no se puede afirmar que la dieta rica en fitoestrógenos de la

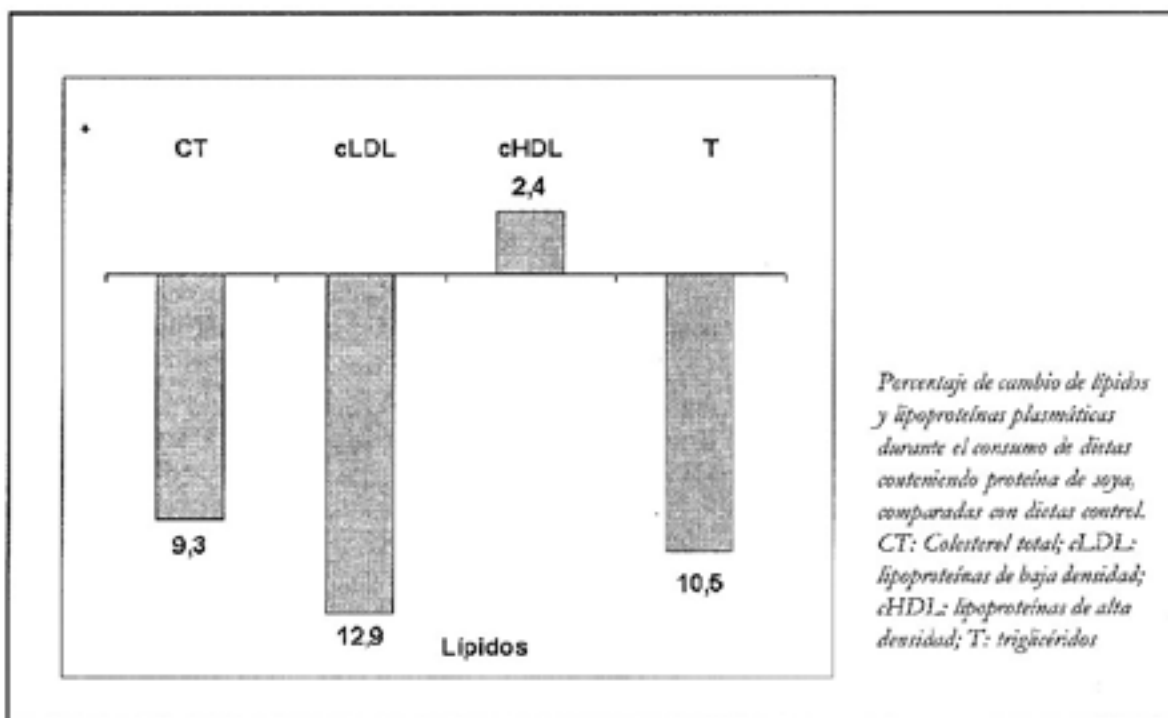


Figura II

soya sea la causa de este hallazgo. Igualmente pueden existir diferencias en el tipo constitucional y en el ejercicio, entre las diferentes poblaciones, lo que también puede explicar la menor prevalencia de osteoporosis en la mujer de Oriente<sup>17</sup>.

Los datos vistos en estudios experimentales en humanos muestran algún efecto protector sobre la masa ósea por parte de las isoflavonas.<sup>18</sup> Hasta la fecha, tal vez el trabajo con un mejor diseño metodológico, un estudio prospectivo, randomizado y doble ciego, es el publicado por Alkel; éste demostró que una dosis de isoflavonas de 80, 4 mg al día durante 24 semanas, disminuyó la pérdida de masa ósea en la columna y mejoró los marcadores de metabolismo óseo. (telopéptidos N-terminales y fosfatasa alcalina osteo-específica)<sup>19</sup>.

## Fitoestrógenos y cáncer

Así como en los últimos años los estudios epidemiológicos han sugerido que el consumo de soya se relaciona con una menor incidencia de los problemas derivados del hiposterogenismo en la menopausia, también han hecho mención de la relación que tienen los fitoestrógenos en la protección de ciertos cánceres, como el de mama, endometrio, ovario, próstata y colon. La incidencia de estos cánceres es menor en Asia y Europa del Este que en países occidentales. Los emigrantes asiáticos que mantienen su dieta tradicional, tienen menos cánceres, pero cuando adoptan los cambios dietarios típicos del país donde viven aumenta el riesgo de estas enfermedades<sup>20</sup>.

Se ha visto una menor incidencia de cáncer de mama en países orientales, donde el consumo de fitoestrógenos es alto y también una menor tasa de mortalidad atribuida a esta enfermedad. Igualmente, las mujeres japonesas que tienen cáncer de mama presentan un mejor pronóstico en comparación con las americanas o inglesas, que padecen la enfermedad, encontrándose un mayor número de tumores in situ, un menor número de ganglios afectados y aquellas con metástasis tienen menor probabilidad de tener tres o más ganglios afectados<sup>21</sup>.

Los mecanismos de acción por los cuales los fitoestrógenos pueden disminuir el riesgo de cáncer de mama, son varios. En primer lugar, se cree que tienen una acción competitiva con el estradiol por el receptor estrogénico y debido a su escasa potencia, pueden actuar como antiestrógenos en la mama. De otra forma, actúan como inhibidores de las enzimas que controlan el proceso de mitogénesis y aumentan los niveles de SHBG, lo cual da lugar a una menor cantidad de hormona libre que es la fracción biológicamente activa<sup>22</sup>. Los estudios in vitro, han confirmado que la enterolactona, el enterodiol y derivados sintéticos de los lignanos, logran inhibir en un 18% el crecimiento tumoral en líneas celulares humanas del cáncer de mama.

Es conocido que la administración de estrógenos se

asocia a un incremento del RR de cáncer endometrial si no se contrarresta con un gestágeno. También se han asociado otros factores de riesgo para cáncer de endometrio como la obesidad, debido al aumento estrogénico que produce la grasa. En las mujeres japonesas se ha observado una menor incidencia de esta enfermedad que en Estados Unidos y Europa, probablemente debido a variaciones en la dieta y a la distribución en la grasa corporal<sup>23</sup>. Sin embargo, en este tema aún no existen datos de estudios serios, con buen diseño metodológico y por lo tanto sólo se puede hablar de una asociación cultural con la menor incidencia del cáncer de endometrio, donde probablemente la dieta rica en isoflavonas sea un factor de protección.

En cuanto al cáncer de colon, hoy se sabe que los estrógenos pueden tener un efecto protector. El embarazo, los anticonceptivos orales y el tratamiento hormonal sustitutivo, disminuyen el RR de esta enfermedad. Campbell y Thomson han podido demostrar que el receptor estrogénico beta es dominante en el colon humano y que la disminución de REB1 y B2, se asocia a un incremento de cáncer de colon en mujeres. Teniendo en cuenta que los fitoestrógenos tienen una acción preferencial por los sitios del organismo donde existen receptores estrogénicos beta, su acción protectora en cuanto al cáncer de colon se podría explicar por sus efectos estrogénicos a nivel del epitelio colónico.

## Conclusiones

El objetivo de buscar tratamientos eficaces para la prevención primaria de las enfermedades a las que se expone la mujer en la menopausia, continúa siendo un reto para los

médicos. Más ahora, cuando se ha comprobado en el estudio WHI los riesgos de presentar cáncer invasivo de mama y enfermedad cardiovascular, con la terapia continua combinada de estrógenos más progestágenos.

Esta realidad nos obliga a estudiar otras alternativas terapéuticas para ofrecer en el climaterio, como los SERMS, la tibolona y los fitoestrógenos. A la luz de la evidencia actual, podemos decir que los fitoestrógenos pueden ser una alternativa útil en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular. Además, se pueden utilizar buscando una mejoría de la sintomatología climatérica y especialmente la disminución de los calores. En cuanto a la prevención de la osteoporosis y la seguridad en la mama, aún no se puede concluir nada ni a favor ni en contra de éstos.

Teniendo en cuenta que los fitoestrógenos representan un atractivo adicional para la mujer de hoy, pues se trata de una terapia natural, la adherencia al tratamiento puede ser mejor respecto a las demás alternativas terapéuticas. Sin embargo, se debe ser muy objetivo en la utilización de éstos y no se debe olvidar la premisa que cada día marca más la pauta a seguir en el manejo de la menopausia: la individualización de la terapia.

## Bibliografía

1. Tahm DM, Gardner CD, Haskell WL. Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 2223-35.
2. Aldercreutz H, Hamalainen E, Gorbach S, Goldin B. Dietary phyto-oestrogens and the menopause in Japan. *Lancet*, 1992; 339: 1233.
3. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA* Jul 2002; 288: 3.
4. Kuiper GJM, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, Van der Saag PT, Van der Burg B, Gustafson JA. Interaction of estrogenic chemical and phytoestrogens with estrogen receptor B. *Endocrinology* 1998; 139: 4252-4263.
5. Kuiper GJM, Carlson B, Grandieu K. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptor a and b. *Endocrinology* 1997; 138: 863-870.
6. Setchell KD. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (suppl): 1333S-1346S.
7. Aldercreutz H, Mousavi Y, Clark J, Hockerstedt K, Hamalainen E, Wahala K, Makela T, Hase T. Dietary phytoestrogens and cancer: in vitro and in vivo studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 41: 331-337.
8. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy S, Dart A, et al. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3392-3398.
9. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol* 1996 May; 87 (5 pt 2): 897-904.
10. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flashes. *Obstet Gynecol* 1998; 1: 6-11.
11. Han KK, Soares JM, Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002 Mar, 99 (3): 389-94.
12. Quella SK, Lopinzi CL, Barton DL, Knost JA, La Vasseur BI, Swan D, Krupp KR, Miller KD, Novotny PJ. Evaluation of soy Phytoestrogens for the treatment of Hot Flashes in Breast Cancer Survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J. Of Clin Oncol* 2000; 18 (5): 1068-1074.
13. Robertson TL, Kato H, Rhodas GG, Kagan A. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. *Am J Cardiology* 1977; 39: 239-243.
14. Erdman JW. Control of serum lipids with soy protein. *N Engl J Med* 1995; 333: 313-315.
15. Ruiz-Larrea MB, Mohan AR, Paganga G, Miller NJ, Bolwell GP, Rice Evans CA. Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones. *Free Rad Res* 1997; 26: 63-70.
16. Finking G, Wohlfrom M, Lenz C, Wolkenhauer M, Eberle C, Hanke H. The phytoestrogens Genistein and Diadzein, and 17 $\beta$ -estradiol inhibit development of neointima in aortas from male and female rabbits in vitro after injury. *Coron Artery Dis* 1999; 10(8): 607-615.
17. Kao PC, Peng KF. How to reduce the risk factors of osteoporosis in Asia. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 1995 Mar; 55 (3): 209-13.
18. Kritz-Silverstein D, Goodman-Gruen DL. Usual dietary isoflavone intake, bone mineral density, and bone metabolism in postmenopausal women. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11(1): 69-78.
19. Alkel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000 Sep; 72 (3): 844-52.
20. Rose DP, Boyer AP, Winder EL. International comparison of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate and colon per capita fast consumption *Cancer* 1986; 58: 2363-2371.
21. Cohen LA, Rose DP, Wynder EL. Rationale for dietary intervention in postmenopausal breast cancer patients: an update *Nur Cancer* 1993, 19: 1-10.
22. Kumar NB, Cantor A, Ailen K, Ricardi D, Cox CE. The specific role of isoflavones on estrogen metabolism in premenopausal women. *Cancer* 2002 Feb 94 (4): 116-34.
23. Key TJA; Chen J, Wang DW et al. Sex hormones in women in rural China and Britain. *Br J Cancer* 1990; 62: 631-636.

## CONTRIBUCIÓN ORIGINAL

# Terapia de reemplazo hormonal (TRH) y cáncer mamario y endometrial

---

GILDARDO GALLEGO NOREÑA\*

## RESUMEN

El objetivo de este artículo es analizar secuencialmente diferentes trabajos relacionados con la terapia de reemplazo hormonal (TRH) y el riesgo de cáncer de endometrio y mama.

Se analizan varios trabajos y se concluye que la TRH no tiene riesgo de cáncer endometrial siempre y cuando el estrógeno esté asociado con progesterona por lo menos por 12 a 14 días de cada ciclo.

En cuanto al cáncer de mama, se analizan los trabajos de Bergkvist, el estudio de las enfermeras, el meta-análisis de Dupont y Page, el meta-análisis de Armstrong, y el trabajo del Grupo Colaborativo el cual reúne 51 estudios y analiza 52.705 mujeres con cáncer de mama y 108.471 controles, el trabajo de Trudy Bush y Maura Witeman, y finalmente el estudio WHI (Whomen's Health Initiative). De todos estos estudios se concluye que existe un leve riesgo de cáncer de mama con el uso de terapia hormonal por tiempo prolongado, éste es del 1.4 a 1.7, riesgo que según los autores es pequeño. Los médicos deben acompañar a las mujeres que deciden tomar estrógenos como también a las que deciden no hacerlo.

**Palabras clave:** Cáncer mamario y endometrial. Terapia de reemplazo hormonal.

## ABSTRACT

The purpose of this article is to analyze some studies related to the use of Hormone Replacement Therapy (HRT) and the risk of breast and endometrial cancer.

It is concluded that there is not an increased risk of endometrial carcinoma with HRT if progestins are given at least for 12 to 14 days each cycle.

In relation to breast cancer, the studies by Berkvist, the Nurse's Study, the methanalysis by Dupont and Page and the methanalysis by Armstrong as well as the work of Trudy Bush and Maura Whitman and the WHI Study, are analysed. Those studies

show that there is a slight increase in breast cancer with the use of HRT, related to long duration of use where the risk is 1.4 to 1.7 that is considered low by the majority of the investigator. Doctors should discuss with the patients the risks and benefits of HTR and the different alternatives, as well.

**Key words:** Breast and endometrial cancer. Hormonal replacement therapy.

## Introducción

Actualmente vivimos en una sociedad la cual cada vez es más longeva. Hace 200 años menos del 30% de las mujeres vivían lo suficiente como para llegar a la menopausia y ahora el 90 % lo logran. Para el año 2020 en la población mundial se calculan 45 millones de mujeres menopáusicas.

En la mayoría de veces el promedio de edad de la menopausia es determinado por factores genéticos y ambientales, pero la expectativa de vida ha aumentado cerca de 20 años en el último siglo. El tiempo que una mujer vive después de la menopausia corresponde a un tercio de su vida, razón por la cual se le debe brindar gran atención para que tenga una calidad de vida excelente.

La TRH busca restablecer el ambiente hormonal el cual se ha perdido. Existen muchos tipos de TRH. Los más comunes se basan en estrógenos, progestágenos o combinaciones de ambos. Otros fármacos, como andrógenos, tibolona, antiestrógenos y medicinas naturales se han incluido en la terapia de reemplazo y producen diferentes beneficios para el alivio de los síntomas menopáusicos.

Gran cantidad de estudios sustentan que el reemplazo hormonal puede mejorar los síntomas menopáusicos; disminuyen los síntomas vasomotores tales como oleadas de calor, sudoraciones, fogajes, etc. Previenen la osteoporosis y el riesgo de fracturas, mejoran la atrofia urogenital, mejoran los cambios tróficos de piel, previenen la caída del

cabello y previenen la enfermedad de Alzheimer. Los posibles efectos benéficos sobre el sistema cardiovascular son hoy tema de debate.

Después de 50 años de prescripción de suplencia hormonal posmenopáusica con estrógenos naturales y progestágenos se puede afirmar que se trata de una terapia confiable y con probados beneficios. A pesar de los evidentes beneficios, menos del 20% de las mujeres en Estados Unidos continúan con terapia hormonal por largo plazo. Además, un porcentaje considerable de las mujeres que inician terapia la abandonan por razones económicas o por reacciones secundarias que son menores o por temor al cáncer.

Las razones para evitar o discontinuar la TRH son: sangrado vaginal, sensibilidad mamaria, aumento de peso, irritabilidad atribuida a síndrome premenstrual, cefalea, migraña y calambres en los miembros inferiores<sup>2, 3</sup>.

Si aceptamos la TRH como una alternativa para mejorar la calidad de vida, tendremos que aceptar los posibles riesgos y por lo tanto una posible relación del uso de TRH con el cáncer de mama.

## Contraindicaciones de la TRH

No todas las mujeres son candidatas para TRH, algunas tienen contraindicaciones muy reconocidas consideradas como absolutas: neoplasias estrógeno-dependientes como cáncer de mama o endometrio, sangrado uterino de causa desconocida, trombosis vascular reciente con o sin embolia, insuficiencia hepática aguda, enfermedad cerebral vascular hemorrágica o trombótica y endometriosis.

Las contraindicaciones relativas son: infarto del miocardio reciente, enfermedad vascular, hiperlipidemia familiar, leiomiomas grandes sangrantes y mastopatía quística sintomática<sup>3</sup>

## Bases de apoyo de la relación entre estrógenos y cáncer de mama

A medida que aumenta la edad de la mujer se incrementa el riesgo natural de cáncer de mama, por lo tanto si ésta vive más años existe un mayor riesgo para desarrollar cáncer de mama.

Desde tiempo atrás se sostiene que el cáncer de mama es hormonodependiente, que la concentración elevada y sostenida de estrógenos estimula la aparición del cáncer de mama, ya que los estrógenos estimulan la proliferación del epitelio ductal, aumento de la vascularización y del número de mitosis, angiogénesis, hiperplasia e hipertrofia de las células ductales mamarias, hasta transformarlos en células neoplásicas. El estímulo estrogénico se demuestra en el epitelio ductal y acinar por la presencia de receptores de estrógenos (RE)<sup>4,5</sup>. Un período de exposición estrogénica prolongada sin oposición de progestágeno, por ejemplo, actuaría como un factor de riesgo para desarrollar cáncer mamario. Por la misma razón la ooforectomía prematura disminuye la incidencia de cáncer de mama.

En cuanto a los progestágenos, se suponía que actuaban en el tejido mamario protegiéndolo igual que en el tejido endometrial, es decir, atenuando la acción estrogénica, pero varios estudios han demostrado que el progestágeno tiene acción estimuladora en la glándula mamaria.

Se sostiene que el cáncer mamario es más frecuente en mujeres cuyo período de exposición estrogénica es largo: menarca temprana antes de 9 años y menopausia tardía después de 52 años, lo cual se denominó ventana estrogénica de Koreman<sup>6</sup>. En el mismo orden de ideas de la relación estrógenos y cáncer de mama, actuarían como factores de riesgo la nuliparidad, el primer embarazo tardío (después de los 30 años), terapia hormonal estrogénica, por lo cual se piensa que la glándula mamaria es un órgano endocrino estimulado cíclicamente desde la menarca hasta la menopausia.

Los anticonceptivos orales tienen un efecto paradójico. Su principal componente son los estrógenos y se sabe que

no aumentan la incidencia de cáncer de mama y disminuyen el riesgo de enfermedad benigna de mama. Hace varios años, cuando no se entendían bien estos mecanismos, se prescribían dosis elevadas de estrógenos para disminuir el crecimiento tumoral.

El cáncer de mama es más frecuente en la mujer, seguido de cáncer de colon, recto, pulmón, útero y ovarios. El factor de riesgo más importante es la edad, de tal suerte que el 75% de los diagnósticos de este tipo de tumor ocurren principalmente en posmenopáusicas.

## Análisis de la literatura

Muchos trabajos científicos tratan de explicar la relación de estrógenos y cáncer mamario.

Desde el año de 1970, varios estudios se han publicado en cuanto a suplencia hormonal para la menopausia y el riesgo de cáncer mamario. Algunos han mostrado una asociación positiva, es decir, un incremento del riesgo, otros igualmente numerosos han mostrado disminución de la probabilidad y otros resultados no son concluyentes. La mayoría son estudios de casos y controles, los de cohorte son menos frecuentes dado que son costosos y largos y requieren mayor trabajo. Los meta-análisis son un pocos más dicientes, analizan uso previo de TRH, uso actual de estrógenos, dosis de estrógenos, duración del tratamiento y además adición de progestágenos. Reúnen varios estudios con el fin de ganar validez estadística. El riesgo de desarrollar un carcinoma es expresado como riesgo relativo para usuarias de TRH en relación con las no usuarias.

El análisis de todos estos estudios ha llevado a pensar que se desconoce el mecanismo exacto de acción de los estrógenos y progestágeno en el tejido mamario y parece ser diferente a lo que ocurre en el tejido endometrial. Se plantea la posibilidad de que el estrógeno más el progestágeno aumentan más el riesgo que el estrógeno solo.

Hasta el momento la información existente no permite asegurar que la administración de suplencia estrogénica aumente el riesgo de desarrollar cáncer de mama y algunos estudios muestran resultados contradictorios.

La doctora Trudy Bush<sup>7</sup> del Departamento de Medicina Preventiva de la Universidad de Maryland (EU) afirma que existen datos epidemiológicos según los cuales en las mujeres de cualquier edad la enfermedad cardiovascular es la más frecuente como causa de mortalidad, muy por encima del cáncer mamario o endometrial. Resulta, pues, paradójico tener más miedo a morir por cáncer que por enfermedad cardiovascular.

En algunas situaciones fisiológicas como el embarazo y en relación con el cáncer de mama, se piensa que hay aceleración del crecimiento tumoral pero se ha demostrado que el curso del carcinoma es igual al de la paciente no embarazada y el peor pronóstico se debe al retardo en el diagnóstico por los cambios mamáreos propios del embarazo. Al suspender el estímulo estrogénico mediante el aborto, el curso del carcinoma tampoco se modifica.

## Estudios más sobresalientes

1. Estudio de Bergkvist<sup>8</sup>, publicado en el "New England Journal of Medicine" en 1989, es uno de los más antiguos. Relaciona uso de estrógenos y cáncer de mama, es un estudio prospectivo en mujeres suecas. Concluyen que el uso de estrógenos en mujeres tuvo un ligero incremento del riesgo de cáncer mamario de 1.1 y llega a ser significativo hasta 1.7 después de 9 años de uso. Sugiere además que el riesgo no se previno y al contrario se aumentó con la adición de progestinas. El Colegio de Obstetras y Ginecólogos de Norte América critica este estudio por cuanto no tiene grupo control, además opina que la droga usada en Suecia es diferente a la usada en Estados Unidos<sup>8</sup>.

2. Estudio de Salud de las Enfermeras (Nurse's Health Study)<sup>9</sup>, publicado en JAMA 1990 y en el "New England Journal of Medicine". Se inició en el año de 1976 y terminó en el año de 1992 con 16 años de seguimiento. Se encontraron 1.935 casos de cáncer mamario entre más de 69.000 mujeres posmenopáusicas. Agrupa las pacientes en usuarias de estrógenos en el pasado aún por 10 años o más, y usuarias actuales. Se encontró un riesgo de 1.34 después de 5 a 9 años y 1.76 después de 10 años. Se observó fuerte relación con aumento de edad pero no con la duración de uso. El riesgo no aumentó en los primeros 5 años, fue pequeño después de 10 años y disminuye a los 2 años de cesar el uso, y aumentó significativamente en quienes tenían historia familiar de cáncer mamario.

Una crítica que se le hace a este estudio es que tiene sesgos de detección, pues se trata de personal de la salud que está más motivado a consultar y se examinan y hacen mamografías con mayor frecuencia. Las usuarias actuales tienen prevalencia de 14% superior respecto al uso de mamografías, si se comparan con las no usuarias.

También se ha analizado que este estudio presenta sesgo de prevalencia en el cual hay riesgos en competencia en el sentido de que la mujer que no toma estrógenos muere más rápido por enfermedad cardiovascular antes de vivir lo suficiente para desarrollar un cáncer de mama si no toma estrógenos.

Se analizó que la adición de progestinas al estrógeno no reduce el riesgo de cáncer mamario. Además existe evidencia que cuando las progestinas se añaden a los estrógenos pueden aumentar la proliferación de células epiteliales en la mama<sup>9, 10</sup>.

Las conclusiones de este trabajo las resume en lo que llama: malas noticias: 1- El riesgo con la terapia combinada no es mayor que con terapia sola. y 2- El riesgo se vio tanto en morbilidad como en la mortalidad por cáncer mamario. Buenas noticias: 1- No se encontró riesgo en los primeros cinco años de uso. 2- El riesgo es muy pequeño con el uso prolongado, y 3- Se presenta regreso del riesgo a nivel normal después de 2 años de suspender la TRH.

3. Meta-análisis: Son estudios cada vez más populares. Se usaron primero en las ciencias sociales, desde 1976 y luego se usaron en las ciencias médicas después de 1980, defendidos por Ritchar Peto. Los meta-análisis dan una idea mucho más clara y rápida de los resultados mundiales de una investigación, sin embargo estos estudios también tienen críticas porque comparan poblaciones que son diferentes y las técnicas quirúrgicas, además las dosis tampoco son las mismas.

a. Meta-análisis australiano. Analizan 23 estudios sobre el uso de estrógenos y cáncer de mama, en donde se concluye que su uso no altera el riesgo de cáncer de mama.

b. Meta-análisis de Nashville (Tennessee). Sobre estrógenos y cáncer concluye que una dosis diaria de 0.625 de estrógenos conjugados to

mados varios años no incrementa de modo apreciable el riesgo de cáncer de mama l 1.

c. Meta-análisis de Armstrong l2 y el meta-análisis de Steimberg l3 demuestran un pequeño riesgo de cáncer de mama con el uso de TRH.

d. C. D. C: Centro de Prevención y Control de Enfermedades. Analizan varios estudios sobre este mismo aspecto y concluyen que la duración del uso del estrógeno estaba asociada a un mayor riesgo de cáncer mamario sin importar si la menopausia fue natural o quirúrgica. No hubo incremento del riesgo en los primeros 5 años, pero después de 15 años el riesgo crecía en un 30% l0.

4. Grupo colaborativo sobre factores hormonales en cáncer de mama. Un grupo de epidemiólogos de Estados Unidos invitó a todos los investigadores que previamente habían estudiado la relación de estrógenos en la menopausia y riesgo de cáncer mamario. Se piensa que fue un estudio más riguroso que un meta-análisis. Se unieron 51 estudios epidemiológicos de 21 países y se analizaron 52.705 mujeres con cáncer de mama y 108.441 mujeres controles sin cáncer de mama l4. Las conclusiones de este estudio fueron:

a. Las mujeres que habían usado hormonas permanentemente después de la menopausia tienen un incremento general del riesgo relativo de cáncer mamario de 1.4.

b. Las usuarias habituales por 5 años o más tienen

un riesgo relativo de 1.35 y el riesgo aumentó con el incremento de la duración de uso.

c. Las usuarias habituales y recientes mostraron evidencia de enfermedad localizada y quienes la usaron en alguna época tenían menos enfermedad metastásica.

d. Los antecedentes familiares no tuvieron ningún efecto.

e. No hubo incremento del riesgo en las que fueron usuarias en el pasado.

El efecto disminuyó después de suspender la terapia de reemplazo y puede desaparecer después de 5 años. La adición de progestágeno al tratamiento no aumenta ni disminuye el riesgo observado.

El grupo colaborativo concluye que las usuarias de anticonceptivos orales actuales están en un riesgo ligeramente más alto de cáncer de mama, con riesgo relativo de 1.24. Cuando se discontinúa el riesgo disminuye a 1.16 después de 1 a 4 años y desaparece al cabo de 10 años. En este mismo estudio colaborativo determinaron que las mujeres que empiezan a utilizar anticonceptivos orales antes de los 20 años tienen riesgo más alto que aquellas que empiezan más tarde.

Existe evidencia que demuestra que las usuarias de estrógenos desarrollan tumores mejor diferenciados y menos agresivos, por lo que se presume que la mortalidad es menor y el pronóstico mejor. Además, como las usuarias permanentemente están bajo supervisión mamográfica los cánceres se diagnostican en etapas más tempranas l5.

Críticas: Los meta-análisis tampoco están exentos de problemas y el poder estadístico puede estar viciado por varios sesgos. Puede haber heterogeneidad en los diferentes fármacos, dosis, exposición, población y se puede empeorar el problema al amplificar el nivel de significancia, por lo tanto al analizar un estudio debe hacerse lo más concienzudamente posible.

El trabajo reciente de las doctoras Trudy Bush y Maura Withman l6, que hace un análisis cualitativo de la literatura, estudia 50 estudios epidemiológicos de los últimos 25 años, desde 1975 hasta el año 2000 y concluye que el gran peso de la literatura no apoya la asociación entre usuarias de terapia de reemplazo hormonal y cáncer de mama. Dicen que la relación es inconsistente e inversamente los datos sugieren que las usuarias de estrógenos mueren menos frecuente por cáncer de mama que las no usuarias, y este último dato ha recibido poca atención. Hay dos razones para explicar la reducción de la mortalidad: 1. Las pacientes son mejor monitorizadas y seguidas por mamografías, se diagnostican tumores más pequeños, los tumores son in situ y por lo tanto la mortalidad será menor y el pronóstico mejor. 2. Es posible que los



tumores que crecen en presencia de estrógenos sean mejor diferenciados, de bajo grado y de proliferación lenta<sup>16</sup>.

Finalmente, el trabajo WHI (Women's Health Initiative) es un ensayo clínico controlado que incluyó 16.608 mujeres entre 50 y 79 años escogidas y aleatorizadas a partir de 1993, de las cuales 8.506 correspondieron a las usuarias de TRH y 8.102 al grupo placebo. Después de 5.2 años de seguimiento el trabajo fue suspendido por los resultados de un incremento en el riesgo relativo de cáncer invasivo de mama de 1.26 que equivale a 8 casos más en las usuarias de terapia de reemplazo hormonal en relación con el grupo control en 10.000 mujeres, enfermedad coronaria con riesgo relativo de 1.29 y embolia pulmonar de 2.13 y disminución significativa de riesgo de fractura de cadera y cáncer de colon. Las drogas usadas fueron estrógenos equinos conjugados 0.625 mg y acetato de medroxiprogesterona 2.5 miligramos. El brazo del estudio con estrógenos solos para las pacientes histerectomizadas continúa. Concluyen que los regímenes que usen esta combinación deben suspenderse, pero que no son extrapolables a otros regímenes que usen otras combinaciones u otras dosis, el riesgo individual es pequeño y algunos autores han pensado que se necesita saber si el acetato de medroxiprogesterona es el causante del riesgo. También anotan que a la luz de estos resultados se hace necesario seleccionar e individualizar bien a cuáles pacientes se les dará la medicación de reemplazo hormonal y que la paciente sea consciente de los posibles riesgos. Según el WHI, el riesgo relatado es muy similar al riesgo señalado en otros trabajos de la literatura<sup>17</sup>.

## Terapia hormonal en pacientes tratadas y seguidas por cáncer de mama

La administración de TRH posterior al cáncer de mama es controvertida, se sabe que la incidencia de cáncer de mama es creciente, pero de otra parte se sabe que el diagnóstico precoz y el tratamiento temprano hacen que cada vez existan más pacientes que tuvieron cáncer de mama en algún momento de su vida, lo cual plantea problemas difíciles de resolver.

Existe temor por parte de los médicos y de las pacientes de que muchas células metastásicas ocultas (micrometastasis) que están presentes y controladas por diferentes mecanismos de defensa del huésped puedan activarse por el tratamiento estrogénico de reemplazo<sup>10</sup>.

Aunque los estrógenos no parecen inducir directamente el cáncer de mama, pueden facilitar su aparición, ya que este tumor tiene capacidad para responder a los estrógenos. Los tumores de mama RE positivos son más sensibles a dichas

hormonas, aunque estos tumores sean menos agresivos que los tumores con receptores estrogénicos (RE) y receptores progestacionales (RP) negativos. Por lo tanto algunos consideran un riesgo alto el dar estrógenos a pacientes con cáncer de mama.

Algunos estudios indican buenos resultados en términos de que no incrementa la recurrencia de la enfermedad y la supervivencia no se ve disminuida. A la fecha ningún estudio ha demostrado una mayor tasa de mortalidad por recidiva de cáncer de mama en las mujeres que han recibido suplen-

cia estrogénica después de la menopausia<sup>18, 19</sup>, no encontraron efecto negativo en un pequeño grupo de mujeres tratadas por cáncer de mama.

Otros autores son más categóricos y opinan que el cáncer de mama constituye una contraindicación absoluta para TRH, pero se piensa que si el tumor es RE negativo, teóricamente no habría contraindicación para ello y piensan que transcurridos 2 a 3 años de haber tratado estos tumores en estado I se puede dar TRH.

## Cáncer de endometrio

El cáncer de endometrio como el cáncer de mama son considerados hormonodependientes. Una mujer de 50 años tiene una probabilidad de un 2,6% de tener un carcinoma de endometrio a lo largo de su vida y probabilidad de morir de un 0.3%.

Existen dos tipos diferentes de cáncer endometrial: el primero está relacionado con concentración elevada de estrógenos y tiene rasgos comunes con obesidad, diabetes, hipertensión, anovulación crónica, estro persistente nuliparidad y uso de estrógenos sin oposición por progestágenos. Puede presentarse después de eventos secuenciales de hiperplasias hasta llegar al carcinoma endometrial.

El segundo cáncer de endometrio se asienta en un endometrio atrófico sin la influencia hormonal directa<sup>3, 4</sup>. Está relacionado con la edad extrema y un estado inmunodeficiente.

Desde hace años se sabe que el estímulo estrogénico causa división celular endometrial pero sólo en ausencia de progestágeno. Durante el ciclo menstrual el pico de actividad mitótica de la célula endometrial se registra en la fase folicular cuando los niveles séricos de estradiol son aproximadamente de 50 picogramos por mililitro; con concentraciones mayores de estradiol no aumentan el

número de mitosis. Una vez que las cifras séricas de progesterona se incrementan, cesa la proliferación del endometrio a pesar de las concentraciones altas de estradiol.

La proliferación del endometrio aumenta en las obesas posmenopáusicas porque el estrógeno encontrado viene de la conversión periférica de andrógenos (androstendiona, suprarrenal a estrógenos). Otro aspecto para tener en consideración es que la proliferación de células endometriales disminuye en mujeres que usan anticonceptivos orales, ya que éstos contienen además del estrógeno una alta dosis de progesterona con lo que se reduce el riesgo de cáncer endometrial<sup>3</sup>.

Desde 1970 se investiga la relación entre estrógenos sin oposición de progestágenos y cáncer endometrial. En la mayoría de los estudios se ha observado que la terapia estrogénica aumenta el riesgo de cáncer endometrial. El riesgo relativo es de 2.31 para las mujeres que han usado estrógenos en relación con las que no lo han hecho, y a mayor dosis mayor riesgo. Después de los informes de la década del 60 al 70 en los que se demostró aumento de la incidencia se cambiaron los protocolos y se adicionó un progestágeno en forma cíclica o continua.

Inicialmente se dio progestágeno por 5 a 7 días cada mes; estudios posteriores demostraron que ese tiempo era insuficiente para revertir todos los casos de hiperplasia, por lo tanto el progestágeno se incrementó a 10 días<sup>20</sup> con esta dosis revertir el 98% de las hiperplasias, por lo que en la actualidad se sugiere que el tratamiento con progestágenos sea por 13 ó 14 días.

En particular, el progestágeno que más se ha utilizado es la medroxiprogesterona, para eliminar por completo el riesgo incrementado de hiperplasia y por lo tanto el riesgo de cáncer endometrial. El riesgo de cáncer endometrial en las que recibían estrógenos

sin progestágeno está entre 3 y 10 veces más elevado que el correspondiente a la población femenina en general. Adicionar progestágeno baja el riesgo a 0,8 es decir, menor al riesgo que tiene la población general que no usa terapia hormonal.

Cuando se da TRH y se diagnostica cáncer endometrial se ha comprobado que la mortalidad no es más alta porque el cáncer se diagnostica en una etapa temprana, además es bien diferenciado, tiene invasión mínima al miometrio y es más curable porque se detecta a tiempo.

El estudio PEPI demostró que una dosis suficiente de progestágeno por un tiempo adecuado durante cada ciclo sea en forma continua o cíclica, es decir, a diario durante 12 a 14 días al mes elimina la asociación entre el uso de estrógenos y riesgo incrementado de cáncer endometrial<sup>21</sup>.

Un estudio sobre hormonas y cáncer<sup>22</sup> demostró que con un solo año de uso de anticonceptivos combinados se reducía a la mitad el riesgo de cáncer endometrial y que el efecto protector permanecía al menos por 15 años. Aseveran

que tanto la píldora de alta dosis como la de dosis reducida tiene efecto protector.

Otro estudio demostró tendencia a disminución del cáncer endometrial con el uso de anticonceptivos orales así: al año de uso la disminución es de 23%, a los 2 años de uso es de un 38%, a los 8 años de uso es de un 64% y a los 12 años es de un 70%.

También se ha confirmado el efecto protector para lesiones benignas de mama y para el cáncer ovárico epitelial<sup>23</sup>.

Los esquemas terapéuticos cíclicos son preferidos por algunas mujeres, pero tienen el inconveniente del sangrado mensual, los esquemas continuos fueron diseñados con el fin de minimizar tal efecto.

## **TRH en pacientes tratadas por cáncer endometrial**

El uso de estrógenos en pacientes tratadas por cáncer endometrial no se ha evaluado a fondo; sin embargo, en la década del 80 Creasman<sup>24</sup> realizó un estudio en el que se dio terapia hormonal a pacientes tratadas por cáncer endometrial y se encontró mejor supervivencia que las del grupo control<sup>24</sup>.

De otro lado, se ha demostrado que las neoplasias con mayor número de receptores estrogénicos y progestágeno positivos tienen mejor pronóstico. Si la paciente no tiene evidencia de enfermedad, la estrogenoterapia de reemplazo no debe dar por resultado una recidiva. De acuerdo con los resultados de este estudio, se concluye que no hay contraindicación para el reemplazo hormonal en pacientes tratadas previamente por cáncer endometrial.

Las indicaciones de TRH en pacientes tratadas por cáncer endometrial son las mismas que en las mujeres sanas, pero se deben evaluar en estos casos más cuidadosamente los beneficios y los riesgos que pueden ocurrir y los que quiera asumir la paciente.

Se desconoce la necesidad o beneficio de agregar agentes progestacionales a la estrogenoterapia de las pacientes histerectomizadas por cáncer endometrial<sup>25</sup>.

## **Comentario final**

Al decidir una terapia de reemplazo hormonal TRH el médico en conjunto con la paciente debe analizar los riesgos y beneficios de esta medicación. Se debe individualizar la terapia estrogénica y seleccionar bien la paciente quien tomará hormonas, ya que en última instancia es la paciente quien elige tomar o no el riesgo. Uno de los riesgos más preocupantes es el desarrollo del cáncer de mama, puesto que después de un tiempo prolongado de 5 a 10 años, el riesgo se ha

calculado en I.4 a I.7, riesgo que según los investigadores es muy pequeño.

Las pacientes deben tomar riesgos desconocidos si desean beneficiarse del tratamiento hormonal y los médicos deben también tomar riesgos médico-legales ignorados por ellos. El papel de los médicos es apoyar las pacientes que deciden tomar la terapia como también las que deciden no tomarla, y motivarlas a realizar un examen médico anual y a cumplir con las prescripciones citológicas y mamográficas.

De acuerdo con los últimos estudios, deben reevaluarse los riesgos y los beneficios de la TRH.

## Bibliografía

1. Marchant D. Estrogen replacement therapy after breast cancer. *Cancer Supplement* 1993; 71 No 6: 2169-2176.
2. Udoff L, Langenberg P. Combined continuous hormonal replacement therapy. *Obst Gynecol* 1995; 86 No2: 306-316.
3. Carranza Lira S. Atención integral del climaterio, McGraw Hill. Interamericana Editores. México D. F. 1988.
4. González J, Merlo y col. *Oncología Ginecológica*. Salvat Editores Mallorca, Barcelona (España) 1991; 379-542.
5. Álvarez Gardiol E, Tejerina Gómez A. *Mastología Dinámica*. Ediciones Díaz de Santos S. A. Madrid. España. 1995; 71-83.
6. Disaia P. J, Creasman W. T. *Clinical Gynecologic Oncology*, Mosby Year Book, St Louis, Missouri, fourth edition. 1993; 467-517.
7. Bush L T, Whiteman Maura. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer, *JAMA*, 1999; 281: 2140-2141.
8. Bergkvist L, Adami H O, Persson Y, Hoover R, Schairer C. The risk of breast Cancer after estrogen and estrogen progestin replacement. *New England J Med* 1989; 321: 293-297.
9. Golditz G, Stampfer M, Willett W, Hennekens Ch, Rosner B, Speizer F. Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1990; 264: 20: 2648-2653.
10. Speroff Leon. Hormonas y cáncer mamario segunda parte. *Obst. Gyn Clinical Alert*. 1999; 1: 1-10.
11. Dupont W D, Page D. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *New Engl J Med* 1985; 312; 146-151.
12. Armstrong B K. Oestrogen therapy after the menopause boom on bone. *Med J Aust*. 1988; 148: 213-214.
13. Steimberg K K, Thacker S B, Smith S J, Stroup D F, Zack MM, Flanders W D. A meta- analysis of the risk of breast cancer. *J Am Med Assoc* 1991; 265: 1985-1990.
14. Breast Cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *The Lancet* 1977; 350: 1047-1059.
15. Bonnier P, Romain S, Giacalone P. L, Laffargue F, Martin P. M. Piana L. Clinical and biologic prognostic factor in breast cancer diagnosed during postmenopausal hormone replacement therapy. *Obsy Gynecol* 1995; 85; 1: 11-17.
16. Bush T, Witman M. Hormone replacement therapy and breast cancer: A qualitative review. *Obst Gynecol*, 2001 Sept; 48; 1: 498-508.
17. Fletcher Suzanne W, Colditz Graham A. Failure of Estrogen plus progestin therapy for prevention. *Women's Health Initiative*. *JAMA*, 2002; 288; 3: 321-333.
18. Stoll B A. Hormone replacement therapy in women treated for breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1989; 25: 1909-1913.
19. Eden J A, Bush T, Nand S, Wren B G. A case control study of combined continuous estrogen progestin replacement among women with a personal history of breast cancer. *Menopause* 1995; 2: 67-72.
20. Gambrell R. D, Massey F. M, Castaneda T, A. Ugenas A. J. Ricci C. A. Wright J. M. Use of progestagen challenge test reduce the risk of endometrial cancer. *Obst Gynecol* 1980; 55: 732-738.
21. THE PEPI. Efect of estrogen /progestin regimens on heart disease factor in postmenopausal women. *JAMA*, 1995, 273: 199-208.
22. Cash. Cancer and steroid hormone study combination oral contraceptives use and risk of endometrial cancer. *Am J Med Assoc* 1987; 257 (6): 796-800.
23. Schlesslman J. J. Oral cotraceptives and neoplasia of the uterine corpus. *Contraception* 1991; 43: 557-559.
24. Creasman W. T. Henderson D, Hinshaw W, Clark Pearson D. L. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial Cancer. *Obst Gynecol* 1986; 67: 326-330.
25. Lindsay R, Bush T L, Grady D, Speroff L, Lobo R. Therapeutic controversy estrogen replacement in menopause. *J Clin Endoc and Metab* 1996; 81; 11: 3829-3838.

# CONTRIBUCIÓN ORIGINAL

## Cáncer de mama y TRH

---

WILLIAM ONATRA H.\*, HÉCTOR POSSO, MD MSc\*\*

### RESUMEN

Se puede afirmar que de acuerdo con la evidencia actual:

- I No se puede considerar a los estrógenos como inductores de cáncer de mama.
2. Las pacientes con factores de riesgo que desean tomar TRH se les debe aclarar sobre el riesgo/beneficio cuando existen factores genéticos y la necesidad de biopsia en los casos de hiperplasia atípica.
3. No hay evidencia de que la TRH influya en el cáncer de mama cuando existe una enfermedad benigna de mama, menopausia natural, historia familiar, parto tardío o nuliparidad.
4. Las mujeres con TRH después de 10 años aumentan el RR en 1.2 a 1.3 y pueden aumentar cuando existen factores de riesgo como el embarazo después de los 30 años (RR 1.4).
5. La mortalidad disminuye entre las usuarias de TRH frente a los controles.
6. Es controversial la TRH en pacientes con antecedentes de cáncer de mama, a pesar de que los estudios preliminares muestran una sobrevida mayor y mejor calidad de vida.

### ABSTRACT

Just now we can say that almost everybody agree about the evidence of:

- I Estrogens does not induce breast cancer.
2. Women with risk factors must be instructed by their physycian about the risks/benefits when they want to use hormone therapy and the necessity to realized an endometrial biopsy in case of hyperplasia of the endometrium.
3. There are not evidence of the relationship between bening breast disease, natural menopause, family history, late pregnancy or nulliparity.
4. Women with HRT after 10 years of use, had increased RR of 1.2-1.3. This RR may increase a little be more with others risk factor as pregnancy after 30 years of age (RR 1.4).
5. Mortality in users of HRT is lower than in control no users.
6. Use of HRT in patients with personal history of breast cancer even is controversial. Instead that, some recents trial showed better supervivence and better Quality of Life.

## Introducción

Uno de los problemas que afronta el equipo que trabaja en los programas de climaterio es el control de la paciente con antecedente de cáncer de seno mastectomizada, que por un lado debe prevenir el deterioro metabólico general, osteoarticular, cardiovascular, genitourinario y por el otro un programa terapéutico orientado a mejorar su sintomatología y evitar hasta donde sea posible la recidiva en la mama restante.

Datos de la Organización Mundial de la Salud muestran que la incidencia anual de cáncer de mama por 100.000 aumenta progresivamente a partir de los 40 años, siendo la más alta en las mujeres blancas de Estados Unidos (10.26), seguido de Canadá (8.05), Dinamarca (7.58); a nivel intermedio bajo Colombia (3.89), Cuba (3.79), Hong Kong 3.55 y los más bajos Japón (2.36), India (1.99) y Malí (1.18)1.

La mortalidad por cáncer en mujeres por encima de 60 años, tasas x 100.000 entre 1960 y 1990, según datos del Instituto Nacional de Cancerología muestran que el cáncer de estómago sigue ocupando el primer lugar (16.5-18.2), seguido del cáncer de cervix (6.3-10.9) y de mama en tercer lugar (4.56 -8.16), con un aumento progresivo de estos dos últimos a medida que progresa la edad.

A la luz de los conocimientos actuales se ha cuestionado el riesgo que implica la terapia de reemplazo hormonal (TRH) y cáncer de mama y su relación con los factores de riesgo. Los beneficios reportados por los estrógenos y la progesterona han sido bien documentados a nivel de sistema nervioso central, cardiovascular, óseo, digestivo y genitourinario3.

## Mecanismo de acción

### Específicos

Usualmente los estrógenos in vitro han podido demostrar su efecto mitogénico. La célula normal necesita los péptidos para su crecimiento. La célula maligna por su parte puede continuar su desarrollo en forma autónoma y es así como se postula la hipótesis que el crecimiento celular exagerado es debido al estímulo de factores autocrinos y paracrinos4. Los estrógenos estimulan la mitosis en la fase proliferativa durante el ciclo menstrual; este mismo fenómeno se observa en la glándula mamaria a nivel de las células epiteliales en forma autocrina. Por otro lado, los estrógenos modulan o median en los factores paracrinos a nivel del estroma mamario como los factores transformantes de crecimiento alfa o beta (TGFa) (TGFb) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF). A este nivel los estrógenos y la progesterona estimulan TGFa y EGF y suprimen la producción de TGFb. El efecto tanto en las células epiteliales como en las estromales se efectúa por un receptor único de EGF (EGF-R)5.

La hormona de crecimiento (GH), así como los estrógenos, estimulan los factores similares a la insulina tales como el IGF-1, IGF-2, el factor derivado de las plaquetas (PDGF1) y el factor derivado de los fibroblastos (FGF). Los estrógenos y la IGF-1 favorecen la proliferación de células sobre el cáncer a nivel mamario. Las células cancerosas mamarias secretan una variedad de proteínas unidas a los factores de crecimiento (IGF-1-BP), las cuales pueden modular la biodisponibilidad de las IGFs por competencia sobre el receptor de la IGF (IGF-R). Los estrógenos pueden incrementar el número de receptores de la IGF-R en el tejido mamario y disminuir la expresión de los IGF-BP. Por otra parte los IGF-1 son necesarios para activar los receptores estrogénicos (ER). Los altos niveles de IGF-1 durante la premenopausia (estrogenizadas) representan un factor de riesgo para cáncer mamario. La TRH modula el sistema de las IGFs, independiente de la ruta de administración. Se sabe que el tamoxifeno independiente de su efecto sobre el receptor de estrógenos (ER), amplifica el efecto de la TGFa, suprime el IGF-1 a nivel de las células malignas6.

La progesterona parece ejercer un efecto antiestrogénico. De hecho por efecto (down regulation) sobre el receptor de estrógeno

(ER), aumenta la expresión tanto de la b-17 hidroxisteroide dehidrogenasa (HSD) \_enzima que convierte el estradiol a estrona, que es un estrógeno débil\_ y la sulfotransferasa \_enzima que convierte la estrona en sulfato de estrona\_. Por otra parte, produce apoptosis en las células mamarias. Se asume que el receptor de progesterona está modulado por los estrógenos, y que tendría un efecto sinérgico en el desarrollo lóbulo-alveolar. Clínicamente existe una mejor respuesta al tamoxifeno cuando hay exceso de receptores de progesterona6A.

### Generales

En la medida que se entienden los diferentes procesos que modulan el crecimiento celular, la biología molecular nos aporta una nueva alternativa terapéutica. Según Lippman4, estudiando los factores de crecimiento, podrían ser útiles: a) Altas concentraciones exógenas de factores de crecimiento normales, los cuales unidos a receptores conocidos inhibirían el crecimiento de las células cancerosas. b) Anticuerpos monoclonales contra factores de crecimiento que bloquearían su acción. c) Anticuerpos monoclonales contra receptores de factores de crecimiento solos o conjugados con una variedad de toxinas, radionucleótidos o drogas. d) Factores inhibidores de crecimiento que en contacto los bloquearía. e) Fragmentos específicos de factores de crecimiento o en combinación de éstos con toxinas. f) Agentes como anti-oligodeoxinucleótido el cual incorporado dentro del DNA nuclear tumoral produciría su "down regulation" sobre los factores de crecimiento o sobre sus receptores. g) Dominantes solubles extracelulares de factores de crecimiento, que bloquearían los receptores de superficie. h) Agentes capaces de interactuar con factores de crecimiento inactivando o bloqueando su acceso como la suramina o el pentosan polisulfato de sodio. i) Inhi-

**Tabla 1.** Mortalidad por cáncer en mujeres. Colombia 1960-1990 (3a)

	Tasa cruda x 100.000	Tasa estandarizada x 100.000 (Población mundial)	No. de muertes x año
Cuello uterino	10.9	13.7	2.339
<b>Mama</b>	<b>8.3</b>	<b>10.6</b>	<b>1.781</b>
Estómago	12.3	16.4	2.623
Pulmón	6.3	8.5	1.339
Colon - recto	4.6	6.1	986

**Tabla 2.** Meta-análisis sobre la TRH y el riesgo relativo de cáncer de mama<sup>9A</sup>

	RR	CI	Duración > de 10 años	Historia Familiar
Hulka 1982	<b>1.8</b>			
La Vecchia 1986	<b>1.93</b>	(1.35 - 2.75)		
Hunt 1987	<b>1.59</b>	(1.18 - 2.10)		
Armstrong 1988	1.01	(0.95 - 1.08)	<b>1.3</b> (1.20-1.60)	<b>(RR 1.25)</b>
Mills 1989	<b>1.67</b>	(1.17 - 2.39)		
Steimberg et al 1991	1.00	(0.98 - 1.20)	1.09 (0.89-1.50)	<b>(RR 3.40)</b>
Dupont et al 1991	1.08	(0.96 - 1.20)		
Sillero-Arenas et al 1992	1.06	(1.00 - 1.12)	<b>1.23</b> (1.07-1.42)	
Grady et al 1992	1.01	(0.97- 1.05)	<b>1.25</b> (1.04-1.51)	
Colditz et al 1993	1.02	(0.93 - 1.02)	<b>1.23</b> (1.08-1.40)	NS

\* NS No significativo

bidores de la tirosina quinasa que inhibiría o interferiría en la traducción de la cascada en los factores de crecimiento en su enlace con el receptor. j) Recientemente aparecen en fase II-III, los factores inhibidores de la angiogénesis que inhibirían la neo-vascularización<sup>7, 8</sup>.

### Genéticos

Las mujeres con susceptibilidad genética a los genes BCRA1 y BCRA2, incrementan el riesgo de desarrollar cáncer mamario. Tanto el BCRA1 como el BCRA2 son genes supresores tumorales. Los alelos tipo "wild" de estos genes se encuentran perdidos en portadores heterocigotos. Estos genes están implicados en la reparación del DNA y la regulación del centrosoma. La pérdida del BCRA1 se ha asociado con un aumento del grado de mitosis, pérdida de la expresión de los receptores de estrógenos (ER) y progesterona (PR) e inestabilidad cromosomal. Los tumores hereditarios representan el 5-10% de todos los cánceres mamarios, caracterizados por historia familiar de cáncer de mama y/u ovario, inicio temprano (mujeres jóvenes), de localización multifocal o bilateral y expresión disminuida de los ER y PR. La presencia de mutaciones en los BCRA1 y BCRA2 se encuentra asociada a

riesgo de cáncer mamario en un 40-20% a los 40 años y 70-80% a los 80 años. La utilidad clínica de la determinación de los BCRA1 como tamizaje en cáncer de mama y seguimiento en la TRH sigue siendo controversial<sup>9</sup>.

### Aspectos epidemiológicos basados en la evidencia

En más de 50 estudios cabe destacar los de Hulka, La Vecchia, Hunt, Mills que mostraron un aumento del riesgo relativo (1.6 a 1.9), el resto demuestran un RR en 1.0. Cuando la terapia se prolonga por más de 10 años existe un RR de 1.2 a 1.3 según los estudios de Armstrong, Steimberg, Dupont, Colditz y Grady. (Tabla No. 2)

### Frecuencia de cáncer de mama

Seguimiento a 10 años con dosis de 2.5 mg día y 10 mg cíclico de MPA y 22 años en dosis de 0.625 y 10 mg de MPA no incrementó el riesgo de cáncer de mama<sup>10</sup>. (Tabla No. 3).

Estudio colaborativo sobre factores hormonales y cáncer de mama haciendo un reanálisis de 51 centros de investiga-

ción que incluyeron 52.705 mujeres con cáncer de mama y 108.411 sin cáncer de mama se aprecia un aumento RR 1.35 y en duración a 10-14 años de RR 1.0911. (Tabla No. 4).

### Factores de riesgo

Al analizar el estudio anterior y los diferentes factores que pudieran afectar el riesgo de cáncer de mama se aprecia un aumento del RR a los diferentes factores clásicos del riesgo de cáncer de mama 11. (Tabla No. 5).

Utilizando el modelo de riesgo combinado donde (a) al riesgo de cáncer de la población general, el riesgo se incrementa con el uso de la TRH (c) existe un riesgo como factor preexistente y (d) el riesgo es debido a la interacción entre la TRH y el factor de riesgo 12.

	TRH	
	-	+
Factor de Riesgo	-	1.0 a
	+	1.5 a+b
	-	2.0 a+c
	+	2.5+d a+b+c+d

Figura 1.  
Modelo de riesgo combinado.

Tabla 3. Frecuencia de cáncer de mama en usuarias vs. no usuarias de TRH<sup>10</sup>

	Cáncer de mama	%	Significancia estadística
Estudio original a 10 años			
Con TRH	0/84	0	p < 0.65
Sin TRH	4/84	4.7	
Nachtigall <sup>10</sup>			
Estudio a 22 años. 3.275 pacientes año			
Con TRH	0/116	0	p < 0.001
Sin TRH	6/52	11.5	
Nachtigall <sup>10</sup>			

Tabla 4. Riesgo relativo con terapia estrogénica de reemplazo y TRH<sup>11</sup>

	Riesgo Relativo
Siempre usaron TRH	1.14*
Actualmente la usan	1.35*
Alguna vez tomaron	1.07

\* Basado en un factor de incremento de 2.3%/años de uso estadísticamente diferente.

De acuerdo con el modelo anterior y datos de diferentes meta-análisis se concluye que la TRH ejerce un sinergismo en enfermedad benigna de seno. Excepto el trabajo de Steimberg que ejerce un efecto sinérgico, los dos trabajos muestran un antagonismo con la TRH. La menopausia natural, primer parto tardío y la nuliparidad de la TRH produce un efecto sinérgico. Resumen de estos hallazgos se muestran en la tabla 6.

### Mortalidad

Al analizar el efecto de la terapia hormonal de reemplazo sobre la mortalidad por cáncer de mama se aprecia que la TRH se reduce en las usuarias de ésta 13. (Tabla No. 7).

### Sobrevida

El uso de TRH en mujeres que han sufrido cáncer de mama ha sido también controversial pero la evidencia muestra que la recurrencia y la mortalidad son menores entre usuarias y no usuarias 14. (Tabla No. 8).

**Tabla 6.** Datos de meta-análisis y cálculo de la interacción de factores de riesgo aplicando el modelo de riesgo combinado.

Factor de riesgo	RR con TRH y factor de riesgo	RR con TRH sin factor de riesgo	Diferencia de riesgo encontrado	Diferencia de riesgo esperado	Resultante de la interacción del riesgo	Conclusión
	a+b+c+d	a+b	c+d	C	d	
<b>Enfermedad benigna de mama</b>						
Armstrong	1.04	1.01	0.03	0.5	-0.47	Antagonista
Seimberg	1.70	1.40	0.30	0.5	-0.20	Antagonista
Dupont	1.16	1.07	0.09	0.5	-0.41	Antagonista
Colditz	1.11	1.14	-0.03	0.5	-0.53	Antagonista
<b>Historia familiar</b>						
Armstrong	1.25	1.01	0.24	0.7	-0.46	Antagonista
Seimberg	3.40	1.50	1.9	0.7	+1.20	<b>Sinergismo</b>
Colditz	1.07	1.11	-0.4	0.7	-0.74	Antagonista
<b>Menopausia natural</b>						
Sillero-Arenas	1.13	1.04	0.09	0.5	-0.41	Antagonista
Colditz	1.19	1.18	0.01	0.5	-0.49	Antagonista
<b>Parto Tardío</b>						
Seimberg	1.10	1.70	0.60	0.9	-0.30	Antagonista
<b>Nuliparidad</b>						
Seimberg	1.50	1.30	0.20	0.9	-0.70	Antagonista

**Tabla 7.** RR de mortalidad por cáncer de mama sobre usuarias de TRH.

Autor	Año	n	RR	(95% CI)
Bergkvist et al	1989	6.878	0.7	(0.5-0.9)
Hunt et al	1990	4.544	0.6	(0.3-1.0)
Henderson et al	1991	8.881	0.8	(0.7-1.0)
Colditz et al	1995	69.586	1.1	(0.9-1.5)
Willis et al	1996	422.373	0.8	(0.8-0.9)

**Tabla 8.** TRH después de cáncer de mama

Autor	Año	Recurrencia	%		
Stoll et al	1990	0 / 65	0		
DiSaia et al	1993	7 / 77	9		
Powles et al	1993	2 / 35	6		
<b>Mortalidad</b>					
		<b>TRH</b>	<b>%</b>	<b>Control</b>	<b>%</b>
Wile et al	1993	1 / 25	4	2 / 50	4
Eden et al	1995	0 / 90	0	11 / 180	6



**Tabla 9. Factores de riesgo para cáncer de mama**

**Riesgo Relativo > 4**

Factor	Alto Riesgo	Bajo Riesgo
Edad	Adulto	Joven
País de nacimiento	Norteamérica Europa	Asia, África
Historia familiar de cáncer mama en madre o hermana	Sí	No
Aspiración de líquido con células epiteliales atípicas	Sí	No producción de líquido

**Riesgo Relativo 2.1-4.0**

Factor	Alto Riesgo	Bajo Riesgo
Densidad nodular en la mamografía	> del 75% del volumen	Parénquima compuesto de grasa
Historia familiar de cáncer mamario: madre o hermana	Sí	No
Biopsia confirmada de enfermedad benigna proliferativa	Sí	No
Aspiración de líquido: Hiperplasia epitelial sin atipias	Sí	No aspiración de líquido
Radiación moderada	Sí	No

**Riesgo Relativo 1.1-2.0**

Factor	Alto Riesgo	Bajo Riesgo
Estado socioeconómico	Alto	Bajo
Estado marital	Soltera	Casada
Residencia	Urbana	Rural
Estados Unidos	Norte	Sur
Raza		
> de 45 años	Blanca	Hispana o Asiática
< de 40 años	Negra	Hispana o Asiática
Religión	Judía	Adventistas, Mormones
Nuliparidad, cáncer mama >40 a	No	Sí
Ooforectomía < 40 años	No	Sí
Edad primer embarazo	> 30 años	< 20 años
Edad menarquia	< 11 años	> 15 años
Edad de la menopausia	> 55 años	< 45 años
Historia cáncer primario Endometrial / Ovario	Sí	
Obesidad	Sí	No
Cáncer de mama > 50 años	Obesa	Delgada
Cáncer de mama < 50 años	Delgada	Obesa

## Comentarios

**Incidencia:** El cáncer de mama es una entidad cuya incidencia aumenta progresivamente en los países desarrollados (10.26 x 100.000) y relativamente bajo en los países asiáticos. En Colombia si bien estamos a nivel intermedio (3.89 x 100.000), sigue siendo la tercera causa de mortalidad en la mujer después del cáncer de estómago y de cervix. Se hace por tanto necesario implementar el diagnóstico temprano de los factores de riesgo y programas preventivos.

Los programas de prevención incluyen los factores de riesgo (Tabla No. 9), los cuales deben ser tenidos en cuenta en la historia clínica dentro de los antecedentes ginecológicos 15. El autoexamen y la mamografía.

La relación entre la administración de esteroides sexuales y el incremento de riesgo de cáncer de mama biológicamente tendría un asidero dado que los estrógenos y la progesterona ejercerían una acción sinérgica a nivel del tejido mamario, así como se ha podido demostrar a nivel del hueso. Los datos experimentales y clínicos a largo plazo muestran una discreta elevación de los factores de riesgo a los 10 años de 1.3 a 1.4. La evidencia todavía es insuficiente para evaluar las diferentes preparaciones (mg, ug), rutas de administración (oral, transdérmica, transcutánea) o diferentes progestinas (micronizada, noretindrona, etc.).

El cáncer mamario incrementa el riesgo en forma individual aproximadamente en 2.3% por cada año de uso de TRH. Este riesgo se ha estimado en un 2.8% por año después de la menopausia. En Europa y Norteamérica la incidencia acumulada de cáncer mamario entre mujeres de 50 a 70 años que nunca usaron terapia de reemplazo hormonal es de 45 por 1.000 mujeres. El número acumulativo de cáncer mamario diagnosticado en estas edades por 1.000 mujeres quienes usaron terapia hormonal de reemplazo durante 5, 10 y 15 años se ha estimado en 2 (1-3, 95% IC), 6(3-9, 95 IC) y 12 (5-20, 95 IC) respectivamente. El incremento del riesgo del cáncer de mama parece estar limitado a mujeres delgadas y un riesgo mayor en mujeres con sobrepeso debido a la producción endógena de estrógenos.

Los cánceres de mama diagnosticados durante la terapia hormonal de reemplazo con receptores de estrógenos negativos son menos agresivos. La mayoría de reportes indican que no hay un aumento en la mortalidad por cáncer de mama en usuarias de TRH. No hay un incremento del riesgo en mujeres que disminuyeron o descontinuaron la terapia de reemplazo hormonal.

Una vez que se ha diagnosticado el cáncer de mama y se ha propuesto un manejo antiestrogénico, la mujer sufre un severo aumento de su sintomatología (hipoestrogenismo) disminuyendo así su calidad de vida. Estos síntomas generalmente son refractarios a las terapias no hormonales. Por esta razón un pequeño número de mujeres con cáncer de mama eligen tomar terapia hormonal de reemplazo. Estudios observacionales reportan que estas pacientes no tienen un impacto negativo sobre la mortalidad y por el contrario las recidivas son menores. Sin embargo, la TRH se sigue contraindicando en pacientes con cáncer de mama hasta que dispongamos de las conclusiones de estudios aleatorizados que se están llevando a cabo. La TRH podría ser considerada en pacientes con síntomas severos resistentes a otras alternativas con receptores negativos.

Particular importancia puede ser atribuida a la composición específica de la TRH. Hay reciente evidencia que la terapia combinada con estrógenos y progestágenos está asociada a un mayor aumento de la incidencia de cáncer mamario que con estrógenos solos. El WHI (Women's Health Initiative), estudio de la Iniciativa de la Salud Femenina, reclutando 27.000 mujeres entre 1993 y 1998, aleatorizadamente 16.608 recibieron terapia con estrógenos conjugados 0, 625 mg y acetato de medroxiprogesterona 2.5 vs. placebo, proyectado a 5 años. Como se muestra en la tabla No. 10, el riesgo relativo para cáncer de mama fue de 1.26 por debajo del promedio reportado en los diferentes meta-análisis 16. El estudio fue suspendido por el aumento de cáncer de mama y los efectos cardiovasculares. Se observó una disminución en el cáncer de colon y en la fracturas de cadera. Es de anotar que este grupo tiene un promedio de edad de 65 años, y raza blanca en donde la incidencia de cáncer es mayor y que no se pue-

**Tabla 10.** Riesgo relativo y absoluto demostrado en el grupo de estrógenos más gestágeno del WHI en 5,2 años de seguimiento.

Evento	TRH vs. Placebo RR	Riesgo absoluto x 10.000 mujeres año	Riesgo absoluto de beneficio x 10.000 mujeres año
Ataques cardíacos	1.29	7	
Apoplejía	1.41	8	
Cáncer de mama	1.26	8	
Tromboembolismo	2.11	18	
Cáncer de colon	0.63		6
Fracturas de cadera	0.66		5

den extrapolar estos resultados a otros países. Este estudio plantea un desafío futuro relacionado con la dosis, frecuencia, duración, los nuevos progestágenos, las diferentes presentaciones de transdérmicos, geles, implantes, nuevas moléculas como los Serms o los tejidos específicos para estrógenos.

Una de las alternativas que ha demostrado ser preventiva del cáncer de mama, es el tamoxifeno, se esperan resultados con una molécula de segunda generación como el raloxifeno que nos abriría una luz de esperanza para el manejo de las mujeres que sufren cáncer de seno.

## Bibliografía

1. World Health Organization. Cancer Incidence in five continents, Vol VI. (Lyon: International Agency for research on cancer) 1992.
2. Creasman WT. Hormone replacement therapy following gynecologic cancer. *Lancet* 1993; 342: 1232.
3. Von Rueden DG, Sessions SC. Alternative therapy for elderly patients with breast cancer. *Am Surg* 1994; 60: 72-78.
- 3A. Ferlay J, Bray F, Pisanni P, Partain M, GLOFORAN 2000 IARC Cancer base No 5, Lyon. IARC Press 2001.
4. Kardinal CG. Endocrine Therapy of breast cancer. in Donegan and Spratt. *Cancer of the Breast*. W. B. Saunders Co. Philadelphia. 1995: 534-580.
5. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. Breast Cancer (Third of the Three). *N Engl J Med* 1992; 327: 473-480.
6. Lippman M. Growth factors, receptors, and breast cancer. *J Natl Inst Health Res* 1991; 3: 59-62.
- 6A. Wittliff JL. Hormone and growth factor receptors. In Donegan and Spratt (eds). *Cancer of the Breast* WA. Saunders. Co. Philadelphia 1995: 346-74.
7. Suárez P, Onatra W, Sánchez J. Cáncer de mama y osteoporosis. *Rev Col Obstet Ginecol (Supp)* 1994; 45: 48-50.
8. Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature* 1989; 339: 58-61.
9. Cuello M, Ettemberg SA, Clark AS et al. Down regulation of erbB-2 receptor by trastuzumab (herceptin) enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-induced ligand mediated apoptosis in breast and ovarian cancer cell lines that overexpress erbB-2. *Cancer Res* 2001; 61: 4892-900.
- 9A. Vassilopoulou Selin R. Estrogen replacement therapy in women at increased risk for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1993; 25: 167-177.
10. Nachtigall MJ, Smilen SW, Nachtigall RD, et al. Incidence of breast cancer in a 22 year study of women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Obstetrics Gynecol* 1992; 80: 827-830.
11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast Cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059.
12. Kenemans P, Scheele F. Hormone replacement therapy in patients at high risk of developing breast cancer: the use of a combined risk model. *Gynecol Endocrinol* 1997; 1(Suppl): 17-22.
13. Willis DB, Calle EE, Miracle-Mc Mahl et al. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 449-57.
14. Eden JA, Bush T, Nand S, Wren BG. A case-controlled study of combined continuous oestrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. *Menopause* 1995; 2: 67-72.
15. Kelsey JL. Breast Cancer Epidemiology: Summary and future directions. *Epidemiol Reviews* 1993; 15: 256-63.
16. 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: 321-33.

# Posición de la fda sobre la prescripción de la TRH

### La FDA aprueba los nuevos insertos para la prescripción de las terapias con estrógeno o de estrógeno con progestinas para mujeres posmenopáusicas después de la revisión de los datos del estudio WHI (Women's Health Initiative)

La Administración de Drogas y Alimentos (FDA) alerta a las mujeres y a los profesionales de la salud, acerca de nuevos e importantes cambios sobre la seguridad en la información para prescribir, de los insertos de todos los productos de estrógenos y estrógenos con progestinas, a ser usados por las mujeres posmenopáusicas. Estos cambios reflejan el análisis de la información del estudio de la Iniciativa de la Salud de la Mujer (WHI) realizado por la FDA, patrocinado por los Institutos Nacionales de Salud (NIH), el cual despertó preocupación acerca de los riesgos de utilizar estos productos.

Las revisiones de los insertos para prescribir por la FDA, son parte de una serie de acciones para proporcionar información sobre el manejo de los riesgos de las mujeres y recomendaciones a los proveedores de atención de salud, quienes prescriben estos medicamentos que contienen estrógenos o estrógenos con progestina, para mujeres posmenopáusicas. La FDA también estará emitiendo guías o folletos actualizados para los fabricantes de estrógenos y de estrógenos con progestinas, relacionados con la información para prescribir de estos productos y con el desarrollo de nuevos productos a ser utilizados por las mujeres posmenopáusicas. Los nuevos cambios en la información para prescribir por parte de la FDA incluyen una nueva advertencia, la cual refleja la nueva información acerca de los riesgos y cambios a las indicaciones aprobadas, para enfatizar las decisiones individualizadas que equilibren apropiadamente los beneficios y riesgos potenciales de estos productos.

El comisionado de la FDA Mark McClellan, M. D. Ph. D., dijo: "El estudio WHI proporcionó invaluable información acerca del uso de las terapias de estrógenos y de estrógenos con progestina en mujeres posmenopáusicas. Una mujer que esté usando o considerando el tratamiento con estrógenos o de estrógenos con progestina, debe consultar con su médico acerca de las implicaciones de la nueva información sobre los riesgos y beneficios en su caso en particular".

Además añadió: "En muchos casos, las mujeres aún desean continuar confiando en estos productos, para tratar los efectos de la menopausia. En otros casos, lo más apropiado podrían ser tratamientos alternativos. Las acciones de la FDA actualmente ayudarán a informar a los profesionales de la salud y a sus pacientes de manera tal, que ellos puedan hacer un adecuado balance entre los riesgos y beneficios, para que tomen la mejor decisión posible acerca del uso de estos medicamentos.

El estudio WHI tiene varios componentes, uno de los cuales fue diseñado para evaluar los efectos de Premo (Premelle), una combinación de estrógenos (EEC) y progestágenos (acetato de medroxiprogesteronas) sobre el riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular. El grupo de informe con Premelle en el estudio WHI fue suspendido tempranamente en julio de 2002, debido a que los riesgos globales para la salud, particularmente los riesgos para cáncer invasivo de seno y para la enfermedad cardiovascular, excedieron los beneficios del medicamento. Las hormonas estrógenos y el progestinas nunca han sido aprobados por la FDA para la prevención de la enfermedad cardiovascular, aunque los médicos los prescriben por fuera de las indicaciones aprobadas para este uso.

La aprobación por parte de la FDA de la nueva información para el médico que prescribe, así como de folletos sobre Premelle (que contiene estrógenos con un gestágeno) y Premarin® (que contiene estrógenos), para los médicos y sus pacientes, enfatiza esta nueva importante información de seguridad.

La FDA también ha solicitado que todos los otros fabricantes de productos con estrógenos y estrógenos con progestina para uso en mujeres posmenopáusicas, hagan cambios similares en las etiquetas e insertos de información para prescribir, de sus productos.

Se estima que aproximadamente diez millones de mujeres posmenopáusicas en los Estados Unidos usan actualmente productos con estrógenos y estrógenos combinados con progestinas para aliviar los síntomas menopáusicos y para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica. Los productos con estrógenos están aprobados para el alivio de síntomas vasomotores como las oleadas de calor y la sudoración nocturna; para los síntomas de la atrofia vaginal y vulvar como la sequedad, el prurito y la sensación de ardor o quemadura y para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica. Debido a que existen pocas alternativas para el alivio de los síntomas vasomotores severos y de los síntomas severos de la atrofia vaginal y vulvar, los estrógenos y los estrógenos con progestinas juegan un papel importante en la salud de la mujer.

Las revisiones en el inserto de la información para rescribir de Premelle y Premarin® están basadas en las propuestas que Wyeth Pharmaceuticals (el productor de estos medicamentos) realizó en agosto de 2002, poco tiempo después

de la publicación de los hallazgos del estudio WHI. Desde agosto, la FDA ha revisado cuidadosamente la información proveniente del estudio WHI y ha trabajado con Wyeth para desarrollar el nuevo inserto sobre información para prescribir aprobada actualmente para esta clase de productos.

En la nueva advertencia en el empaque el más alto nivel de advertencia destaca el incremento del riesgo para la enfermedad cardíaca, los ataques cardíacos, el accidente cerebro-vascular y el cáncer de mama. Esta advertencia también enfatiza que estos productos no han sido aprobados para la prevención de la enfermedad cardíaca. La FDA también modificó las indicaciones aprobadas para Premarin® y Premelle, con el objeto de aclarar que estos medicamentos sólo deben ser usados cuando los beneficios superen claramente los riesgos. De las tres indicaciones, dos han sido revisadas para incluir la consideración de otras terapias:

- Tratamiento de los síntomas vasomotores, moderados a severos (como las oleadas de calor), asociados con la menopausia (esta indicación no ha cambiado).

- Tratamiento de los síntomas de atrofia vulvar y vaginal (sequedad e irritación), moderados a severos, asociados con la menopausia. Cuando estos productos están siendo prescritos solamente para el tratamiento de los síntomas de atrofia vulvar o vaginal, otros productos vaginales tópicos deben ser considerados.

- Prevención de la osteoporosis posmenopáusica (huesos débiles). Cuando estos productos están siendo prescritos solamente para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, los tratamientos ya aprobados sin estrógenos deben ser considerados cuidadosamente, y los productos con estrógenos y con estrógenos combinados con gestágeno deben ser considerados únicamente para mujeres con un riesgo significativo de osteoporosis, el cual debe sobrepasar el riesgo del medicamento.

Para minimizar los riesgos potenciales y para lograr el cumplimiento de los objetivos buscados, el nuevo inserto

también aconseja a los proveedores de la salud prescribir productos de estrógenos y de estrógenos combinados con progestinas a la dosis más baja posible, así como por el período de duración más corto posible para cada mujer en particular. Las mujeres que escogen tomar la terapia con estrógenos o con estrógenos combinados con progestágeno después de discutir el tratamiento con su médico, deben hacerse exámenes médicos anuales del seno, realizar el autoexamen de la mama mensualmente y someterse a un programa de mamografías periódicas de acuerdo con su edad y con sus propios factores de riesgo. Las mujeres también deben conversar con su médico acerca de otras formas de reducir sus factores de riesgo para la enfermedad cardíaca (como son la presión sanguínea alta, la inadecuada nutrición y el hábito de fumar) y para la osteoporosis (por ejemplo, contar con una dieta apropiada, el uso de vitamina D y de suplementos de calcio y la realización de ejercicios soportando peso).

La FDA actualizará las guías para brindar orientación, estudios que son necesarios para demostrar la seguridad y efectividad de nuevos productos para estas indicaciones y establecerá recomendaciones en el inserto de información para prescribir de productos con estrógenos y estrógenos con progestinas usados en mujeres posmenopáusicas.

La revisión de la FDA sobre los hallazgos del estudio WHI ha llevado a algunas preguntas importantes sobre esta investigación para la comunidad médica. Estos cuestionamientos incluyen: si las dosis más bajas de estrógenos y progestinas tendrán riesgos menores, si otros tipos de estrógenos y progestinas u otras formas de administración de estos medicamentos, tales como a través de parches, tienen riesgos diferentes y qué tan bueno es suspender la toma de estrógenos y gestágeno. La FDA procura trabajar con investigadores, patrocinadores y con los fabricantes de los productos para estimular este tipo de investigación futura.

Puede encontrar más información al respecto en la página web: [www.fda.gov/cder/drug/infopage/estrogens\\_progestins/default.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/estrogens_progestins/default.htm)

### La calidad de vida (cdv) se mejora con terapia hormonal posmenopáusica

Encuesta de la empresa Gallup contratada  
por la Asociación Norteamericana de Menopausia, NAMS

Los síntomas relacionados con la menopausia tales como los fogajes y sudores nocturnos están asociados a una más pobre CDV, pero la terapia hormonal (estrógenos o estrógenos combinados con un progestágeno) mantienen la CDV en niveles que disfrutaban las mujeres sin síntomas, de acuerdo con la encuesta nacional de la NAMS, que fue realizada por la Organización Gallup, que además revela la reacción de las consumidoras a la suspensión del WHI.

Los resultados detallados se presentaron en la reunión de la NAMS en Chicago 2002 y serán publicados en la revista "Menopause".

Esta encuesta utilizó un índice de medida de CDV validado para medir salud emocional, sexual y aspectos ocupacionales (escala de CDV de Uthian), pero también con un validado perfil de síntomas. El hallazgo más significativo fue que la Terapia de Reemplazo Hormonal, TRH, permitió a las mujeres con síntomas relacionados con la menopausia, tener una CDV igual a la de las mujeres sin síntomas.

La Organización Gallup condujo esta encuesta telefónica de una manera randomizada en mujeres sintomáticas y asintomáticas en un rango de edad de 50 a 64 años con útero (es decir, sin historia de histerectomía). De las 600 participantes casi el 37% usaban terapia hormonal. Todos los análisis fueron hechos por la NAMS, por lo tanto la Organización Gallup no tiene nada que ver en las conclusiones.

El puntaje de CDV para los cuatro aspectos estudiados fue mejorado por la terapia hormonal en las mujeres sintomáticas. Con la mejoría, esos escores fueron actualmente mejores que los escores de CDV de las mujeres asintomáticas que no tomaban TRH. Se encontró que la terapia hormonal

tenía el efecto positivo mayor sobre los fogajes seguido del humor, sudoración nocturna y el sueño. Entre las usuarias de hormonas, el 40% contestaron mejor efecto en los fogajes, 27% en el humor, 15,5% en la sudoración nocturna y 12.8% en el sueño.

### Reacción de las consumidoras a la terminación del WHI

Por coincidencia a la mitad de la realización de la encuesta (después de haber hecho 267 entrevistas) el Instituto Nacional de Salud (NIH) anunció que el brazo de estrógenos-progestina del Women's Health Initiative (WHI) había sido suspendido prematuramente porque los riesgos excedían los beneficios. La NAMS temporalmente suspendió la encuesta y agregó otra pregunta para determinar si las participantes restantes eran conscientes del anuncio del WHI. Esto dio la oportunidad de determinar si esta noticia afectaba la percepción de las mujeres sobre la TRH y su CDV.

De las mujeres entrevistadas después de la suspensión del WHI, 77% eran conscientes de la noticia, un porcentaje similar entre usuarias y no usuarias de hormonas y la noticia tenía un efecto sobre la CDV de las usuarias de hormonas. Comparado con la percepción de la CDV de las mujeres antes del anuncio del WHI, las usuarias de hormonas fueron más propensas a experimentar más baja CDV, después de la noticia, excepto para mujeres que habían es

tado en terapia hormonal por 1 ó 2 años. En ese grupo la CDV mejoró.

\_ Mayor información: [www.menopause.org](http://www.menopause.org)

# MENOPAUSIA AL DÍA

## Niveles de evidencia

Nivel I: Ensayo propiamente randomizado y controlado.

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

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

Nivel II-3: Series múltiples con o sin intervención (p. Ej, estudios cross sectional e investigaciones sin controles); experimentos no controlados con resultados dramáticos también se incluyen en este tipo de evidencia.

Nivel III: Opiniones de autoridades respetables, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos y reporte de casos. Reporte del comité de expertos.

**Un grupo de medicina preventiva de US no recomienda el uso de terapia estrógenos-progestinas para la prevención primaria de problemas crónicos.**

***US Preventive Services Task Force. Postmenopausal hormone replacement therapy for the primary prevention of chronic conditions.***

AVAILABLE AT: [WWW.PREVENTIVESERVICES.AHRQ.GOV](http://WWW.PREVENTIVESERVICES.AHRQ.GOV)

La terapia estrógenos-progestágenos (TEP) no debería usarse rutinariamente para prevenir estados crónicos en las mujeres posmenopáusicas; sin embargo, la evidencia es insuficiente para recomendar o contraindicar el uso de estrógenos solos para prevención en mujeres que han tenido histerectomía, de acuerdo con las recomendaciones de los servicios de medicina preventiva de la Task Force en EU. Las recomendaciones establecen que aunque se encontraron beneficios y peligros para la terapia de estrógenos-progestinas, los efectos dañinos superan a los beneficios en la prevención de enfermedades crónicas en la mayoría de las mujeres. Además establecen que aunque los riesgos superan los beneficios, el aumento absoluto en el riesgo asociado con la TEP es modesto. Los benéficos citados son aumento de la densidad ósea, reducción del riesgo de fractura, y reducción del riesgo de cáncer de colon. Los peligros citados incluyen aumento del riesgo de cán

cer de seno, tromboembolismo venoso, enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebro vascular y colestiasis. Fue insuficiente la evidencia para determinar los efectos de la TEP en la demencia y función cognitiva, cáncer de ovario, y mortalidad en general o por cáncer de mama o enfermedad cardiovascular. La Task Force no evaluó los efectos de TEP sobre síntomas vasomotores y urogenitales. También se anota que

la calidad de la evidencia en los riesgos y beneficios varía para diferentes regímenes hormonales.

## Nivel de evidencia III

Comentario. Este resumen de la evidencia del uso de terapia hormonal para prevenir enfermedades crónicas es una síntesis excelente de la literatura científica actual. Se incluye en el informe una descripción de la metodología y 176 referencias. La evidencia

nes de la NAMS como se estableció en el informe del comité de la NAMS\* (Rev. Col. Menop. 2002: 4:). Tanto el resumen de las evidencias como de las recomendaciones y soporte de ellas son fuentes de mucho valor.

Margery Gass, MD  
Professor, Clinical Obstetrics  
& Gynecology  
University of Cincinnati  
College of Medicine  
Cincinnati, OH

## **MENOPAUSIA AL DÍA**

**La terapia estrogénica parece segura en las sobrevivientes de cáncer con estado temprano de la enfermedad, seguida de un intervalo libre de enfermedad.**

*Estrogen replacement therapy for menopausal women with a history of breast carcinoma. Cancer 2002; 95: 1817-1826.*

VASSILOPOULOU-SELLIN R, COHEN DS, HORTOBAGYI GN, ET AL.

La terapia estrogénica posmenopáusica, TE, no compromete la sobrevida en el estado libre de enfermedad en mujeres con historia de terapia para cáncer de mama, de acuerdo con este estudio prospectivo de cohorte, de 5 años de duración. Los investigadores reclutaron 77 mujeres posmenopáusicas con carcinoma de mama localizado (estado I o II) e intervalo mínimo de intervalo libre de enfermedad de 2 años, si era negativo para receptores de estrógenos (RE), o 10 años si el estatus de RE era desconocido. Los pacientes con RE positivos fueron excluidos del estudio. Un grupo de 222 mujeres con cáncer de seno que llenaban los requisitos de inclusión pero que no participaron en el estudio también se siguieron. En total 56 mujeres usaron TE (34 en el estudio; 22 en el grupo control). Después de 5 años de seguimiento, las usuarias y las no usuarias de hormonas tenían resultados estadísticamente similares para los objetivos relacionados con la enfermedad incluyendo tamaño del tumor, número de ganglios linfáticos comprometidos, estado de los RE e intervalo de tiempo libre de enfermedad. Los parámetros también fueron comparables entre las participantes y las que coparticiparon en el estudio. Dos mujeres con TE (3.6%) desarrollaron un nuevo cáncer de seno comparado con 33 (13.5%) en las no usuarias de hormonas. No hubo diferencia en la sobrevida libre de enfermedad entre las mujeres con tumores con RE negativos basados en el uso de TE. Aunque el uso de TE no afecta negativamente la sobrevida libre de enfermedad en este estudio, los autores previenen sobre la necesidad de estudios randomizados más grandes para confirmar estos hallazgos.

### **Nivel de evidencia II-2**

Comentarios. Este informe provee información que sugiere que en pacientes con historia previa de cáncer de mama es razonablemente seguro y en realidad puede actualmente ser protector contra futuro cáncer de mama, en oposición a la creencia común de que la TE aumenta una subsecuente recurrencia de cáncer de mama. Estos datos siguen a los informes de estudios clínicos recientes que la TE podría ser protectora contra un cáncer de mama posterior en estos pacientes. (Col. J Clin. Oncol. 2001; O'Meara. J Natl. Cáncer Inst 2001). Recientemente, datos de laboratorio publicados (Yao. Clin Cáncer Res 2000) apoyan la misma afirmación: que la administración fisiológica de estrógenos tiene un efecto contra el cáncer de mama.

Los datos disponibles sugieren lo siguiente: 1) No se sabe ciertamente si la TE en casos seleccionados de cáncer de mama tiene un efecto positivo o nocivo; 2) El uso de TE en sobrevivientes de cáncer de mama no debería ser rechazado sino considerado en pacientes individuales; y 3) Estudios clínicos adicionales se necesitan para entender del todo esta área (sabiendo que esos estudios son difíciles de llevar a cabo, después de la publicación de los resultados del WHI.)

Charles Loprinzi, MD  
Chair, Medical Oncology  
Mayo Clinic - Rochester, MN.



## MENOPAUSIA AL DÍA

**Los niveles de glucosa en mujeres con diabetes mellitus no se alteran con terapia de reemplazo hormonal oral o transdérmica.**

*Effects of transdermal and oral estrogen replacement on lipids and glucose metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. Climacteric 2002; 5: 286-292.*

ARAÚJO DAC, FARIÁS MLF, ANDRADE ATL.

Ni la terapia oral ni la transdérmica (combinada con progesterona micronizada) afecta adversamente el metabolismo de la glucosa en mujeres con diabetes tipo 2 (DM2) de acuerdo con este estudio randomizado, abierto, cruzado. Sin embargo, la terapia oral aumenta significativamente las lipoproteínas de alta densidad HDL, mientras afectan adversamente los niveles de triglicéridos; la terapia transdérmica no afecta significativamente los niveles de lípidos. Para este estudio 21 mujeres posmenopáusicas con DM2, fueron de forma randomizada, asignadas a tratamiento con 17  $\beta$  estradiol transdérmico, (50 ug) o estrógenos equinos conjugados (EEC 0.625 mg/día). Todas las mujeres recibieron progesterona micronizada por 12 días durante cada mes. Después de 6 meses de terapia, las mujeres se cambiaron al otro brazo de terapia hormonal (después de un período de lavado hormonal de 3 meses). Glucosa, insulina, hemoglobina glicosilada y niveles de lipoproteínas se evaluaron en sangre al inicio y cada 6 meses durante el tratamiento. Comparados con la línea de base, los EEC fueron asociados con un significativo incremento benéfico del 9% en HDL, pero también tuvieron un aumento diario de los triglicéridos del 20.7%. El tratamiento no tuvo efecto en la glucosa en ayunas, insulina hemoglobina glicosilada, la resistencia a la insulina, el colesterol LDL y el colesterol total.

### Evidencia Nivel I

Comentario. Este estudio es uno de los pocos diseñados para examinar el efecto de los estrógenos sobre factores de riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas, quienes

sufrían de DM tipo 2 y tenían útero intacto. No hubo significancia estadística en el régimen de metabolismo de glucosa o en el colesterol total o LDL- C. Como se esperaba (de acuerdo con otros estudios) los estrógenos transdérmicos no tienen efecto sobre el HDL, colesterol total o triglicéridos, mientras que los EEC aumentan los tres. Aunque conclusiones firmes son limitadas por lo pequeño de la muestra (21 mujeres) y lo corto de duración del ensayo (6 meses de régimen terapéutico) los resultados reafirman que ni la terapia hormonal oral ni la transdérmica empeoran los niveles de glicemia o la resistencia a la insulina en mujeres con DM. La iniciación de la terapia hormonal no requeriría cambios en el tratamiento del control de glucosa en los pacientes con DM. Para el manejo de los síntomas menopáusicos en pacientes con DM2, los estrógenos transdérmicos podrían ser la mejor elección, porque no incrementan los niveles de triglicéridos usualmente presentes en las pacientes con DM2. También las mujeres con sobrepeso con DM2 tienen un riesgo aumentado de cálculos biliares; los estrógenos transdérmicos diferentes a los orales no se espera que aumenten la formación de cálculos biliares.

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

## **MENOPAUSIA AL DÍA**

**Se recomienda tamizaje para osteoporosis para todas las mujeres mayores de 65 años y aquellas con alto riesgo mayores de 60 años.**

*Screening for osteoporosis in postmenopausal women. Ann Intern Med 2002; 137: 526-528.*

### **US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE.**

El tamizaje para osteoporosis se debe completar de forma rutinaria en todas las mujeres de 65 años y mayores, también como aquellas de 60-65 años de edad quienes estén a riesgo para osteoporosis, de acuerdo con esta guía sacada por los servicios de medicina preventiva de la Task Force de los Estados Unidos. No se hizo la misma recomendación para mujeres menores de 60 años. Las guías establecen que hay suficiente evidencia que indican que el riesgo de osteoporosis y fracturas aumenta con la edad y otros factores, que la medición de la densidad ósea predice de manera segura el riesgo de osteoporosis en el corto tiempo y que tratar las mujeres asintomáticas con osteoporosis reduce su riesgo de fractura. Aunque la evidencia no es lo suficientemente fuerte para recomendar tamizaje en mujeres menores de 60 años y las entre 60-64 años sin riesgo aumentado para osteoporosis, las guías establecen que hay una leve evidencia que el tamizaje en mujeres a más bajo riesgo puede identificar adicionalmente mujeres quienes pueden ser elegibles para tratamiento de osteoporosis, aunque se prevendrían sólo un pequeño número de fracturas.

### **Evidencia Nivel III**

Comentario. Esta importante posición de un estamento, revisa la postura de este panel federal que concluyó hace 6 años diciendo que no había evidencia suficiente para reco-

mendar el uso de test de densidad ósea. Estas nuevas guías de una fuente imparcial van a ser importantes en las políticas de planeación de los sistemas de salud en este país. Las recomendaciones son consistentes con la posición de la NAMS sobre osteoporosis publicadas en marzo de 2002. En ese entonces se recomendó el test de DO (Densitometría Ósea) para todas las mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años, para posmenopáusicas más jóvenes (cualquier edad) con dos de los tres más importantes riesgos adicionales de fractura (fractura no traumática previa desde la menopausia, historia familiar de fractura de cadera o columna, peso menor de 127 libras) y para mujeres con causa médica de pérdida ósea. La edad de 65 años es el límite para los test de rutina de DO, porque las prevalencias de osteoporosis a esta edad, basados en los datos de la NHANES, es alrededor del 15%. La medición de DO en mujeres más jóvenes sin historia médica o factores de riesgo clínicos importantes para baja DO o fractura podrían identificar solamente un muy pequeño número de mujeres quienes serían candidatas a tratamiento de osteoporosis.

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

## MENOPAUSIA AL DÍA

**Teriparatide (PTH) se asocia con un mayor incremento de hueso y reducción de fractura que el alendronato.**

*A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone 1-34] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 4528-4535.*

BODY J-J, GAICH GA, SCHEELE WH, ET AL.

El tratamiento con hormona paratiroide humana recombinante, teriparatide, en inyección, es más efectiva que el bisfosfonato alendronato, en aumentar la densidad mineral ósea DMO, y disminuir las fracturas no vertebrales, de acuerdo con este estudio randomizado, doble ciego paralelo. Un total de 146 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis fueron aleatorizadas a una inyección diaria subcutánea de teriparatide (40 ug) más placebo oral o alendronato oral (10 mg) más inyección de placebo. El tratamiento duró en promedio 14 meses. A los doce meses, las mujeres que recibían teriparatide tenían un aumento significativo de la DMO de la columna mayor que el alendronato (15.1% vs. 6.6% respectivamente). Las mujeres tratadas con teriparatide tenían también un aumento significativamente mayor en la DMO del cuello femoral y total del esqueleto que las receptoras de alendronato. La incidencia de fracturas no vertebrales fue significativamente menor en el grupo de teriparatide comparado con el grupo de alendronato (4.1% vs 13.7%). Ambos tratamientos fueron bien tolerados, a pesar de alguna hipercalcemia leve transitoria y asintomática en la terapia de teriparatide.

### Evidencia Nivel I

Comentario. El personal médico que prescribe necesita conocer teriparatide, la primera droga anabólica para osteoporosis. Este artículo, de manera elegante, apunta sobre las

diferencias entre el ampliamente prescrito alendronato y el recientemente aprobado por la FDA, teriparatide. El alendronato es una droga antirresortiva que reduce el recambio óseo e incrementa la DMO aumentando la mineralización del hueso (no haciendo más hueso). Más mineral por unidad de volumen de hueso y reducido recambio parece que contribuye a la reducción del riesgo de fracturas con alendronato. En contraste, el teriparatide activa el recambio óseo y aumenta la DMO a través de la formación de nuevo hueso. Durante los primeros meses de tratamiento, el teriparatide aumenta la porosidad endocortical en los huesos largos, de aquí la temprana reducción en la DMO radial. Al mismo tiempo la aposición periosteal de nuevo hueso se forma en los huesos largos y se observa mayor conectividad trabecular en la columna; el resultado final, un mejoramiento marcado en la geometría y resistencia del hueso. Aunque el número de fracturas no vertebrales en este ensayo es relativamente pequeño, el mayor beneficio del teriparatide sobre el alendronato es consistente con un porcentaje mayor en reducción de fracturas no vertebrales observadas en trabajos clínicos grandes previos de estas dos drogas.

Bruce Ettinger, MD  
Senior Investigator, Division of Research  
Kaiser Permanente Medical Care Program  
Oakland, CA.

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Genisteina aumenta varios indicadores de formación ósea en mujeres con menopausia.

*Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. J Bone Miner Res 2002; 17: 1904-1912.*

MORABITO N, CRISAFULLI A, VERGARA C, ET AL

La isoflavona genisteina, un fitoestrógeno derivado de las plantas, reduce significativamente la pérdida ósea y la reabsorción y aumenta la DMO en las mujeres posmenopáusicas, de acuerdo con este estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo. Un total de 90 mujeres posmenopáusicas entre 47-57 años de edad se aleatorizaron a uno de tres grupos de tratamiento: genisteina (54 mg/día); terapia hormonal combinada continua (17  $\beta$  estradiol 1 mg/día y acetato de noretisterona 0.5 mg/día), o placebo. La resorción ósea se determinó por excreción urinaria de pirinolina y de oxipiridinoline. La formación ósea se determinó por actividad osteoblástica, medida por niveles séricos de fosfatasa alcalina específica del hueso y osteocalcina (proteína ácido gamolénica del hueso). La DMO se midió por absorciometría de energía dual de rayos X. A los 12 meses los recipientes de genisteina y terapia hormonal tenían la DMO aumentados significativamente en el cuello femoral, más de 3.6% y 2.4%, respectivamente, comparados con 0.65% de disminución en el grupo placebo; y columna lumbar 3.0% y 3.8% comparado con una caída de 1.6% con placebo. Para la actividad osteoblástica, sin embargo, la genisteina aumenta los niveles séricos mientras que la terapia hormonal los disminuye. La administración de placebo no cambia los niveles séricos.

### Evidencia Nivel I

Comentario. Este estudio es la evidencia más fuerte publicada a la fecha de los beneficios de un fitoestrógeno en hueso, en un ensayo clínico. Previamente, estudios de intervenciones cortas en mujeres peri y posmenopáusicas habían mostrado beneficio de la proteína de soya aislada y enriquecida con isoflavonas solamente a nivel de la columna (Alekel. Am J Clin Nutr 2000; Potter. Am J Clin Nutr 1998). Morabito y colaboradores muestran que la genisteina es tan efectiva como la TRH con estrógenos más progesterona sobre el hueso, aunque no tanto en los lípidos séricos o en los fogajes. Además, la genisteina no aumenta la incidencia del sangrado vaginal, como la TRH. La genisteina fue bien tolerada y podría mostrar más beneficios que la TRH en estudios más grandes, dado que esta evidencia aumenta la formación ósea (contrario a la terapia hormonal) y que tiene similar reducción que la TRH en la resorción ósea.

Connie M. Weaver, PhD  
Professor, Department Head  
Purdue University,  
Foods and Nutrition  
West Lafayette, IN.

## **MENOPAUSIA AL DÍA**

### **La densidad mineral ósea se recupera rápidamente después de suspender la anticoncepción inyectable.**

*Injectable hormone contraception and bone density: results from a prospective study. Epidemiology 2002; 13: 581-587.*

SCHOLES D, LACROIX AZ, ICHIKAWA LE, BARLOW WE, OTT SM.

El uso corriente de inyectables de la progestina sola, acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD, Depo Provera) se asocia con pérdida de DMO. Sin embargo, los efectos parecen ser reversibles cuando se suspende la terapia, de acuerdo con este estudio prospectivo (observacional), de cohorte y basado en la población. Los investigadores midieron la DMO en 183 mujeres usando AMPD y en 274 no usuarias (rango de la cohorte, 18-39 años) cada 6 meses durante 3 años. Las usuarias corrientes de AMPD se asociaron a una notable disminución de la DMO en la columna y la cadera. La disminución promedio anualizada de la DMO fue de 0.87% y 1.2% en la columna y la cadera respectivamente. En contraste, las no usuarias habían ganado 0.4% en la columna y 0.05% en la cadera. Entre las mujeres que descontinuaron la anticoncepción con el AMPD durante el estudio, se observó una ganancia de DMO después de suspender la terapia. La ganancia promedio analizada después de la discontinuación fue 1.41% y 1.03% en la columna y la cadera respectivamente.

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

Comentario. Los resultados de este estudio nos recuerda que el esqueleto es un órgano dinámico y que las observacio-

nes cruzadas pueden no medir adecuadamente el impacto clínico a largo plazo. Los factores que disminuyen los niveles de estrógenos endógenos en las mujeres en edad reproductiva, tales como el uso de AMPD y la lactancia, se sabe que causan una disminución en corto tiempo en la DMO que se corrige después de que finaliza la exposición. El uso de contracepción con AMPD no ha demostrado que lleve a la baja de DMO o a fracturas en las mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, a las usuarias de AMPD, como a todas las mujeres, se les debe insistir en dejar de fumar, consumir adecuadamente calcio y participar en ejercicio de sostenimiento de peso, regularmente. Los médicos que ofrecen el servicio de anticoncepción deben reconocer que el uso de un método anticonceptivo altamente eficaz y conveniente como la AMPD no parece que cause finalmente ningún impacto negativo sobre la DMO.

Andrew M. Kaunitz, MD  
Professor and Assistant Chair  
Department of Obstetrics & Gynecology  
University of Florida Health Science Center  
Jacksonville, FL.

## MENOPAUSIA AL DÍA

### La proteína-C reactiva es un fuerte predictor de eventos cardiovasculares. \_\_

*Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 2002; 347: 1557-1565.*

RIDKER PM, RIFAI N, ROSE L, BURING JE, COOK NR.

Los niveles de proteína-C reactiva, un marcador de inflamación, son predictores más seguros para eventos cardiovasculares que el colesterol de baja densidad, LDL-c, de acuerdo con este análisis de los datos del estudio Women's Health Study, WHS, un informe prospectivo poblacional de 29.939 mujeres sanas (edad promedio al inicio de 54.7 años). Se midieron niveles de proteína-C reactiva y LDL-c de base. Durante un período de seguimiento de 8 años, se registraron la incidencia de infarto del miocardio, isquemia cerebral, revascularización coronaria y muerte por causas cardiovasculares. En un análisis comparativo, los resultados se dividieron en 5 grupos (quintos) de acuerdo con los niveles basales de proteína-C reactiva y LDL-c. En ambas mediciones se vio que tenían una fuerte relación lineal con la incidencia de eventos cardiovasculares. Basados en los niveles de proteína-C reactiva el riesgo relativo, RR, ajustado para el primer evento cardiovascular, cuando se comparaba con mujeres con el más bajo nivel (0.49 mg/L), fue 1.4 (0.49-10.8 mg/L), 1.6 (1.08-2.09 mg/L), 2.0 (2.09-4.19 mg/L) y 2.3 (4.19 mg/L); los riesgos fueron estadísticamente significativos para los tres quintos más altos de los grupos. Para LDL-c el RR por quintos fueron 0.9 (>97.6-115.4 mg/dL), 1.1 (>115.4-132.2 mg/dL), 1.3 (>132.2-153.9 mg/dL), y 1.5 (1.1-2.0 mg/dL) comparados con el quinto más bajo (97.6 mg/dL): solamente los dos quintos mayores tenían riesgos estadísticamente significativos. Un análisis estratificado entre usuarios y no usuarios de terapia de reemplazo hormonal, TRH, encontró que el riesgo estimado para las usuarias de hormonas fue generalmente menor que para las no usuarias; sin embargo, el riesgo aumentó significativamente para niveles de proteína-C reactiva y LDL-c cuando se comparaba con los quintos más bajos. Los autores anotan que los niveles de proteína-C reactiva y el LDL-c tienden a identificar diferentes grupos a alto riesgo, y por lo tanto el tamizaje con ambos marcadores provee mejor información pronóstica que el hecho con uno solo de ellos.

### Evidencia Nivel II-2

Comentario. Los autores sugieren que en mujeres, la proteína-C reactiva es un predictor más seguro que el LDL-c de eventos cardiovasculares (ECV). Esta conclusión se basa en el análisis del Women's Health Study (WHS) que encontró que la proteína-C reactiva y el LDL-c tenían una fuerte relación lineal con la incidencia de los ECV, aunque la proteína-C reactiva parecía ser un predictor más sensible de enfermedad.

Interesantemente en este estudio grande, un análisis estratificado por uso de TRH encontró que el riesgo estimado para usuarias de TRH fue generalmente más bajo que para las no usuarias. Mirando el aumento estadísticamente significativo para los niveles de ambos, la proteína-C reactiva y LDL-c, los autores sugieren que los dos parámetros tienden a identificar diferentes grupos a alto riesgo, y así, el tamizaje por ambos marcadores provee mejor información que uno de ellos.

Aunque nuevos e interesantes, esos resultados generan algunas preguntas y dilemas. Primero que todo, en esta cohorte la TRH se asoció con una disminución del riesgo CV y con una incidencia menor de niveles de proteína-C reactiva y LDL-c. Esto es, en contraste con el reciente informe del Women's Health Initiative (WHI), el cual mostró que la TRH estaba asociada a un aumento del riesgo CV. Una posible explicación es la falta de randomización de las mujeres del WHS a la TRH. Tampoco es clara la interacción entre aspirina, vitamina-E, y TRH y su papel en la ECV y los niveles de proteína-C reactiva y LDL-c. La sugerencia de que la proteína-C reactiva y el LDL-c identifican diferentes grupos de alto riesgo puede también significar diferentes mecanismos fisiopatológicos. Esta es una especulación interesante que podría explorarse posteriormente. En contraste, uno no puede descartar que esos dos parámetros representan un continuo de la arteriosclerosis y la inflamación, y no son por lo tanto comúnmente exclusivos. También, podría ser interesante comparar los cambios relacionados con la edad de la proteína-C reactiva en las mujeres y hombres, dado que la patofisiología de enfermedad coronaria difiere entre los géneros.

En resumen, aunque la proteína-C reactiva puede ser útil en la predicción del resultado de la ECV en las mujeres, se necesitan más estudios para aumentar nuestro conocimiento de la fisiopatología de la ECV en las mujeres y los papeles de la arteriosclerosis y la inflamación. Un mejor conocimiento de esos procesos nos lo proporcionará un enfoque más útil hacia identificar la mujer a riesgo para exacerbaciones y posibles resultados fatales de la ECV preexistente.

George I. Gorodeski, MD, PhD  
Professor of Reproductive Biology  
Case Western Reserve University  
Cleveland, OH.

## MENOPAUSIA AL DÍA

### La terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas mayores con enfermedad cardíaca, reduce algunos síntomas asociados a la menopausia e incrementa otros: datos del HERS.

*Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. Obstet Gynecol 2002; 100: 1209-1218.*

BARNABEI VM, GRADY D, STOVALL DW, ET AL.

En mujeres mayores la terapia hormonal posmenopáusica reduce los síntomas típicamente atribuidos a la menopausia \_fogajes, trastornos del sueño, sequedad vaginal\_ mientras aumentan las secreciones vaginales, irritación genital, sangrado uterino y síntomas mamarios, de acuerdo con los datos del estudio Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). Un ensayo randomizado, doble ciego, controlado con placebo. En el HERS, 2.763 mujeres posmenopáusicas (promedio de edad 67 años) con enfermedad coronaria documentada, recibieron terapia de estrógenos más progestinas (TRH), compuesta de 0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados, EEC, y 2.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona, AMP. A los 4 años de las mujeres estar recibiendo la TRH reportaron menos frecuencia de fogajes, sequedad vaginal, y problemas de sueño que las que recibieron placebo, pero las usuarias de TRH tuvieron mayor flujo-secreción vaginal, irritación genital, sangrado uterino y síntomas mamarios. Entre las usuarias de TRH, los síntomas mamarios disminuyeron significativamente del año 1 a 4 (de 40% a 13%) como también ocurrió con el sangrado uterino y/o el manchado (de 64% a 31%) aunque permanecieron más altos que en el grupo placebo. Entre las mujeres que sufrieron de síntomas más frecuentes, las de TRH tenían efectos significantes por un año (comparados con la línea de base) en fogajes (73% de mejoría), sequedad vaginal (61% de mejoría) y trastor

nos del sueño (39% de mejoría); todos tres fueron estadísticamente significativos con relación a las que recibieron placebo.

#### Evidencia Nivel I

Comentario. A primera vista, los hallazgos de seguimiento del estudio HERS no son terriblemente preocupantes. 4 años con terapia de estrógenos-progestinas reducen significativamente los fogajes, trastornos del sueño y la sequedad vaginal. Más aún los efectos secundarios típicos también se presentaron: mayor tasa de secreciones vaginales, sangrado uterino y síntomas mamarios, los cuales disminuyen progresivamente al año 4 de terapia, y que permanecen altos en el grupo placebo.

Lo que es intrigante de estos hallazgos es que la muestra consiste en principalmente, mujeres mayores, posmenopáusicas voluntarias (edad promedio 67 años; 18 años de posme-

nopausia) y no la población de pacientes posmenopáusicas convencionales en la cual uno esperaría ver esos síntomas o efectos secundarios relacionados con la droga. Aunque mujeres más jóvenes son más propensas a reportar fogajes, éstos también fueron comunes en aquellas mujeres mayores de 60 años; 37% de las mujeres entre 60 y 64 años reportaron muy frecuente o más o menos frecuente, fogajes, comparados con 20% de aquellas entre 70 y 74 años. Además, aquellas mayores (y más tiempo de menopausia) fueron las que menos

se beneficiaron de la terapia hormonal. En contraste, la edad no fue pronóstica para síntomas mamarios, o sangrado uterino, ambos con tasas de aparición reportadas en estudios clínicos de mujeres más jóvenes y perimenopáusicas. La cefalea también fue prominente en el grupo de TRH. En qué grado la preexistencia de ECV (un requisito para el ingreso al estudio) puede haber influido en los resultados, no se estudió por los investigadores.

Hasta ahora ha habido poca información sobre la eficacia o los efectos colaterales de la TRH posmenopáusica cuando se inicia a dosis convencionales muchos años después de la menopausia. Estos datos sugieren que los síntomas similares a la menopausia y los efectos secundarios de la terapia son comunes en las mujeres mayores y persiste en un pequeño subgrupo, aun después de 4 años de

terapia. Sin embargo, se debe ser cuidadoso en extrapolar estos hallazgos a mujeres sanas, dado los problemas de salud y la historia de medicamentos de la población del estudio. Más que nunca, la segunda ronda de resultados del Women's Health Initiative (en el cual una muestra de participantes ligeramente más jóvenes y sanas fueron estudiadas durante un tiempo similar) será crítica en resolver los riesgos y beneficios de la TRH en esta población mayor.

Nancy King Reame, MSN, PhD, FAAN  
The Rhetaugh Graves Dumas  
Professor of Nursing  
Research Scientist, Reproductive  
Sciences Program  
University of Michigan  
Ann Arbor, MI.

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Los estrógenos solos no aumentan el riesgo cardiovascular secundario.

*Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. Lancet 2002; 260: 2001-2008.*

THE ESPRIT TEAM.

El valerato de estradiol no reduce el riesgo total de eventos cardíacos adicionales en mujeres menopáusicas quienes han sufrido de infarto del miocardio, de acuerdo con los datos del estudio Estrogens in Prevention of Reinfarction Trial (ESPRIT). En este ensayo randomizado y controlado con placebo, 1.017 mujeres posmenopáusicas (entre 50-69 años de edad) quienes habían sobrevivido a un primer infarto del miocardio recibieron valerato de estradiol (2 mg) o placebo diariamente por 2 años. Las mujeres con útero no recibieron concomitantemente terapia progestacional. Los objetivos primarios fueron reinfarto o muerte cardíaca, también como todas las causas de mortalidad. A los 24 meses, la frecuencia de reinfarto o muerte cardíaca no difiere entre los dos grupos (riesgo para recipientes de estrógenos 0.99; 95% IC, 0.70-1.41). Todas las causas de mortalidad fueron estadísticamente similares a los dos grupos (riesgo, 0.79; IC 95%, 0.50-1.27). Entre los puntos objetivos secundarios (apoplejía u otros eventos embólicos, cáncer endometrial, cáncer de seno y fracturas), los resultados no alcanzaron significancia estadística.

### Evidencia Nivel I

Comentario. Este estudio se agrega al creciente grupo de estudios clínicos randomizados, datos que documentan que la terapia de reemplazo estrogénica ya sea con estradiol o estrógenos equinos conjugados EEC, con o sin tratamiento concomitante con progestinas no ofrece beneficios cardiovasculares a aquellas mujeres que han tenido enfermedad arterial coronaria, EAC. La tendencia no significativa hacia la disminución de la mortalidad total y CV debe ser vista con cautela debido a la participación del azar cuando se consideran tan pocos eventos. Las mujeres con enfermedad cardíaca establecida se deben estimular para el uso de formas de terapia para prevención secundaria, incluyendo aspirina, beta bloqueadores y terapias reductoras de lípidos cuando no estén contraindicadas.

David M. Herrington, MD, MHS  
Professor of Internal Medicine/  
Cardiology  
Wake Forest University School of Medicine  
Winston-Salem, NC.



## MENOPAUSIA AL DÍA

### El consumo de al menos dos tragos de bebidas alcohólicas potencia el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas usuarias de hormonas.

*Use of postmenopausal hormones, alcohol, and risk for invasive breast cancer. Ann Intern Med 2002; 137: 798-804.*

CHEN WY, COLDITZ GA, ROSNER B, ET AL.

Beber alcohol mientras se usa terapia hormonal posmenopáusica parece que aumenta el riesgo de cáncer de mama más que el aumento de riesgo con la terapia sola, de acuerdo con el Nurses Health Study, NHS, un estudio de cohorte prospectivo. Un total de 44.187 mujeres posmenopáusicas completaron el cuestionario acerca de su uso de terapia hormonal (TH); estrógenos solos o estrógenos más progesterona, consumo de alcohol, y cualquier incidencia de cáncer de mama. Los resultados se categorizaron de acuerdo con los promedios de la ingestión diaria de alcohol y al uso de TH. Comparados con las no bebedoras y no usuarias de TH, un aumento significativo de riesgo de cáncer de mama se vio para las no bebedoras usuarias de TH por al menos 5 años de duración (Riesgo relativo, 1.32; IC 95%, 1.05-1.66) y las no usuarias de TH que bebían al menos 20 gm/día (dos tragos) de alcohol (RR 1.28; IC 95%, 0.97-1.69). Las usuarias corrientes de TH por al menos 5 años de duración quienes consumían al menos 2 tragos por día tenían casi el doble de riesgo de cáncer de mama que las mujeres que no lo hacían (RR 1.99; IC 95%, 1.42-2.79).

#### Evidencia Nivel II-2

Comentario. En este estudio, el más grande y más comprensivo sobre la asociación entre la TH posmenopáusica, consumo de alcohol, y cáncer de mama, hasta la fecha, los autores encontraron que tanto el consumo de alcohol (2 o más tragos por día) y el uso corriente de TH aumentaban el riesgo de cáncer de mama. Aunque estas asociaciones han

sido documentadas previamente, la solidez de este estudio es la habilidad de los autores para examinar en detalle el efecto combinado de esas dos exposiciones.

El aumento de los niveles de consumo de alcohol se asoció con aumento en los niveles de riesgo de cáncer de mama en cada nivel de exposición a TH (nunca, anterior, actual, menos de 5 años o corriente por 5 años o más). De otra manera, el aumento a la exposición a TH se asocia con aumento del riesgo de cáncer de mama en cada nivel de consumo de alcohol. Estas relaciones se sostuvieron para cáncer invasivo de mama y cáncer invasivo más cáncer de mama in situ; no hubo interacción estadísticamente significativa entre el uso de TH y el consumo de alcohol; el riesgo asociado con su uso combinado fue el esperado, basado en el riesgo asociado con el uso de cada uno por separado. De igual importancia fue el hallazgo de que las mujeres que beben menos de 10 gramos de alcohol (un trago) por día no tenían un incremento del riesgo de cáncer de mama comparado con las no bebedoras. Cuando se hace consejería sobre cáncer de mama y el uso de TH, sería apropiado considerar el efecto combinado con el consumo de alcohol.

Katherine M. Newton, PhD  
Associate Investigator  
Center for Health Studies,  
Group Health Cooperative  
Seattle, WA.

## **MENOPAUSIA AL DÍA**

### **Gabapentin parece promisorio en el tratamiento de los fogajes.**

*Pilot evaluation of gabapentin for treating hot flashes. Mayo Clin Proc 2002; 77: 1159-1163.*

LOPRINZI CL, BARTON DL, SLOAN JA, ET AL.

El gabapentin, una droga anticonvulsivante de nombre comercial neurotonin, reduce significativamente los fogajes en un trabajo pequeño, prospectivo, de un solo brazo. Los investigadores reclutaron 24 mujeres con fogajes bastante molestos, definidos como al menos 14 veces por semana y lo suficientemente severos para requerir tratamiento. Todas las mujeres recibieron tratamiento por 4 semanas con gabapentin, a dosis de 300 a 900 mg/día. De las 16 mujeres que completaron el estudio, el tratamiento con gabapentin redujo la frecuencia de los fogajes en un promedio del 66% y redujo el score de los fogajes (promedio de frecuencia y severidad) en un promedio del 70%. La terapia pareció bien tolerada y al final del período del estudio, 88% de las mujeres escogió continuar con la terapia.

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

Comentario. Este ensayo no controlado evaluó el efecto de gabapentin, un anticonvulsivante prescrito comúnmente y para tratamiento de dolor neural sobre los fogajes. Es difícil evaluar la efectividad de las terapias sobre los fogajes cuando

el estudio no tiene un brazo de placebo y es relativamente de corta duración (4 semanas). Los tratamientos con placebo, sabemos, mejora los fogajes pero su efectividad disminuye con el tiempo.

Hacia la semana 12, el efecto placebo comienza a desaparecer. Por lo tanto, conclusiones limitadas se pueden sacar de este informe, y los autores apropiadamente lo han denominado como un estudio piloto. Podemos decir, que los aspectos alentadores del estudio es la gran magnitud de la reducción de la frecuencia y la severidad de los fogajes, y la relativa tolerabilidad de la droga. Los clínicos querrán considerar este tratamiento alternativo para los fogajes de baja toxicidad mientras nosotros esperamos datos randomizados de estudios clínicos.

Nanette F. Santoro, MD

Professor and Director, Reproductive Endocrinology

Albert Einstein College of Medicine

Bronx, NY.

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Vacuna contra el HPV se muestra eficaz en la prevención de la infección.

*For the Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002; 347: 1645-1651.*

KOUTSKY LA, AULT KA, WHEELER CM, ET AL.

Una vacuna recientemente desarrollada para el virus humano de papiloma tipo 16 (HPV-16) puede reducir la infección de HPV-16 y la neoplasia cervical relacionada con la infección del HPV-16, la cual tiene el potencial de bajar la incidencia de cáncer cervical, de acuerdo con este estudio randomizado, controlado doble ciego. Un total de 23.392 mujeres jóvenes (entre 16 y 23 años) sin previas anormalidades de la citología vaginal y no más de 5 años de vida sexual activa se asignaron a recibir un régimen de tres dosis de vacunas contra el HPV-16 (40 ug dosis) o placebo al día 0, mes 2 y mes 6. Se tomaron biopsias al inicio, un mes después de la tercera dosis y luego cada 6 meses. El objetivo primario fue infección persistente de HPV-16, definida como la detección de DNA- HPV-16 en dos o más muestras. Las mujeres fueron seguidas en un promedio de 17.4 meses después de completar el régimen de vacunación. Ninguna de las mujeres en el grupo de la vacuna desarrolló una infección persistente con el HPV-16, dando una tasa de eficiencia del 100%. Entre las receptoras de placebo se desarrollaron 41 casos, lo cual da una incidencia del 3.8 por año, una diferencia estadísticamente significativa. Entre los 44 casos de neoplasia cervical preinvasiva no asociada con infección por HPV-16, la mitad ocurrió en el grupo vacunado. La vacuna en general fue bien tolerada, aunque un leve porcentaje de mujeres en el grupo vacunado no completó el régimen WITHDREW a corto tiempo. Aproximadamente el 85% de todas las mujeres en los dos grupos acusa dolor en el sitio de la inyección.

#### Evidencia Nivel I

**Comentario.** La infección con el virus de papiloma humano (HPV) es el mayor factor de riesgo para cáncer prein-

vasivo e invasivo de cervix. Entre los numerosos tipos de HPV que existe, el HPV-16 está presente en aproximadamente la mitad de los cánceres invasivos con lesiones intraepiteliales, de alto grado, convirtiéndolo en el más frecuentemente asociado a neoplasia del tracto genital bajo. En este estudio, la vacuna fue segura y efectiva en reducir los cánceres pre e invasivos genitales. Por lo tanto, la vacuna de HPV-16 representa el mayor paso para la salud de las mujeres y hombres. Desafortunadamente esta vacuna, que aún no está en el mercado, no protege contra otros tipos de HPV oncogénicos sexualmente transmitidos.

Además, la población blanco más apropiada para esta vacuna son los adolescentes hombres y mujeres, quienes aún no han iniciado actividad sexual. En Estados Unidos, en donde el gobierno federal apoya la vacunación en los niños, puede haber oposición política para financiar una vacuna que hace el sexo seguro. Además, dado que los principales beneficiarios de la vacuna contra HPV-16 serán las mujeres, es posible que los hombres no quieran ser vacunados. En los países menos desarrollados, donde el cáncer de cervix invasivo es más prevalente, el costo de las tres inyecciones puede limitar la vacunación masiva.

Andrew M. Kaunitz, MD  
Professor and Assistant Chair  
Department of Obstetrics & Gynecology  
University of Florida Health  
Science Center - Jacksonville, FL.

## MENOPAUSIA AL DÍA

**La terapia estrógeno-progestágeno y/o la terapia antioxidante no ofrecen beneficios y pueden aumentar el daño en mujeres posmenopáusicas con enfermedad cardíaca.**

*Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 2432-2440.*

WATERS DD, ALDERMAN EL, HSIA J, ET AL.

El uso de terapia estrogénica más progestágeno (TEP) y vitaminas antioxidantes, solas o en combinación, no reducen la arteriosclerosis coronaria en las mujeres y pueden aumentar la mortalidad, de acuerdo con los resultados del estudio Women's Angiographic Vitamin and Estrogen (WAVE), un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo. En el estudio, 423 mujeres posmenopáusicas con estenosis coronaria se asignaron a recibir 400 IU de vitamina E y 500 mg de vitamina C o placebo con terapia hormonal (0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados (EEC) más 2.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona (AMP) (para mujeres con útero) o placebo. El resultado primario medido fue el diámetro arterial coronario mínimo, basado en la angiografía. La progresión de la arteriosclerosis coronaria, medida en el promedio de los cambios, se presentó después de 2.8 años en todos los tres grupos con tratamiento activo, comparado con los grupos que recibían placebo. Aunque el grupo doble-placebo tenía menos progresión de arteriosclerosis, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La diferencia entre los grupos de tratamiento activo tampoco mostraron significancia estadística en la progresión de la arteriosclerosis. Cuando se analizó la incidencia de muerte coronaria o infarto del miocardio, fue el resultado primario que mostró un incremento del riesgo, para las mujeres que recibían TEP (p 0.045) y sugirieron un aumento del riesgo para las receptoras de vitaminas (p 0.09). El riesgo de muerte, infarto del miocardio no fatal, apoplejía cerebral fue de 1.9 para las receptoras de TEP (95% IC, 0.97-3.6) y 1.5 para las usuarias de vitaminas

(95% IC, 0.80-2.9). No hubo interacción entre las dos intervenciones de tratamiento.

### Evidencia Nivel I

Comentario. La falta de beneficio y el aumento del riesgo reportado en el estudio WAVE son consistentes con los resultados de otros 7 ensayos de prevención primaria de la terapia de reemplazo estrógenos más progestágenos en mujeres con enfermedad cardíaca coronaria, ECC. Los hallazgos del WAVE tampoco sostienen un papel benéfico de los antioxidantes y suplementos de vitaminas en mujeres que ya tienen ECC, consistente con el estudio Herat Protección (HPS). Es imperativo adoptar las guías de la American Heart Association/ American College of Cardiology para instituir terapias que han demostrado ser benéficas en la reducción de eventos cardíacos subsecuentes: parar de fumar, tratar la hipertensión y la dislipidemia, manejar el peso y la diabetes, y usar agentes antiplaquetarios, inhibidores del ACE y beta bloqueadores. Las mujeres reciben estas terapias menos de lo recomendado.

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

## MENOPAUSIA AL DÍA

**La masa ósea se mantiene después de suspender el alendronato; se pierde después de suspender los estrógenos.**

***Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2002; 137: 875-883.***

GREENSPAN SL, EMKEY RD, BONE HG, ET AL.

La acelerada pérdida de hueso después de la suspensión de la terapia estrogénica no se ve después de la suspensión del alendronato o la combinación de alendronato más terapia estrogénica, de acuerdo con este estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo. Un total de 244 mujeres posmenopáusicas entre 44-77 años de edad se incluyeron. Todas las mujeres estaban hysterectomizadas. Las mujeres fueron asignadas aleatoriamente a uno de estos cuatro grupos: alendronato (10 mg/día), estrógenos equinos conjugados (EEC, 0.625 mg/día), combinación de alendronato (10 mg/día) y EEC (0.625 mg/día), o placebo. Después de 2 años de terapia, las mujeres que tomaban alendronato o EEC solos se asignaron aleatoriamente a recibir terapia activa o placebo por un año o más. Las mujeres que tomaban terapia combinada se asignaron a continuar con la terapia combinada a cambiarse a EEC más placebo. Después de 3 años, las mujeres que descontinuaron la terapia con alendronato o mantuvieron la terapia combinada su densidad mineral ósea (DMO) se mantuvo, mientras que las mujeres que descontinuaron los EEC tenían un 4.5% de disminución en la columna y 2.4% de disminución en la cadera con una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. La disminución de la DMO vista en el grupo de EEC después de la suspensión de la medicación fue también estadísticamente significativa. Sin embargo, comparadas con las mujeres que tomaron placebo durante todo el estudio, las mujeres que recibieron EEC y se cambiaron a placebo tenían una ganancia de DMO mayor (2.9% mayor en la columna y en la cadera). No hubo cambios en los marcadores bioquímicos después de la discontinuación de la terapia.

### Reevaluación Nivel I

Comentario. Estudios previos han mostrado significativa disminución de masa ósea después de la suspensión de la terapia con estrógenos. En contraste, cuando el alendronato oral es suspendido, la masa ósea se mantiene por un año. Esta es la primera comparación directa entre los dos sobre lo que ocurre en la masa ósea cuando los estrógenos o el alendronato o la combinación de las dos terapias se suspenden. La principal crítica a este estudio es el poco número de casos y la corta duración que dificulta la extrapolación de los resultados en la incidencia de fracturas. Sin embargo, estos datos son sumamente importantes dado el número de mujeres quienes han descontinuado la terapia después de los resultados del Womens Health Initiative (WHI). Se espera que este estudio estimule investigaciones posteriores en las que se incluyan masa ósea y prevención de fracturas cuando se suspenda cualquiera de los varios agentes antirresortivos.

Risa Kagan, MD

Co-Medical Director

Foundation for Osteoporosis Research and Education  
Oakland, CA Associate Clinical Professor  
Department of Obstetrics and Gynecology and  
Reproductive Sciences University of California at  
San Francisco.

## **MENOPAUSIA AL DÍA**

### **Aumento del riesgo de cáncer de mama con el uso corriente de la combinación de estrógenos más progestágenos.**

*Increased breast cancer risk linked with current use of continuous-combined estrogen plus progestogen Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk. Obstet Gynecol 2002; 100: 1148-1158.*

WEISS LK, BURKMAN RT, CUSHING-HAUGEN KL.

La terapia de estrógenos más progestágenos (TEP) administrada en un régimen continuo combinado, pero no otros regímenes TEP, se asocia con un aumento del riesgo de cáncer de mama entre las usuarias corrientes a largo plazo, de acuerdo con este estudio retrospectivo, poblacional, de casos y controles, llevado a cabo desde 1994 a 1998. Los datos de 3.823 mujeres posmenopáusicas entrevistadas (1.870 casos de cáncer invasivo de mama confirmados histológicamente y 1.953 controles) entre 35 y 64 años, se analizaron para determinar cualquier relación entre el riesgo de cáncer de mama y el uso de terapia hormonal posmenopáusica (estrógenos o TEP), basados en duración, y tiempo de uso. La terapia continua-combinada (TEP) se asoció con un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama entre las usuarias corrientes de 5 años o más (RR 1.54, IC 95%, 1.10-2.17). En un análisis de tendencia que incluyó usuarias de corto y largo término, los investigadores reportaron una relación duración-respuesta estadísticamente significativa hacia el riesgo de cáncer de mama con la mayor duración de la terapia continua-combinada, TEP. Ningún otro régimen de terapia TE/TEP tuvo una asociación positiva con el riesgo de cáncer de mama.

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

Comentario. Este muy reciente estudio casos-controles sobre la asociación entre el riesgo de cáncer de mama y la terapia estrógenos-progestágenos tiene varios problemas potenciales de confusión. Los resultados no se ajustaron por historia familiar, edad del primer embarazo, y el uso de mamografía, todos los cuales pueden afectar las conclusiones. Además, el test de tendencia indicando un aumento del riesgo con el aumento de la duración de los tratamientos no es significativo cuando el uso de 0 a 6 meses fue eliminado. Por lo tanto, este nuevo estudio no agrega nada a las respuestas de la pregunta: ¿los datos epidemiológicos indican un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama con terapia hormonal o son los datos consistentes con un efecto sobre tumores preexistentes?

León Speroff, MD

Professor, Obstetrics and Gynecology Department  
of Obstetrics and Gynecology Oregon Health Sciences University  
Portland, OR.

## MENOPAUSIA AL DÍA

La incidencia de cánceres de mama positivos para receptores hormonales aumenta más rápido que los de receptores hormonales negativos.

*Incidence of invasive breast cancer by hormone receptor status from 1992 to 1998. J Clin Oncol 2003; 21: 28-34.*

LI C, DALING JR, MALONE KE.

Desde 1992 a 1998, la proporción general de tumores de mama que tenían receptores hormonales positivos (receptores de estrógenos y progesterona) aumentaron, mientras la proporción de tumores receptores negativos disminuía, de acuerdo con los datos del programa del National Cancer Institutes Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Ajustado por la edad, las tasas de incidencia edad-específica y el estatus de receptores de estrógenos (RE) y receptores de progesterona (RP) se compararon usando los datos del SEER colectados de 1992 a 1998. Durante ese tiempo, la incidencia global para cáncer de mama femenino aumentó a 118.1 por 1000.000 personas año (a 0.5% de aumento por año desde 1987). La proporción de cánceres de mama que fueron RE positivo aumentó de 74.5% a 77.5% (un incremento global del 20%), continuando la tendencia vista antes de 1992. Ese aumento fue más grande entre mujeres de 50 a 69 años. También durante ese tiempo, el número de cánceres Receptor - negativo estuvo en el mismo nivel. Los investigadores sostienen que el aumento de las tasas de cáncer de mama parece atribuible al aumento en la incidencia de tumores de receptores hormonales positivos. Los investigadores previenen que este estudio es limitado por la falta de información acerca de otros factores que pueden estar asociados con el estatus de los receptores hormonales, tales como la historia familiar, datos sobre factores hormonales y reproductivos y resultados de tamizaje de mamografía.

### Evidencia Nivel III

Comentario. Este estudio ejemplifica la belleza y las limitaciones de un estudio epidemiológico observacional bien diseñado. Los autores proveen cifras detalladas de las tasas de cáncer de mama en el tiempo, basados en una gran muestra de mujeres, sacada de 11 registros de cáncer a través de los Estados Unidos. Desde ese punto de vista los datos son altamente representativos e informativos. Estamos tratando de considerar las posibles razones del incremento de tumores RE y RP positivos, pero debemos mirar más allá de este estudio, para encontrar respuestas. Los autores puntualizan que durante el período observacional del estudio, hubo niveles de población con un aumento en el índice de masa corporal, nuliparidad, uso de terapia hormonal posmenopáusica y menor edad a la menarca, lo cual podría potencialmente contribuir a sus hallazgos. Además, el aumento en las tasas de cáncer de mama fue más pronunciado en mujeres entre 40 y 59 años de edad, la edad donde la mujeres están más expuestas a usar terapia hormonal. En el estudio Heart and Estrogen/progestin (HERS) y en los hallazgos del estudio Women's Health Initiative (WHI) será interesante ver si este fenómeno retrocede en razón de la disminución de la prevalencia de uso de terapia hormonal.

Catherine M. Newton, PhD  
Associated Investigador  
Center for Health Studies  
Group Health Cooperative  
Seattle, WA.

## MENOPAUSIA AL DÍA

Estudios farmacocinéticos muestran buena absorción de estradiol liberado de los anillos vaginales.

*Effects of vaginally administered high estradiol doses on hormonal pharmacokinetics and hemostasis in postmenopausal women. Fertil steril 2002; 78: 1172-1177*

May G, Blomback M, Landgren B-M, bremme K.

No hubo cambios estadísticamente significantes en la hemostasis después de la administración vaginal de 17 beta-estradiol, de acuerdo con este pequeño estudio piloto que evalúa la farmacocinética de los anillos vaginales. Un total de 80 mujeres posmenopáusicas sanas entre 46 y 55 años de edad usaron anillos vaginales conteniendo 17b estradiol, liberado a 7.5 ug/anillo para un total de 22.5 ug en las 24 horas. La dosis fue equivalente a la liberación de estradiol transdérmico de 100 ug en las 24 horas. las mujeres cambiaron su anillo diariamente durante 14 días. Se chequearon los niveles hormonales en suero antes de la inserción y a los 15, 30 y 60 minutos, y 2, 4, 6, 8, 12, y 24 horas después de la inserción. Se encontró que el estradiol se absorbía rápidamente, con aumento estadísticamente significativo de los niveles de estradiol en suero, que se notó después de 15 minutos. La máxima concentración de droga (C-max) se obtuvo después de 1 hora, y niveles estables se alcanzaron después de 24 horas. No hubo cambio estadísticamente significativo en los niveles de variables hemostasis analizadas. Además, todas las mujeres reportaron alivio de los síntomas relacionados con la menopausia dentro de los 5 días.

### Evidencia Nivel II-3

Comentario. Los estrógenos y los progestágenos liberados de anillos vaginales se absorben a través del epitelio vagi-

nal a tasas capaces de producir niveles suficientes para lograr anticoncepción confiable. En general, los anillos vaginales han sido bien tolerados, ya sea usado para anticoncepción o para tratamiento de la atrofia vaginal. Entre las ventajas están: inserción y remoción rápida y evitar el primer paso hepático. Las desventajas son disconfor, secreción vaginal, vaginitis y sangrado irregular. Corrientemente el 17 beta-estradiol está disponible en dosis bajas en los anillos vaginales, lo cual se ha visto es benéfico en la atrofia vaginal. En dosis muy bajas de 17 b estradiol (Estring) no se ha visto que cambie el grosor del endometrio o el diámetro uterino (Naessem Am J Obstet Gynecol 2002); dosis más altas pueden requerir evaluación del endometrio y la potencial combinación con progestágenos para seguridad uterina. Este pequeño estudio piloto sugiere que el 17 b estradiol, dado vaginalmente vía anillo para obtener dosis adecuadas, aumenta los niveles sanguíneos de estrona y estradiol, suprime la FSH y alivia los síntomas menopáusicos. Se espera que pruebas posteriores nos lleven a mejorar los anillos vaginales con estradiol o estradiol combinado con un progestágeno, y así aumenten las opciones para las mujeres menopáusicas en el futuro.

JoAnn V. Pinkerton MD  
Director Midlife Health  
University of Virginia  
Charlottesville, VA.



# LOS EXPERTOS RESPONDEN

## Bisfosfonatos

### Participantes

#### 1. Dr. Gerardo Broutin Gutiérrez

Presidente Sociedad Costarricense de Menopausia  
SAN JOSÉ DE COSTA RICA  
E-mail: bruech@racsa.co.cr

#### 2. Dr. Alfredo Dulón Pérez

Experto Latinoamericano en Climaterio y Menopausia FLASCYM  
LA PAZ, BOLIVIA  
E-mail: dulona@yahoo.com

#### 3. Dr. José Rubén Zanchetta

Profesor titular de Osteología y Metabolismo Mineral. Director de la Maestría en Osteología y Metabolismo Mineral de la Escuela de Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad USAL, Buenos Aires, Argentina.

E-mail: osteologiacat@dim.com.ar

### Preguntas

1. ¿Cuáles son las características comunes y las diferencias principales entre los diferentes bisfosfonatos de actual o posible aplicación clínica?
2. Además de su efecto osteoprotector, ¿tienen los bisfosfonatos efectos benéficos adicionales sobre otros sistemas?
3. ¿Cómo podríamos comparar el efecto sobre masa ósea y prevención de fracturas de los bisfosfonatos con la TRH, raloxifeno y tibolona?
4. ¿La combinación de bisfosfonatos con TRH disminuiría la dosis de ambos o de uno de ellos o disminuiría el tiempo para alcanzar la DMO esperada?
5. ¿Qué combinaciones de los bisfosfonatos con otros antirresortivos tienen evidencia de ser útiles y en qué forma están medidos?

## Mecanismo de acción de los aminobisfosfonatos

Dr. Gerardo Broutin Gutiérrez

El alendronato sódico es un bisfosfonato que inhibe los osteoclastos reduciendo el promedio de reabsorción del hueso, de forma tal que la reabsorción no excede a la formación de hueso<sup>1,3</sup>.

Para apreciar mejor cómo trabaja el alendronato sódico es importante recordar que los huesos son tejido activo y que todo el tiempo está en formación “nuevo” hueso, mientras que el “viejo” se reabsorbe. En los adultos, los dos procesos: formación y reabsorción, se dan casi al mismo tiempo, por lo tanto la masa ósea permanece constante; en los niños la formación excede a la reabsorción por lo que la masa ósea aumenta con la edad, mientras que en la edad avanzada por lo contrario, la reabsorción excede a la formación para que la masa ósea disminuya. Es importante recordar, sin embargo, que los dos procesos se llevan a cabo todo el tiempo. Los osteoclastos siempre están activos reabsorbiendo hueso y después de algún tiempo el proceso de reabsorción del hueso es revertido por la acción formadora de hueso de los osteoblastos<sup>2</sup>.

La remodelación del hueso se da en discretos sitios o unidades de remodelación. Los huesos trabeculares poseen un gran número de sitios de remodelación por unidad de volumen en el hueso, más que aquellos de los huesos corticales. La mayoría de las fracturas osteoporóticas ocurren en sitios esqueléticos que contienen una sustancial proporción de hueso trabecular<sup>5</sup>.

Se considera que hasta un 20% de la superficie del hueso trabecular es remodelada cada año. El primer paso en la remodelación es la activación de la reabsorción; normalmente las células cubren la superficie del hueso retirado, los osteoclastos son reabsorbidos y expuestos a tejido mineralizado por un período

de dos semanas. Es entonces cuando la fase de reabsorción es completada y los osteoblastos emigran a un foso de reabsorción y lo rellenan con nueva matriz osteoide que se mineraliza bien entre una y dos semanas de su deposición; un subsiguiente incremento en la densidad de la mineralización ocurre a través de los 4 a los 6 meses siguientes.

El inicio de nuevos sitios de remodelación ocurre continua y asincrónicamente a través del esqueleto. Aunque existen varios sitios de remodelación en diferentes etapas del proceso, la reabsorción y formación del hueso se dan en cualquier momento. El objetivo de la terapia antiabsortiva es reducir la cantidad de hueso reabsorbido durante cada ciclo, de manera que la formación potencial de hueso por osteoblastos no se exceda<sup>4</sup>.

La potencia de los bisfosfonatos es determinada por sus cadenas laterales. El alendronato es un bisfosfonato con aminocadenas laterales que le dan características peculiares, especialmente en cuanto a su potencia. El alendronato se dirige específicamente a los sitios activos donde la reabsorción se lleva a cabo, reduciendo la reabsorción pero sin afectar la formación ósea. Es importante recordar que el nuevo hueso que está siendo formado es esencialmente un hueso normal con estructura laminar también normal<sup>4</sup>.

Es importante resaltar que la mayoría de los bisfosfonatos comparten características en común y el alendronato no es la excepción. Estos fármacos poseen la habilidad de inhibir la actividad de los osteoclastos y de reducir la actividad de la frecuencia de éstos, por medio de la inhibición del reclutamiento de sus precursores. No obstante, el alendronato también inhibe la diferenciación del osteoclasto y podría inducir a una apoptosis del mismo<sup>4</sup>.

Los bisfosfonatos están presentes en las superficies de los huesos, específicamente en los sitios activos de reabsorción por períodos sostenidos, a partir de la circulación después de su ingesta inicial. Los bisfosfonatos remanentes en el hueso se incorporan en una nueva matriz de hueso formado en donde son retenidos hasta que el hueso sea remodelado. El hueso reabsorbido por los osteoclastos expuestos a bisfosfonatos en la superficie mineral reabsorbe menos hueso y los osteoblastos subsecuentes comienzan la formación de nuevo tejido óseo en el lugar anterior de reabsorción<sup>4</sup>.

Los bisfosfonatos son análogos sintéticos de los pirofosfatos inorgánicos naturales (reguladores endógenos del metabolismo del calcio). Estos pirofosfatos están compuestos en su estructura fósforo-oxígeno-fósforo que los hace susceptibles a la inactivación metabólica y enzimática por las pirofosfatasas del esqueleto, mientras que los bisfosfonatos contienen en su estructura fósforo-carbono-fósforo y sustitutos químicos en los átomos de carbono, lo que los hace resistentes a la degradación por parte de las pirofosfatasas. Los bisfosfonatos, al igual que los pirofosfatos se unen fuertemente a los cristales de hidroxiapatita en la matriz mineralizada del hueso<sup>5,6</sup>.

Hasta la fecha, han sido sintetizados numerosos bisfosfonatos, mediante variaciones de los sustituyentes en los carbonos, los cuales incluyen de primera generación (etidronato), segunda generación (tiludronato, clodronato, pamidronato) y de tercera generación (alendronato, risedronato). El etidronato inhibe tanto la resorción ósea como la mineralización, no obstante, los bisfosfonatos de tercera generación son hasta 500 veces más potentes y selectivos que el etidronato. Estos compuestos poseen especificidad por el hueso gracias a su elevada afinidad de unión por los fosfatos de calcio<sup>6</sup>. La unión de los bisfosfonatos a los fosfatos de calcio en el hueso

inhibe la formación y agregación de cristales de hidroxiapatita y enlentece la disolución de estos cristales; sin embargo, esto no se correlaciona con los efectos inhibitorios de los bisfosfonatos en la resorción ósea, pero quizás sí se relacione con la inhibición en la mineralización observada tras dosis altas de etidronato<sup>4</sup>.

Los bisfosfonatos inhiben la actividad de los osteoclastos de forma directa e indirecta. Como resultado de su interacción con los cristales de hidroxiapatita pueden interferir con la unión, la función y la ultraestructura de los osteoclastos. Es importante mencionar, que al iniciarse la resorción, los osteoclastos acidifican la interfase ósea, y como resultado se libera el alendronato sódico de la superficie ósea hacia el espacio de resorción, donde interfiere la formación del borde plegado bajo los osteoclastos e inhibe la resorción. Asimismo, su acción puede estar mediada por efectos en los osteoblastos y macrófagos<sup>4, 6</sup>.

La farmacocinética del alendronato sódico y la teoría de la remodelación ósea predicen una eficacia similar para la administración diaria o semanal si la dosis acumulativa es la misma. La reabsorción de hueso en unidades de remodelación individual normalmente procede por dos semanas. El alendronato inhibe el promedio y extiende la reabsorción (la enlentece), ya que la vida media de residencia en la superficie del hueso es de varias semanas y su vida media terminal excede los diez años. La salida del fármaco en el hueso ocurre después de la resorción, y su retención en tejidos es mínima debido a su rápido aclaramiento plasmático (>95% en 6h) y su elevada afinidad por el hueso. Por esta razón, la administración semanal del alendronato debería entonces inhibir la reabsorción ósea y extenderse en forma similar a las dosis diarias, produciendo por tanto efectos similares en la masa ósea<sup>1, 4</sup>.

En general, 0,5-1,0% de una dosis oral de alendronato es absorbida. Como en otros bisfosfonatos, el alendronato es

altamente específico para el hueso<sup>4</sup>.

Después de entrar en la circulación, el 50% del alendronato es rápidamente dirigido y expuesto a las superficies minerales de los sitios de remodelación del hueso y el remanente es eliminado por excreción urinaria. Este fármaco no es metabolizado. Una vez que se ha dirigido a la superficie mineral del hueso cerca de una tercera parte del alendronato lentamente se disocia dentro del plasma a través de varias semanas y es limpiado posteriormente por los riñones. De esta forma, el resultado neto de la acción de un fármaco como el alendronato, es la disminución de la actividad osteoclástica y la reabsorción del hueso, lo cual no afecta el proceso de formación del hueso; de manera que ante su acción, el balance es reversado por la formación de hueso, que excede a la reabsorción aumentando la masa ósea<sup>2</sup>.

## Bibliografía

1. Lacy C et al. 2000-2001. Drug Information Handbook. 8th Edition. Lexi Comp. Canadá. Pág. 37-38.
2. Hamdy R. Alendronate. Southern Medical Journal. 1999; 92: 1116-1120.
3. Anonymous. Alendronate: a new treatment for osteoporosis. Mero Bull. 1996; 7 (1). Pág: 173-178. Idis N° 425227.
4. Bone H. et al. Weekly Administration of Alendronate: Rationale and Plan for Clinical Assessment. 2000; 22: 15-19. Idis N° 442929.
5. Lourwood D. The Pharmacology and Therapeutic Utility of Bisphosphonates. Pharmacotherapy. 1998; 18: 779-783.
6. Delmas P. 2000. Informe del experto sobre la documentación clínica de alendronato sódico. Candean. Francia. Pág. 6-7.

## Respuestas

### 1. ¿Cuáles son las características comunes y las diferencias principales entre los diferentes bisfosfonatos de actual o posible aplicación clínica?

#### Dr. Dulón

Las características comunes de los bisfosfonatos geminales (también conocidos como difosfonatos) es que son análogos del pirofosfato, en los cuales el oxígeno de la unión P-O-P resultando en una unión P-C-P haciéndolos resistentes a la hidrólisis química y enzimática. Entre sus principales efectos positivos tenemos:

1. Inhiben la resorción ósea mediada por los osteoclastos.

2. Inhiben la calcificación aórtica.
3. Inhiben la calcificación renal.
4. Previenen la calcificación dermal inducida por la vitamina D.
5. Previenen la calcificación periarticular y los cambios articulares asociados con la artritis adyuvante.

Las diferencias entre los diferentes bisfosfonatos está en el margen de seguridad entre su efecto inhibitorio de la resorción ósea y el efecto inhibitorio de la mineralización que es muy diferente para los variados bisfosfonatos siendo de I\_1

para el etidronato y puede llegar 6000\_I para el alendronato, por lo que se considera que el alendronato carece de efecto inhibidor de la mineralización ósea.

### **Etidronato**

El etidronato es un bisfosfonato no aminado que se administra por vía oral en ciclos quincenales cada tres meses.

Tiene efecto positivo sobre la DMO lumbar y de fémur. Disminuye el riesgo de fractura vertebral sin mostrar eficacia sobre fractura no vertebral.

### **Alendronato**

El alendronato es un aminobisfosfonato que se administra por vía oral.

Tiene efecto positivo sobre la DMO lumbar y femoral. Disminuye el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de fémur. La administración de una dosis única semanal tiene eficacia análoga a la dosis diaria sobre la DMO y puede mejorar la aceptación del tratamiento.

Los efectos secundarios más habituales, aunque poco frecuentes, son gastrointestinales y se deben seguir estrictamente las normas de administración para evitar lesiones esofágicas potencialmente importantes. Su baja absorción intestinal hace relevante su administración en ayunas.

### **Risendronato**

El risendronato es un aminobisfosfonato que se administra por vía oral.

Tiene efecto positivo sobre la DMO lumbar y femoral. Disminuye el riesgo de fractura vertebral y no vertebral en mujeres con osteoporosis establecida. Ha demostrado reducción de riesgo de fractura de fémur.

Estudios endoscópicos demuestran una baja toxicidad sobre la mucosa digestiva. Su baja absorción intestinal hace relevante su administración separada de la ingesta, a varias horas del día. Ha demostrado eficacia antifractura precoz.

### **Otros bisfosfonatos**

Otros bisfosfonatos están en fase de desarrollo preclínico.

Existen estudios que demuestran efecto positivo sobre DMO de ibandronato, clodronato, pamidronato y zoledronato. No hay datos publicados sobre reducción de fracturas.

El tiludronato no demostró eficacia sobre DMO ni sobre fracturas.

## **Bibliografía**

Osteoporosis John A. Kanis Bisfosfonatos capítulo 7 \_ 210-211. Editorial Blackwell, 1996.

Guía de práctica clínica Osteoporosis posmenopáusica. Pág. 6. Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral, SEIOMN.

Menopausia y Longevidad. Sociedad Chilena de Climaterio, 1998. 236.

### **Dr. Zanchetta**

Los bisfosfonatos son análogos del pirofosfato inorgánico, donde el oxígeno es reemplazado por un átomo de carbono, y que tienen la capacidad de unirse con alta afinidad a los cristales neoformados de hidroxiapatita, inhibiendo su calcificación.

Según su mecanismo de acción se clasifican en dos grandes grupos:

a. No nitrogenados: Con residuos más cortos en posición R1 y R2, estructuralmente más semejantes al pirofosfato (ej: clodronato, etidronato); pueden formar análogos inactivos de ATP. Esta vía es catalizada por una aminoacyl-tRNA sintetasa de ubicación citoplasmática; por lo tanto, para su acción los bisfosfonatos deben ser internalizados a la célula, donde al acumularse inhiben ciertas enzimas intracelulares, con efectos deletéreos en la función y sobrevida del osteoclasto.

b. Nitrogenados: Con residuo amino (ej: pamidronato, alendronato, ibandronato, zolendronato, etc.) no son metabolizados, sino que ejercen su acción inhibiendo enzimas de la vía del mevalonato, impidiendo de esta manera la biosíntesis de compuestos isoprenoides, esenciales en la regulación de procesos celulares influyentes en la función y sobrevida del osteoclasto.

Ambos grupos conllevan a la muerte celular programada del osteoclasto (apoptosis).

Las utilidades clínicas de los bisfosfonatos continúan ampliándose desde su comienzo en que fueron usados como agentes de "scanning óseo", para la detección de metástasis y otras lesiones óseas. Posteriormente, su capacidad de inhibir la calcificación llevó a la aplicación del etidronato en la miositis osificante y para la prevención de osificaciones heterotópicas. Su aplicación más difundida ha sido como inhibidores de la resorción ósea, en enfermedades donde la actividad osteoclástica está exacerbada como: Paget óseo, metástasis de cáncer de mama, mieloma múltiple e hipercalcemia de la malignidad. Actualmente, diversos bisfosfonatos han quedado establecidos y aprobados como tratamiento efectivo para la osteoporosis posmenopáusica y secundaria a otras causas.

Aunque existen más similitudes que diferencias entre los diferentes bisfosfonatos, algunos son más utilizados para ciertas patologías, por ejemplo en oncología es más utilizado

el pamidronato parenteral y próximamente el zolendronato, mientras que en osteoporosis los más ampliamente utilizados son el alendronato y el risedronato.

Bisfosfonato	R1	R2	Principales usos actuales
Etidronato	OH	CH3	Osteoporosis- Paget
Clodronato	Cl	Cl	Metástasis-Mieloma
Pamidronato	OH	CH2CH2NH2	Hipercalcemia-Mieloma-Paget
Alendronato	OH	(CH2)3NH2	Osteoporosis y otras aplicaciones
Risedronato	OH	CH2-3-pyridine	Osteoporosis (registro pendiente)
Tiludronato	H	CH2-S-phenyl-Cl	Enfermedad de Paget
Ibandronato	OH	CH2CH2N(CH3)(pentyl)	En desarrollo, para osteoporosis y otras
Zolendronato	OH	CH2-imidazol	En desarrollo
YH529	OH	CH2-2-imidazo- pyridinyl	
Incadronato(YM175)	H	N-(cyclo-heptyl)	
Olpadronato	OH	CH2CH2N(CH3)2	
Neridronato	OH	(CH2)5NH2	
EB-1053	OH	CH2-1-pyrrolidinyl	

## 2. Además de su efecto osteoprotector, ¿tienen los bisfosfonatos efectos benéficos adicionales sobre otros sistemas?

### Dr. Dulón

Ya lo dijimos líneas arriba, los bisfosfonatos tienen efectos adicionales así:

1. Inhiben la calcificación aórtica
2. Inhiben la calcificación renal
3. Inhiben la calcificación dermal inducida por la vitamina D
4. Previenen la calcificación periarticular y los cambios articulares asociados con la artritis adyuvante.
5. El pamidronato ha sido utilizado en el carcinoma de paratiroides.

### Bibliografía

Osteoporosis John A. Kanis md capítulo 7-210-211. Editorial Blackwell, 1996.  
Menopause Digest, 1999. 20-21-22.

### Dr. Zanchetta

Hasta hoy no hay trabajos adecuadamente diseñados que demuestren algún beneficio significativo en otro tejido diferente al óseo por parte de este grupo de drogas.

### 3. ¿Cómo poríamos comparar el efecto sobre masa ósea y prevención de fracturas de los bisfosfatto con la THR, ralozifeno y tibolona?

#### Dr. Dulón

Los cuatro elementos mencionados tienen efecto anti-resortivo.

Últimamente se ha prestado mucha atención a la osteoporosis, patología osteometabólica que condiciona una elevada tasa de morbilidad y mortalidad.

Hay numerosas opciones terapéuticas pero sus efectos comparativos sobre la masa ósea no son claros. Sin embargo, para evaluar la eficacia y comparar su efecto sobre la DMO nos deberemos remitir a estudios que se han publicado y análisis de datos de cada uno, evaluar las características que podrían influir en los resultados, además se deben incluir estudios aleatorizados que evalúen la masa ósea mediante densitometría de doble fotón a lo largo de un año.

#### Bibliografía

Menopause Digest, 1999, 20-21-22.

Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo

Mineral.

Osteoporosis posmenopáusica. Guía práctica clínica, 1-2-3.

#### Dr. Zanchetta

Los estudios FITI-FIT- II para el alendronato, y el VERT para el risedronato, han demostrado incremento significativo

de la densidad mineral ósea en los pacientes tratados (4 y 7% en columna lumbar, 2 y 5% en cadera, para risedronato y alendronato respectivamente), acompañándose en ambos casos con una reducción significativa en la incidencia de fracturas vertebrales, 47% a los 3 años de tratamiento con alendronato, 49% luego de 3 años con risedronato. Con respecto a las fracturas de cadera, el risedronato (5 mg/día) mostró una reducción de casi el 30% en pacientes arias (70-79 años), y el alendronato, 60% de reducción en el grupo de mujeres con osteoporosis del FIT. Resultados densitométricos semejantes se han reportado con dosis de 10 mg/día y 70 mg unisemanales.

Con respecto al raloxifeno, en el estudio MORE, quedó demostrada su capacidad en dosis de 60 mg/día de incrementar la densidad ósea (2.6% en columna lumbar, 2.1% en cuello femoral) y de reducir la incidencia de fracturas vertebrales, con una magnitud semejante a la observada con los bisfosfonatos (RR: 0.7 (0.5-0.8) el total de la muestra, [RR: 0.5 (0.4-0.8) en el subgrupo de mujeres con fractura vertebral previa].

Si bien existen algunos reportes que demuestran un efecto benéfico de la tibolona en la densidad mineral, está llevándose a cabo el estudio LIFT, el cual será el primer trabajo randomizado controlado doble ciego, y contra placebo para evaluar su capacidad reductora de fracturas.

#### **4. ¿La combinación de bisfosfonatos con TRH disminuiría la dosis de ambos o de uno de ellos o disminuiría el tiempo para alcanzar la DMO esperada?**

**Dr. Dulón**

Considero que no tiene por qué disminuir la dosis de ambos o de uno de ellos. En nuestra experiencia personal, hemos podido evaluar pacientes que han recibido TRH y antirresortivos al mismo tiempo. Después de un año de seguimiento y mediante densitometría de doble fotón pudimos comprobar que la ganancia de masa ósea fue altamente significativa, por lo tanto el tiempo para alcanzar beneficios a la paciente no fue más largo ni disminuyó.

**Dr. Zanchetta**

Existen trabajos que han demostrado positivos efectos densitométricos precoces y de mayor magnitud al asociar alendronato y terapia estrogénica en mujeres histerectomizadas, o risedronato con estrógenos equinos conjugados (EEC), con dosis estándares, pero no se ha demostrado el impacto de tal asociación en la reducción de incidencia de fracturas. Está en marcha la evaluación de la asociación raloxifeno y alendronato.

#### **5. ¿Qué combinaciones de los bisfosfonatos con otros antirresortivos tienen evidencia de ser útiles y en qué forma están medidos?**

**Dr. Dulón**

La combinación descrita líneas arriba de TRH y bisfosfonatos es la más utilizada y seguramente la que mejores resultados nos da; Seguramente se necesitarán estudios clínicos aleatorizados a gran escala para tener seguridad que ésta sea la combinación requerida o en su caso deberemos recurrir a las mediciones con absorciometría de doble fotón, la misma que nos dará una luz sobre las ventajas clínicas de esta asociación.

**Dr. Rubén Zanchetta**

Existen trabajos que han demostrado positivos efectos densitométricos precoces y de mayor magnitud al asociar alendronato y terapia estrogénica en mujeres histerectomizadas, o risedronato con ECE, con dosis estándares, pero no se ha demostrado el impacto de tal asociación en la reducción de incidencia de fracturas. Está en marcha la evaluación de la asociación raloxifeno y alendronato.