



ISSN 0122-3429

VOLUMEN 9 No. 2

ABRIL-JUNIO 2003

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

- ANÁLISIS GENERAL Y PECULIARIDADES METABÓLICAS DEL ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA
- RIESGOS Y BENEFICIOS DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL DESPUÉS DEL WHI
- "CAT" DEL ESTUDIO WHI
- MENOPAUSIA Y PIEL III
- CLIMATERIO MASCULINO
- POSICIÓN DE LA NAMS CON RELACIÓN AL USO DE PROGESTÁGENOS
- MENOPAUSIA AL DÍA



*Estructura tridimensional del estradiol*

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

**AÑO**

2003 **VOLUMEN** Volumen 9 NO. 2

**ARCHIVO**

Portada

1-Inicio

2-Tabla de contenido

3-Editorial

4-Medroxiprogesterona

5-Riesgos y beneficios TRH

6-CAT del WHI

7-Menopausia y piel

8-Climaterio masculino

9-Posicion NAMS

10-Menopausia al dia

**TITULO**

Portada

Inicio

Tabla de contenido

Ginecología Geriátrica

Análisis general y peculiaridades metabólicas del acetato de medroxiprogesterona. Papel de los gestágenos en el estudio WHI.

Riesgos y Beneficios de la Terapia de Reemplazo Hormonal después del WHI "CAT" del estudio WHI

Menopausia y Piel III

Climaterio masculino

Posición de la NAMS con relación al uso de progestágenos

Menopausia al día

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia  
Resolución Mingobierno No. 107 de 1995

**VOLUMEN 9 - No. 2 Año - 2003**  
**Noveno número - Tercer milenio**

## Editor - Jefe

Gustavo Gómez T.

## Editores Adjuntos

Germán Barón Castañeda Miguel Bueno M.

## COMITÉ CIENTÍFICO NACIONAL

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

## COMITÉ CIENTÍFICO INTERNACIONAL

Juan Enrique Blümmel	Endocrinólogo	Chile	Giuseppe Rosano	Endocrinólogo	Italia
Santiago Palacios G	Internista	España	J. Christopher G	Ginecólogo	USA
Anturo Zárate Treviño	Endocrinólogo	México	Marco Gambaciani	Internista-Endocrinólogo	Italia
John Stevenson	Ginecoendocrino	UK			

## 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

**JUNTA DIRECTIVA**  
**ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA**  
**(2001-2003)**

Álvaro Monterrosa C., MD - Presidente

Gloria Stella Penagos V, MD - Vicepresidente

Germán Barón, MD - Secretario

Alfredo Ruiz Rivadeneira, MD - Tesorero

Beatriz Sierra L, MD - Vocal

Andrés José Ricaurte S, MD - Vocal

Miguel Bueno M, MD - Fiscal

**JUNTAS DIRECTIVAS DE CAPÍTULOS**

**ZONA NORTE 1**

**CAPÍTULO DEL ATLÁNTICO**

Fernando García Hurtado Presidente  
Marcos Yance O., MD - Vicepresidente  
Ricardo Torrents G., MD - Secretario  
Julio Mario Mendoza, MD - Tesorero  
David Sabbag Ch., MD - Vocal

**ZONA NORTE 2**

**CAPÍTULO DE BOLÍVAR**

Jaime Barrios A., MD - Presidente  
Julio Faciolince C., MD - Vicepresidente  
Álvaro Monterrosa C., MD - Tesorero

**CAPÍTULO DE CÓRDOBA**

Jaime Usta D., MD - Presidente  
Rafael Padrón B., MD - Vicepresidente  
Jaime Bec hara, MD - Tesorero  
Víctor Días, MD. - Fiscal  
Álvaro Brunal, MD - Vocal  
José García T., MD -Vocal

**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**

Jaime Marín G., MD - Presidente  
Martha I. Acevedo P., MD - Vicepresidente  
Sonia Amparo Daza P, MD - Secretaria  
Juan D. Villegas E., MD - Tesorero

**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

### Ginecología Geriátrica

Alvaro Monterrosa Castro

---

## ARTÍCULOS ORIGINALES

**Análisis general y peculiaridades metabólicas del acetato de medroxiprogesterona. Papel de los gestágenos en el estudio WHI.**

Javier Haya Palazuelos, Juan Enrique Blümel Méndez,

Camilo Castelo-Branco Flores

**Riesgos y Beneficios de la Terapia de Reemplazo Hormonal después del WHI**

John Stevenson

---

## CONTRIBUCIÓN ORIGINAL

**“CAT” del estudio WHI**

Bernardo Moreno Escallón

**Menopausia y Piel III**

María Isabel Barona

**Climaterio masculino**

Enrique Herrera, Fabio Sánchez, Ana María Villaquirán

---

## ACTUALIDAD INMEDIATA

**Posición de la NAMS con relación al uso de progestágenos**

---

## MENOPAUSIA AL DÍA

**Múltiples factores de riesgo para enfermedad cardiaca pueden aumentar**

sustancialmente el riesgo para muerte por ataque cardiaco en mujeres

con enfermedad cardiaca

Vittinghoff E, Shlipak Mg, Varosy Pd, et al

**Efectos secundarios leves a severos con algunos suplementos dietéticos**

Palmer Me, Haler C, Mckinney P, et al

**Efectos benéficos sobre el peso, grasa, y masa ósea asociada a terapia hormonal postmenopáusica**

Jensen Lb, Vestergaard P, Hermann Ap, et al

**La incontinencia está asociada a la depresión en casi la mitad de las mujeres**

Nygaard I, Turvey C, Burns Tl, Crischilles E, Wallace R.

**El Gabapéntin mejora los fogajes**

Guttuso T Jr, Kurlan R, Mcdermott Mp, Kieburtz K.

**La DMO baja es un buen predictor de riesgo de fractura, no importa el sitio donde se haga la medición**

Miller Pd, Siris Es, Barrett-Connor E, et al

**Los estrógenos disminuyen la pérdida ósea cuando se asocian a la anticoncepción con acetato de medroxiprogesterona de depósito**

Cundy T, Ames R, Horne A, et al. A

**El uso de terapia estrógenos-progestinas- pero no de estrógenos solos, aumenta el riesgo de cáncer de seno**

Olsson Hl, Ingvar C, Bladström A

**La terapia estrógenos-progestinas mejora el perfil glicémico en mujeres con enfermedad cardiaca, de acuerdo al estudio HERS**

Kanaya Am, Herrington D, Vittinghoff E, et al

**Dos estudios encuentran que la vitamina D con o sin calcio puede reducir las caídas y la tasa de fracturas en mujeres mayores**

Bischoff Ha, Stahelin Hb, Dick W, et al

**La terapia hormonal postmenopausica aumenta el riesgo de enfermedad cardiaca en mujeres con diabetes mellitus**

E Løkkegaard, At Pederson, Bl Heitmann, et al

**Etinil estradiol más acetato de noretisterona causan menos sangrado uterino que los estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona**

Simon Ja, Liu Jh, Speroff L, Shumel Bs, Symons Jp.

**Estudio a largo plazo muestra que las isoflavona de la soya no es más efectiva que el placebo en aliviar los fogajes**

Burke Gl, Legault C, Anthony M, et al

**Agregar testosterona a la terapia estrogénica aumenta la función sexual en las mujeres después de una ooforectomía**

Flöter A, Nathorst-Böös J, Carlström K, Von Schoultz B

**La terapia con estrógenos transdérmicos aumenta significativamente los**

niveles séricos de estrógenos. No se ven cambios en los niveles de andrógenos

Kraemer Gr, Kraemer Rr, Ogden Bw, Kilpatrick Re, Gimpel Tl, Castracane Vd

**La enfermedad de Alzheimer no se afecta por niveles altos de estrógenos**

Thal Lj, Thomas Rg, Mulnard R, Sano M, Grundman M, Schneider L

### **Ginecología Geriátrica**

*Según Hugh Barber, la Ginecología Geriátrica se dedica a la prevención, al diagnóstico, a la atención y al tratamiento de las enfermedades que tienen origen o que afectan al aparato genital de la mujer mayor. A ello debemos agregar que es pertinente tener en cuenta la rehabilitación y el manejo de las incapacidades causadas por las enfermedades, amén de comprender adecuadamente que el déficit en el funcionamiento endocrinológico suele ser generador de alteraciones morfológicas y funcionales en órganos distantes. Esas mismas alteraciones endocrinas pueden ser la génesis o participar en la instalación o en el desarrollo de procesos fisiopatológicos de tipo psicógeno o mental. La Ginecología Geriátrica viene a ser una subdivisión de la Medicina Geriátrica, rama del saber que está tomando gran auge en virtud del creciente y bien fundamentado conocimiento en la relación existente entre el déficit estrogénico y la aparición de múltiples condiciones patológicas que de una u otra manera afectan negativamente la calidad de vida de las mujeres después de finalizado el período reproductivo, o sea, después de la menopausia. Por su parte, la Gerontología es el estudio del envejecimiento normal y ayuda a precisar qué posición y qué determinaciones tomar cuando las mujeres, y también los varones, se hacen ancianos.*

*La primera y tal vez más significativa atención legal que se dio a la anciana ocurrió con la aparición del Social Security Act. Of the Federal Old Age Insurance Law en 1935. I. L. Nascher, quien es identificado como el padre de la Geriátrica, había escrito en el año de 1914 el primer libro sobre el tema.*

*El ser humano viene a ser el único mamífero que puede llegar a vivir por lo general un largo período de vida después de perder la capacidad reproductiva. No obstante esta diferencia con otras especies es un fenómeno relativamente reciente. Sólo a partir del siglo XIX la vida media de las personas alcanzó a sobrepasar los cincuenta años de edad. Para las últimas décadas del siglo anterior, la esperanza promedio de vida de la mujer ha alcanzado más de los setenta años de edad, por tanto, para la primera mitad de este siglo XXI las mujeres estarán viviendo entre 25 y posiblemente 35 años de su existencia, en etapas de postmenopausia. Entre 72 y 75 años es la actual expectativa de vida de la mujer colombiana. Sumado a lo anterior, está el hecho global de la paulatina y persistente modificación en la pirámide poblacional. En esto último han influenciado la mejoría en la atención en salud con la disponibilidad y accesibilidad creciente al manejo de entidades que causaban muerte a edades tempranas, a la implementación cada vez más masiva de métodos eficaces de planificación familiar con la consiguiente disminución en las tasas de natalidad, así como a tantos y a diversos factores no relacionados con la salud que han llevado a que las parejas de la población moderna tengan menos número de hijos.*

*Cada vez tenemos un mayor número de población en edades postmenopáusicas y cada vez tenemos una mayor población que vive un mayor número de años. Se considera que en Colombia la población mayor de 50 años de edad aumentará del 5% en 1985 al 13% en el año 2025. La población femenina mayor de 50 años ha pasado de 1. 774. 338 en 1985, a 2. 781. 053 en el año 2000. Se tiene la expectativa que para el año 2025 las mujeres colombianas mayores de 50 años sean 6. 245. 192.*

*Todo lo anterior es motivo de peso, para que cada uno de los aspectos que están inmersos dentro de la Ginecología Geriátrica se apliquen eficientemente. La atención primaria en salud para la mujer mayor, debe estar encaminada, fundamentalmente a detectar de manera temprana los riesgos relacionados directa o indirectamente con el hipoes-trogenismo. La aplicación sistemática de guías para precisar los factores presentes de riesgo cardiovascular, patologías cancerígenas y tumorales, debe enfatizarse y apoyarse. La promoción en salud, incentivando y motivando hábitos que lleven a estilos de vida saludables, debe hacer parte de los programas que se ejecuten desde las edades tempranas de la mujer, haciendo generar conciencia de los beneficios que se esperan obtener cuando ellas lleguen a edades mayores.*

**A la par, los programas de formación y capacitación dirigido a Médicos Ginecólogos y Generales, a Enfermeras, Nutricionistas, Fisioterapeutas y a otras áreas relacionadas de la atención en salud, deben ser coherentes con los anteriores principios. Es indispensable que el médico tenga la adecuada comprensión de las ventajas, los potenciales riesgos, así como de los efectos secundarios relacionados con la Terapia de Suplencia Hormonal. Lo mismo se debe tener en cuenta a la hora de prescribir otras moléculas de reciente introducción, para que de esa manera las estrategias terapéuticas sean aplicadas desde un punto de vista individual y no desde lo dogmático.**

**El correcto enfoque de la atención en salud para la mujer mayor compromete no sólo a los profesionales de la salud, sino también a las Asociaciones y Sociedades Científicas, a los docentes universitarios, a las autoridades gubernamentales y no gubernamentales, así como a los dirigentes políticos y a las mismas comunidades de mujeres. Con una buena cohesión y con un honesto cumplir de las funciones de todas estas instancias, de seguro que se puede influir favorablemente en aspectos personales, sociales y culturales, que conlleven a evitar el deterioro de la calidad de vida en el creciente grupo de mujeres postmenopáusicas.**

**Alvaro Monterrosa Castro**  
Presidente  
Asociación Colombiana de Menopausia

# Análisis general y peculiaridades metabólicas del acetato de medroxi-progesterona. Papel de los gestágenos en el estudio WHI

---

JAVIER HAYA PALAZUELOS\*, JUAN ENRIQUE BLÜMEL MÉNDEZ\*\*, CAMILO CASTELO-BRANCO FLORES\*\*\*

## RESUMEN

Los gestágenos son sustancias químicas que inducen una transformación secretora del endometrio. De la testosterona derivaron fármacos con propiedades progestacionales, los 19-norderivados (levonorgestrel, noretisterona, dexogestrel, etc). De la progesterona se obtuvieron los pregnanos (medroxiprogesterona, meggestrol, ciproterona, etc). En los últimos años se ha logrado producir progesterona natural oral. La medroxiprogesterona se ha usado ampliamente en anticoncepción y terapia de reemplazo hormonal (TRH). El estudio WHI ha sugerido que la medroxiprogesterona podría ser responsable de algunos efectos negativos de la TRH. Algunas investigaciones sugieren que la medroxiprogesterona de depósito aumenta ligeramente el riesgo de cáncer de mama; su uso en postmenopáusicas se asocia a mayor densidad mamográfica, un conocido factor de riesgo, y en cultivos celulares tiene un efecto proliferativo; además, se ha descrito un mayor riesgo en hormonoterapia que incluye gestágenos. Desde el punto de vista cardiovascular, aunque en dosis bajas la medroxiprogesterona no modifica sustancialmente el perfil lipídico, sí altera la función endotelial, no afecta la coagulación, pero puede aumentar los receptores de trombina. No hay estudios claros que permitan identificar con seguridad si la medroxiprogesterona tiene efectos deletereos. Sin embargo, algunas observaciones sugieren cautela en pacientes con riesgo elevado de cáncer de mama o de enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: Progestágenos, MPA, cáncer de seno, HRT, estudio del WHI.

## ABSTRACT

Gestagens are chemical substances capable of inducing secretory changes in the endometrium. Derived from testosterone are compounds with progestational properties such as the 19-norderivatives levonogestrel, noretisterone and dexogestrel. Progesterone gave origin to pregnanes like medroxiprogesterone acetate (MPA), Meggestrol and cyproterone. In recent years natural progesterone has been obtained. Meanwhile, MPA has been widely used for contraception and Hormonal Replacement therapy. (HRT). The WHI study suggested that this compound could be responsible for some negative side effects of HRT. Some studies also suggest that MPA slightly increases the risk for breast cancer. Its use in postmenopausal women increases mammographic density, a risk factor for breast cancer. In cultured cells, it has a proliferative effect. Furthermore, a greater risk for this disease has been described among women under HRT including gestagens. In relation to cardiovascular effects, even if at low doses MPA does not substantially modify the lipid profile, it does alter the endothelial function. Coagulation is not altered by MPA, but it may increase thrombin receptors.

Key words: Progestagens, MPA, breast cancer, HRT, The WHI Study.

## **Análisis general de la acción de los gestágenos**

Los gestágenos son moléculas de acción hormonal que se caracterizan, como su nombre indica, por favorecer el desarrollo del embarazo en los mamíferos. En general, podemos definir como gestágeno a cualquier sustancia que transforme hacia secretor el endometrio estimulado por los estrógenos.

Es muy difícil efectuar un análisis general de la acción de los gestágenos, ya que, como veremos más adelante, forman una familia muy heterogénea y existen grandes diferencias entre ellos. Sin embargo, tomando como ejemplo la progesterona, hormona natural de la mujer, podemos señalar varias acciones fisiológicas de ésta:

- En el endometrio, previamente desarrollado por el estradiol, la progesterona estimula el desarrollo y la actividad del endometrio secretor; pero, si éste no estuviera previamente estrogenizado provocaría una atrofia glandular. Por otro lado, la disminución de los niveles de progesterona produce de manera fisiológica el desprendimiento de la mucosa. De hecho, el descenso de la progesterona o de los gestágenos sintéticos, constituye el medio más eficaz de inducir sangrados.

- En el útero gestante, la progesterona deprime su excitabilidad y de este modo, reduce la contractilidad.

- En las glándulas endocervicales, la secreción acuosa producida por los estrógenos se transforma en secreción viscosa.

- En el epitelio vaginal, impide la cornificación celular que provocan los estrógenos.

- En la trompa, reduce la secreción de las células caliciformes y aumenta la actividad de las células ciliares, facilitando así el paso del óvulo.

- En el tejido mamario, la progesterona, sinérgicamente con el estradiol, facilita el desarrollo de los acinos glandulares.

### **Diferencias específicas entre gestágenos**

Los gestágenos pueden clasificarse en naturales y sintéticos. Existe un único gestágeno natural con acción biológica significativa: la progesterona. Por el contrario, contamos con un gran número de gestágenos sintéticos, cada uno con sus

propias peculiaridades. Aunque se ha clasificado a los gestágenos sintéticos en tres grupos (pregnanos, estranos y gonanos), en la actualidad se prefiere agruparlos en dos categorías: los derivados de la 19-nortestosterona y los derivados de la 17-hidroxiprogesterona (figura 1).

Cuando se descubrió la estructura química de la progesterona se comprobó que, en la forma aislada en ese momento, sólo tenía actividad clínica si era administrada por vía parenteral. Esto llevó a los investigadores a buscar compuestos activos por vía oral, que permitieran una administración más cómoda. Gestágenos derivados de la testosterona.

Al conseguirse, en 1938, el primer estrógeno de síntesis con actividad tras su administración oral, mediante la introducción de un grupo etinilo en el carbono "17", se intentó extrapolar este principio a otras hormonas esteroides, entre ellas la testosterona. Así se obtuvo la etinil-testosterona o etisterona, con un grupo etinilo en el carbono "17", el cual sorprendentemente presentaba propiedades progestacionales, las cuales se mantenían después de su administración por vía oral.

Este fue el primer gestágeno de la historia activo por vía oral, pero que desgraciadamente mantenía una intensa acción androgénica, con lo que esto supone de efectos secundarios (aumento de peso, hirsutismo, alteración del perfil lipídico, etc.). Así como la adición del grupo etinilo en el carbono "17" resulta decisiva para la adquisición de la actividad progestacional por vía oral, la eliminación del grupo metilo "C-19" del carbono "10", potencia aún más la actividad gestagénica de la molécula y elimina una gran parte de la actividad androgénica.

La primera molécula obtenida mediante esta estrategia fue la noretisterona (o noretindrona). Mediante la modificación de la molécula de noretisterona se obtienen una gran cantidad de gestágenos. Todos ellos se conocen con el nombre genérico de 19-norderivados y tienen en común la adición del grupo etinilo en el carbono 17 y la falta del carbono 19. Las primeras modificaciones efectuadas en la noretisterona consistieron en la adición de diversos radicales a esta molécula.

Se obtuvieron así los 19-norderivados de primera generación o estranos. En este grupo encontramos, además de la noretisterona, el noretinodrel, el linestrenol, la tibolona, etc. La denominación de estranos hace referencia a que todos los miembros de este grupo tienen una cierta acción estrogénica, variable según el tipo de molécula. Así encontramos que los estranos tienen acción androgénica (recuerdo de su procedencia de la testosterona), gestagénica y estrogénica. Posteriormente, buscando disminuir la actividad androgénica de estos primeros 19-norderivados, se realizó la sustitución del radical metilo del carbono "13" por otros radicales.

Ello dio lugar a una nueva familia de 19-norderivados: los gonanos. Se caracterizan por tener una actividad gestagénica

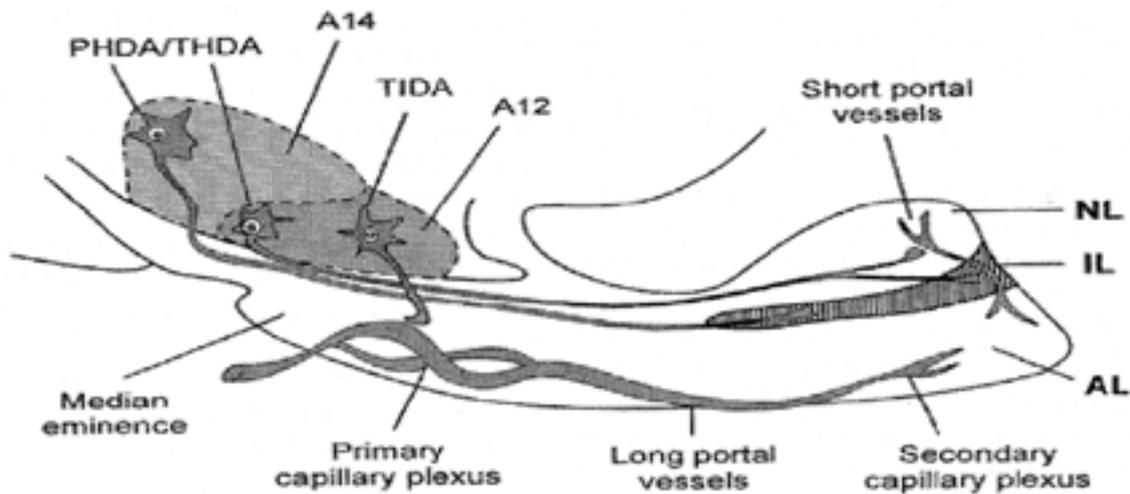


Figura 1. Diagrama de los sistemas dopaminérgicos hipotalámicos que regulan PRL. (THDA: tuberohypophysial dopaminérgico; PHDA: periventricular- hypophysial dopaminérgico; AL: lóbulo anterior; IL: lóbulo intermedio; NL: lóbulo posterior; TIDA: tuberoinfundibular dopaminérgico. Tomado y adaptado de referencia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

muy intensa, mayor que la de los estranos, lo que les hará ideales para su uso en anticoncepción oral. Sin embargo, algunos de ellos conservan actividad androgénica, por lo que desde el punto de vista clínico resulta útil dividir los gonanos en dos grupos: androgénicos y no androgénicos o también llamados 19-norderivados de segunda y tercera generación, respectivamente. Dentro de los gonanos con acción androgénica encontramos el norgestrel y su isómero activo, el levonorgestrel. En el grupo de los gonanos no androgénicos se encuentran el norgestimato, el desogestrel, el gestodeno, el dienogest y el nomegestrol.

## Gestágenos derivados de la progesterona

Los gestágenos sintéticos que tienen su origen en la molécula de progesterona, conocidos generalmente con el nombre de pregnanos, se obtienen mediante la adición de un grupo acetilo en el carbono "17". También se conocen con el nombre de 17-acetoxi-progestágenos. En este grupo encontramos la medroxiprogesterona, la ciproterona, el nomegestrol y la clormadinona. En conjunto, se caracterizan por tener una actividad gestagénica más potente que la de la progesterona, pero menor que la de los 19-norderivados.

## Progesterona

El último grupo de gestágenos disponibles está formado por la misma progesterona. Actualmente está disponible en forma micronizada, lo que la hace útil por vía oral. También disponemos de un isómero de la progesterona: la retroprogesterona. Ambas moléculas tienen efectos metabólicos neutros, sin ninguna acción androgénica, lo cual es ventajoso con

respecto a la mayoría de los gestágenos sintéticos. Siendo un magnífico gestágeno, la principal desventaja de la progesterona es que su potencia gestagénica es pequeña, por lo que se requieren dosis altas para conseguir un efecto progestacional significativo, lo cual le resta cierta utilidad en la clínica.

## Gestágenos derivados de la 17a Espironolactona

Recientemente se ha lanzado una nueva familia de progestágenos derivados de la espironolactona, que se llama drospirenona, compuesto que aparece mezclado con el etinil-estradiol como anticonceptivo oral.

Este compuesto tiene la peculiaridad de tener además de su acción progestacional, acción antiandrogénica la cual equivale a un tercio del efecto del acetato de ciproterona y además, tiene efecto antimineralocorticoide como lo es la progesterona natural, evitando así la retención de agua; no tiene efecto antiglucocticoide.

## Heterogeneidad de los gestágenos

Viendo el dispar origen de los diversos gestágenos, se comprende fácilmente su heterogeneidad. Así, dentro de las moléculas con acción gestagénica, nos encontramos que las hay con acción estrogénica y antiestrogénica, androgénica y antiandrogénica, mineralocorticoidea y antimineralocorticoidea, glucocorticoidea

y antiglucocticoidea. Así pues, asumiendo que todos los gestágenos han de tener actividad gestagénica, las demás ac-

ciones son imprevisibles, no dependiendo exclusivamente de su familia, sino de cada molécula en concreto. Por ello, los efectos de un gestágeno en concreto no se pueden generalizar a todos los demás, ni tan siquiera a los del mismo grupo. Así pues, por ejemplo, los efectos de la medroxiprogesterona no se pueden equiparar a los de la ciproterona o viceversa, a pesar de que ambos son 17-acetoxi-derivados de la progesterona.

## El estudio WHI sugiere riesgos del acetato

de medroxiprogesterona

En el estudio WHI (Tabla 1) se aprecia un aumento del riesgo relativo de sufrir infarto de miocardio, accidente cerebro-vascular, cáncer de mama y episodios tromboembólicos. Aparentemente, hasta ahora el aumento del riesgo sólo se ha demostrado en la rama del estudio que recibía estrógenos conjugados equinos más acetato de medroxiprogesterona y no en las mujeres que recibían estrógenos solos. Cabe preguntarse ¿hasta qué punto es responsable el componente gestagénico de esta circunstancia? Para responder a esta pregunta y juzgar el posible papel de la medroxiprogesterona en los incrementos de riesgo mencionados, será interesante repasar qué conocemos de ésta en relación con sus efectos en las mamas, territorio cardiovascular y riesgo de trombosis.

Esta revisión se refiere fundamentalmente a la medroxiprogesterona; en Europa el gestágeno más utilizado en la THS es la progesterona micronizada, en parte por resultados del estudio PEPI, el cual manifiesta que la progesterona natural micronizada produce un perfil lipídico más favorable que la medroxiprogesterona, de amplio uso en Estados Unidos.

## Efectos de la medroxiprogesterona sobre el riesgo de cáncer de mama

El acetato de medroxiprogesterona, administrado continuamente y en altas dosis, produce fácilmente tumores mamarios en perros de la raza Beagle<sup>2, 3</sup>. Este ha sido un dato muy extendido entre la población científica y ha condicionado la conducta de organismos como la FDA norteamericana durante muchos años. Sin embargo, hoy sabemos que este dato no es en absoluto extrapolable a la población humana. De hecho, este efecto de la medroxiprogesterona se observa exclusivamente en perros, quizá porque en ellos los progestágenos estimulan la secreción de hormona del crecimiento, que se sabe que es un agente mamotrófico en ellos<sup>4</sup>. Este efecto tan evidente de desarrollo de tumores mamarios no se observa en ningún otro animal, ni por supuesto en las mujeres, aunque se utilicen tratamientos prolongados y a altas dosis.

Tabla 1. Riesgos y Beneficios de la Terapia Hormonal de reemplazo. Estudio WHI

Event	Riesgo elativo	Cambio del riesgo
Infarto del Miocardio	1. 29	+ 7
Accidente Cerebro Vascular	1. 41	+ 8
Cáncer de Mama	1. 26	+ 8
Tromboembolismo	2. 11	+18
Cáncer Colorrectal	0. 63	- 6
Fractura de Cadera	0. 66	- 5

Sin embargo, últimamente se ha implicado a la medroxiprogesterona, usada como anticonceptivo, en el desarrollo de cánceres mamarios en la especie humana. Ello es debido fundamentalmente a dos estudios tipo caso-control. Uno realizado en Costa Rica, incluyó sólo diecinueve casos, por lo que su valor es relativamente escaso<sup>5</sup>. El otro, realizado en Nueva Zelanda no halló aumento global del riesgo relativo en mujeres tratadas con medroxiprogesterona, pero sí evidenció un pequeño incremento del riesgo en los primeros años de tratamiento y únicamente en las pacientes jóvenes (menores de 25 años)<sup>6</sup>. Más recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS), realizó un estudio tipo caso-control, basado en poblaciones intrahospitalarias, llevado a cabo

durante nueve años en 3 países en desarrollo (Kenia, Méjico y Tailandia)<sup>7</sup>. En este trabajo se comprobó que la exposición a la medroxiprogesterona de depósito aumentó ligeramente el riesgo de diagnosticar un cáncer de mama en los primeros cuatro años de uso, especialmente en las menores de 35 años (riesgo relativo 1,21), pero no hubo evidencias de aumento del riesgo con la prolongación del tratamiento más allá de este período.

Un análisis combinado y más profundo de los datos de la OMS y del estudio de Nueva Zelanda, concluyó que el mayor riesgo de detección de un cáncer de mama observado en los primeros años de tratamiento era debido, bien a un mejor

uso de las técnicas diagnósticas (las pacientes participantes en el estudio estaban mejor controladas que el resto de la población), o bien a la aceleración del crecimiento de tumores preexistentes<sup>8</sup>. Esto explicaría porqué tras el incremento inicial del riesgo, en los primeros años de tratamiento, posteriormente éste se iguala con la población no tratada con medroxiprogesterona. Por ello, en este estudio se señala que los médicos deben informar a las pacientes que utilicen medroxiprogesterona, que ésta puede acelerar el crecimiento de un cáncer oculto preexistente.

En relación con la TRH, pese a que no existe una demostración absoluta, en general se considera que un tratamiento prolongado (cinco años o más) incrementa ligeramente el riesgo de presentar cáncer de mama<sup>9</sup>. El incremento del riesgo se estima entre un 20 y un 30% (riesgo relativo 1, 2-1, 3) y es especialmente manifiesto en pacientes no obesas<sup>10</sup>. En la TRH, siempre se había relacionado al uso de estrógenos con mayor riesgo de cáncer de mama. Incluso se consideraba que, al igual que ocurre en el endometrio, el gestágeno actuaría de manera protectora sobre la mama. Sin embargo, esta idea parece ser errónea. Los primeros datos en este sentido provienen del estudio PEPI (“Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions”). En éste, se observó un incremento de la densidad mamográfica mucho mayor en las pacientes quienes recibían gestágenos para proteger su endometrio, que en aquéllas quienes únicamente tomaban estrógenos<sup>11</sup>. Si admitimos que la mayor densidad mamaria puede suponer un mayor riesgo de padecer un cáncer de mama, esta observación publicada va a favor de la influencia negativa de los gestágenos. Más valor tienen, sin embargo, estudios publicados posteriormente. Son ya varios los trabajos dados a conocer a la comunidad científica en los cuales se destaca el hecho de que la adición de gestágenos al tratamiento estrogénico, no sólo no protege del cáncer de mama, sino que, bien al contrario, supone un incremento de riesgo con relación al tratamiento estrogénico aislado<sup>12, 13</sup>.

En un estudio caso-control, con 1897 casos de cáncer de mama y 1637 controles, con mujeres entre 55 y 72 años, se llega incluso a precisar que el riesgo es mayor en las formas en las cuales el gestágeno se administra de manera secuencial que en pautas continuas<sup>14</sup>. Según estos autores, el riesgo de diagnosticar un cáncer de mama es un 10% más alto (riesgo relativo 1, 1) por cada cinco años de uso de THS con estrógenos solos, llegando al 38% de riesgo (riesgo relativo 1, 38) cuando se emplea THS con gestágenos de manera secuencial.

Similares resultados se obtuvieron en un estudio de cohortes en el cual participaron 46.355 mujeres postmenopáusicas. En este caso, se observó que las pacientes de mayor peso (BMI > 24.4 kg/m<sup>2</sup>) no sufrían de este incremento de riesgo<sup>15</sup>, lo cual coincide con las observaciones previas acerca del mayor riesgo de las pacientes no obesas, en relación con el uso de TRH. Desgraciadamente, todos estos estudios han evaluado a mujeres quienes reciben gestágenos en general, sin que se haya estudiado de manera particular la medroxiprogesterona.

En esta línea únicamente se ha publicado un artículo, el cual está efectuado en cultivos de células mamarias.

En él, se comprueba que la adición al medio de cultivo de estrógenos más acetato de medroxiprogesterona se asocia con mayor proliferación celular que cuando se agregan sólo estrógenos. Esta respuesta proliferativa afecta especialmente a la porción terminal de la unidad ducto-lobulillar, sitio donde se desarrollan más frecuentemente la mayoría de los cánceres mamarios<sup>16</sup>. En resumen, el uso de medroxiprogesterona y quizás de todos los gestágenos, pudiera estar relacionados con un mayor riesgo de cáncer de mama.

## Efectos de la medroxiprogesterona sobre el riesgo cardiovascular

No existen datos directos de aumento de riesgo vascular arterial con el uso de la medroxiprogesterona, por lo que deberemos manejar los factores de riesgo subrogado, tales como el perfil lipídico o la función endotelial. El impacto de la medroxiprogesterona sobre el perfil lipídico cuando se administra sola, parece ser negativo. Prácticamente en todos los trabajos se ha encontrado una disminución del colesterol HDL y un aumento del colesterol total y del LDL<sup>17</sup>. En un ensayo multicéntrico realizado por la OMS con medroxiprogesterona como anticonceptivo, se encontró un efecto adverso transitorio sólo en las primeras semanas posteriores a la inyección, cuando los niveles sanguíneos de este esteroide eran altos<sup>18</sup>. No están las cosas tan claras cuando la medroxiprogesterona se administra junto con estrógenos, como TRH. Existen trabajos en los cuales no se observa un efecto deletéreo de éste gestágeno sobre el perfil lipídico<sup>19-21</sup>. Por el contrario, otros autores afirman que a dosis bajas (2,5 mg/día) no tiene repercusión negativa, pero sí con dosis de 5 mg/día o más altas<sup>22, 23</sup>. En cultivos de células procedentes de las arterias coronarias, antagoniza la acción antiesclerótica de los estrógenos<sup>24</sup>.

La función endotelial está cada día más investigada y valorada. En esta línea, las cosas están más claras que con respecto al perfil lipídico, ya que todos los estudios son coincidentes: la medroxiprogesterona parece influir negativamente en la función endotelial. Así se ha visto que disminuye la vasodilatación inducida por los estrógenos<sup>25, 26</sup> y que atenúa la producción de óxido nítrico inducida por ellos<sup>27</sup>. Desde el punto de vista cardiaco, la medroxiprogesterona aumenta la masa muscular del ventrículo izquierdo, en parte por el aumento del “insulin-like growth factor-1” (IGF-1)<sup>28</sup>, aunque probablemente intervengan otros factores aún no esclarecidos. El aumento del ventrículo izquierdo incrementa de manera paralela sus necesidades metabólicas, por lo cual se hace más susceptible a la isquemia. La progesterona natural, pero no la medroxiprogesterona, mejora el efecto beneficioso de los estrógenos sobre la isquemia inducida por el ejercicio en las mujeres postmenopáusicas<sup>29</sup>. En resumen, los diferentes

estudios parecen indicar que la medroxiprogesterona pudiera ejercer una influencia negativa sobre el árbol arterial y el corazón.

## Efectos de la medroxiprogesterona sobre el riesgo trombótico

Los accidentes tromboembólicos suceden en el árbol vascular venoso y se relacionan fundamentalmente con alteraciones en el sistema de coagulación/anticoagulación. Se ha comprobado que la medroxiprogesterona a altas dosis puede inducir pequeños cambios en los factores de coagulación y de anticoagulación, pero estos permanecen dentro de márgenes normales y además se compensan entre sí<sup>30</sup>. Por ello podríamos concluir que la medroxiprogesterona no modifica los factores de coagulación. Sin embargo, por aumentar los receptores de trombina podría aumentar el riesgo trombótico<sup>31</sup>.

## Conclusiones

Podríamos señalar que la investigación publicada a la fecha no es concluyente sobre los efectos deletéreos que pudiera tener la medroxiprogesterona. A ello contribuye el hecho de que en los diferentes estudios se han empleado dosis variables y pautas diferentes de medroxiprogesterona. Además, los datos provienen tanto del mundo de la anticoncepción como de la menopausia. Sin embargo, sí podemos concretar que mientras que los estudios más pesimistas hablan de un incremento del riesgo de patología vascular o de cáncer de mama, lo que permitiría culpar a la medroxiprogesterona de los resultados del WHI, los más optimistas únicamente pueden descartar el incremento del riesgo, pero en ningún caso protección alguna.

## Referencias

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
2. Concannon PW, Spraker TR, Casey HW, Hansel W. Gross and histopathologic effects of medroxyprogesterone acetate and progesterone on the mammary glands of adult beagle bitches. *Fertil Steril* 1980; 36: 373-87.
3. El Etreby MF, Graf KJ, Beier S, Elger W, Gunzel P, Neumann F. Suitability of the beagle dog as a test model for the tumorigenic potential of contraceptive steroids. "A short review". *Contraception* 1979; 20: 237-56.
4. Rutteman GR, Stolp R, Rijnberk A, Loeffler S, Bakker JA, Bevers MM, Meulenberg PM, Eigenmann JE. Medroxy-progesterone acetate administration to ovariectomized, oestradiol-primed beagle bitches. Effect on secretion of growth hormone, prolactin and cortisol. *Acta Endocrinol* 1987; 114: 275-82.
5. Lee NC, Rosero-Bixby L, Oberle MW, Grimaldo C, Whatley AS, Rovira EZ. A case-control study of breast cancer and hormonal contraception in Costa Rica. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 1247-54.
6. Paul C, Skegg DC, Spears GF. Depot medroxyprogesterone (Depo-Provera) and risk of breast cancer. *BMJ* 1989; 299: 759-62.
7. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Breast cancer and depot-medroxyprogesterone acetate: a multinational study. *Lancet* 1991; 338: 833-8.
8. Skegg DC, Noonan EA, Paul C, Spears GF, Meirik O, Thomas DB. Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer. A pooled analysis of the World Health Organization and New Zealand studies. *JAMA* 1995; 273: 799-804.
9. Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L, Bergstrom R, Schairer C. Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 253-60.
10. Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO, Persson I. Breast-cancer risk following long-term oestrogen and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 1999; 81: 339-44.
11. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, Singh HR, Olson LK, Gatewood O, Bassett LW, Wasilauskas C, Bush T, Barrett-Connor E. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. *Ann Intern Med* 1999; 130: 262-9.
12. Stephens MB. Estrogen-progestin increases breast cancer risk. *J Fam Pract* 2000; 49: 301-2.
13. Miller JL. Breast-cancer risk: higher with estrogen-progestin than estrogen alone. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 635-6.
14. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 328-32.

15. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485-91.
16. Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR, Pathak DR, Slomski CA, Haslam SZ. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4559-65.
17. Enk L, Landgren BM, Lindberg UB, Silfverstolpe G, Crona N. A prospective, one-year study on the effects of two long acting injectable contraceptives (depot-medroxyprogesterone acetate and norethisterone oenanthate) on serum and lipoprotein lipids. *Horm Metab Res* 1992; 24: 85-9. 7
18. World Health Organization WHO. Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation. A multicentre comparative study of serum lipids and apolipoproteins in long-term users of DMPA and a control group of IUD users. *Contraception* 1993; 47: 177-91.
19. Luciano AA, Miller BE, Schoenenfeld MJ, Schaser RJ. Ogen/Provera Study Group. Effects of estrone sulfate alone or with medroxyprogesterone acetate on serum lipoprotein levels in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 101-8.
20. Alwers R, Urdinola J, Onatra W, Sanchez F, Posso H. Changes in normal lipid profile of menopausal women with combined hormone replacement therapy. Comparative clinical trial of two hormonal combinations (conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate versus estradiol valerate/cyproterone acetate). *Maturitas* 1999; 32: 41-50.
21. Bhathena RK, Anklesaria BS, Ganatra AM, Pinto R. The influence of transdermal oestradiol replacement therapy and medroxyprogesterone acetate on serum lipids and lipoproteins. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 170-2.
22. Aygen EM, Basbug M, Tayyar M, Kaya E. The effects of different doses of medroxyprogesterone acetate on serum lipids, lipoprotein levels and atherogenic index in the menopausal period. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 267-72.
23. Wakatsuki A, Sagara Y. Effects of continuous medroxyprogesterone acetate on lipoprotein metabolism in postmenopausal women receiving estrogen. *Maturitas* 1996; 25: 35-44.
24. Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. Effect of medroxyprogesterone acetate and norethisterone on serum-stimulated and estradiol-inhibited proliferation of human coronary artery smooth muscle cells. *Menopause* 2001; 8: 5-9.
25. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. Effect of medroxyprogesterone acetate on endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women receiving estrogen. *Circulation* 2001; 104: 1773-8.
26. Kawano H, Motoyama T, Hirai N, Yoshimura T, Kugiyama K, Ogawa H, Okamura H, Yasue H. Effect of medroxyprogesterone acetate plus estradiol on endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2001; 87: 238-40.
27. Imthurn B, Rosselli M, Jaeger AW, Keller PJ, Dubey RK. Differential effects of hormone-replacement therapy on endogenous nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17 beta-estradiol valerate and cyproterone acetate or medroxyprogesterone acetate. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 388-94.
28. Sites CK, Tischler MD, Rosen CJ, O'Connell M, Niggel J, Ashikaga T. Effect of short-term medroxyprogesterone acetate on left ventricular mass: role of insulin-like growth factor-1. *Metabolism* 1999; 48: 1328-31.
29. Rosano GM, Webb CM, Chierchia S, Morgani GL, Gabraele M, Sarrel PM, de Ziegler D, Collins P. Natural progesterone, but not medroxyprogesterone acetate, enhances the beneficial effect of estrogen on exercise-induced myocardial ischemia in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2154-9.
30. Abe O, Asaishi K, Izuo M, Enomoto K, Koyama H, Tominaga T, Nomura Y, Ohshima A, Aoki N, Tsukada T. Effects of medroxyprogesterone acetate therapy on advanced or recurrent breast cancer and its influences on blood coagulation and the fibrinolytic system. *Surg Today* 1995; 25: 701-10.
31. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-Kerth VB. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104: 2826-31.

# Riesgos y beneficios de la TRH después del WHI

---

JOHN C. STEVENSON\*

### Resumen

En el presente artículo se hace una revisión sobre los riesgos y beneficios que tiene la terapia de reemplazo hormonal. Los síntomas aparecen al poco tiempo del cese de la función ovárica, mientras que con el tiempo aparecen las molestias genitourinarias y a largo plazo hay complicaciones como son la osteoporosis, la enfermedad cardiovascular y la demencia de Alzheimer. Con respecto a la prevención de osteoporosis, hay evidencia suficiente que respalda el uso de la terapia hormonal. Se revisan los resultados de estudios observacionales, del estudio HERS y del estudio de Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI) con respecto a prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular. Cuando la terapia se utiliza en dosis adecuadas y en mujeres apropiadas puede conferir protección cardiovascular. Con respecto a la enfermedad de Alzheimer, los estudios observacionales sugieren disminución en el riesgo, más no mejoría de síntomas en aquellas mujeres con la demencia manifiesta. En cuanto a riesgos, estos son pequeños y están representados especialmente por el incremento en el cáncer de seno con el uso prolongado, así como el de eventos tromboticos. Se concluye que con una adecuada selección de la paciente, utilizando el compuesto adecuado, en las dosis mínimas necesarias y la vía adecuada, los beneficios superan los riesgos de una terapia hormonal.

Palabras clave: Terapia de reemplazo hormonal, osteoporosis, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, cáncer de seno, trombosis.

### Abstract

In this paper a review is done in regards to risks and benefits of hormone replacement therapy. Symptoms appear short time after cessation of ovarian function, while with time genitourinary discomfort appears and long-term conditions include osteoporosis, cardiovascular disease and Alzheimer's dementia. In regards to osteoporosis prevention there is enough evidence that favours hormone replacement. The results of observational studies, HERS study WHI study are reviewed in relation to primary and secondary prevention of cardiovascular disease. When used properly in the appropriate women, hormone replacement may reduce cardiovascular risk. In Alzheimer's disease the observational studies suggest a reduced risk, but no improvement in women who already have the disease. The known risks for hormone replacement therapy are small and represented by breast cancer when an adequate selection of the patient is done, using the lowest necessary doses and with the adequate route, the benefits of hormone replacement therapy exceed the possible risk.

Key words: Hormone replacement therapy, osteoporosis, cardiovascular disease, Alzheimer's disease, breast cancer, thrombosis.

## Introducción

Los efectos inmediatos de la deficiencia de las hormonas sexuales femeninas tales como los síntomas vasomotores se conocen bien, pero la importancia de los efectos de la falla ovárica a largo plazo sólo ha sido reconocida recientemente. La prevención y el tratamiento de las consecuencias a largo plazo de la menopausia pueden requerir el uso de terapia de reemplazo hormonal (TRH) por considerables períodos de tiempo, si no indefinidamente. Así los beneficios de la TRH necesitan ser balanceados contra los riesgos para cada mujer y el régimen de TRH empleado necesita individualizarse, de acuerdo a sus necesidades.

## Efectos en la menopausia

Los síntomas agudos pueden aparecer pronto después de la pérdida de la función ovárica y la menopausia, e incluye fogajes y sudoración nocturna y cambios psicológicos como inestabilidad emocional, depresión, ansiedad e irritabilidad, y dificultad con la memoria y la concentración. Posteriormente, puede haber problemas genitourinarios tales como sequedad vaginal y dispareunia, aumento de la frecuencia urinaria e incontinencia de urgencia. Sin embargo, son las consecuencias de la deficiencia hormonal a largo plazo, particularmente osteoporosis, enfermedad cardiovascular y demencia las que son el problema mayor para las mujeres.

La menopausia es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de osteoporosis y la enfermedad afecta eventualmente a una de cada tres mujeres en Europa, al final de sus vidas. Las clásicas fracturas osteoporóticas son las vertebrales, la distal del brazo y la proximal del fémur, pero la osteoporosis puede llevar a fracturas de las costillas y la pelvis, el húmero proximal, tobillo y falanges. La fractura de cadera es la seria en términos de morbilidad, mortalidad y costos en términos de los recursos de los servicios de salud. Una de cinco mujeres mueren como consecuencia de esta fractura, mientras que del resto, al menos el 50% terminan en cuidado institucionalizado.

El aumento del riesgo cardiovascular es la consecuencia más importante de la falla ovárica. La enfermedad cardíaca coronaria, ECC, es la mayor causa de muerte en mujeres por encima de los 60 años de edad. Aproximadamente el 50% de las mujeres desarrollan ECC durante su vida, de las cuales un 30% mueren de la enfermedad. La ECC es la causa simple más común de muerte en las mujeres de Gran Bretaña, siendo al menos 6 veces más común que el cáncer de seno. La ocurrencia de la ECC en las mujeres es a veces mirada por encima y las mujeres son, comparadas con los hombres, menos sujetas a investigación y tratamiento de esta enfermedad. La ECC es poco común en las mujeres premenopáusicas, especialmente en las no fumadoras, pero en las mujeres postmenopáusicas tiene un gran aumento de riesgo de ECC comparadas con mujeres premenopáusicas de la misma edad<sup>2</sup>.

La pérdida de la función ovárica está asociada con cambios metabólicos adversos y con un aumento de la incidencia de ECC. La menopausia es, por lo tanto, un importante factor de riesgo único en las mujeres.

Es ahora aparente que la deficiencia estrogénica tiene un profundo efecto neurológico. La demencia de Alzheimer es más común en mujeres mayores que en los hombres de la misma edad, y la menopausia tiene efectos adversos en el sistema nervioso central, incluyendo las funciones cognitivas. Hay un interés creciente en el papel de los esteroides sexuales en el cerebro y su potencial benéfico para la demencia.

## Regímenes Terapéuticos

La terapia de reemplazo hormonal, TRH, consiste en estrógenos que pueden ser dados en forma continua, con la adición de progestágenos cíclicos en mujeres que no han sido hysterectomizadas. Los progestágenos son necesarios para prevenir la hiperplasia y neoplasia endometrial y para regular cualquier sangrado uterino que pueda ocurrir. Una variedad de diferentes estrógenos y progestágenos y diferentes rutas de administración están disponibles. El principal inconveniente para los regímenes de TRH corriente es la necesidad de sangrado uterino de privación, el cual es menos aceptable a medida que la mujer es mayor. Así, los regímenes que evitan tal sangrado son preferidos por las pacientes más viejas. La tibolona un compuesto sintético con propiedades estrogénicas, progestacionales y androgénicas es una alternativa para evitar el sangrado cíclico. La tibolona mejora los síntomas vasomotores y parece tan efectiva como la TRH para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Si tiene otros efectos benéficos asociados con TRH, como efectos benéficos cardiovasculares o efectos sobre el sistema nervioso central, no se ha establecido aún. Similarmente tampoco se sabe si tiene los mismos riesgos potenciales, tales como los sobre la mama. El raloxifeno, llamado modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM), es un compuesto sintético que se une a los receptores estrogénicos pero causa cambios conformacionales con el resultado de diferentes acciones tejido específicas. Así, el raloxifeno puede actuar similarmente a un estrógeno en el esqueleto, previniendo las fracturas vertebrales osteoporóticas, pero actúa como un antiestrógeno en el seno causando una reducción en la incidencia del cáncer de mama, al menos a corto plazo. No causa sangrado uterino, no alivia los síntomas vasomotores ni los síntomas genito-uritarios. Se esperan estudios que determinen, si las tiene, acciones sobre los sistemas cardiovasculares y sistema nervioso central.

## Efectos secundarios de la TRH

Los efectos secundarios estrogénicos tales como la tensión mamaria y náusea, pueden a veces experimentarse al inicio de la terapia, particularmente por las pacientes mayores que tienen muchos años de postmenopausia. Tales efectos

secundarios son transitorios y usualmente se resuelven alrededor de 3 meses de terapia. Más comúnmente, los efectos secundarios son debidos al progestágeno e incluye tensión mamaria, dolor abdominal y pélvico, dolor lumbar, depresión e irritabilidad y migraña. Eso se puede aliviar cambiando el tipo de progestágeno.

## Riesgos y beneficios de la TRH

Los riesgos y beneficios de la terapia varían en importancia de acuerdo a cada mujer individual, y ellos deben ser determinados siempre en cada caso en particular. Los puntos de vista de los clínicos acerca de los riesgos y beneficios han sido afectados en muchos casos por la publicación de los hallazgos del estudio Women's Health Initiative (WHI)<sup>3</sup>. Este es un ensayo clínico randomizado de varios objetivos mayores de salud para determinar los riesgos y beneficios de estrategias de intervención en una población menopáusica. Uno de los brazos de tratamiento del WHI incluyó más de 16.000 mujeres postmenopáusicas entre 50 y 80 años de edad quienes tomaron TRH combinada continua, usando estrógenos equinos conjugados, EEC, 0.625 mg/día más acetato de medroxiprogesterona, AMP, 2.5 mg/día, o placebo. El estudio se diseñó para durar 8.5 años, fue suspendido a los 5 años porque el número de casos de cáncer de seno había alcanzado el límite de seguridad pre especificado. El análisis del estudio a este punto había mostrado perjuicio de enfermedad cardiovascular incluyendo enfermedad cardíaca coronaria, ECC, (un objetivo primario del estudio), mostrando también ciertos beneficios para otros objetivos. El riesgo relativo para cáncer invasivo de mama, ECC, tromboembolismo profundo y accidente cerebral estuvo aumentado, aunque el riesgo absoluto fue muy pequeño (<0.5%). El riesgo relativo para fracturas de cadera, cáncer intestinal, estuvo disminuido, aunque el riesgo absoluto también fue igualmente pequeño. Para 10.000 mujeres tomando TRH cada año comparadas con las que no toman TRH, habría unos 8 casos adicionales de cáncer invasivo de mama, 7 de ataques cardíacos, 8 accidentes cerebrales, y 8 embolismos pulmonares. Sin embargo, habría 6 casos menos de cáncer intestinal y 5 menos de fracturas. Es importante recordar que los hallazgos globales del WHI fueron en las mujeres postmenopáusicas que no tenían una indicación para TRH, el sólo régimen de TRH no producía ni riesgo ni beneficio en el 99% de la población.

## Beneficios de la TRH

La principal indicación para el uso de TRH es el alivio de los síntomas menopáusicos y la prevención de osteoporosis. La TRH desaparecerá los síntomas vasomotores a menudo dentro de días de iniciada la terapia, mientras que los síntomas psicológicos, los síntomas genitourinarios pueden tomar semanas o a veces meses en responder. Por lo tanto, es importante persistir en la terapia por varios meses si un resultado asintomático temprano no ha sido alcanzado. La adición de estróge-

nos aplicados localmente en la vagina a menudo ayuda a abolir los síntomas genitourinarios más rápidamente al comienzo del tratamiento, y luego pueden ser descontinuados.

Ha sido bien establecido el uso de TRH para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, y es tan efectivo como cualquier otro agente corrientemente disponible. Ella conserva y en alguna extensión aumenta, la densidad ósea y la reducción del riesgo de fractura se localiza en un 30-40% en todos los sitios del esqueleto<sup>3</sup>. La TRH es así, tan efectiva como cualquier otro agente disponible para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. La terapia debería ofrecérsele a cualquier mujer que se considere con un riesgo aumentado de osteoporosis. Estos incluyen mujeres con menopausia temprana, una fuerte historia familiar, una prolongada amenorrea premenopáusica, enfermedades y drogas que se saben afectan adversamente el hueso. Cuando el riesgo de osteoporosis es incierto, la medición de la densidad ósea es de gran ayuda clínica para tomar una decisión. Se necesita dar la TRH por largo tiempo cuando se comienza en la postmenopausia temprana, pero pocas mujeres están a riesgo inmediato para fracturas osteoporóticas a esta edad. Una estrategia alternativa es comenzar o empezar de nuevo en las mujeres mayores quienes están a un riesgo mayor de fracturas osteoporóticas. Este enfoque resulta en una rápida reducción del riesgo de fractura, y es más costo-efectivo. También evita la necesidad de usar una terapia prolongada. Sin embargo, las mujeres mayores son menos tolerantes a los efectos secundarios del tratamiento, particularmente el sangrado cíclico y la mastalgia. Los regímenes en los cuales se evita el sangrado son los preferidos para este grupo de edad. Más bajas dosis de estrógenos que las corrientemente usadas en la postmenopausia temprana son efectivas para la conservación del hueso en la vejez<sup>4</sup>, y éstas disminuyen los efectos secundarios como la mastalgia, por ejemplo. Todas las formas de TRH parecen ser igualmente efectivas para el esqueleto. La cesación de la TRH lleva a pérdida de la densidad ósea, pero solo a la tasa usual postmenopáusica, y los beneficios ganados por el esqueleto por un tratamiento adecuado por un período de tiempo, persisten en la vejez.

La prevención de enfermedad cardiovascular es un beneficio potencial de la TRH. Hay muchos mecanismos por los cuales la TRH puede beneficiar el sistema cardiovascular. Estos incluyen efectos sobre los lípidos y lipoproteínas, metabolismo de la glucosa y la insulina, distribución de la grasa corporal, y factores hemostáticos también como efectos directos sobre las arterias mismas. La TRH puede reversar algunos de estos cambios, pero los efectos varían de acuerdo al tipo de estrógenos o progestágenos usados, y a su ruta de administración<sup>5</sup>. Así, en contraste a los efectos sobre los síntomas y sobre el esqueleto, diferentes regímenes de TRH pueden tener efectos muy diferentes sobre el sistema cardiovascular, y la TRH no debe ser vista como de sólo una "clase" en este aspecto. Lamentablemente, este punto esencial parece no ser apreciado por varias autoridades regulatorias a través del mundo.

En general la TRH produce una disminución de las proteínas de baja densidad LDL, y un aumento de las lipoproteínas de alta densidad HDL, revertiendo los cambios en los lípidos y lipoproteínas que suceden con la menopausia. Una mejoría en la tolerancia a la glucosa, debido a un aumento de la secreción de insulina y eliminación o reducción de la resistencia a la insulina, se puede ver<sup>6</sup>. Hay también un efecto directo de los estrógenos sobre las arterias, mejorando su función por mecanismos endotelio y no endotelio dependientes<sup>5</sup>. La evidencia para aparente beneficio biológico de la TRH sobre la enfermedad cardiovascular es arrolladora, y si tal beneficio no se ve clínicamente, necesita ser entonces explicado mecanísticamente.

Estudios observacionales han mostrado una reducción en la enfermedad cardiovascular de alrededor del 40-50% con la TRH<sup>7</sup>. Una gran variedad de diferentes estudios, casos y controles y de cohorte, han sido hechos y aún los resultados han sido sorprendentemente consistentes. La TRH reduce el riesgo de ECC en prevención primaria y secundaria. El principal inconveniente es que ellos no han sido randomizados, y por lo tanto, estas aparentes reducciones de ECC con TRH pueden reflejar simplemente un sesgo de una cohorte sana. Las mujeres quienes escogen tomar TRH son por lo general más sanas y tienen menos factores de riesgo. Además, muchos médicos no prescriben la TRH a mujeres que no son sanas o quienes tienen específicos factores de riesgo para ECC. Estudios poblacionales grandes pueden remover este sesgo apareando casos y controles por estilos de vida iguales o por la presencia de factores de riesgo mayores. Pero aún después de ajustarlos por factores de confusión, los efectos benéficos de la TRH permanecen sin cambios.

Un estudio randomizado prospectivo de TRH para la prevención secundaria de ECC (HERS) no demostró ningún beneficio total en los resultados finales<sup>8</sup>. Hubo un incremento de eventos con la TRH durante la primera parte del estudio, aunque se vio una eventual reducción de eventos de un tercio en la parte final del mismo. A habido preocupación con relación al tipo o régimen de TRH usado (0.625 mg de EEC más 2.5 MG de AMP diario), particularmente, la dosis. Esta dosis de estrógenos es la dosis estándar para el alivio de los síntomas vasomotores en mujeres alrededor de los 50 años de edad, pero es inapropiadamente alta para mujeres de 20 años o mayores. Similarmente, el estudio WHI mostró que la TRH para prevención primaria de ECV presentaba un aumento temprano de eventos clínicos seguido de una disminución subsecuente<sup>3</sup>. El mismo régimen fue usado exactamente en este ensayo en mujeres mayores de 80 años. Más recientemente, dos pequeños estudios de prevención secundaria (PHASE y ESPIRIT) no mostraron ningún beneficio con diferentes regímenes de TRH sobre los objetivos cardiovasculares finales<sup>9, 10</sup>, pero de nuevo la dosis de estrógenos fue inapropiadamente alta. Las explicaciones posibles para esos efectos adversos incluyen la acción adversa sobre la trombogénesis y el remodelamiento vascular. Ambos efectos son dosis dependientes, y es así como los estrógenos tienen potencial benéfico vascular, dosis inapropiadamente altas, tiene

el potencial de causar daño vascular. Por lo tanto la dosis de inicio, también como el tipo de hormonas y las rutas de administración pueden ser críticas para determinar el efecto sobre la ECC. Estudios observacionales principalmente incluyen a mujeres quienes inician la TRH alrededor del tiempo de menopausia para aliviar los síntomas, y por lo tanto, inician con dosis apropiadas para su edad. Esto puede explicar la aparente paradoja entre los hallazgos de estos estudios y aquellos de los estudios randomizados.

En el momento, la TRH no debe ser corrientemente recomendada para la prevención de ECC, ya sea primaria o secundaria. Sin embargo, con regímenes apropiados de TRH, en términos de dosis de inicio y tal vez la escogencia de las hormonas, se podrían esperar beneficios cardiovasculares aun cuando la TRH fuera dada para otras indicaciones. Ensayos clínicos futuros podrían mostrarnos que dando la dosis correcta de TRH se produzcan beneficios cardiovasculares y se eviten efectos lesivos.

Los efectos de la TRH sobre la demencia de Alzheimer no se ha establecido aún, pero la evidencia de su actividad biológica benéfica se esta imponiendo<sup>11</sup>. Un resumen de los datos de estudios clínicos puede ser que la TRH no beneficia a aquellas pacientes con enfermedad establecida, aunque se puede probar en combinación con otras terapias. La evidencia de un efecto benéfico en la prevención de demencia tipo Alzheimer es más promisorio, y se espera el resultado de próximos estudios.

Hay evidencia epidemiológica de que la TRH disminuye la incidencia de cáncer de colon en el orden de alrededor del 40%<sup>12</sup>. Esto fue confirmado por el WHI<sup>3</sup>.

## Riesgos de la TRH

La mayor preocupación alrededor de la terapia de reemplazo hormonal, particularmente con el tratamiento prolongado, es el riesgo de cáncer de seno. La evidencia epidemiológica aún es conflictiva; mientras algunos estudios muestran no aumento del riesgo global de la incidencia de cáncer de mama, otros muestran un aumento de la incidencia con el uso prolongado de la terapia. El más grande análisis de los estudios epidemiológicos mostraron un pequeño aumento en el riesgo, el cual fue dependiente de la duración del uso<sup>13</sup>. Una tasa similar de aumento para cáncer invasivo de mama se demostró en el estudio WHI<sup>3</sup>. Sin embargo, de los estudios que muestran la mortalidad por cáncer de mama, las mujeres que toman TRH y que desarrollan la enfermedad tienen una mejor tasa de sobrevivir que las que no reciben tratamiento<sup>14</sup>. En la actualidad, parece prudente evitar la TRH, en lo posible, en mujeres con cáncer de mama, aunque la enfermedad no necesita ser considerada una contraindicación absoluta en todos los casos. Hiperplasia o neoplasia endometrial previa no es una contraindicación, puesto que la enfermedad ha sido erradicada. De forma similar la endometriosis y la miomatosis rara vez causan

problemas, aunque estos últimos a veces se agravan.

A pesar de creencias previas, la TRH no causa hipertensión, excepto en raras reacciones idiosincrásicas. Hay un pequeño incremento absoluto del riesgo de tromboembolismo, como se demostró en el WHI3. Si esto sucede con terapia de dosis bajas no se sabe aún15. Es, por lo tanto, prudente excluir una trombofilia preexistente en pacientes con una relevante historia personal o familiar. Muchas mujeres ganan peso después de la menopausia, pero está relacionada con la ingesta de TRH. La ganancia de peso puede ocurrir ocasionalmente por la retención de líquidos, particularmente asociada con el uso de progestágenos, pero no se ha visto aumento de la grasa corporal con el uso de terapia hormonal. Indudablemente hay una redistribución de la grasa corporal con una reducción en la metabólicamente peligrosa obesidad central, como resultado del tratamiento. Debemos recordar que la ganancia de peso en las mujeres postmenopáusicas en TRH es debido al aumento de ingesta de carbohidratos. La mayoría de los otros efectos dañinos imputados a la terapia hormonal son insostenibles, y son origen de inadecuadas extrapolaciones con datos obtenidos con anticonceptivos orales.

## Conclusiones

La TRH es un tratamiento con mayores beneficios para muchas mujeres. Esto debe sopesarse contra cualquier riesgo potencial en cada caso individual, el cual va a depender de la AIM de la terapia y de la duración del tratamiento. La escogencia del agente terapéutico debe escogerse especialmente para cada mujer individual, diferentes regímenes de TRH van a tener efecto similar en algunos tejidos, tales como el esqueleto, pero van a tener efectos diferentes en otros, como el sistema cardiovascular. Por lo tanto es esencial la escogencia de una apropiada TRH para el objetivo deseado. Con los cuidados de selección de los pacientes, los beneficios de la TRH van a sobrepasar a los riesgos.

## Referencias

1. Kuhn FE, Rackley CE. Coronary artery disease in women: risk factors, evaluation, treatment and prevention. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2626-2636.
2. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Int Med* 1978; 89: 157-161.
3. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
4. Lees B, Stevenson JC. The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17b and dydrogesterone. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 251-258.
5. Stevenson JC. Cardiovascular effects of estrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000; 74: 387-393.
6. Stevenson JC. Metabolic effects of the menopause and oestrogen replacement. In: Barlow DH, ed. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology. The menopause: key issues*. London: Ballière Tindall, 1996: 449-467.
7. Stampfer MJ, Grodstein F. Role of hormone replacement in cardiovascular disease. In: Lobo RA, ed. *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*. New York: Raven Press Ltd., 1994: 223-233.
8. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 1998; 280: 605-613.
9. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT Atherosclerosis Study. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 1056-1062.
10. Cherry N, Gilmore K, Hannaford P et al. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2001-2008.
11. Henderson VW. Estrogen, cognition, and a woman's risk of Alzheimer's disease. *Am J Med* 1997; 103: 11S-18S.
12. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Ann J Med* 1999; 106: 574-582.
13. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and HRT: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52, 705 women with breast cancer and 108, 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059.
14. Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill L 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: 449-457.
15. Oger E, Scarabin PY. Assessment of the risk for venous thromboembolism among users of hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 1999; 14: 55-61.

# **CONTRIBUCIONES ORIGINALES**

## **“CAT” del estudio WHI**

BERNARDO MORENO ESCALLÓN\*

### **RESUMEN**

La siguiente publicación es acerca de la Evaluación Crítica (“CAT : Critically Appraised Topic”) del Estudio “WHI” (Women’s Health Initiative). El “CAT” es una estrategia para ayudar a los clínicos y practicantes en formación, a formular preguntas clínicas, a buscar la mejor evidencia, evaluarla, organizarla y resumirla.

El CAT del estudio WHI es un ejemplo sobre la evaluación de un artículo relevante acerca de la Terapia Hormonal de Reemplazo.

La Pregunta que se formuló como punto de partida fue la siguiente: “¿Se debe o no tratar la mujer menopáusica sana con Terapia Hormonal de Reemplazo?” (¿Los beneficios superan los riesgos?).

En una forma resumida, este artículo presenta una evaluación crítica sobre el diseño y los resultados del estudio WHI. La elaboración de todo este proceso se hizo con el fin de mostrar a los lectores con muchas ocupaciones, la información más relevante sobre ese tema y en una forma rápida, para que pueda ser incorporada a la práctica clínica.

Palabras Claves: CAT, THR, MBE

### **ABSTRACT**

The following publication is a Critically Appraised Topic (CAT) about Women’s Health Initiative Study (WHI study). A CAT is a tactic for helping clinical learners teach themselves how to formulate clinical questions; search for the best evidence; appraise, organize and summarize this evidence. The WHI study’s CAT is an example of the appraisal on a relevant article about Hormone Replacement Therapy (HRT).

The Question formulated was: Should all the healthy menopausal women be treated with HRT? (The benefits overcome the risks?).

This publication presents a summarised critical evaluation of the design and the results of the WHI Study. Everything was done, in order to show to the busy readers the most relevant information about HRT Therapy, which may be incorporated in the clinical practice in a faster way.

Key Words: CAT, HRT, EBM.

## Introducción

La sigla “CAT” utilizada dentro de ese controvertido instrumento epidemiológico, llamado Medicina Basada en la Evidencia y que significa en inglés “Critically Appraised Topic”, se podría traducir al español como: “Evaluación Crítica de un Tema”, o “Tema Evaluado Críticamente” o “Enfoque Crítico de un Tema”.

La utilidad práctica de elaborar “CAT” para cualquier tema que se quiera evaluar, es la necesidad de resumir en forma crítica artículos relevantes de la literatura médica y que por lo tanto constituyen una evidencia importante del mismo.

Para el médico general o especialista, que por sus múltiples ocupaciones, no tiene el tiempo suficiente para hacer búsquedas minuciosas de la Literatura Médica para poder responder un interrogante, ni tampoco tiene el tiempo para hacer un análisis crítico de la mejor evidencia encontrada en una búsqueda, la revisión u ojeada a un “CAT” (cuando existe) del tema en cuestión, le ahorrará mucho tiempo para poder disponer de la mejor información relevante en ese momento. Cada encuentro con un paciente identifica algunas lagunas de nuestro conocimiento sobre etiología, diagnóstico, pronóstico o terapia de su enfermedad. La medicina basada en la evidencia es un instrumento que nos ayuda a tomar decisiones con nuestros pacientes. En este proceso racional siempre se tiene como punto de partida el paciente y también como terminación del proceso. Por eso, la clave está en hacer un buen diagnóstico clínico desde el comienzo, de lo contrario, buscaremos la evidencia sobre un diagnóstico equivocado y, por ende, se tomará una mala decisión para el paciente.

En la práctica de la Medicina Basada en la Evidencia, para empezar deberemos plasmar nuestras inquietudes generadas por el cuadro clínico del paciente en preguntas contestables.

Luego debemos buscar la mejor evidencia para responder esas preguntas. Enseguida debemos evaluar la validez y aplicabilidad de esa evidencia y luego integrarla a nuestra experiencia clínica. Finalmente, evaluar el desempeño de esa decisión en nuestro paciente. El “CAT” es parte de los pasos de este proceso mencionado anteriormente I.

El estudio WHI sigue teniendo controversia y la seguirá teniendo hasta que no se termine. Como es un artículo relevante a la luz de la información existente sobre Terapia Hormonal de Reemplazo, TRH, por lo que al diseño se refiere (Estudio Prospectivo y Controlado), es una buena oportunidad para haber desarrollado un “CAT” y por eso se escogió como tema para esta publicación y se muestra a continuación:

Finalmente, los “CAT” son una estrategia para ayudar a quienes están en el aprendizaje y la práctica clínica para aprender a formular preguntas clínicas, buscar la mejor evi-

dencia, evaluarla, organizarla y resumirla, además integrarla a la experiencia clínica y así practicar la medicina basada en la evidencia. Cuando los “CAT” son generados por equipos clínicos, club de revistas o cualquier otra actividad académica médica de grupo, su valor educativo se multiplica. Aunque los “CAT” están limitados por su fecha de vigencia, los ya existentes sirven como punto de partida para buscar, evaluar y renovar la evidencia.

1. Pregunta: ¿Se debe o no tratar a la mujer menopáusica sana con terapia hormonal de reemplazo? (¿Los beneficios superan los riesgos?)

2. Búsqueda: Medline: Terminos Mesh: “Estrogen Replacement Therapy” (MESH) AND Women’s Healthy (MESH) AND “Menopause” (MESH). (Field: Title; Limit: Randomized Control Trial)

Artículo: Risk and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal

Women. Rossouw JE et al. JAMA 288: 321-33, 2-002. PMID: 12117397 [PubMed - indexed for MEDLINE] 2, 3.

3. Resumen: Estudio aleatorizado oculto, controlado, doblemente enmascarado y análisis por intención de tratamiento, que se llevó a cabo en una población de 16.609 mujeres menopáusicas sanas con útero entre los 50 y 79 años de edad. Una rama de la población recibió un combinado oral de estrógenos conjugados (0.625 mgs) + acetato de medroxiprogesterona (2.5 mgs) diariamente y en forma continua y la otra rama recibió un placebo. Previo a la aleatorización se excluyeron mujeres con condiciones médicas asociadas a una supervivencia <3 años; mujeres con cáncer mamario previo o cualquier otro cáncer en los últimos 10 años; bajo recuento de plaquetas o de hematocrito; y mujeres con condiciones que pudiesen comprometer la adherencia, como el alcoholismo o la demencia. El estudio se planeó a un seguimiento de 8.5 años y se monitorizó clínicamente cada paciente semestralmente y la adherencia al tratamiento se controló mediante la revisión de los frascos devueltos por cada paciente; como desenlaces se midieron: enfermedad coronaria, accidente cerebro-vascular, embolismo pulmonar, fractura de cadera, cáncer invasivo de mama, cáncer de endometrio y cáncer colorectal. También se tuvieron en cuenta otros desenlaces cardiovasculares, otras fracturas y la mortalidad. Los resultados fueron recolectados en formatos estandarizados y almacenados en una base central de datos. El análisis estadístico se hizo sobre la base del tiempo aportado por cada paciente durante su exposición al tratamiento y hasta la aparición o no del evento, utilizando el modelo de proporción de riesgos de Cox y el modelo de análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

4. Resultados: Número de desenlaces de acuerdo al tratamiento asignado aleatoriamente durante 62 meses de seguimiento.

5. Comentarios: La aleatorización del estudio tuvo una cuota de contaminación de 331 mujeres reasignadas por

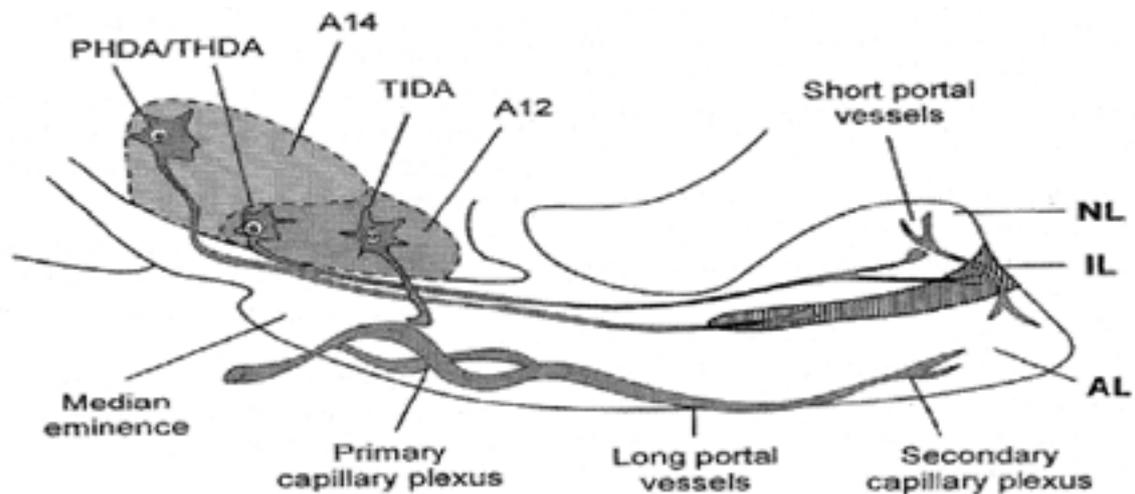


Figura 1. Diagrama de los sistemas dopaminérgicos hipotalámicos que regulan PRL. (THDA: tuberohypophysial dopaminérgico; PHDA: periventricular- hypophysial dopaminérgico; AL: lóbulo anterior; IL: lóbulo intermedio; NL: lóbulo posterior; TIDA: tuberoinfundibular dopaminérgico. Tomado y adaptado de referencia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

Tabla 2

Evento	Estrógenos + Progestágeno	Placebo	Diferencias en la Intervención: (+) a Favor; (-) en Contra
Enfermedad Coronaria	37	30	- 7
Accidente Cerebro-Vascular	29	21	- 8
Embolia Pulmonar	16	8	- 8
Cáncer Mama	38	30	- 8
Cáncer Colorectal	10	16	+ 6
Fractura Cadera	10	15	+ 5
Total Muertes	52	53	+ 1
Indice Global	170	151	- 19

No. de eventos totales x 10, 000 personas-año de acuerdo al tratamiento asignado aleatoriamente.

Tabla 3

Evento Totales	Estrógenos + Progestágeno	Placebo	Diferencias en la Intervención: (+) a Favor; (-) en Contra
Enfermedad Cardiovascular	157	132	- 25
Cáncer	114	111	- 3
Fracturas	147	191	+ 44
Muertes	52	53	+ 1
Índice Global Total	470	487	+ 17

conveniencia al grupo de intervención, pero que no fueron tenidas en cuenta para el análisis (los autores no mencionan la razón para haber hecho esto, teniendo en cuenta que no iba a ver ningún aporte al estudio y sí, más trabajo). Hubo una pérdida de seguimiento del 3.5% de las pacientes (307 en el grupo intervenido y 276 en el grupo control), que es realmente baja; la aplicación de esas pérdidas teniendo en cuenta la direccionalidad de los desenlaces en el peor escenario, estaría subestimando los RR tanto en los desenlaces adversos como en los desenlaces benéficos. Ahora, como es muy improbable que todo un grupo de pacientes perdidas sufra en su totalidad el desenlace en estudio, un acercamiento para ver esa probabilidad sería la tendencia o diferencia que se encontró en el estudio entre el grupo intervenido y el grupo control la cual fue pequeña, y que si se aplicara a las pacientes perdidas, no haría cambiar la dirección de los resultados presentados.

6. La tasa de discontinuación o falta de adherencia al tratamiento fue del 42% en el grupo intervenido y del 38% en el grupo control, la cual es alta, y esto produce una subestimación de los resultados obtenidos y una disminución en la magnitud tanto en los efectos adversos como en los benéficos.

7. El desenmascaramiento de 3444 mujeres en el grupo intervenido y 598 en el grupo control para el manejo de hemorragia vagina, podría ser objeto de co-intervención y mayor probabilidad de detectar más desenlaces en el grupo intervenido que en el grupo control y esto podría ayudar a sobreestimar algunos de los resultados obtenidos; lo difícil es asegurar en qué magnitud podría esto estar afectando los resultados.

8. Haber detenido el estudio antes (a los 5 años) del tiempo planeado (8.5 años), podría disminuir la precisión de los efectos del tratamiento a largo plazo, como por ejemplo, las fracturas de cadera u otras y el cáncer de colon y esta posible falta de contribución benéfica al estudio podrían modificar el perfil de riesgo-beneficio.

9. Aunque el estudio se diseñó sobre una población de mujeres "sanas" la tabla de las características de las pacientes muestra los siguientes datos:

- 70% de las mujeres del estudio tenían un IMC >25.
- 35% de las mujeres tenían hipertensión.
- 13% tenían antecedente de fracturas por encima de los 55 años.
- 4.4% tenían diabetes.
- 12% tenían hiperlipidemia.
- 7% utilizaban estatinas.
- 7% de las mujeres tenían antecedentes cardiovasculares (infarto, angioplastia, ACV, angina).

- 66% de las mujeres eran mayores de 63 años.

## Aplicabilidad

Los resultados de este estudio son aplicables solamente para el compuesto hormonal utilizado (estrógenos conjugados 0.625 mgs + acetato de medroxiprogesterona 2.5 mgs) en forma oral y continua. No es aplicable a otras modalidades de terapia hormonal (cíclica, parches, geles, inyectables) ni a otras dosis.

Es posible que los resultados no sean aplicables a todos los subgrupos de edad, ya que las mujeres menopáusicas más jóvenes (por ej las de 50 años) son probablemente más sanas cardiovascularmente que las de 60, 65 o 79 años y por eso los desenlaces podrían ser diferentes. De hecho, el promedio de edad de las pacientes del estudio fue de 63 años.

La aplicabilidad de los resultados a una población menopáusica realmente sana está un poco limitada por los puntos anotados al comienzo de esta página, porque con esos antecedentes y estados de salud, el pronóstico de los desenlaces podría ser diferente.

El Índice Global que representa en cierta forma un balance entre el riesgo y el beneficio del tratamiento no es consistente cuando se toman algunos de los desenlaces y se compara cuando los desenlaces se analizan como un todo. Los autores presentan un Índice Global con un incremento del riesgo absoluto de 19 / 10.000 personas \_ año, que significa que por cada 10.000 mujeres tomando el tratamiento hormonal por 1 año comparado con un placebo se esperan 19 eventos adversos ( esto cuando se tienen en cuenta los desenlaces por enfermedad coronaria, ACV, embolismo pulmonar, cáncer de mama, cáncer colorectal, fractura de cadera y muertes). En cambio cuando se analiza el Índice Global sobre el total de todos los desenlaces cardiovasculares, todos los casos de cáncer, todos los casos de fracturas y todas las muertes, muestra un resultado contrario en términos de beneficio, como es el de 17/10.000 personas-año, que significaría que por cada 10.000 personas tomando esa terapia hormonal durante 1 año y comparada con un placebo, se evitarían 17 desenlaces o eventos de ese tipo.

Cuando los valores nominales de los desenlaces se presentan como valores ajustados, la gran mayoría de ellos pierden su significancia estadística y esto demuestra que la magnitud de las diferencias no es tan grande, como se ha querido hacer ver.

## Conclusiones

1. Aunque los estudios observacionales en el pasado mostraban un efecto protector importante de la terapia hormonal sobre los eventos cardiovasculares, a la luz de los resultados de este estudio no existe suficiente evidencia para

recomendar terapia hormonal mixta, oral y continua para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular.

2. Las indicaciones originales de la terapia hormonal de reemplazo (síntomatología vasomotora, estado de ánimo, atrofia vaginal y que son componentes muy importantes en la calidad de vida en esta época de la mujer y no evaluados en este estudio) y la prevención de la osteoporosis y disminución del riesgo de fractura, continua siendo vigentes.

3. La terapia hormonal de reemplazo se debe individualizar por edad, antecedentes e historia clínica, haciendo un balance riesgo-beneficio y en decisión conjunta con la paciente.

## Implicaciones clínicas y para investigación

Es muy posible que la población menopáusica joven (hacia los 50 años) sea más sana que las menopáusicas mayores (60, 70 u 80 años) y que su estado cardiovascular y óseo sea mucho mejor y por lo tanto, se podría beneficiar de una terapia hormonal desde el comienzo de la menopausia; por el contrario las menopáusicas mayores o postmenopáusicas con un mayor grado de arteriosclerosis y osteoporosis, difícilmente van a lograr revertir esos estadios con la tera-

pia hormonal e incluso esta podría incrementar mucho los riesgos cardiovasculares o tromboembólicos al alterarse los factores de coagulación sobre unas placas ateromatosas ya formadas.

El estudio propuesto sería iniciar una terapia hormonal de reemplazo temprano en la menopausia y seguir esa cohorte por 5, 10 o 15 años y de esta forma sí pudiésemos tener una respuesta sobre la dimensión y el verdadero valor preventivo de la terapia hormonal

## Referencias

1. Sackett DL., Straus S., Richardson S., Rosenberg W., Haynes RB. Evidence-Based Medicine: How to practice and teach EBM, 2nd Ed. London, Churchill Livingstone 2000.
2. Rossouw JE. "Risk and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women." *JAMA* 288: 321-333, 2002.
3. The Women's Health Initiative Study Group. "Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study". *Control Clin Trials* 19: 61-109, 1998.

### Menopausia y Piel III

---

MARÍA ISABEL BARONA C\*

\* Dermatóloga Universidad del Valle. Docente Adjunto. Hospital Universitario del Valle. CMI. Cali. mbarona@andinet.com.

#### RESUMEN

La piel constituye la barrera que defiende al resto del cuerpo de las influencias externas externas y simultáneamente, hace posible que se adapte a diferentes ambientes. Por tanto, su propia salud depende de una gran variedad de factores, tales como el recambio celular continuo, la calidad y funcionamiento de capilares sanguíneos, entre otros, que deben mantenerse en un balance perfecto para mantenerse sana. Los estrógenos y otras hormonas sexuales esteroideas, tienen gran influencia en este equilibrio. Los cambios que suceden durante la menopausia, como el hipoestrogenismo, se suman a los que conlleva el fotoenvejecimiento y el envejecimiento cronológico, ocasionando profundas alteraciones en la piel. La terapia Hormonal de Reemplazo (THR), por tanto, es de gran importancia.

Palabras clave: Piel, estrógenos, TRH, envejecimiento.

#### ABSTRACT

The skin constitutes an important barrier to protects the total body from the outside influences and to make it possible to adapt to different environments. Therefore, its own health rely on a number factors, such as the continous regeneration of cells and the quality and function of capillary blood vessels, all being kept in perfect balance for a healthy skin. Estrogens and other sex steroids hormones have a profound influence on this equilibrium. During the menopause occur hormonal changes, like hypoestrogenism, which adds photageing to the effect of chronologic ageing, and causes further skin alterations. Thus, the Hormonal Replacement Therapy (HRT) has an important role during this stage.

Key words: Skin, estrogens, HRT, aging.

#### Introducción

Teniendo en cuenta los cambios fisiológicos hormonales que suceden durante la menopausia, descritos en el primero de estos artículos, es importante considerar los efectos y potenciales beneficios cutáneos que conlleva la Terapia Hormonal de Reemplazo (THR), la cual para algunos<sup>1</sup>, ha mostrado resultados limitados en los estudios debido a que no se han considerado otros factores de gran relevancia como la exposición al sol y el consecuente fotodaño, la variabilidad en las dosis de hormonas, el hábito del cigarrillo, el tiempo de seguimiento ha sido muy corto, y la falta de estudios adecuadamente controlados. Sin embargo, el impacto global es el de que los estrógenos proporcionan efectos benéficos a la piel.

#### Epidermis y Dermis

##### *Estrógenos Sistémicos*

Los estudios realizados con el fin de determinar los efectos de los estrógenos sistémicos en la piel, muestran gran variabilidad por la dosis de estrógenos administrados y el tipo de terapia concomitante. Sin embargo, autores como Punnonen<sup>2</sup> quien utilizó dos estrógenos orales de diferente potencia, en mujeres ooforectomizadas, demostró un engrosamiento de la epidermis estadísticamente significativa.

El ultrasonido, constituye una herramienta importante, la cual permite medir el grosor de la piel, tanto de la epidermis,

como de la dermis. En un estudio bien controlado<sup>3</sup> con 60 religiosas postmenopáusicas, quienes recibieron al azar terapia con estrógenos orales conjugados (Premarin, 0,625mg/día), o placebo, durante 12 meses, se demostró que el grosor de la piel del trocánter mayor aumentó en el grupo que recibió estrógenos, efecto medido por escanografía, y que se confirmó cuando se midió el grosor de la dermis mediante biopsia de piel. Este hallazgo tiene una significación clínica adicional, y es la protección que le proporciona al hueso y protege a las mujeres de fracturas osteoporóticas traumáticas.

El beneficio de los estrógenos, administrados durante la menopausia, sobre los huesos y la piel, han sido reportados paralelamente en otros estudios<sup>4, 5</sup>, demostrando que los cambios relacionados con la postmenopausia, y no con la edad cronológica, son prevenibles con la THR.

Una gran variedad de estudios longitudinales y de análisis cruzado han sido llevados a cabo para demostrar los efectos de la menopausia y de la (THR) sobre el colágeno dérmico. Se ha establecido que el contenido de colágeno, medido radiológicamente, está directamente relacionado con el grosor de la dermis.

Cuando se midió y se comparó el contenido de colágeno y el grosor de la piel, en mujeres quienes recibieron tratamiento hormonal mediante implantes los cuales contenían estradiol y testosterona, con otras que no recibieron tratamiento, se observó una mejoría considerable en ambos parámetros en el grupo de pacientes quienes recibieron tratamiento. Sin embargo, no se pudo determinar a cuál de los dos componentes se debió.

La disminución en el contenido de colágeno de la dermis después de la menopausia, ocurre a una tasa mucho mayor en los primeros 5 años de la postmenopausia, (alrededor del 30%), que en los años posteriores, (un promedio de 2.1%) anual durante un período de 20 años. También el aumento del colágeno durante los primeros 6 meses de THR depende del contenido del mismo al inicio del tratamiento<sup>7</sup>. De esta manera, en las mujeres con un contenido cutáneo de colágeno bajo, los estrógenos son inicialmente de valor terapéutico y luego son profilácticos, mientras que en aquellas con una pérdida de colágeno inicial moderada, la terapia con estrógenos los primeros años de la menopausia, son solo de valor profiláctico, por lo cual una deficiencia de colágeno puede ser corregida, pero no sobrecorregida<sup>8</sup>.

En un estudio prospectivo Savvas<sup>9</sup> et al, describieron un aumento en la proporción de colágeno cutáneo Tipo III en mujeres recibiendo THR. Este tipo de colágeno, aunque muy similar al Tipo I de piel y hueso, se encuentra principalmente en la dermis. Reed y Hall<sup>10</sup> confirmaron que la cantidad de colágeno cutáneo era más alta en hombres que en mujeres, y que podría no ser significativa la encontrada disminución del colágeno con la edad.

Las propiedades mecánicas de la piel se alteran durante la menopausia<sup>1</sup>. Utilizando un aparato de succión computarizado<sup>11</sup>, se midieron las propiedades mecánicas de deformidad y viscoelasticidad de la piel del antebrazo en 43 mujeres no menopáusicas, en 46 mujeres menopáusicas recibiendo THR, y en 25 mujeres menopáusicas quienes no recibían THR. Se observó que la extensibilidad de la piel fue significativamente mayor en el último grupo comparado con los dos anteriores, por lo cual consideran los autores que la THR ejerce un efecto preventivo en la pérdida de la tonicidad de la piel.

Otro estudio<sup>12</sup>, en el cual se midieron el contorno y las propiedades mecánicas de la piel de la cara por métodos no invasivos, a 18 mujeres entre 18 y 67 años de edad, agrupadas por décadas de edad, y en el cual las mujeres menopáusicas se ubicaron teniendo en cuenta si recibían o no THR, se encontró una asociación entre el envejecimiento cronológico con un aumento progresivo en la extensibilidad de la piel facial y disminución de la elasticidad. La THR pareció limitar estos cambios mecánicos que ocurrieron en la postmenopausia, aunque no se evidenció ningún efecto preventivo en la aparición de arrugas.

La capacidad de la piel para mantener su hidratación fue medida en 15 mujeres postmenopáusicas sin tratamiento y 15 mujeres recibiendo terapia de reemplazo con estrógenos transdérmicos. La capacidad del estrato córneo de mantener la hidratación estuvo significativamente aumentada en el grupo de mujeres con tratamiento<sup>13</sup>. Sin embargo, otro estudio el cual también midió la capacidad de hidratación de la piel, utilizando métodos clínicos y eléctricos, no encontró ninguna diferencia entre el grupo de mujeres postmenopáusicas quienes recibían tratamiento comparadas con las que no lo hacían, aunque al medir el grosor y la superficie lipídica de la piel, mediante ultrasonido, sí aumentó en el grupo de mujeres con tratamiento<sup>1, 14</sup>.

### ***Estrógenos Tópicos***

Son pocos los estudios bien controlados, disponibles para valorar los efectos de los estrógenos tópicos en la piel.

Un estudio piloto, no controlado, en el cual se utilizaron estrógenos en crema aplicada a la cara de pacientes postmenopáusicas, se observó mejoría clínica en la elasticidad, firmeza e hidratación de la piel<sup>15</sup>.

De igual manera, otro estudio<sup>16</sup> doble ciego, bien controlado, comparó los efectos de los estrógenos conjugados en crema (PremarinR) por 24 semanas, Vs placebo en 54 mujeres quienes tenían signos moderados a severos de envejecimiento facial. Durante todo el tiempo del estudio se empleó un protector solar, y se midió el grosor de la piel por medio de escanografía y los márgenes de la piel por profilometría, así como por la evaluación clínica. La mejoría en el grosor de la piel y de las arrugas finas en el grupo con tratamiento fue

estadísticamente significativa, comparado con el grupo que recibió placebo.

La utilización de estrógenos tópicos, igual como los implantes de estradiol, 4 conllevan a cambios benéficos. El uso de estradiol en gel ha demostrado un aumento en el colágeno de la piel, confirmado al medir el contenido de hidroxiprolina<sup>7</sup>.

Brincat et al<sup>8</sup>, en un estudio con 16 mujeres postmenopáusicas que nunca habían recibido terapia hormonal, aplicaron un gel de estrógenos en el abdomen durante 1 año, y les tomaron biopsias de piel del abdomen y del muslo antes y después de 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento; encontraron un aumento significativo en el contenido del colágeno de la piel del abdomen. En la piel del muslo, también se observó un aumento del colágeno, aunque no fue estadísticamente significativo.

En otro estudio<sup>17</sup> similar, controlado con el uso de un vehículo, se aplicó gel de estradiol a un lado del abdomen y el vehículo al otro lado, encontrándose aumento en el contenido del colágeno de la piel y alguna mejoría en la morfología de las fibras elásticas.

En un estudio<sup>18</sup> que utilizó un análisis cruzado para comparar un grupo de pacientes quienes habían tenido implantes de estradiol y testosterona durante 2 a 10 años, con un grupo de mujeres postmenopáusicas sin tratamiento, reveló un aumento altamente significativo en el contenido de colágeno de la piel en el primer grupo. La cantidad óptima se obtuvo después del segundo año de tratamiento con un régimen disciplinado de estrógenos (Cuadro 1).

Se ha demostrado un aumento del 20-30% del flujo sanguíneo capilar del pliegue ungueal en mujeres que reciben THR<sup>19</sup>.

La relajación de la microcirculación cutánea dependiente del endotelio, en las mujeres que reciben estrógenos, conduce a vasodilatación, efecto que ha sido detectado utilizando el Doppler<sup>20</sup>. Sin embargo, la terapia con estrógenos a largo plazo, por más de 2 años, en mujeres postmenopáusicas no altera el flujo sanguíneo basal ni el máximo<sup>21</sup>.

### ***Fogajes (Oleadas de calor)***

Se suceden por la vasodilatación intensa en la papila dérmica y en el tejido subcutáneo, especialmente de la cara, cuello, tórax, palmas y plantas. Reflejan la falta de control vascular periférico que ocurre por el hipoestrogenismo en la menopausia<sup>7</sup>, que se corrigen cuando se administran estrógenos<sup>22</sup>. Estudios de investigación han concluido además, que los estrógenos o sus metabolitos tienen un efecto neurotransmisor directo en los capilares terminales y su control neurovascular.

### ***Pelo***

El crecimiento del pelo es influenciado por su ambiente hormonal. Se ha demostrado que los receptores de estrógenos en el folículo piloso regulan la transición de la fase telógena a la anágena, y que la duración de ésta última determina el ciclo de crecimiento del pelo<sup>7</sup>. Figura 1.

La alopecia asociada con las hormonas es característica vista en mujeres con tumores productores de andrógenos, y en personas genéticamente susceptibles.

Las técnicas de inmunohistoquímica revelan disminución de receptores de estrógenos y progesterona en el folículo piloso contrastando con una alta concentración de receptores de andrógenos<sup>23</sup>; sin embargo no parece haber una recuperación con la THR.

### ***Cicatrización***

Los defectos en cicatrización observados durante el envejecimiento se han atribuido en parte a la deficiencia del factor transformador de crecimiento beta 1 (TGF-Beta 1). Algunos estudios revelan un aumento en la secreción de este factor por parte de los fibroblastos dérmicos con la administración de THR, inducida por los estrógenos, modificando la calidad y tasa de la cicatrización<sup>24, 25</sup>; sin embargo los resultados de diferentes investigaciones son contradictorios<sup>26</sup>.

### ***Tumores cutáneos***

La presencia de receptores estrogénicos demostrados por diferentes métodos: histoquímicos y bioquímicos, en diversos tumores de piel, han conducido a estudiar la asociación entre las hormonas sexuales y algunas malignidades cutáneas.

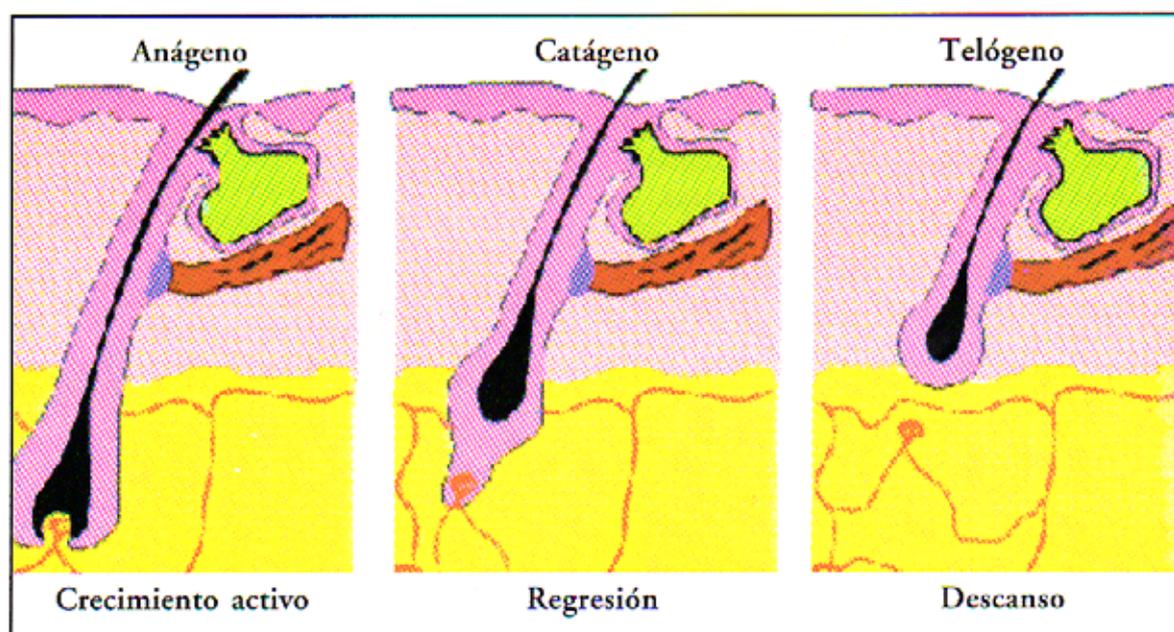
El melanoma cutáneo, al parecer, contiene receptores de alta afinidad, aunque de baja capacidad para estrógenos<sup>27</sup>. Por otro lado, diferentes funciones del melanocito responden a la estimulación estrogénica, como la síntesis y la liberación de la melanina. <sup>28</sup>. Sin embargo, por la baja frecuencia de receptividad a los estrógenos en el melanoma maligno, se excluye el uso de los receptores estrogénicos como una herramienta para la manipulación hormonal en el tratamiento de estos tumores<sup>29</sup>.

Sin embargo, la evidencia que correlaciona las hormonas sexuales femeninas con este tumor ha sido muy contradictoria, y no puede asegurarse que la THR esté contraindicada en pacientes con melanoma maligno, con muy raras excepciones, como el adenocarcinoma melanótico del útero<sup>30, 31</sup>.

En pacientes con Síndrome de Nevus Displásico, las hor-

**Cuadro 1.** Resumen de los estudios citados respecto al tratamiento hormonal sistémico o tópico y los diferentes cambios en la piel. Vascularización capilar cutánea

Autores	Tratamiento Sistémico	Resultados: Positivo (+)
Punnonen	Estrógenos orales	Epidermis: grosor (+)
Maheux	Estrógenos orales combinados	Dermis: grosor (+)
Brincat M	Implantes de Estradiol y Testosterona	Contenido de colágeno y Dermis: grosor (+)
Savvas	Terapia Hormonal de Reemplazo	Colágeno tipo III: (+)
Pierard GE	Terapia Hormonal de Reemplazo	Propiedades Mecánicas: (+)
Henry F	Terapia Hormonal de Reemplazo	Contorno y propiedades mecánicas - piel facial (+)
Pierard FC	Estrógenos transdérmicos	Hidratación : (+)
<b>Tratamiento Tópico</b>		
Creidi P	Estrógenos conjugados	Grosor y arrugas finas (+)
Brincat MP	Estradiol en implantes	Colágeno, Hidroxiprolina: (+)
Brincat M	Estrógenos gel	Colágeno piel abdomen (+)
Brincat M	Estradiol y Testosterona implantes	Colágeno (+)



**Figura 1.** Estadios correspondientes al ciclo normal del pelo

monas sexuales pueden cambiar el comportamiento biológico de las queratosis seborreicas y de los acrocordones, por afectar el factor de crecimiento epidérmico<sup>32</sup>.

Debido a la presencia de receptores estrogénicos, otros tumores como el carcinoma mucinoso cutáneo, los hemangiomas, el angiomioblastoma y otras neoplasias mixoides, pueden resultar afectadas por el status hormonal de la paciente<sup>33, 34, 35</sup>.

## Referencias

1. Phillips TJ, Demircay Z, Sahu M. Hormonal effects on skin aging. *Clin Geriatr Med* 2001; 17(4): 661-672.
2. Punnonen R. On the effect of castration and peroral estrogen therapy on the skin. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1971; 9(Suppl. 9): 32.
3. Maheux R, Naud F, Rioux M, et al. A randomized double blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 642-649.
4. Brincat M, Moniz CF, Kabalan S, et al. Decline in skin collagen content and metacarpal index after the menopause and its prevention with sex hormone replacement. *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94(2): 126-129.
5. Brincat M, Kabalan S, Studd JW, et al. A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness and bone mass in the postmenopausal woman. *Obstet Gynecol* 1987; 70(6): 840-845.
6. Brincat M, Moniz CF, Studd JWW, et al. Long-term effects of the menopause and sex hormones on skin thickness. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92: 256-259
7. Brincat MP. Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas* 2000; 35: 107-117.
8. Brincat M, Versi E, O'Dowd T, et al. Skin collagen changes in postmenopausal women receiving oestradiol gel. *Maturitas* 1987; 9(1): 1-5.
9. Savvas M, Bishop J, Laurent G, et al. Type III collagen content in the skin of postmenopausal women receiving oestradiol and testosterone implants. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100(2): 154-156.
10. Hall DA, Reed FB, Nuki G, et al. The relative effects of age and corticosteroid therapy on the collagen profiles of dermis from subjects with rheumatoid arthritis. *Age ageing* 1974; 3(1): 15-22.
11. Pierard GE, Letawe C, Dowlati A, et al. Effects of hormone replacement therapy for menopause on the mechanical properties of skin. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 662-665.
12. Henry F, Pierard Franchimont C, Cauwenbergh G, et al. Age related changes in facial skin contours and rheology. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 220-222.
13. Pierard Franchimont C, Letawe C, Dowlati A, et al. Skin water holding capacity and transdermal estrogen therapy for menopause: A pilot study. *Maturitas* 1995; 22: 151-154.
14. Callens A, Vaillant L, Lecomte P, et al. Does hormonal skin ageing 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: 289-294.
15. Schmidt JB, Binder M, Macheiner W, et al. Treatment of skin ageing symptoms in perimenopausal females with estrogen compounds: A pilot study. *Maturitas* 1994; 20: 25-30.
16. Creidi P, Faivre B, Agache P, et al. Effect of a conjugated estrogen (Premarin) cream on ageing facial skin: A comparative study with a placebo cream. *Maturitas* 1994; 19: 211-223.
17. Varila E, Rantala I, Oikarinen A, et al. The effect of topical estradiol on skin collagen of postmenopausal women. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102: 985-989
18. Brincat M, Moniz CF, Studd JW, et al. Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287(6402): 1337-1338.
19. Haenggi W, Linder HR, Birkhaeuser MH, et al. Microscopic findings of the nail-fold capillaries dependence on menopausal status and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1995; 22(1): 37-46.
20. Arora S, Veves A, Caballaro AE, et al. Estrogen improves endothelial function. *J Vasc Surg* 1998; 27(6):1141-46. Discussion: 1147.
21. Brooks Asplund EM, Kenney WL. Chronic hormone replacement therapy does not alter resting or maximal skin blood flow. *J Appl Physiol* 1998; 85(2): 505-510.
22. Brincat M, de Trafford JC, Lafferty K, et al. Peripheral vasomotor control and menopausal flushing- a preliminary report. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91(11): 1107-1110.
23. Wallace ML, Smoller BR. Estrogen and progesterone receptors in androgenic alopecia versus alopecia areata. *Am J Dermatopathol* 1998; 20(2): 160-163.

24. Ashcroft GS, Dodsworth J, van Boxtel E, et al. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta levels. *Nat Med* 1997; 3(11): 1209-1215.
25. Calvin M. Oestrogens and wound healing. *Maturitas* 2000; 34(3): 195-210.
26. Calvin M, Young SR. Estrogens and wound healing. En : *Hormone Replacement Therapy and the Skin*. Brincat MP. The Parthenon Publishing Group Limited, UK 2001: 155-169.
27. Stoica A, Hoffman M, Marta L, et al. Estradiol and progesterone receptors in human cutaneous melanoma. *Neoplasma* 1991; 38(2): 137-145.
28. Walker MJ, Beatie CW, Patel MK, et al. Estrogen receptor in malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1987; 5(8): 1256-1261.
29. Cohen C, DeRose PB, Campbell WG, et al. Estrogen receptor status in malignant melanoma. *Am J Dermatopathol* 1990; 12(6): 562-564.
30. Hartmann BW, Huber JC. The mythology of hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104(22): 163-168.
31. Durvasula R. Hormone replacement therapy and malignant melanoma: to prescribe or not to prescribe? *Climateric* 2002; 5(2): 197-200.
32. Ellis DL, Nanney LB, King Jr LE. Increased epidermal growth factor receptors in seborrheic keratoses and acrochordons of patients with the syplastic nevus syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23(6Pt1): 1070-1077.
33. Hanby AM, McKee P, Jeffery M, et al. Primary mucinous carcinomas of the skin express TFF1, TFF3, estrogen receptor, and progesterone receptors. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(9): 1125-1131.
34. Lui W, Zhang S, Hu T, et al. Sex hormone receptors of hemangiomas in children. *Chin Med J (Engl)* 1997; 110(5): 349-351.
35. Ockner DM, Sayadi H, Swanson PE, et al. Genital angiomyofibroblastoma. Comparison with aggressive angiomyxoma and other myxoid neoplasmas of skin and soft tissue. *Am J Clin Pathol* 1997; 107(1): 36-44.

# CONTRIBUCIONES ORIGINALES

## Climaterio Masculino

---

ENRIQUE HERRERA\*, FABIO SÁNCHEZ\*\*, ANA MARÍA VILLAQUIRÁN\*\*\*

### RESUMEN

Es establecido que los niveles de andrógenos declinan con edad del hombre. Las concentraciones de testosterona disminuyen a partir de los 45 a 50 años. La pregunta que se establece inmediatamente es si la disminución de los niveles de testosterona relacionados con la edad, causa andropausia o también llamado climaterio masculino y si su sintomatología mejora con el reemplazo hormonal como sucede en la mujer.

El término de andropausia no es el adecuado para explicar la disminución progresiva de la secreción fisiológica de andrógenos fisiológica ya que el término implica cese absoluto y no disminución progresiva como sucede en el hombre. Muchos autores refieren usar el acrónimo de PADAM (deficiencia parcial o progresiva de andrógenos en el hombre senil). Otros lo identifican con el nombre de PEDAM indicando deficiencia parcial endocrina debido a que existen otras hormonas que paralelamente también declinan con la edad como sucede con la hormona de crecimiento.

Palabras clave: Andropausia, climaterio masculino, PEDAM.

### ABSTRACT

It is now well established that androgen levels decline in ageing men. This becomes evident from the age of 45-50 years on as far as the concentration of total testosterone is concerned. The major questions are whether the age-related decline of testosterone cause andropause. Also called male climateric, and what the symptoms of this condition are. Furthermore, one can wonder whether restoration of the hormonal situation by means of hormone replacement therapy (HRT) can be applied in the male with as much success as it has been done over several decades in postmenopausal women.

The term andropause is not adequate for the physiological decline of androgen secretion, which does not stop but decreased rather gradually with time. Several authors prefer to use the acronym PADAM (Partial or Progressive Androgen Deficiency of the Ageing Male). Others favor the name PEDAM indicating partial endocrine deficiency, since other hormones also decrease with age, in particular growth hormone.

Key words: Andropause, male climateric, PADAM.

## Introducción

Con el aislamiento y síntesis de testosterona desde el año 1930, varios informes fueron publicados, sobre el diagnóstico y tratamiento del climaterio masculino. En 1944 los Doctores Car Sëller y Gordon Mayers en Estados Unidos describieron el primer reporte sobre menopausia masculina y en donde se compararon los síntomas y signos del climaterio masculino con la menopausia femenina, además demostraron efectividad en el tratamiento de la insuficiencia testicular con la administración de testosterona<sup>1</sup>.

## Definición

La andropausia es un nuevo concepto establecido por muchas especialidades y cuya definición no está universalmente aceptada y se refiere a la disminución progresiva de la producción de andrógenos en el hombre, asociada a la senectud (PADAM)<sup>5</sup>.

El término andropausia es biológicamente incorrecto y

clínicamente inapropiado, sin embargo se utiliza para describir los cambios físicos y emocionales que se presentan secundariamente en el hombre de edad avanzada, asociados a las alteraciones hormonales<sup>2</sup>.

El síndrome se caracteriza por alteraciones en los dominios físico e intelectual y los cuales pueden ser corregidos con la manipulación de los niveles circulantes de andrógenos.

El proceso de declinación hormonal no es igual en todos los hombres, a diferencia de lo que ocurre en la mujer en donde la menopausia se presenta con cierta similitud y universalmente para el sexo femenino, como una manifestación secundaria a la falla ovárica.

## Epidemiología

El estudio y manejo del climaterio masculino no ha tenido ningún interés para los clínicos y mucho menos para la salud pública, sin embargo el proceso de envejecimiento también compromete al hombre, es por ello que debe ser un objetivo de enfoque de la medicina del siglo XXI.

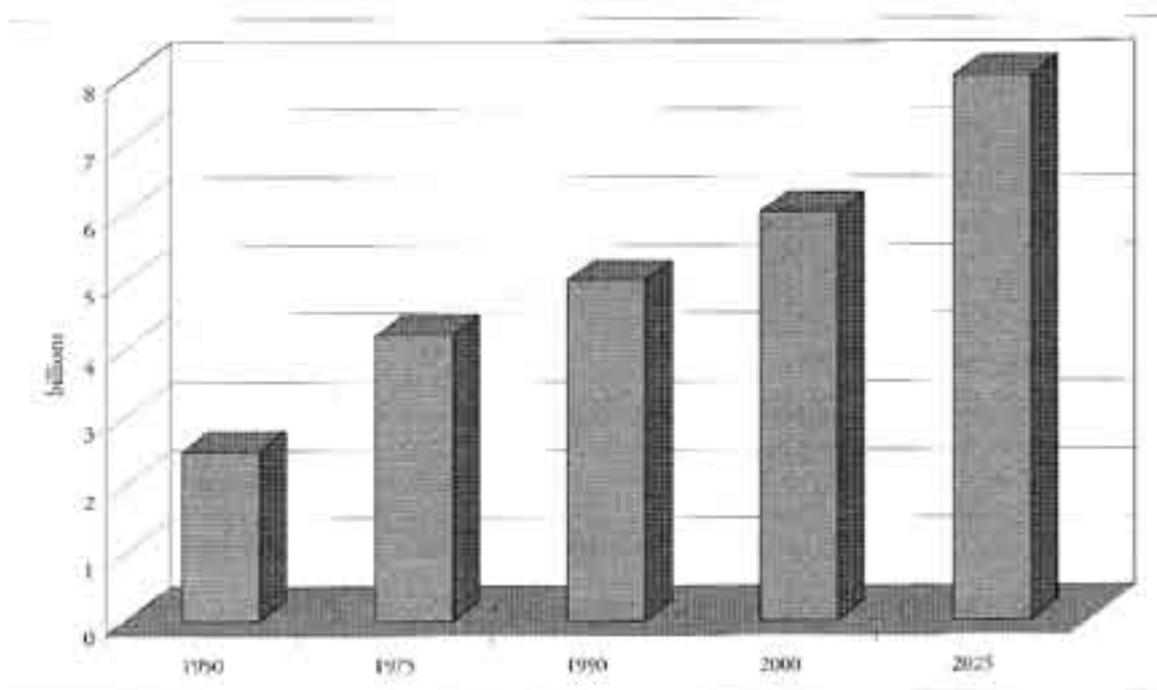


Figura 1. Proyección promedio de vida, según la ONU

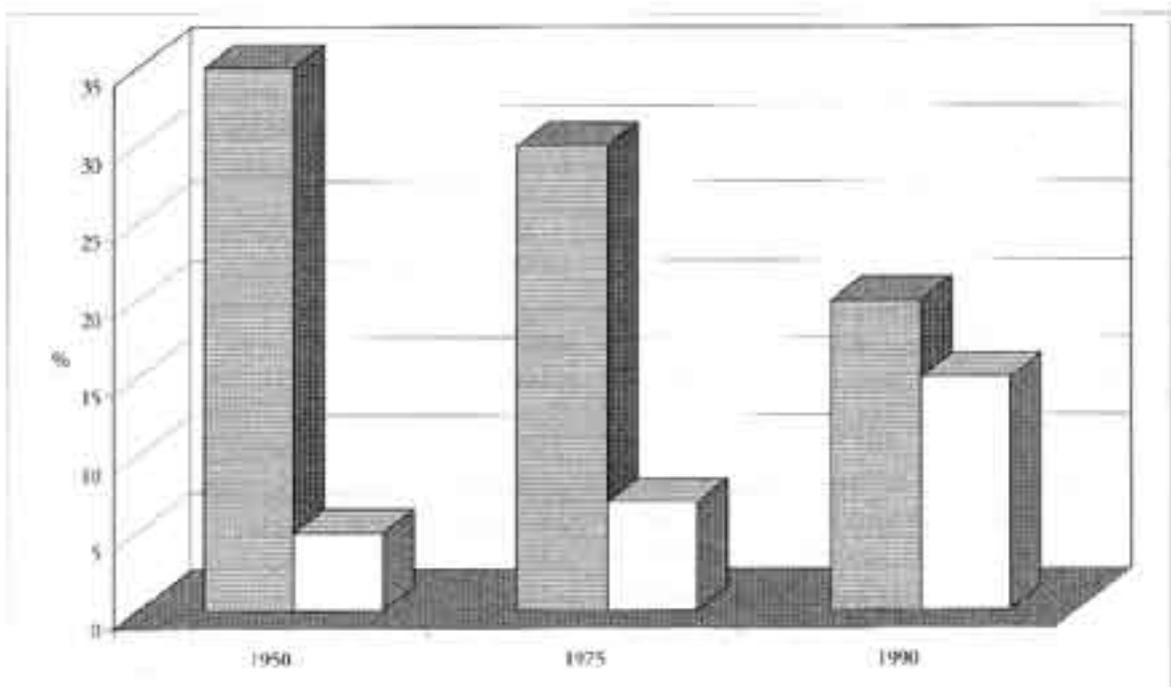


Figura 2. Población masculina productiva

La magnitud del problema no ha sido claramente definida, pero el incremento de las personas de mayor edad, predicen que las enfermedades asociadas se incrementarán significativamente en la mitad del presente siglo. Según la ONU el promedio de vida de la población mundial, será de aproximadamente 75 años y el porcentaje de personas mayores se triplicará, mientras que el número de niños disminuirá del 35 al 20% (figuras 1 y 2).

La edad de inicio del climaterio masculino es variable, presentándose con más frecuencia entre los 51 y 60 años, seguido por los hombres de 61 a 70 años de edad. El hipogonadismo bioquímico es detectado solamente en el 7% de los hombres menores de 60 años pero se incrementa al 20% en mayores de 60 años. (A mayor edad mayor hipogonadismo).

## Endocrinología

La función reproductiva del hombre normal depende de la secreción intermitente por la hipófisis de la LH y FSH, bajo la influencia de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRh), hormona secretada en forma pulsátil por el hipotálamo. La LH estimula las células de Leydig para secretar testosterona de manera pulsátil, y a un ritmo diurno donde su pico de secreción ocurre en las horas de la mañana y el nadir en las horas de la tarde. La LH es modulada por el hipotálamo mediante retroalimentación negativa.

Los testículos producen 0.24  $\mu\text{mol}/\text{día}$  de testosterona, secreción que se inicia desde la vida fetal, con un pico alrede-

edor de las 12 semanas de gestación; después del nacimiento ocurre un segundo pico; al inicio de la pubertad los niveles de T se encuentran bajos y sólo retornan a la normalidad con la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-gónada que conllevan a la maduración de las células de Leydig.

En el testículo la FSH estimula a las células de Sertoli para iniciar la espermatogénesis, y a la vez esta célula sintetiza la inhibina, compuesto no esteroideo que regula los niveles de FSH por un feedback inhibitorio hacia la hipófisis y posiblemente en el hipotálamo (figura 3).

La testosterona es secretada por las células de Leydig de los testículos y su producción es regulada por un mecanismo de retroalimentación negativa, en donde participa la hormona liberadora de gonadotropinas GnRh en el hipotálamo y la hormona luteinizante (LH) de la hipófisis (figura 3).

En el hombre joven hay una variación diurna de la concentración sérica de testosterona con mayores valores alrededor de las 8 a. m. y el nadir al finalizar la tarde; en tanto en el hombre mayor se pierde este ritmo circadiano. El porcentaje de disminución de los niveles de testosterona total es aproximadamente 110 ng/dl por década. Los niveles plasmáticos y urinarios del 3  $\alpha$  androstanodiol glucuronido, metabolito que mide la secreción de los andrógenos, también disminuyen con la edad (figura 4).

En el hombre normal, aproximadamente el 98% de la testosterona total se encuentra unida a la globulina trans-

portadora de hormonas sexuales (SHBG) y sólo una mínima parte se encuentra unida a la albúmina y a la globulina fijadora a cortisol o transcortina, mientras que 2% se encuentra en forma libre (no unida a proteínas). El término de testosterona bioactiva o biodisponible se refiere al total de la testosterona libre más la unida a la albúmina

La testosterona es metabolizada por la acción de la 5-alfa reductasa a dihidrotestosterona (DHT) siendo este andrógeno el más potente y la verdadera hormona que actúa en

el órgano blanco. Parte de la T se metaboliza a estradiol por acción de las aromatasas.

Aunque la evidencia de una anomalía testicular primaria es clara, se ha sugerido un defecto secundario a la alteración del eje hipotálamo-hipofisiario, basado en las observaciones cuando las concentraciones de testosterona sérica permanecen normal \_ bajas y el testículo conserva la habilidad de respuesta a un estímulo exógeno de gonadotropinas con incremento de secreción de testosterona.

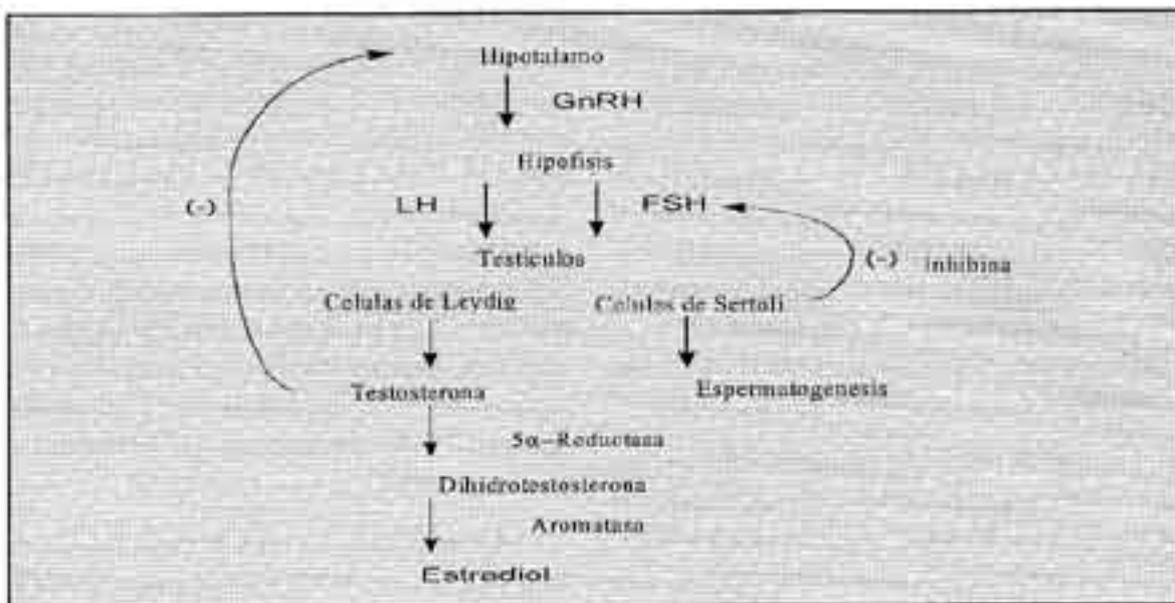


Figura 3. Producción y regulación de la testosterona

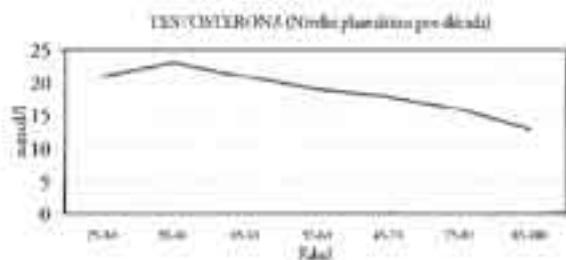


Figura 4. Niveles de testosterona-edad

La disminución de la testosterona y el porcentaje de depuración con la edad es multifactorial como respuesta a los numerosos cambios anatómicos que ocurren en el testículo, esto incluye el tamaño testicular y el peso, disminución en las células de Leydig, vacuolización y lipofución de éstas, defectos en los túbulos seminíferos con degeneración posterior y disminución en la producción de inhibina (INH).

Se han propuesto muchas teorías para explicar el dete-

rioro de la función hipofisiaria con la edad, es así como Kley y colaboradores sugirieron un incremento en los niveles de estrógenos y de otros esteroides circulantes que inhiben la secreción de gonadotropinas y disminuyen secundariamente los niveles de testosterona.

Finalmente se postula que hay una disminución en la sensibilidad de los gonadotropos hipofisiarios, secundarios a cambios en el número de receptores GnRh con la edad.

Otros estudios muestran una falla a nivel hipotalámico generando una inapropiada amplitud en la producción de pulsos de GnRh. Dos factores pueden estar implicados en este papel:

- a) La unidad hipotálamo-hipófisis es más sensible a los efectos supresores de la testosterona en la gente senil (mayores de 60 años) que en la gente joven (menores de 40 años).
- b) La supresión de las beta-endorfinas por el incremento de la LH. Esta teoría está soportada por el incremento de la LH y testosterona en hombres hipogonadales tratados con antagonistas opioides (Nalmefene).

Un incremento de la FSH ocurre en la senectud y parece estar relacionada con la disminución en la concentración de inhibina y el incremento en los niveles de activina A.

Los niveles séricos de testosterona disminuyen con la edad, sin embargo al inicio, la velocidad y la declinación son variables e individuales; a partir de los 50 años disminuye aproximadamente 1% por año, sin embargo existen diferencias de un individuo a otro, acompañado de un incremento de la concentración de globulinas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG) como consecuencia de la mayor síntesis de estradiol por las aromatasas a nivel de la grasa, por lo tanto los niveles de testosterona libre son menores que los de testosterona total.

La disminución de los niveles de andrógenos relacionados con la edad, es el resultado de una falla gonadal primaria asociada a falla del eje hipotálamo-hipofisiario. Se describen algunos cambios morfológicos en el testículo tales como disminución en el volumen y número de las células de Leydig, alteración en la biosíntesis de hormonas esteroideas, alteración del flujo sanguíneo en las gónadas y disminución de la síntesis de esteroides después de la administración de HCG.

Las alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisiario incluyen disminución de la variación diurna en los niveles de gonadotropinas, respuesta plana de la hormona luteinizante (LH) a la GnRh, disminución o ausencia de respuesta de los niveles de LH a la naloxona o tamoxifeno, e incremento de la sensibilidad de las gonadotropinas al “feedback” de la testosterona.

Los hombres en andropausia permanecen fértiles; sin embargo hay disminución en la espermatogénesis y en la motilidad espermática, fenómeno que es explicado por la disminución en el número y función de las células de Sertoli llevando a incremento en los niveles de FSH y como consecuencia disminución de los niveles de INH; también en hombres maduros puede haber una respuesta variable de los órganos blancos (cerebro, hueso, próstata, músculo) a los niveles de andrógenos.

## Otros cambios hormonales asociados a la edad. Corrección

Además de los cambios en el eje hipotálamo-hipófisis-gónada, otros cambios importantes tienen lugar en la actividad endocrina. Lamberts y col describieron dos cambios clínicos importantes ocurridos en el páncreas y en la tiroides; deterioro en la tolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, afecta al 40% de la gente entre los 65 años y los 74 años de edad, en donde cerca de la mitad de estos no son diagnosticados. Hay deterioro en la tolerancia a la glucosa que se atribuye a varios factores incluyendo: la disminución de la secreción de insulina por las células beta del páncreas, resistencia periférica a la insulina, una dieta rica en carbohidratos, aumento en la masa

corporal lipídica e inactividad física. La dieta, los hipoglucemiantes, la insulina y el ejercicio son todos los manejos para la intolerancia a la glucosa. Así como una disminución de la secreción de hormona estimulante de la tiroides, tirotropina (TSH) por la hipófisis y disminución en la conversión periférica de T4 a T3, con disminución de T3 total.

Mientras el testículo produce 0.24  $\mu\text{mol}/\text{día}$  de testosterona, la corteza adrenal produce 0.002  $\mu\text{mol}/\text{día}$  de andrógenos, de predominio delta 5 o prehormonas, principalmente dehidroepialdosterona (DHEA), dehidroepialdosterona sulfato (DHEAS), androstenodiona y cortisol, que son los principales esteroides adrenales. Recientemente la DHEA y DHEAS han recibido mucha atención desde que se ha reportado que tienen una relación inversa con la edad.

La disminución de DHEA y DHEAS con el incremento de la edad es una característica mucho más constante que en el hipogonadismo, y a partir de la quinta década de la vida sus niveles decrecen a menos del 30% con respecto a los valores observados en hombres menores de 30 años.

La DHEA y la DHEAS son andrógenos débiles secretados por la glándula adrenal primariamente. Con la edad hay una disminución de estas hormonas, tienen efectos antiaterogénicos, inmuoestimulatorios y efectos anticancerogénicos. Los efectos en el hombre senil son cuestionables; se han reportado estudios donde hombres con bajos niveles de DHEAS tienen más alto riesgo de mortalidad cardiovascular dentro de los dos primeros años, pero no han sido confirmados. Como también se le atribuye la sensación de bienestar después de la administración de DHEAS.

La disminución de la DHEA y DHEAS es más constante en hombres seniles que en hombres hipogonadales. A partir de la quinta década de la vida los niveles disminuyen en menos del 30% de todos los hombres menores de 30 años.

Adicionalmente ocurren cambios endocrinos con la hormona de crecimiento (GH)/ factor de crecimiento a la insulina (IGF-I), se presenta disminución en la amplitud de pulsos, duración y disminución en la fracción GH secretada. Esta disminución ha sido denominada Somatopausia. La producción de GH después de alcanzar la máxima producción entre 20 y 30 años, disminuye 14% por década. La disminución de IGF-I está asociada con cambios en la masa muscular, en la densidad del hueso y la distribución del patrón de obesidad descritos también en los estados hipogonadales. Más recientemente la IGF-I ha sido identificada como un agente de apoptosis neuronal, hallazgos que tienen implicaciones en la enfermedad de Alzheimer.

La secreción de melatonina por la glándula pineal también disminuye con la edad a pesar de ser estimulada por estados de hipoglucemias y oscuridad. Además, la glándula pineal está involucrada con la regulación de los biorritmos.

Finalmente, se ha sugerido que ocurren cambios importantes en la sensibilidad de los receptores de testosterona con el incremento de edad, asociado con una regulación en menos de los receptores de andrógenos en la próstata y hepatocitos de ratas llevando a una resistencia a los andrógenos durante la senescencia.

## Lo nuevo del climaterio masculino

Los efectos en un individuo mayor saludable giran entorno al ambiente que le brinda seguridad, tanto en el campo socioeconómico, emocional, como en su determinante genético para mantener un estilo de vida exitoso y se manifiesta en una senectud placentera.

A medida que declinan las funciones fisiológicas paralelamente se presentan cambios en la actividad de los diferentes sistemas hormonales durante la senectud, lo que hace suponer que parte del proceso de envejecimiento es multifactorial y compromete órganos y sistemas especialmente en lo relacionado con el sistema endocrino. Varios estudios<sup>6</sup> mostraron en el varón, que los niveles de testosterona sérica están directamente relacionados con la habilidad funcional, fuerza muscular y densidad mineral ósea, mientras que los niveles séricos de estradiol están directamente relacionados con la densidad mineral ósea y el estilo de vida, así como los niveles séricos bajos de la proteína unidora del factor de crecimiento de insulina son fuertes indicadores de buen estado físico del individuo, como un alto nivel de esta proteína es un predictor de mortalidad.

## Hipótesis de neuroregulación en la senectud

Tres puntos de discusión en esta hipótesis:

Diferenciación del cerebro senil del cerebro patológico por enfermedad degenerativa: en el cerebro senil la pérdida neuronal afecta principalmente la región subcortical como el locus cerúleo y los núcleos de la base y se proyectan hacia la corteza.

La neurogénesis se conoce actualmente que también se presenta en el cerebro adulto esto ha obligado a revisar el dogma de que la neurona alcanza un envejecimiento mitótico y la pérdida neuronal es inevitable en la senectud.

El efecto adverso que ejerce el estrés psicológico en el hombre, desencadena patología secundaria tal como la depresión que actúa indirectamente sobre la mortalidad y el efecto es acumulativo con el tiempo.

El concepto de Allostasis de McEwen se refiere a la existencia de un deterioro cerebral como resultado de las de-

mandas ejercidas sobre el cuerpo por un estrés excesivo o continuo. Se representa en el cerebro como una atrofia en el hipocampo, deterioro de la neurogénesis hipocampal y disturbios neuroendocrinos manifestados en la actividad del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA) estimulando una actividad exagerada de HHA como respuesta al estrés. Estas alteraciones neuroendocrinas a su vez están asociadas en últimas a daño de órgano blanco, alteraciones de la glucosa, reducción de la densidad mineral ósea, arteriosclerosis, mortalidad prematura y deterioro cognitivo exagerado en la senectud 7.

## Alteraciones del eje corticotropico como respuesta al estrés

El fenómeno que ocurre en el proceso de involución neuroendocrino-endocrino en la senectud, es similar a lo que se sucede con el estrés prolongado. El estrés activa el eje HHA. Después de un estrés repetido o prolongado o crónico la reactividad del eje HHA cambia y se presenta un retraso en la respuesta del cortisol y más tarde una disminución de éste que se evidencia con una disminución de los valores de cortisol matutinos. Los andrógenos adrenales se elevan y las hormonas esteroideas disminuyen.

Esta cascada de eventos se asocia e incrementa con los problemas generados por el deterioro psicosocial, económico, y noxas como el consumo de cigarrillo y alcohol. Estos cambios asociados a los eventos que ocurren con la senectud y el deterioro orgánico, se acelerará con el transcurso del envejecimiento 8.

la administración diaria de hormona LH, sugiriendo un defecto testicular primario. Sin embargo, algunos autores encontraron que en ratas seniles se observaba una disminución en la amplitud de pulso de la LH, una disminución de la GnRh y una disminución de GnRH mRNA y péptidos en el hipotálamo, y una disminución de las gonadotropinas secundaria a la acción de los aminoácidos excitatorios. También se encontró en el estudio, que una disminución de la concentración de estos aminoácidos conducía a un aumento de la actividad de la óxido nítrico sintetasa (ONS) producido después de un aumento en la apoptosis de la célula neuronal. Se concluyó en el estudio que un incremento en los niveles hipotalámicos de NOS inducible puede llevar a neurotoxicidad en el hipotálamo y esto conducir a un deterioro en la secreción de pulsos de la GnRh que conlleva a una disfunción de la célula de Leydig<sup>10</sup>.

## Senectud y eje somatotrópico IGFI

Hay una contribución endocrina significativa con la reducción de la hormona de crecimiento, GH, del factor de crecimiento similar a la insulina IGFI y del eje de hormonas esteroideas.

Los múltiples signos y síntomas que acompañan al proceso de senectud son muy similares a los que se presentan en los adultos con deficiencia de la GH y ciertamente la administración de GH puede aminorar mucho los déficits psicofisiológicos asociados al hiposomatotropismo. La disminución fisiológica de la secreción de GH en la senectud puede llegar a ser severa.

Insuficiencia de GH en la senectud refleja deficiencia de GHRH hipotalámica y un exceso de somatostatina. Reducción en la secreción de la producción del péptido liberador de la GH puede también contribuir a una disminución de GH en la edad adulta y en el hombre senil.

Los neurotransmisores primarios en el SNC pueden reducir la GHRH y acentuar la liberación de la Somatostatina, estimular la producción de colinérgicos alfa 2 adrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos y la inhibición de los beta 2 adrenérgicos [1].

## **El papel de la IGF1 y la insulina con la edad y la arteriosclerosis**

Con la edad avanzada los niveles séricos de IGF1 disminuyen continuamente pero muestran una gran diferencia entre cada individuo. Existe una relación entre el resultado de IGF1 sérica y es un determinante para el individuo del sentirse bien y sobrevivir en la senectud. Por otro lado, la secreción de insulina parcialmente está relacionada con la obesidad y la senectud propiamente dicha. La insulina estimula *In Vitro* la proliferación, migración y secreción del colágeno de las células del músculo liso del tejido vascular. El mecanismo se basa en la acción de los receptores de IGF1 sobre la insulina.

En la senectud el porcentaje de proliferación de las células del músculo liso vascular SMCs, y su habilidad de migración disminuye, este mecanismo está basado en el uso de los receptores IGF1 por la insulina. Con los avances en la edad el porcentaje de proliferación de migración de las SMCs disminuye y si se la administra IGF1 no hay recuperación ni las SMCs adquieren sus mismas propiedades.

Los bloqueadores del calcio como el diltiazem inhiben *in vitro* la estimulación de las SMCs por el factor de crecimiento similar a la insulina I e inhibe la proliferación de las SMCs y su migración por acción de la insulina.

Se concluyó que en la senectud hay una disminución del IGF1 al igual que la secreción de hormona de crecimiento. El papel de la insulina en la aterogénesis está relacionado con la hiperinsulinemia, pero el incremento en la producción de insulina es parte del proceso de senectud; sin embargo el papel de la insulina en las SMCs son la producción de cambios de aterogénesis y el diltiazem podría actuar como antiaterogénesis. En edades avanzadas el riesgo de aterogénesis disminuye

por la baja propensión de que las SMCs proliferen y migren, lo cual es posible debido a la gran cantidad de células seniles [2].

## **Eje tiroideo en la edad**

Dentro de los cambios que se presentan en la senectud, la glándula tiroides también juega un papel importante. Estudios reportan una disminución de los niveles séricos de triyodotironina mientras que los niveles de tiroxina libre no presentan cambios y los niveles de triyodotironina reverso ligeramente se incrementan. El mecanismo regulatorio es controversial y estos cambios son discutidos.

Estudios en ratas masculinas seniles sugieren una disminución de TSH debido a una síntesis limitada de beta-TSH por la glándula hipofisis, así como una disminución de la actividad del hipotálamo. Sin embargo múltiples factores pueden influir en la regulación normal del eje hipotálamo-hipofisis-tiroides [3].

## **Secreción de insulina y resistencia**

La senectud también está asociada a un incremento en la incidencia de hipertensión, enfermedad macro vascular y diabetes tipo II (insulino no dependiente). Se ha sugerido que debe existir un mecanismo en común que sea el responsable de estos estados patológicos que se presentan a menudo en un mismo individuo. Datos epidemiológicos y clínicos consistentemente han demostrado una asociación entre la resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia y la intolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión sistólica.

Las personas seniles son más intolerantes a la glucosa e insulino-resistencia, pero es controversial que esta disminución sea debido al inevitable deterioro fisiológico normal o debido a variables del ambiente o al estilo de vida y de un notable incremento en la alteración de la distribución de las grasas y de la inactividad física. La intolerancia a la glucosa en la senectud puede ser debida en parte a la disminución de la sensibilidad de la insulina de las células beta al estímulo insulínico hormonal intestinal (GLP-1/GIP) y en parte a las alteraciones de la producción de la glucosa hepática [4].

## **Causas endocrinas relacionadas con la senectud \_ pérdida ósea y osteoporosis**

Mientras en la mujer postmenopáusica se presenta una fase rápida de pérdida ósea en los 6-10 años posteriores a la menopausia, en el hombre se presenta una fase de pérdida ósea lenta y continua que perdura indefinidamente. En el hombre senil hay niveles séricos bajos de estrógenos y testosterona y recientes estudios sugieren que los estróge-

nos son las principales hormonas sexuales esteroideas que regulan el metabolismo óseo en el hombre. La deficiencia de estrógenos también puede ser la principal causa de pérdida ósea en el hombre senil, como la disminución de la producción de hormona de crecimiento y IGF1 14.

Todos estos cambios en las concentraciones hormonales conllevarían a alteración en los órganos blancos tales como:

**Próstata:** El producto de la conversión periférica de la testosterona, la dihidrotestosterona, es el principal andrógeno en la glándula prostática produciendo desarrollo y crecimiento de la misma. La duda de si los andrógenos causan cáncer de próstata aún no ha sido aclarada y muchos estudios no han encontrado asociación entre niveles de testosterona y riesgo de cáncer de próstata, observándose diferencias no significativas en los niveles séricos de LH, testosterona total y libre y la globulina transportadora de hormona sexual, SHBG, entre hombres que desarrollaron cáncer de próstata y aquellos que permanecieron libres de la enfermedad. Además en un estudio de pacientes con cáncer de próstata se encontró que los niveles séricos de testosterona por debajo de la línea de base estaban relacionados con peor pronóstico.

**Hueso:** El hipogonadismo es causa establecida de osteoporosis masculina. Los andrógenos inhiben la expresión de la interleuquina-6, también conocida como factor de activación de los osteoclastos. Los receptores de andrógenos están presentes en los osteoblastos, y los andrógenos estimulan la diferenciación de osteoblastos in útero. Los efectos benéficos de los andrógenos sobre el hueso pueden ser secundarios a su aromatización a estrógenos o a través de los efectos anabólicos de la dihidrotestosterona. Tanto la deficiencia de aromatasas como la mutación del receptor de estrógenos están asociados con osteoporosis en el hombre a pesar de tener niveles normales de andrógenos; además la dihidrotestosterona incrementa la mitogénesis en las células óseas por inducción del mRNA del factor transformante del crecimiento-beta y por aumento de la unión del factor 2 unido a la insulina a los osteoblastos<sup>3</sup>.

**Masa corporal:** Los andrógenos son hormonas anabólicas que estimulan la mitosis en los mioblastos por estimulación de la actividad ribosomal y síntesis de RNA polimerasa; la administración de testosterona también produce aumento de la síntesis de proteínas musculares contráctiles y no contráctiles, incremento de las concentraciones musculares de mRNA, IGF-1, y disminución de la grasa abdominal por lipólisis y disminución de la concentración de leptina (hormona de los adipositos) que bloquea la entrada de lípidos a los depósitos de grasa abdominal. La madurez en el hombre se acompaña de disminución en la masa y fuerza muscular e incremento en la grasa corporal asociado con bajos niveles séricos de testosterona. A partir de la cuarta década hay disminución de fuerza muscular de un 8-10% por década y la síntesis de proteínas decrece un 55% con incremento de los depósitos de tejido conectivo y grasa en el músculo, lo cual ocurre paralelamente

a la disminución de las concentraciones de testosterona.

**Lípidos:** Los niveles de colesterol HDL son más bajos en el hombre que en la mujer premenopáusica. La enzima triglicérido-lipasa endotelial hepática, responsable de la aclaración de HDL, es mayor en hombres y estimulada por los andrógenos y suprimida por los estrógenos. Sin embargo, no hay diferencia en los niveles de lipoproteínas y triglicéridos entre niños y niñas prepuberes. En el varón durante la pubertad se disminuyen los niveles de colesterol HDL y se incrementan los de LDL.

Los efectos de la testosterona en la enfermedad arterial coronaria y los lípidos permanece incierta. Los niveles de testosterona se encontraron más bajos en ancianos con enfermedad arterial coronaria que en el grupo control. Además los niveles de testosterona se asocian negativamente con los niveles de triglicéridos y lipoproteínas y positivamente con los niveles de HDL. Los estudios angiográficos han mostrado poca relación entre los niveles de esteroides sexuales y enfermedad arterial coronaria en hombres, la razón para esta discrepancia puede ser que los efectos de la testosterona exógena sobre los lípidos difieren de los de la testosterona endógena o que los andrógenos pueden tener efectos adversos sobre otros factores de riesgo cardiovasculares como las endotelinas<sup>3</sup>.

**Tono vascular:** La testosterona puede tener efectos benéficos sobre el tono vascular. Hace más de 50 años Walker mostró que la administración de propionato de testosterona resultaba en reducción de la presión sanguínea, incremento de la circulación cerebral y coronaria, y disminución de los síntomas isquémicos en pacientes con enfermedad vascular periférica. Similarmente, otro estudio mostró que la administración de testosterona disminuye el grado de derivación del segmento ST en hombres con enfermedad cardíaca isquemia. Recientemente se ha demostrado que la testosterona incrementa el diámetro de la arteria coronaria y el flujo sanguíneo coronario. El mecanismo de vasodilatación coronaria todavía no ha sido establecido.

**Sistema fibrinolítico:** En hombres con enfermedad vascular periférica y baja actividad fibrinolítica la testosterona exógena incrementa la actividad fibrinolítica llevando a la mejoría clínica. El hipogonadismo es también asociado con altos niveles de inhibidor-1 del activador de plasminógeno, inhibiendo el proceso fibrinolítico. La administración de testosterona incrementa la actividad del activador del plasminógeno tisular y disminuyen los niveles de fibrinógeno<sup>3</sup>.

**Hematopoyesis:** Los andrógenos estimulan la eritropoyesis por aumento en la producción de eritropoyetina por medio de la transcripción mediada por receptores y por un efecto directo sobre la médula ósea, con incremento en los valores de hemoglobina y hematocrito, proceso que se invierte con la vejez.

**Función sexual:** La testosterona es necesaria para la li-

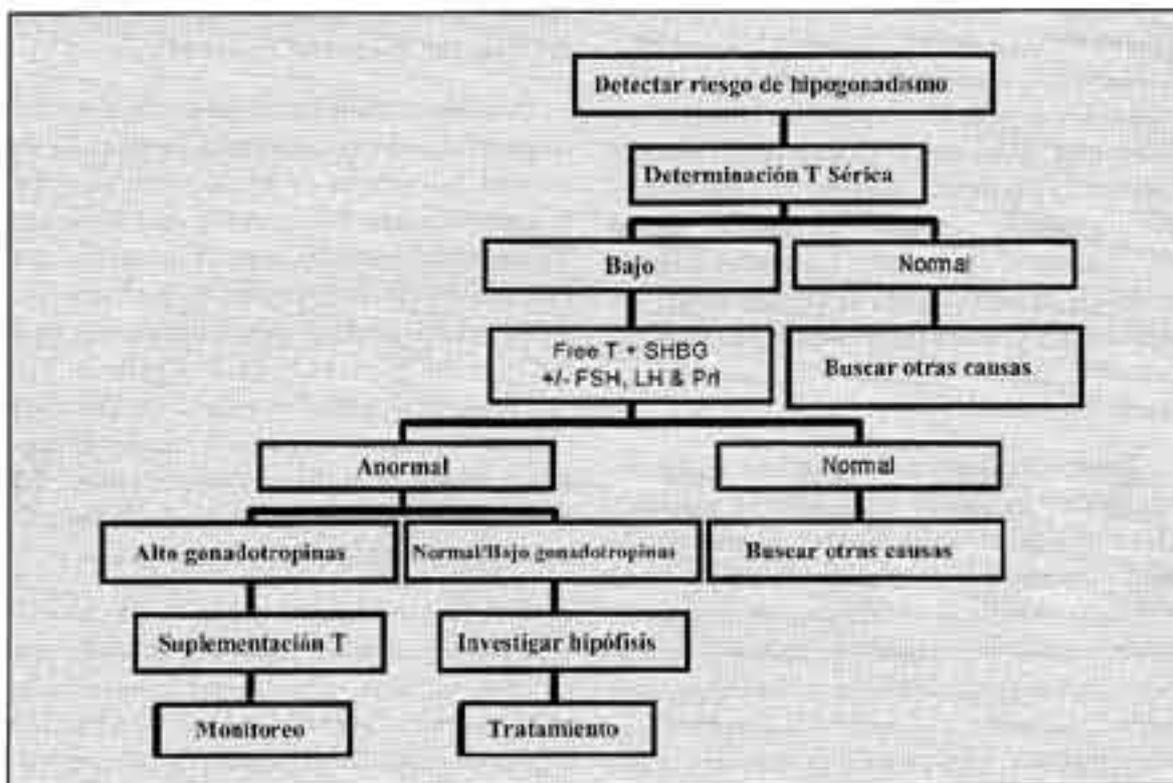


Figura 5. Algoritmo de diagnóstico del Síndrome PADAM.

bido, función eréctil y eyaculación normal. Los niveles de testosterona bioactiva se correlacionan fuertemente con la tumescencia peneal nocturna, especialmente en hombres de 55 a 64 años de edad, la madurez en el hombre está asociada con disminución en la función eréctil, frecuencia de orgasmos, y un aumento en el período refractario, disminución de la tumescencia y de la respuesta vasocongestiva y en el deseo y placer sexual. Sin embargo hay que recordar que la disfunción eréctil puede tener muchas otras causas.

**Función cognoscitiva:** Los niveles altos de testosterona están asociados con un mejor control mental y una memoria verbal más duradera, tiene propiedades antidepresivas en hombres hipogonadales. El reemplazo de testosterona mejoró el estado de ánimo y sensación de bienestar, redujo la ansiedad y mejoró la habilidad de concentración. Además, los niveles de testosterona bioactiva fueron inversamente relacionados con depresión.

**Sistema inmune:** Algunos han hipotetizado que las enfermedades inmunes son menos comunes en hombres que en mujeres por un efecto protector de los andrógenos. Esto es sustentado por la observación que el hombre con síndrome de Klinefelter tiene una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes. El efecto benéfico de los andrógenos parece ser las células supresoras, mientras que el hombre sano tiene una relación alta CD8/CD4 (supresor / ayudador) con respecto a la mujer sana.

La interleuquina-6 es una citoquina que está elevada en el hombre con andropausia y se cree que está relacionada con alguna de las facetas de los síntomas de andropausia; también puede estar asociada con otras enfermedades como osteoporosis y neoplasias. La interleuquina-6 tiene un amplio rango de actividades, especialmente en la fase aguda de la respuesta inflamatoria, inducción de la diferenciación de células B activadas, actividad osteoclástica, proliferación epidérmica, homeostasis, diferenciación y proliferación de células nerviosas y de otras importantes funciones celulares. Normalmente no se detecta interleuquina-6 en un hombre joven sano, los esteroides sexuales parecen controlar el gen de interleuquina-6; los andrógenos inhiben la proteína de expresión de la interleuquina-6. La dihidrotestosterona controla el gen de expresión de la interleuquina-6 por acción dependiente de los receptores de andrógenos. El incremento de los niveles de interleuquina-6 puede llevar además a disminución de la masa corporal, anemia, disminución de la densidad mineral ósea, disminución de la albúmina y demencia (estos cambios han sido moderados por la administración de interleuquina-63).

### Factores de riesgo

- Estrés psicosocial (59%)
- Alcohol (35%)
- Agresión u operaciones particularmente vasectomías

(32%)

- Medicaciones (31%)
- Cigarrillo (26%)
- Obesidad (35%)
- Infecciones tales como orquitis, paperas y fiebre glandular, prostatitis (11%) y
- Falta de descenso de testículos (5%)

## Manifestaciones Clínicas

### Signos y Síntomas

Se han clasificados en tres grupos:

Síntomas psicológicos \_ Síntomas somatovegetativos y problemas sexuales.

1. Síntomas psicológicos: Desaliento, depresión, irritabilidad, ansiedad y tensión nerviosa. Los pacientes presentan pérdida de la vitalidad y fatiga que esta relacionada con factores psicológicos, así como también disminución de la masa corporal, fuerza muscular y disminución de la orientación espacial.

2. Síntomas somatovegetativos: alteraciones articulares y musculares, oleadas de calor, sudoración, trastornos del sueño, somnolencia e insomnio, alteraciones en el bienestar, disminución en la memoria y capacidad de la concentración, cansancio físico con menores esfuerzos.

3. Problemas sexuales: incluye disminución de la potencia con disfunción eréctil dada por erecciones débiles y de corta duración, disminución de la sensación orgásmica y bajo volumen de eyaculación y disminución de la libido, también son menos comunes y menos rígidas las erecciones nocturnas y matutinas.

Hay incremento en la grasa corporal y visceral que inducen altamente a riesgos de enfermedad cardiovascular y resistencia a la insulina. El relativo hipoandrogenismo está asociado con pérdida progresiva de la masa ósea que conlleva a osteoporosis y riesgo incrementado de fracturas vertebrales y de cadera. Estas últimas tienen

resultados letales en hombres y mujeres.

## Diagnóstico

El hipogonadismo bioquímico es detectado solamente en el 7% de los hombres menores de 60% pero se incrementa en el 20% en aquellos mayores de 60 años. Todavía no se ha aceptado que los niveles de testosterona definan la deficiencia hormonal en un hombre maduro aunque, generalmente, es aceptado que dos desviaciones estándar por debajo de los niveles normales para un hombre joven es anormal y también en los hombres maduros pueda haber respuesta variable de los órganos blancos a los niveles de andrógenos. El mejor parámetro para determinar el hipogonadismo es la medición de la testosterona bioactiva la cual incluye las fracciones libres y unida a albúmina. La determinación de testosterona total puede ser errónea por las alteraciones en los niveles de SHBG y del ritmo circadiano mencionado previamente. Si la testosterona está por debajo o en el límite inferior de los niveles normales aceptados, es prudente confirmar los niveles con una segunda determinación acompañada de LH, FSH y prolactina. En el hombre joven los niveles de testosterona menores de 12nmol/ml o 350ng/dl y una elevación crónica de las gonadotropinas marcan un claro diagnóstico de hipogonadismo primario o falla testicular. En el hombre maduro los lineamientos diagnósticos no están claramente definidos y puede ser necesaria una información adicional. Así, en estos hombres como en los obesos, la determinación de SHBG puede ser útil para establecer el verdadero significado clínico de los niveles de testosterona.

Se hace necesario también la realización de exámenes complementarios como medición de la densidad ósea y de la concentración sérica de lípidos, el examen completo de la próstata incluyendo palpación rectal, antígeno prostático específico (PSA) en suero y ultrasonido de próstata.

Si el paciente es hipotiroideo, la L-tiroxina deberá ser reemplazada. Bajos niveles de gonadotropinas indican un hipogonadismo central y una elevación de la prolactina puede indicar la presencia de un tumor hipofisiario<sup>3</sup>.

## Referencias

1. Sternbach Harvey MD Age-Associated Testosterone Decline in Men: Clinical Issues for Psychiatry. The American Journal Of Psychiatry 1998; 155: 147.
2. Morales Alvaro Heaton, Jeremy P.W.; Carson, Culley C. III. Andropause: a Misnomer for a True clinical Entity. The Journal of Urology 2000; 163: 325.
3. Basaria Shedzad MD; Dobs, Adrian S MD, MHS, Hipogonadism

- and Androgen Replacement Therapy in elderly Men, *The American Journal of Medicine* 2001; 110: 750.
4. Heaton Jeremy P. W. Andropause: coming of age for an old concept? *Current Opinión Urology*. 2001; 11: 46.5.
  - Comhaire F: H, Andropause: Hormone Remplacement Therapy in the ageing male. *European Urology*. 2000; 38: 355-362.
  6. Beld Annewieke Van den & Lamberts, S. W. J. Healthy ageing. Endocrine facets of ageing in the human and experimental animal. *Symposium 2001; 242, 30 january \_ 1 february*.
  7. Carroll Bernard J. Neuroregulatory hypothesis of ageing. Endocrine facets of ageing in the human and experimental animal. *Symposium 2001; 242, 30 january \_ 1 february*.
  8. Björntorp, Per. Alterations in the corticotropic stress response axis. Endocrine facets of ageing in the human and experimental animal. *Symposium 2001; 242, 30 january \_ 1 february*.
  9. Handelsman David. J. Male reproductive ageing: human fertility, androgens and hormone dependent disease. Endocrine facets of ageing in the human and experimental animal. *Symposium 2001; 242, 30 january \_ 1 february*.
  10. Wang C.; Amiya P., S. H.; Ferrini, M.; et al. Male reproductive ageing: using the Brown Norway rat as a model for human. Endocrine facets of ageing in the human and experimental animal. *Symposium 2001; 242, 30 january \_ 1 february*.
  11. Veldhuis J. Ageing of the growth hormone (somatotropic) IGF1 axis. Endocrine facets of ageing in the human and experimental animal. *Symposium 2001; 242, 30 january \_ 1 february*.
  12. Effect of growth hormone and IGF1 deficiency on ageing and longevity. Endocrinology & Diabetes Research Unit, Shneider Children's Medical Center of Israel. Endocrine facets of ageing in the human and experimental animal *Symposium 2001; 242, 30 january \_ 1 february*.
  13. Torres-Ruiz A. The role of IGF1 and insulin in ageing and atherosclerosis. Endocrine facets of ageing in the human and experimental animal. *Symposium 2001; 242, 30 january \_ 1 february*.
  14. Brabant G. Thyroidal axis in ageing. Endocrine facets of ageing in the human and experimental animal. *Symposium 2001; 242, 30 january \_ 1 february*.
  15. Elahi D. Insulin secretion and resistance. Endocrine facets of ageing in the human and experimental animal. *Symposium 2001; 242, 30 january \_ 1 february*.
  16. Vermeulen A. Adrogen Replacement Therapy in the Aging Male-A Critical Evaluation *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 80: 1342.
  17. Morley John E.; Horace M III. Androgen deficiency in aging men: Role of Testosterone Replacement Therapy. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 2000; 191: 105.

### Posición de la NAMS con relación al uso de progestágenos

La Sociedad Norteamericana de Menopausia, NAMS publica su posición formal sobre el uso de progestágenos solos o en combinación con estrógenos (TEP) por las mujeres postmenopáusicas. Este documento define la evidencia actual y su relación con el papel de los progestágenos en la TEP, cuando los estrógenos son prescritos para tratar los síntomas relacionados con la menopausia, tales como los fogajes.

“Los beneficios y riesgos de agregar un progestágeno a los estrógenos como parte de la terapia hormonal en mujeres postmenopáusicas no ha sido claramente definida”, dijo Rogelio Lobo MD, Profesor del Departamento de Obstetricia y Ginecología, del Columbia Presbyterian Medical Center, New York, y jefe del panel de expertos que ayudan a la NAMS en el desarrollo de esta posición (sobre progestágenos). “Esta revisión ofrece a los clínicos las más actualizadas recomendaciones sobre el uso de progestágenos”.

Aún el término de progestágeno no ha sido consistente. La posición del estamento lo define como progestágeno (una droga con estructura química idéntica a la progesterona secretada por los ovarios de la mujer) y progestinas (una droga sintética con efectos similares a la progesterona). El documento clarifica las diferencias entre progesterona y progestinas, lo mismo que las diferencias entre las progestinas.

Se llegaron a las siguientes conclusiones:

El propósito primario de la progesterona en la TEP es proteger el endometrio del aumento

del riesgo de cáncer endometrial asociado con la terapia estrogénica. Además, la progesterona reduce el riesgo a niveles de mujeres que no toman hormonas.

Todos los progestágenos aprobados por la FDA son protectores endometriales si su uso es adecuado en dosis y duración.

El objetivo clínico primario con los progestágenos es prescribir una combinación para TEP que provea protección endometrial mientras se mantiene el efecto benéfico de los estrógenos y se minimiza cualquier efecto secundario del progestágeno, particularmente sangrado uterino similar al período menstrual. Este sangrado uterino inducido por el progestágeno, después de la menopausia, es una de las principales razones por la cual las mujeres suspenden la TEP.

La adición de un progestágeno a los estrógenos no aumenta ni disminuye el riesgo de cáncer de seno. El progestágeno aumenta la densidad mamaria, lo cual regresa después de suspender la TEP.

El progestágeno aumenta ligeramente el efecto benéfico de los estrógenos sobre el hueso.

La NAMS no recomienda el uso de estrógenos o de TEP para la prevención primaria o secundaria de enfermedad cardíaca. Si se necesita la TEP, el componente progestacional puede disminuir los efectos benéficos de los estrógenos sobre el riesgo de enfermedad cardíaca, tales como la mejoría del perfil lipídico. Sin embargo, el progestágeno no elimina totalmente los beneficios.

En general los efectos secundarios de los progestágenos son leves. Algunos progestágenos afectan negativamente el estado de ánimo, pero no hay evidencia suficiente para recomendar cual progestágeno o régimen tiene el menos efecto colateral. El uso de progestágenos, se sabe puede aumentar el malestar o dolor en los senos. Si hay efecto secundario del progestágeno, el tipo de progestágeno, la vía de administración, o régimen (si es prescrito diario o sólo unos pocos días al mes) puede ser cambiado para minimizarlo.

“El ánimo de la NAMS al publicar esta posición es en respuesta a la necesidad de actualizar el conocimiento científico en vista de que la investigación científica esta cambiando rápidamente en el campo de la menopausia” (Wulf Utian, MD, PhD, Executive Director).

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Múltiples factores de riesgo para enfermedad cardiaca pueden aumentar sustancialmente el riesgo para muerte por ataque cardiaco en mujeres con enfermedad cardiaca.

Nivel I: Ensayo propiamente randomizado y controlado.

Nivele II-1: Bien diseñado, controlado, pero sin randomización

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

Nivele 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.

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

***For the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study research group. Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Ann Intern Med 2003; 138: 81-89.***

VITTINGHOFF E, SHLIPAK MG, VAROSY PD, ET AL

En las mujeres con enfermedad cardiaca coronaria ECC, la presencia adicional de factores de riesgo aumenta significativamente su ya aumentado riesgo de infarto del miocardio, IM, o muerte, de acuerdo al análisis de los datos del estudio Heart and Estrogen/progestin Replacenment Study (HERS). Los investigadores detectan los factores de riesgo, tasa de eventos de ECC, y uso de tratamientos de prevención secundaria en 2.763 mujeres postmenopáusicas con enfermedad cardiaca preexistente. Un análisis multivariado identificó 11 factores de riesgo para IM o muerte coronaria. Seis de los factores de riesgo se basaron en la historia médica (raza no blanca, etnia, falta de ejercicio, diabetes, angina, falla cardiaca congestiva, e IM previos) y cinco se basaron en medidas de laboratorio (presión sanguínea, LDL colesterol, HDL colesterol, lipoproteína (a) y depuración de creatinina. En general, la tasa promedio anual de eventos de ECC fue de 3.4% (IC 95%; 3.1% a 3.8%). Para mujeres sin riesgos adicionales, la tasa anual fue 1.3% (IC 95% 0.7% a 2.5%). Para mujeres con 5 o más factores de riesgo, la tasa anual fue de 8,7 (IC 95%; 7.1% 10.8%). Los investigadores notaron que las mujeres con más factores de riesgo fueron significativamente menos dadas a ingerir aspirina, agentes antilipídicos, que las mujeres sin factores de riesgo adicionales, aunque fueron más propensas a tomar inhibidores de ACE. El uso de Beta-bloqueadores fue similar en ambos grupos. Al entrar al estudio 83% de las mujeres recibían aspirina u otro agente antiplaquetario, 33%

recibían beta-bloqueadores, 18% estaban recibiendo inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, y 53% recibían drogas reductoras de lípidos.

### Evidencia Nivel I

Comentario. Este reporte sacado del HERS, un estudio de prevención secundaria, trae un mensaje para la salud de las mujeres a riesgo de IM y muerte, y que han tenido enfermedad coronaria, aún en la ausencia de otros factores de riesgo. Cuando los factores de riesgo están presentes, el riesgo se multiplica. Este importante ensayo evalúa 11 de los más importantes factores de riesgo (de al menos 150 conocidos) y encontraron que su riesgo se aumenta más de 6 veces cuando están presentes muchos riesgos. Tristemente, se encontró que el uso de modalidades de prevención conocida, fueron marcadamente bajas, y aquellos al cuidado de mujeres con enfermedad coronaria arterial deben asegurarse qué tan bien sus pacientes están usando estos tratamientos. Este estudio tiene limitaciones, tales como la exclusión de las más firmes variables predictoras que no incluyen test diagnósticos como el test del ejercicio, el ecocardiograma, que pueden ser mejores pruebas de predicción o información sobre contraindicaciones de los medicamentos. Sin embargo, esas limitaciones no disminuyen el mensaje mayor: sustancial baja utilización de terapias probadas. Se necesitan objetivos proactivos de intervención para mejorar esto.

Robert A. Wild, MD, MPH  
Professor and Chief Reproductive Endocrinology  
Adjunct Professor of Cardiology (Prevention)  
Adjunct Professor of Biostatistics & Epidemiology  
Oklahoma University Health Sciences Centre  
Oklahoma City, OK

## **MENOPAUSIA AL DÍA**

### **Efectos secundarios leves a severos con algunos suplementos dietéticos**

*Adverse events associated with dietary supplements: an observational study. Lancet 2003; 361: 101-106.*

PALMER ME, HALER C, MCKINNEY P, ET AL

Algunos suplementos dietéticos causan efectos secundarios que están en el rango de moderados a severos, incluyendo infarto del miocardio, falla hepática, sangrado y convulsiones, de acuerdo a este estudio de no intervención, observacional de 1 año de duración, realizado en 11 centros de intoxicación en los Estados Unidos. Además, esos efectos adversos son voluntariamente reportados e ineffectivamente monitorizados. Los investigadores usan un proceso de revisión de múltiples grados incluyendo los datos de eventos adversos con suplementos dietéticos del sistema de vigilancia de exposición a tóxicos (TESS).

Los suplementos incluyen productos botánicos o no botánicos (p.ej. vitaminas, minerales, glandulares etc.) y remedios de la cultura tradicional. Cerca de un tercio de los efectos adversos fueron considerados moderados (de larga duración o sistémico) o severo (con riesgo para la vida); 1% terminaron en muerte. En los adultos la reacción más severa se asoció con el uso de suplementos con múltiples ingredientes usados por largo tiempo. Los eventos adversos más comunes fueron coma, convulsiones, dolor precordial, trastornos de conducción cardíaca y arritmias y disnea. Los suplementos más frecuentemente asociados con eventos adversos fueron los productos botánicos mahuang, guarana, ginseng y St. John's Wort y entre los productos no botánicos, el cromo, la melatonina y el zinc. La asociación entre eventos adversos e ingredientes específicos de suplementos dietéticos fueron difíciles de verificar si los productos tenían múltiples ingredientes.

### **Evidencia nivel II-3**

Comentario. Este estudio observacional apunta varios temas relacionados con la falta de supervisión adecuada al uso de suplementos en la dieta. Los suplementos con múltiples ingredientes fueron asociados más frecuentemente con eventos adversos serios y ellos fueron usados más frecuentemente por individuos, quienes intentaban tratar una enfermedad. Familiares y amigos (66%), fueron mayoritariamente la fuente de referencia para el uso de suplementos. Eso fue mucho más frecuente que las recomendaciones hechas por el personal de salud tanto los tradicionales como los alternativos (12%), las altas tasas de ingestión no intencional (70%) en niños menores de 12 años resultó en una más baja severidad de efectos adversos, aunque eso nos ilustra acerca de los riesgos asociados con el empaque y las medidas de seguridad caseras. Este estudio tiene varias limitantes, las cuales fueron conocidas por los autores. La denuncia voluntaria al centro de control de intoxicaciones no representa la dimensión de efectos adversos sufridos por los consumidores. Fallas de selección pueden también afectar los resultados. Los ingredientes de los suplementos no se listan confiablemente en las etiquetas confundiendo las causas y los efectos. Sin embargo, este estudio resalta la importancia del tamizaje y monitorización de los pacientes que escogen el uso de suplementos e identifican aquellos que pueden estar a riesgo de eventos adversos

Jennifer L. Prouty, MSN  
Women's Health and Psychiatric Nurse Practitioner  
Midlife Health Connections  
Mattapoisett, MA

# MENOPAUSIA AL DÍA

## Efectos benéficos sobre el peso, grasa, y masa ósea asociada a terapia hormonal postmenopáusica

*Hormone replacement therapy dissociates fat mass and bone mass, and tends to reduce weight gain in early postmenopausal women: a randomized controlled 5-year clinical trial of the Danish osteoporosis prevention study. J Bone Miner Res 2003; 18: 333-342.*

JENSEN LB, VESTERGAARD P, HERMANN AP, ET AL

La terapia hormonal postmenopáusica esta asociada con menos aumento de peso, menos acumulación de grasa y más masa ósea en mujeres después de la menopausia, de acuerdo a los resultados de este estudio de cohorte de 2.016 mujeres (entre 45-58 años), realizado en Dinamarca. Una cohorte de mujeres (n 897) se randomizaron en un diseño abierto, a no terapia o terapia estrogénica; un progestágeno, TEP se agregó a los mujeres con útero. Otra cohorte (n 904) escogió si tomar TE/TEP (204 optaron por TE/TEP). Todas fueron seguidas por 5 años para determinar cambios en el peso corporal, composición corporal y masa ósea. Al final del estudio, las mujeres randomizadas a TE/TEP tenían significativamente menos ganancia de peso y acumulación de grasa, como también como un significativo menor índice de masa corporal que aquellas que no recibían TE/TEP; no hubo diferencia en las medidas entre los grupo en la cohorte no randomizada. La acumulación de grasa fue la responsable en casi todos los casos del aumento de peso. En una evaluación de los factores atribuibles al aumento de peso (cambios en el estado físico o actividad física, fumar, uso de TE/TEP e ingesta de energéticos) solamente la disminución en el estado físico se asoció significativamente con el aumento de peso. El uso de TE/TEP tuvo también significantes efectos positivos sobre la masa ósea, pasando de 0.77, 1.21 y 1.72 gramos después de 1,2 y 5 años respectivamente, comparado con las no recipientes de terapia. En un ajuste de los factores contribuyentes al efecto óseo, el cambio en la masa grasa fue el predictor más fuerte de los cambios óseos en las mujeres no tratadas, mientras los cambios en la masa magra fue el predictor más fuerte entre los que recibían TE/TEP.

### Evidencia nivel II-I

Comentario. Este artículo presenta más datos interesantes sobre peso, masa ósea y actividad física y TRH. Confirma lo que el estudio PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestagen Intervention) nos dijo, contrario a la creencia convencional, que la TE/TEP no causa aumento de peso. Lo más llamativo es que la disminución del ejercicio físico fue el principal determinante de ganancia de peso, confirmando de nuevo cuan importante es alentar a nuestros pacientes a hacer ejercicio.

Este estudio también enfoca, pero no resuelve, la pregunta de si la masa grasa, los niveles de estrógenos o la masa magra son importantes predictores de la densidad ósea. Apunta a que pueden ser diferentes para las mujeres con TE/TEP. Específicamente el efecto de ET/TEP sobre la concentración mineral ósea no puede ser explicado por los cambios en la composición corporal únicamente. Como aplica esto a una mujer individualmente es menos claro, así como la biodisponibilidad de estrógenos puede variar de persona a persona. Por lo tanto, los estrógenos pueden tener efectos diferentes en la composición corporal en diferentes mujeres. De nuevo vemos que los efectos de los estrógenos sobre el cuerpo son múltiples, complejos y varían de individuo a individuo.

Marcie K. Richardson, MD  
Harvard Vanguard Medical Associates  
Boston, MA

# MENOPAUSIA AL DÍA

## La incontinencia está asociada a la depresión en casi la mitad de las mujeres

*Urinary incontinence and depression in middle-aged United States women. Obstet Gynecol 2003; 101: 149-156.*

NYGAARD I, TURVEY C, BURNS TL, CRISCHILLES E, WALLACE R

La depresión y la incontinencia parece estar asociada en las mujeres, pero la fuerza de esta asociación depende del instrumento usado en la clasificación de la depresión, de acuerdo a este estudio población cortado cruzado. Los investigadores usaron datos de 5. 501 mujeres entre 50 y 69 años ingresados durante las entrevistas conducidas por el estudio Health and Retirement. Aproximadamente 16% de las mujeres reportaron incontinencia urinaria leve-moderada o severa. El diagnóstico de depresión se basó en el criterio del manual del diagnóstico y estadística de los desórdenes mentales y la escala revisada del centro para estudios Epidemiológicos de Depresión. Las mujeres con incontinencia leve moderada fueron significativamente más propensas a sufrir de depresión que su contraparte sin incontinencia. Las mujeres con incontinencia leve-moderada tenían 40% mayor riesgo (IC 95%, 1. 06-1. 87); las mujeres con incontinencia severa tenían un 82% mayor riesgo (IC 95%, 1. 26-2. 63). Sin embargo, la asociación no se sostuvo para síntomas depresivos medidos por la escala revisada del centro para estudios epidemiológicos de depresión después del ajuste para covariables.

### Evidencia Nivel II-2

Comentario. Este estudio confirma reportes previos sobre la asociación de incontinencia urinaria y depresión hechos por Melvilla y col. (Am J Obstet Gynecol 2002). Dugan y Col (J. Am Geriatr Soc 2000) y Zon y Col (J. Urol 1999). Este estudio es fuerte en el número e instrumentos de medir depresión. Pero es limitado por que la incontinencia es reportada a voluntad y no hay diagnóstico específico de incontinencia. Sin embargo, la asociación permanece significativa.

El estudio de Nygaard, como el de Melvilla fueron diseñados cuidadosamente y usaron instrumentos diagnósticos válidos para revelar la asociación, lo que estaba limitado en hallazgos previos. La medida de la severidad de los síntomas usados en este estudio no reveló la asociación, enfatizando que la depresión puede estar no diagnosticada cuando sólo el tamizaje de los síntomas y no el de los instrumentos de diagnóstico son usados. Múltiples estudios han mostrado ahora una asociación entre la depresión y la incontinencia urinaria. Este estudio refuerza la necesidad de buscar esto en la población a alto riesgo.

Gretchen M. Lentz, MD  
Associate Professor of Obstetrics and Gynecology  
Associate Director of the Women's Health Care Center  
University of Washington  
Seattle, WA

Comentario. La fuerza estadística de la asociación entre la depresión y la incontinencia urinaria reportada voluntariamente en este estudio depende del instrumento usado para identificar y diagnosticar la depresión. Aproximadamente el 16% de las 5.071 mujeres reportaron leve a moderada y severa incontinencia urinaria, aun que el tipo exacto de problema no fue identificado posteriormente (la menopausia no fue identificada como covariable). La importancia de este estudio es considerar que la depresión puede acompañar la incontinencia y debería ser diagnosticada y tratada adecuadamente.

Miriam Rosenthal, MD

## MENOPAUSIA AL DÍA

### El Gabapéntin mejora los fogajes

*Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2003; 101: 337-345*

GUTTUSO T JR, KURLAN R, MCDERMOTT MP, KIEBURTZ K

Gabapéntin (Neurontina) una droga antiepiléptica, puede reducir la frecuencia de fogajes en mujeres menopáusicas, de acuerdo a este estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo. Un total de 59 mujeres postmenopáusicas han experimentado siete o más episodios de fogajes por día, recibieron 900 mg/día de gabapéntin o placebo. Después de 12 semanas de tratamiento, las 30 mujeres en el grupo de gabapéntin tenían una reducción del 45% en la frecuencia de los fogajes y 54% de reducción en el puntaje compuesto (frecuencia y severidad combinadas) comparadas con los valores basales. La diferencia también fue significativa cuando se comparaba con el grupo placebo, quienes tenían reducciones de 29% y 31% respectivamente. Los efectos adversos fueron reportados en 15 pacientes (50%) que recibieron gabapéntin comparado con 8 (28%) en los recipientes de placebo. Cuatro mujeres en el grupo de gabapéntin y una en el grupo placebo se retiraron del estudio por los efectos secundarios, primariamente somnolencia y mareos, los cuales fueron los principales efectos secundarios del gabapéntin vistos en este estudio. (También fueron los principales efectos secundarios vistos en los ensayos en epilépticos). En una extensión abierta del estudio en el cual la dosis pudo ser incrementada a 2.700 mg/día, los recipientes de gabapéntin tuvieron una reducción del 54% en la frecuencia de los fogajes y un 67% en los puntajes compuestos de fogajes comparado con la línea de base.

### Evidencia Nivel I

Comentario. En este estudio doble ciego, randomizado de 12 semanas con gabapéntin 900 mg/día, los autores informan de reducción en la frecuencia y severidad de los fogajes comparados con placebo. Notablemente 4 de 30 mujeres en el grupo de gabapéntin se retiraron por los efectos secundarios intolerables. Durante la continuación del estudio en una modalidad abierta y marcada, a las mujeres se les permitió aumentar o disminuir la dosis, y alrededor del 25% de ellas permanecieron en 900 mg/día o menos. Interesantemente el ánimo y la salud general no cambian con la administración de gabapéntin, sugiriendo una acción selectiva sobre los fogajes. Este estudio pequeño, pero cuidadosamente conducido, implica que el gabapéntin puede ser una alternativa terapéutica a las modalidades corrientes de tratar el síntoma menopáusicos, particularmente en mujeres severamente afectadas.

Nanette Santoro, MD  
Professor and Director  
Division of Reproductive Endocrinology  
Department of Obstetrics,  
Gynecology and Women's Health  
Albert Einstein College of Medicine  
Bronx, NY

## MENOPAUSIA AL DÍA

### La DMO baja es un buen predictor de riesgo de fractura, no importa el sitio donde se haga la medición

*Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. J Bone Miner Res 2002; 17: 2222-2230.*

MILLER PD, SIRIS ES, BARRETT-CONNOR E, ET AL

Baja densidad mineral ósea (DMO), sin importar el sitio de la medición, está asociado con al menos dos veces el aumento del riesgo de fractura en un año, aún en sitios del esqueleto diferentes a los usualmente medidos, de acuerdo a los datos de este estudio del National Osteoporosis Risk Assessment (NORA), un estudio de osteoporosis longitudinal, observacional realizado en mujeres postmenopáusicas en los Estados Unidos. Este estudio reclutó 149.524 mujeres postmenopáusicas blancas de al menos 50 años de edad quienes no tenían diagnóstico de osteoporosis. Al enrolar cada mujer al estudio, se midió la DMO en uno de estos sitios: antebrazo, o dedos usando absorciometría de rayos-x de energía dual (DEXA) o el tobillo usando absorciometría simple de rayos x (SXA) o ultrasonido. El objetivo primario fue nuevas fracturas de la cadera, muñeca o antebrazo, columna o costillas dentro de un año del examen. La tasa de fracturas fue mayor para mujeres con T escore de -2.5 o peor seguida por las de escores entre -1.0 y 2.5: las mujeres con DMO normal tenían las más bajas tasas. Un análisis multivariable ajustado mostró que los riesgos relativos, RR, de fractura para los más bajos grupos de DMO comparados con los grupos de DMO normal fueron 2.15 (dedo), 2.73 (tobillo, usando SXA), 2.74 (antebrazo), y 3.94 (tobillo usando ultrasonido), con diferencias estadísticamente significativas para todos los valores. Todos los sitios y los dispositivos con que se midieron predijeron fracturas igualmente bien. También el riesgo de predicción fue similar si se usaba el T escore o si se calculaba usando la desviación estándar de la edad media de la población del National Osteoporosis Risk Assessment.

#### Evidencia Nivel II-2

Comentario. Los resultados de este gran estudio observacional confirma lo que se ha visto en numerosas estudios

pequeños, principalmente que la baja DMO es un importante determinante de riesgo de fractura. Cuatro tipos diferentes de máquinas para densidad ósea fueron usadas para medir la DMO de tobillo, antebrazo o dedos. Independiente del test usado, las mujeres postmenopáusicas en la más baja categoría de valores de densidad ósea fueron más propensas a tener fracturas que las mujeres en el grupo de mayor DMO.

Aunque esta es una información epidemiológica importante, no ayuda a los clínicos. Ninguno de esos instrumentos para determinar la DMO pueden ser usados para diagnosticar osteoporosis de la manera que es usada la medida de la columna y la cadera. Adicionalmente, no se sabe como usar esos valores de las máquinas de determinación periférica de DMO para determinar quiénes deberían recibir tratamiento para reducir el riesgo de fractura. Todos los ensayos clínicos, al momento, evaluando la protección contra las fracturas han enrolado los pacientes sobre la base de valores bajos de densidad ósea de la columna y la cadera.

Si como clínicos nos alejamos del uso de T escore para determinar quién debe ser tratado según un modelo basado en el riesgo, los datos reportados aquí serán muy útiles. Esperamos continuar teniendo más información a medida que continúe el estudio NORA. Particular mente va a ser de valor conocer qué proporción de mujeres en los diferentes grupos experimentan fracturas y si el valor predictivo de fracturas de los test de DMO fueron similares o diferentes dependiendo de sus edades.

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

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Los estrógenos disminuyen la pérdida ósea cuando se asocian a la anticoncepción con acetato de medroxiprogesterona de depósito

*A randomized controlled trial of estrogen replacement therapy in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 78-81.*

CUNDY T, AMES R, HORNE A, ET AL. A

La pérdida ósea vista con el contraceptivo inyectable, acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) está altamente asociada con los bajos niveles de estrógenos endógenos, pero puede ser disminuido con la adición de terapia estrogénica, de acuerdo a este estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo. Un total de 38 mujeres postmenopáusicas (edad promedio 37 años) quienes habían usado AMPD por lo menos durante dos años y tenían baja DMO en la columna, recibieron estrógenos orales (0.625 mg/día de estrógenos conjugados) o placebo. Todas las mujeres continuaron con AMPD. El objetivo primario fue el ver cambios en la DMO, basados en test de DMO cada 6 meses durante los 2 años del estudio. Al final del estudio, la DMO de la columna aumentó en 1% en los recipientes de estrógenos mientras disminuyó en 2.6% entre las usuarias de placebo, una diferencia que fue estadísticamente significativa. No se vio diferencias en la DMO en otros sitios de medición, incluyendo el cuello femoral, el triángulo de Ward's, gran trocánter, y el cuerpo total. No se reportaron efectos adversos mayores.

#### Evidencia Nivel I

Comentario. Por cuanto la AMPD, un anticonceptivo gestacional de depósito altamente efectivo, está asociado con disminución de los niveles de estradiol, se presenta pérdida

transitoria de la DMO en mujeres que usan este método de planificación. Este estudio confirma que tal pérdida de DMO puede ser prevenida usando estrógenos (0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados), usados en la terapia postmenopáusica. Los clínicos sin embargo, deben saber que con el uso de AMPD como contraceptivo, no se ha demostrado que cause osteoporosis postmenopáusica o esté relacionado con fracturas. Por lo tanto, no es claro cuales usuarias, si las hay, se podrían beneficiar de la suplementación estrogénica.

Si los médicos o las usuarias tienen preocupación acerca de la salud ósea con el uso de AMPD, particularmente si tales dudas pudiesen detener a candidatas apropiadas para el uso o continuidad de este método anticonceptivo, la suplementación con estrógenos podría considerarse en los próximos grupos de usuarias de AMPD; además, mujeres que han usado inyecciones por un año o más y planean seguir haciéndolo, y usuaria con otros factores de riesgo para DMO como fumadoras y mujeres perimenopáusicas, también podrían usar suplemento estrogénico.

Andrew M. Kaúnitz MD  
Professor and Assistant Chairman  
Department of OB-GYN  
University of Florida Health Science Center  
Jacksonville, FL

## MENOPAUSIA AL DÍA

### El uso de terapia estrógenos-progestinas- pero no de estrógenos solos, aumenta el riesgo de cáncer de seno

*Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden. Cancer 2003; 97: 1387-1392.*

OLSSON HL, INGVAR C, BLADSTRÖM A

El uso de terapia estrógenos más progesterona (TEP) aumenta significativamente el cáncer de mama; sin embargo, la terapia estrogénica sola (TE) esencialmente no tiene efecto, de acuerdo a este estudio poblacional de cohorte de Suecia. 29. 508 mujeres se siguieron aproximadamente por 10 años para determinar su riesgo de cáncer de mama; aproximadamente 3.700 mujeres usaron TEP. Después del ajuste por posibles variables de confusión, la TEP combinada continua por largo tiempo, aumentaba significativamente el riesgo de cáncer de mama comparada con las no usuarias (RR 4.60; 95% IC, 2.39-8.84). Se vio un aumento no significativo en la TEP secuencial por largo tiempo (RR 2.23; 95% IC, 0.90-5.56), la terapia con gestágenos solos (RR 1.89; 95% IC, 0.81-4.39). El mayor riesgo fue visto con el uso de terapia combinada continua y con gestágenos solos por más de 48 meses. No hubo un aumento del riesgo en mujeres después de 5 años de no usar terapia. La terapia con estradiol solo no aumenta significativamente el riesgo de cáncer de mama.

#### Evidencia nivel II-2

Comentario. Este reporte de Olsson y col. Es sólo uno más entre los muchos estudios que evalúan el riesgo de cáncer de seno asociado con TE/TEP. Porque el riesgo de cáncer de mama no se aumenta marcadamente con los estrógenos, muchos estudios han mostrado no aumento de riesgo o algún aumento. Claramente, factores como la dosis de estrógenos, la duración del uso y el número de mujeres que fueron observadas, influyen si un estudio encuentra una asociación positiva, si es que existe. Comparado con los riesgos con ET solo, datos recientes con terapia combinada TEP, han mostrado consistentemente algún incremento del riesgo de cáncer de mama, con el uso de progestágenos. (Chem JAMA 2002; Li Cancer 2000; Agnusson Int J Cancer 1999; Ross J Natl Cancer Inst 2000; Schairer JAMA 2000; Weiss Obstet Gynecol 2000). En los resultados reportados por el estudio Women's Health Initiative, WHI (JAMA 2002) para TEP mostró un aumento en el límite de riesgo incrementado de 1.26(95% IC; 1.0-1.50) y en el aún continuado brazo de TE no se encontró un aumento con la TE. Si la TEP aumenta el riesgo de cáncer de mama sobre la TE, el riesgo global es aún relativamente pequeño. En una mujer de 50 años, los resultados del WHI trasladan un

aumento del riesgo de 2.85 a 3.5% a los 60 años.

Sin embargo, hay razones biológicas para el presunto aumento de riesgo. En el seno normal, la actividad mitótica es mayor en la fase lútea, (Ferguson Br J Cáncer 1981) y el uso de progesterona en la TEP aumenta la densidad mamográfica en mayor magnitud que la TE sola (Greendale Ann Intern Med 1999). Los dos estudios más recientes que evalúan los regímenes de TEP en términos de riesgo de cáncer de mama, tenían suficiente número de casos para mostrar un aumento del riesgo con el uso de regímenes combinados continuos. La TE no se asoció con un aumento del riesgo.

Entre las debilidades del trabajo de Olsson es que el autor depende del paciente con relación a los regímenes y tipo de productos. Tampoco ellos establecen qué estrógenos fueron usados (aunque ellos escriben "estradiol"), y qué dosis o que tipo de progestágeno fue usado. Ciertamente, al menos en el pasado, se han usado rutinariamente más grandes dosis de estrógenos en Europa. Si el tipo de progestágeno que influye el perfil del riesgo, no es claro, datos en animales e in vitro han mostrado diferenciación entre diferentes progestágenos. Si la TEP da un mayor riesgo para cáncer de mama que la TE, entonces el tipo de régimen (teniendo el continuo un riesgo mayor) es probablemente más importante que el tipo de progestágeno ya que dos progestágenos diferentes fueron usados en los dos más recientes estudios que llegan a la misma conclusión. (Weiss Obstet Gynecol 2000; Olsson Cancer 2003) Debe reiterarse, sin embargo, que aún con un aumento relativo del riesgo, el riesgo absoluto para cáncer de mama con TEP es pequeño.

Rogerio A. Lobo, MD  
Chair, Department of Obstetrics and Gynecology  
Columbia Presbyterian Medical Center  
New York, NY

Comentario. En el WHI, el uso a largo plazo de TEP combinado continuo conteniendo acetato de medroxiprogesterona, aumenta el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, no se sabe si otros progestágenos también aumentan el riesgo. En Suecia, donde Olsson y col. condujeron el estudio, más

de las ¾ partes de los regímenes de TEP usan la progestina acetato de noretindrona o levonorgestrel. Sin embargo, los resultados de Olsson y col. sugieren que los resultados del WHI con relación a los regímenes conteniendo AMP, también aplican a regímenes de TEP conteniendo otros progestágenos. Que los datos suecos no muestren un aumento del riesgo de cáncer de mama con la terapia de estrógenos solos, es alentador. En mujeres postmenopáusicas con útero, que experimenten los molestos fogajes y necesiten terapia estro-

génica, la escogencia de un esquema de TEP que minimice la exposición sistémica a los progestágenos, podría ser el mejor enfoque para minimizar el riesgo de cáncer de mama.

Andrew M. Kaúnitz MD  
Professor and Assistant Chairman  
Department of OB-GYN  
University of Florida Health Science Center  
Jacksonville, FL

## MENOPAUSIA AL DÍA

### La terapia estrógenos-progestinas mejora el perfil glicémico en mujeres con enfermedad cardiaca, de acuerdo al estudio HERS

*Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2003; 138: 1-9.*

KANAYA AM, HERRINGTON D, VITTINGHOFF E, ET AL

En mujeres con enfermedad coronaria, la terapia hormonal postmenopáusica reduce el riesgo de diabetes mellitus, DM, por encima del 35%, de acuerdo a los datos del Heart y Estrogens/progestins Replacement Study (HERS). En este estudio randomizado doble ciego controlado con placebo, 2.763 mujeres postmenopáusicas con enfermedad cardiaca coronaria, ECC, recibieron placebo o TEP a dosis de 0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados, EEC, y 2.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona, AMP. El seguimiento fue de 4.1 años en promedio. Basalmente 734 mujeres tenían DM, 218 tenían intolerancia a los carbohidratos y 1.811 fueron normoglicémicas. Los niveles de glucosa en ayunas no cambiaron en las mujeres que recibía TEP, pero se incrementaban significativamente en las que recibieron placebo. Además la tasa de DM fue significativamente menor en las que recibían TEP (RR 0.65; IC, 95% 0.48-0.89). Aunque la TEP redujo el riesgo de DM, los autores concluyen que los efectos son insuficientes para cambiar las recomendaciones de no usar la TEP para la prevención secundaria de enfermedad cardiaca

#### Evidencia Nivel I

Comentario. Este estudio es un análisis de la glucosa en ayunas obtenido durante el curso del estudio HERS. Aunque las determinaciones de glucosa en ayunas fue hecha basalmente, después de un año y a los 4 años, ello no fue un objetivo primario ni secundario del estudio. Todas las mujeres en este estudio tenían enfermedad cardiaca y un relativamente eleva-

do índice de masa corporal (IMC) de 28.6. Los autores excluyen del análisis todos los sujetos que tenían DM o aquellas que tenían una glicemia en ayunas en el límite, al ingreso. Sin embargo, este estudio mostró una reducción muy significativa del 35% en la incidencia de aparición de nueva DM en las mujeres randomizadas a TEP. De las mujeres normoglicémicas en el grupo placebo, 9.5% desarrollaron DM comparadas con solo 6.2% en las mujeres con TEP. Tratando 30 mujeres prevendrían un caso de DM en esta población de pacientes. Aún entre mujeres quienes tenían niveles anormales de glucosa al principio, hubo una reducción en su glicemia.

De nuevo, tenemos algunos datos que sugieren que la terapia estrogénica tiene efecto en el riesgo de ECC en un estudio que no muestra ningún beneficio de la TEP en eventos recurrentes en la enfermedad cardiaca. Estos hallazgos son consistentes con los hallazgos de muchos otros estudios sobre el efecto del tratamiento estrogénico sobre la tolerancia a la glucosa en las mujeres postmenopáusicas. Por otra parte, se necesitan estudios adicionales para determinar si este efecto podría reducir complicaciones de DM, la mayoría de los cuales se deben a los niveles elevados de glicemia.

Ruth Freeman, MD  
Professor of Medicine and Obstetrics and Gynecology  
Albert Einstein College of Medicine  
Bronx, NY

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Dos estudios encuentran que la vitamina D con o sin calcio puede reducir las caídas y la tasa de fracturas en mujeres mayores

#### Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Mineral Res* 2003; 18: 343-351.

BISCHOFF HA, STAHELIN HB, DICK W, ET AL

Suplementos conteniendo vitamina D y calcio, pero no el calcio sólo tienen un efecto benéfico en la reducción de las caídas en mujeres mayores, de acuerdo a este estudio randomizado, doble ciego. Un total de 122 mujeres entre 63 y 99 años (promedio de edad, 85.3 años) quienes estuvieron en cuidado geriátrico por largos períodos, fueron asignadas a recibir 1,200 mg/día de calcio con y sin 800 IU/día de vitamina D por 12 semanas. El objetivo primario fue el número de caídas por persona. Usando un análisis de intención de tratar, los sujetos en el grupo de calcio más vitamina D tuvieron un 49% de reducción en caídas ( $p > 0.01$ ) comparadas con las recipientes de calcio solo. La terapia combinada también mejora significativamente la función del músculo esquelético.

#### Evidencia Nivel I

**Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomized double-blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 469-474.**

TRIVEDI DP, DOLL R, KHAW KT.

Tomando una alta dosis oral de suplemento de vitamina D cada 4 meses, puede reducir significativamente el número de fracturas en hombres y mujeres mayores, de acuerdo a este estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en Inglaterra. Un total de 268 mujeres y hombres entre 65 y 85 años que vivían en una comunidad se asignaron a un suplemento que contenía 100.000 UI de vitamina D ó placebo. Las cápsulas se tomaron una vez cada 4 meses durante 5 años que duró el estudio. Comparado con los recipientes de placebo, el grupo de vitamina D tuvo un RR de 0.78 (95% IC, 0.61-0.99) para cualquier primer fractura y RR de 0.67 (95% IC, 0.48-0.93) para la primera fractura de cadera, muñeca, antebrazo o columna. Los recipientes de vitamina D también tuvieron 12% de reducción de mortalidad, aunque los resultados no fueron significantes. Los hallazgos fueron consistentes en hombres y mujeres.

#### Evidencia Nivel I

Comentario. Investigadores anteriores han reportado que los suplementos de vitamina D y calcio pueden reducir significativamente la pérdida ósea y el riesgo de fracturas. El grupo de Bischoff y col. y Trivedi y col. confirman esos resultados. Ambos estudios fueron bien hechos con diseños piloto randomizados y doble ciegos. Aunque las muestras fueron pequeñas, ellos constituyen la base para futuros ensayos más grandes.

Chloe Gaines, PhD, RN, FNP-BC  
Associate Professor  
Prairie View A&M University  
Houston, TX

Comentario. Estos dos estudios citan beneficios de los suplementos de vitamina D en las personas mayores con bajos niveles de 25-hidroxivitamina D. En uno, Bischoff y col reportaron suplemento con 800 UI/día de vitamina D mejorando la función muscular y disminuyendo el riesgo de caídas. En el otro, Trivedi y col. encontraron que el suplemento con vitamina D en cantidades de 100.000 UI cada 4 meses (o 833UI/día) reducen el riesgo de fracturas en 2.686 personas. El último estudio, el suplemento fue enviado por correo a las casas de las personas cada 4 meses por 5 años. Yo alentaría a Trivedi y col. a determinar si su estrategia de suplementación en una base amplia es costo-efectiva. Si lo es, esta estrategia podría cambiar la práctica a nivel gubernamental e institucional. Mientras tanto, para que los clínicos hagan recomendaciones a sus pacientes ancianos, esos estudios apoyan los beneficios de consumir 800 UI/día de vitamina .

Bess Dawson-Hughes, MD  
Professor of Medicine and Director  
Bone Metabolism Laboratory  
USDA Nutrition Center on Aging  
Tufts University  
Boston, MA

# MENOPAUSIA AL DÍA

## La terapia hormonal postmenopáusica aumenta el riesgo de enfermedad cardiaca en mujeres con diabetes mellitus

*Relation between hormone replacement therapy and ischaemic heart disease in women: prospective observational study. BMJ 2003; 326: 426-430.*

E LØKKEGAARD, AT PEDERSON, BL HEITMANN, ET AL

En las mujeres con diabetes mellitus (DM), la terapia hormonal postmenopáusica, aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular ECV, infarto del miocardio IM, y muerte por todas las causas, de acuerdo a este estudio observacional prospectivo de Dinamarca. En mujeres sin DM, la terapia no ofrece efecto protector de ECV. Para este estudio 19.898 enfermeras de 45 años o más completaron un cuestionario de estilo de vida y uso de TRH (ya sea estrógenos solos TE o estrógenos más progestágenos TEP) Entre todas las participantes del estudio incluidas en el análisis (n 13.084) el uso corriente de TE/TEP no ofreció ningún efecto de protección. Comparado con las nunca usuarias (58% de las participantes), las usuarias corrientes (28%) esencialmente no presentaban cambios en el riesgo para ECV (RR 1.2; IC 95%, 0.9-1.7), o IM (RR 1.0; IC 95%, 0.6-1.7). Sin embargo, en la cohorte de mujeres con DM (n 178), las usuarias corrientes tenían un aumento significativo del riesgo para ECV (RR 4.2; IC 95% 1.4-12.5), IM (RR 9.2; IC 95% 2.0-41.4) y mortalidad global (RR 3.2; IC 95% 1.4-7.5). Los investigadores encontraron también que las usuarias corrientes tenían un bajo índice de masa corporal y baja prevalencia de DM; sin embargo, ellas fumaban más, consumían más alcohol y tenían un más bajo autocuidado de salud

### Evidencia Nivel II-2

Comentario: No siendo capaces de demostrar beneficios sobre la ECV del uso de la TE/TEP en este estudio, los autores hacen una importante puntualización acerca de cómo muchos estudios en el pasado, erróneamente parecían mostrar un efecto protector. Aunque los anteriores estudios en los cuales las usuarias de TE/TEP tendían a ser más sanas de base, en parte debido a la posibilidad de acceso selectivo a las entidades prestadoras de salud, las usuarias danesas tenían de base más riesgos de ECV (no se midieron los lípidos). Así, en anteriores estudios observacionales de usuarias ET/ETP, es probable que la baja línea de base de riesgos de ECV parece llevar a un beneficio CV, en lugar de ser la TE/TEP. Claramente, en mujeres con un riesgo de base alto, como en las del estudio Heart and Estrogen/Progestin Replacement (HERS), la TEP no es protectora, y en las etapas iniciales del tratamiento puede ser dañino. Apoyando este concepto, y en contraste con los sujetos no diabéticos en las cuales no hubo efecto, Lokkegaard y sus colegas en su pequeña cohorte de mujeres

con DM, las tasas de ECV fueron significativamente mayores entre las usuarias de TE/TEP que en las no usuarias.

Desde este punto de vista, las recomendaciones han dado un círculo completo (hace una década, a las mujeres con DM se les recomendaba la TE/TEP por su riesgo aumentado de ECV). Estos resultados usando estradiol y noretisterona como TEP, refuerza los hallazgos del Women's Health Initiative (WHI), en el cual usaron estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona como agentes activos; esos hallazgos sugieren que la TEP no protege a las mujeres de la ECV y no debe ser usada para ese propósito. Finalmente, aunque esos resultados no excluyen la posibilidad de que los beneficios de la TE/TEP puedan aumentarse en mujeres sanas sin factores de riesgo CV, definitivamente se necesita evidencia para saber si en realidad esos tratamientos son benéficos para apoyar este enfoque.

Ronald B. Goldberg, MD  
Professor of Medicine  
Director, Lipid Disorders Unit  
Associate Director, Diabetes Research Institute  
University of Miami School of Medicine  
Miami, FL

Comentario. Este oportuno y bien documentado estudio con un 86% de tasa de confiabilidad nos agrega una luz de datos a una población de usuarias de ET/ETP con DM. Mientras este estudio confirma los hallazgos del WHI de un efecto no protector sobre la enfermedad cardiaca isquémica, tampoco encontró un aumento significativo del riesgo de enfermedad cardiaca coronaria no fatal. Esto puede ser porque el WHI tenía el doble de número de mujeres con DM en su estudio. También puede reflejar el uso de beta-estradiol y acetato de noretisterona o levonorgestrel usados como progestinas en el estudio de Lokkegaard. También, no hubo usuarias sanas entre las enfermeras danesas reportadas ellas mismas como consumidoras fuertes de alcohol o cigarrillo y aunque tenían un bajo autocuidado de salud. En este estudio, las usuarias corrientes de TE/TEP por la mujeres con DM significativamente aumentan su riesgo de muerte, IM, y enfermedad isquémica cardiaca. Esta evidencia indica que todas las mujeres en la que se considere dar TE/TEP deben ser investigadas para DM, la cual puede ser considerada un factor de riesgo mayor contra el uso de TE/TEP

## MENOPAUSIA AL DÍA

### **Etinil estradiol más acetato de noretisterona causan menos sangrado uterino que los estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona**

***Reduced vaginal bleeding in postmenopausal women who receive combined norethindrone acetate and low-dose ethinyl estradiol therapy versus combined conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate therapy. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 92-99.***

SIMON JA, LIU JH, SPEROFF L, SHUMEL BS, SYMONS JP.

Terapia hormonal continua combinada con etinil estradiol, EE, más acetato de noretindrona, (NETA), da mejor control del sangrado uterino que la terapia combinada continua con estrógenos equinos conjugados, EEC, y acetato de medroxiprogesterona, AMP, de acuerdo a este estudio paralelo, randomizado, controlado con placebo. Los investigadores asignaron 357 mujeres postmenopáusicas (promedio de edad 51 años) a uno de 8 grupos de tratamiento por un año: 5 o 10 ug/día de EE solo o con NETA a dosis de 0.25, 0.5, o 1 mg/día; EEC a 0.625 mg/día más AMP a 2.5 mg/día; o placebo. A los 3 meses las recipientes de 5 ug/día EE/1mg NETA tenía una reducción significativa de los patrones de sangrado uterino comparados con EEC/AMP. Estos patrones de sangrado incluyen la incidencia y promedio de duración del sangrado y la combinación de sangrado y/o manchado ("spotting") Todas las mujeres que recibían 5 ug EE/1 mg NETA tenían mayor incidencia de amenorrea de manera significativa. Las diferencias fueron observadas en todos los tiempos del estudio. Los efectos adversos fueron similares en los dos grupos.

#### **Evidencia Nivel I**

Comentario. En este artículo, Simón y sus colegas demostraron que la terapia combinada continua con EE 5 ug/NETA 1 mg en mujeres postmenopáusicas recientes (promedio de 6 meses desde su última menstruación), tenía un

efecto benéfico sobre el sangrado uterino. Los resultados son un poco moderados por el brazo de EEC-AMP (0.625 mg/2.5 mg) donde pudo haber más vigilancia. Sin embargo, esta combinación de EE-NETA parece disminuir el sangrado en cada intervalo del estudio. Esto puede ser debido a la dosis de NETA en esta combinación. En un estudio previo (Johnson Menopause 2002), la mitad de la dosis (0.5 mg de NETA) en otra combinación (1 ug EE) también se asoció con disminución del sangrado cuando se comparó con EEC-AMP (0.625mg/2.5 mg). Bajando la dosis de NETA a un décimo de la cantidad usada por Simón y col. También ha mostrado ser efectiva en la prevención de hiperplasia en combinación con una dosis equivalente de estrógenos (Kurgan. Obstet Gynecol 2000), sugiriendo que la NETA tiene un poderoso efecto progestacional, el cual se refleja en la disminución del sangrado uterino. Una combinación que produzca menos sangrado uterino es bienvenida, como también el hecho de alcanzar amenorrea completa a los 6 meses (Magos. Obstet Gynecol 1985).

Michelle P. Warren, MD  
Medical Director, Center for Menopause  
Professor of Medicine and Obstetrics and Gynecology  
Wyeth Professor of Women's Health  
Columbia University College of Physicians and Surgeons  
New York, NY

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Estudio a largo plazo muestra que la isoflavona de la soya no es más efectiva que el placebo en aliviar los fogajes

*Soy protein and isoflavone effects on vasomotor symptoms in peri- and postmenopausal women: the Soy Estrogen Alternative Study. Menopause 2003; 10: 147-153.*

BURKE GL, LEGAULT C, ANTHONY M, ET AL

La proteína de soya conteniendo 42 ó 58 mg de isoflavonas no es más efectiva en reducir el número y la severidad de los fogajes que la proteína de soya que no contiene isoflavonas. De acuerdo a los resultados del estudio Soy Estrogen Alternative, un estudio de 2 años, randomizado, doble ciego, controlado con placebo. Un total de 241 mujeres entre los 45 y 55 años con síntomas vasomotores asociados (un promedio de 2.6-4.2 por día) se randomizaron a uno de tres grupos así: una bebida de soya conteniendo 42 ó 58 mg/l de isoflavona o una bebida de proteína de soya (control). Después de 24 meses, todos los tres grupos tenían significativas reducciones del número de síntomas vasomotores sobre la línea de base; sin embargo, un análisis entre los grupos no demostró diferencias. El número promedio de síntomas vasomotores por día disminuyó de 2.6 a 1.5 en el grupo de 42 mg de isoflavona, de 3.2 a 1.3 en el grupo de 58 mg de isoflavona y de 3.5 a 0.8 en el grupo control. Un subanálisis del grupo de mujeres que mostraban cuatro o más episodios vasomotores por día también encontraron una disminución significativa sobre la línea de base, pero no hubo diferencias entre los grupos.

#### Evidencia Nivel I

Comentario. Una simple pregunta: ¿la isoflavona contenida en la soya alivia los síntomas vasomotores?. No parece tener una simple respuesta este informe del ensayo clínico de Burke y col. Comparando los efectos de 3 productos de soya con mínimo vs. moderado nivel de isoflavonas, encontró que no había diferencias en los síntomas vasomotores en los tres grupos.

Casi 20 estudios al respecto han sido llevados a cabo en los últimos años, con unos mostrando no efectos, otros aún mostrando agravamiento de los síntomas y otros encontrando mitigación de los síntomas. Claramente, esos resultados tan variados pueden corresponder simplemente al efecto placebo. Alternativamente, pueden estar relacionados con una más compleja interrelación entre la soya y la ingesta de isoflavona y los síntomas menopáusicos. En tres palabras, ¿puede haber una explicación biológica para los aparentemente contradictorios resultados de los ensayos?.

Consecuentemente, nosotros escogimos analizar la res-

puesta de los síntomas vasomotores relativo al placebo en términos de la frecuencia inicial de los fogajes en los grupos tratados en ensayos desde 1955 (messina J Medicinal Food 2003). Un total de 19 ensayos se identificaron pero solo 13 se involucraron con casi 1000 mujeres que tenían los criterios de inclusión (uno de ellos fue el ensayo de Burke y col). Se encontró una disminución significativa de los fogajes en frecuencia en 4 de 5 ensayos usando suplementos de isoflavonas pero solamente uno de alimento de soya. Una posible explicación para esta discrepancia es la generalmente baja frecuencia de fogajes iniciales entre mujeres en los grupos de alimento de soya comparados con los ensayos de suplementos de isoflavonas. De hecho, un análisis encontró una fuerte correlación entre la frecuencia inicial de los fogajes y la eficacia. La soya/isoflavonas redujo la frecuencia de los fogajes aproximadamente 5% a 25% más que el placebo en mujeres que experimentaban entre 5 y 10 fogajes por día. Burke y col. hicieron un análisis de un subgrupo con fogajes más frecuentes y aún no encontraron diferencias entre los grupos; sin embargo, la gran disminución (aproximadamente 60%) en frecuencia en todos los grupos hace difícil identificar un efecto específico de la isoflavona.

Nuestro punto de vista es que aunque el impacto de las isoflavonas de la soya sobre los fogajes no es aparente en mujeres con síntomas leves a moderados, ellas parece tener un beneficio modesto en mujeres que experimentan una frecuencia mayor de síntomas vasomotores. Por lo tanto nosotros creemos que aunque nuestras conclusiones podrían ser vistas como tentativas, los datos justifican que el personal de salud recomiende a sus pacientes con fogajes frecuentes, que intenten proteína de soya rica en isoflavonas para el alivio de los síntomas. El posible, pero aún no probado beneficio sobre el esqueleto y el corazón de la proteína de soya rica en isoflavonas provee adicional justificación para tales recomendaciones.

Claude Hughes, MD, PhD  
Senior Director, Medical and Scientific Services  
Quintiles, Inc  
Research Triangle Park, NC  
Consulting Professor, Department of  
Obstetrics and Gynecology