



ISSN 0122-3429

VOLUMEN 9 No. 4

OCTUBRE-DICIEMBRE 2003

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

- TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA
- FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA OSTEOPOROSIS EN UNA POBLACIÓN LATINOAMERICANA
- OSTEOPOROSIS: INMUNOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD, ASPECTOS CELULARES, MOLECULARES Y GENÉTICOS
- TRASTORNO DE ANSIEDAD EN EL CLIMATERIO
- EL ESTUDIO DEL MILLÓN DE MUJERES Y CÁNCER DE SENO
- POSICIÓN DE LA NAMS CON RELACIÓN AL USO DE ESTRÓGENOS Y PROGESTÁGENOS
- MENOPAUSIA AL DÍA

Densitometría Ósea Protónica

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Resolución Mingobierno No. 107 de 1995

AÑO

2003 VOLUMEN Volumen 9 NO. 3

ARCHIVO

Portada

1-Inicio

2-Tabla de contenido

3-Editorial

4-CA de mama

5-Osteoporosis

6-Osteoporosis inmunologia

7-Trastorno de ansiedad

8-Estudio del millon

9-Posicion Nams

10-Menopausia al dia

11-Indicaciones a los autores

TITULO

Portada

Inicio

Tabla de contenido

Editorial - ¿Y de la ética qué?

Terapia de reemplazo hormonal y
riesgo de cáncer de mama

Factores de riesgo relacionados con la
osteoporosis en una población
latinoamericana

Osteoporosis: inmunología de la
enfermedad, aspectos celulares,
moleculares y genéticos

Trastorno de ansiedad en el climaterio
El estudio del millón de mujeres y
cáncer de seno

Uso de estrógenos y progestágenos en
las mujeres peri y postmenopáusicas:
posición de la North American
Menopause Society, NAMS, Miami,
septiembre 2003

Menopausia al día

Indicaciones a los autores

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

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

VOLUMEN 9 - No. 4 Año - 2003
Undécimo número - Tercer milenio

Editor - Jefe

Gustavo Gómez T.

Editores Adjuntos

Germán Barón Castañeda

Miguel Bueno M.

COMITÉ CIENTÍFICO NACIONAL

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

COMITÉ CIENTÍFICO INTERNACIONAL

Juan Enrique Blümmel	Endocrinólogo	Chile	Giuseppe Rosano	Internista	Italia
Santiago Palacios Gil-A	Ginecólogo	España	J. Cristopher Gallegur	Endocrinólogo	USA
Arturo Zárate Treviño	Internista-Endocrinólogo	México	Marco Gambaciani	Ginecoendocrino	Italia
John Stevenson	Endocrinólogo	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

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Carrera 13 No. 48 - 26 Oficina: 103

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

E-mail: asomenopausia@hotmail.com - asomenopausia@tutopia.com

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

E-mail del editor: gusgomez@mafalda.univalle.edu.co

El contenido conceptual de los artículos incluidos en la revista es responsabilidad exclusiva de los autores.

JUNTA DIRECTIVA
ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA
(2003-2005)

Álvaro Monterrosa C., MD - Presidente	Alfredo Ruiz Rivadeneira, MD - Tesorero
Gloria Stella Penagos V, MD - Vicepresidente	Beatriz Sierra L, MD - Vocal
Germán Barón, MD - Secretario	Andrés José Ricaurte S, MD - Vocal
Enrique Herrera C., 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

Julio Faciolince Camargo., MD - Presidente
Rogelio Méndez Rodríguez, MD - Vicepresidente
Jaime Barrios Amaya, MD - Tesorero
Martha Patricia Vives García, MD - Secretaria
Josefina Colina de Liñan, MD - Fiscal
Alfonso Villaroya López, MD - Vocal
Patricia Sará Fortich, MD - Vocal

CAPÍTULO DE CÓRDOBA

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

ZONA ORIENTE 1

CAPÍTULO NORTE DE SANTANDER

Carlos Eduardo Gómez, 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 Eugenia Jáuregui D., MD - Presidenta
Claudia Santarelli Franco., MD - Vicepresidenta
Irma Moreno Hernández., Lic. - Secretaria
Luisa Salamanca Garzón, MD - Tesorera
Hermes Jaimes Carvajal., M.D. - Fiscal
Oscar Gómez León, MD - Vocal

Alicia Londoño, MD - Vocal

CAPÍTULO EJE CAFETERO

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

ZONA SUR 1

CAPÍTULO VALLE DEL CAUCA

Hoover Canaval E., MD - Presidente
Gustavo Gómez Tabares., MD - Vicepresidente
Enrique Herrera C., MD - Secretario
Álvaro Cuadros C., MD - Tesorero
Luis Fernando Medina Q., MD - Fiscal
Carmenza R. de Escobar, MD - Vocal
Sandra Patricia Alfaro B. MD - Vocal
Clara Torres Contreras., MD - Vocal

ZONA SUR 2

CAPÍTULO DE NARIÑO

Andrés Ricaurte, MD - Presidente
Rigoberto Dávila, MD - Vicepresidente
Javier Salas, MD - Secretario
Fabio Zarama, 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 S.- Vicepresidente
Ángela María Alviar F., MD - Secretaria
Gabriel Acuña D., MD - Tesorero
Gabriel Tovar R., MD - Fiscal

CONTENIDO

EDITORIALISTA INVITADO

¿Y de la ética qué?

Germán Barón Castañeda

ARTÍCULOS ORIGINALES

Terapia de reemplazo hormonal y riesgo de cáncer de mama

Marco Gambacciani, Máximo Ciaponi, Patrizia Monteleone, Andrea Ricardo Genazzani

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Factores de riesgo relacionados con la osteoporosis en una población latinoamericana

Rosa Ofelia Álvarez, Francisco L. Ochoa J., Fabio Sánchez, Javier Molina, José Fernando Molina, Aníbal Castañeda, Carlos Naranjo

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

Osteoporosis: inmunología de la enfermedad, aspectos celulares, moleculares y genéticos

Renato Guzmán

Trastorno de ansiedad en el climaterio

Jorge Forero

ACTUALIDAD INMEDIATA

El estudio del millón de mujeres y cáncer de seno

Uso de estrógenos y progestágenos en las mujeres peri y postmenopáusicas: posición de la North American Menopause Society, NAMS, Miami, septiembre 2003

MENOPAUSIA AL DÍA

Aumento del riesgo de cáncer de mama por estrógenos-progestágenos en el Million Women Study

Million Women Study Collaborators

TEP oral y transdérmica tienen efectos significativamente diferentes en el riesgo de tromboembolismo

Scarabin P-Y, Oger E., Plu-Bureau G. for the Estrogen and Thromboembolism Risk (Esther) Study Group

Muy bajas dosis de 17 β estradiol aumentan la densidad mineral ósea y disminuyen el recambio óseo en mujeres mayores

Prestwood KM., Kenny AM., Kleppinger A., Kulldorff M.

Agregar progesterona a intervalos de tres meses en pacientes que reciben estrógenos continuos no aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial en un período de 18 meses: estudio piloto

Pinto AB., Binder EF., Kohrt WM., Bronder DR., Williams DB.

Bajas dosis de estrógenos vaginales mejoran los síntomas urogenitales

Simunic V., Banovic I., Ciglar S., et al.

El ejercicio reduce el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas

Mctiernan A., Kooperberg C., White E., et al.

La eficacia de la terapia hormonal para disminuir la arterioesclerosis parece estar relacionada con la presencia de genotipo con arterioesclerosis

Makela R., Dastidar P., Jokela H., Saarela M., Punnonen R., Lehtimaki T.

El anillo vaginal de acetato de estradiol es bien tolerado cuando alivia un amplio rango de síntomas menopáusicos

Al-Azzawi, Buckler HM., for the United Kingdom Vaginal Ring Investigator Group

El uso de la estatina tiene poco efecto sobre las fracturas y la densidad mineral ósea

Lacroix AZ., Cauley JA., Pettinger M., et al.

La transición menopáusica no parece reducir la función cognitiva: datos de dos estudios observacionales

Meyer PM., Powell LH., Wilson RS., et al.

La memoria no parece afectarse en la perimenopausia y menopausia temprana: datos de un estudio poblacional

Henderson VW., Guthrie JR., Dudley EC., Burger HG., Dennerstein I.

Datos del WHI muestran que los estrógenos-progestinas no tienen efectos significativos sobre los cánceres ginecológicos

Anderson GL., Judd HL., Kaunitz AM., et al. for the Women's Health Initiative Investigators

La terapia estrógenos-progestinas reduce las fracturas osteoporóticas, pero no provee efectos benéficos totales: datos del WHI

Cauley JA., Robbins J., Chen Z., et al. for the Women's Health Initiative Investigators

La combinación de PTH con alendronato no ofrece aumento significativo de la DMO, respecto de la PTH sola

Black DM., Greenspan SL., Ensrud KE., et al, for the PATH Study Investigators

El raloxifeno reduce efectivamente la tasa de nuevas fracturas vertebrales en mujeres con baja DMO

Kanis JA., Johnell O., Black DM., et al.

El DIU con levonorgestrel reduce efectivamente la hiperplasia endometrial no inducida por estrógenos

Wildemeersch D., Dhont M.

INDICACIÓN A LOS AUTORES

¿Y de la ética qué?

Hay momentos en la vida en que se decide hacer un alto en el camino, reflexionar y de ese modo poder planear de manera estratégica los derroteros que guíen la actividad cotidiana. Esto es especialmente válido en un campo como lo es la docencia médica ya que a diario nos enfrentamos a una avalancha de información que va transformando y aumentando el conocimiento, aunado al constante cambio en las leyes y costumbres que rigen el ejercicio profesional. Esto hace que la labor diaria del docente deba enmarcarse en la innovación, con el ánimo de buscar estrategias pedagógicas que permitan al estudiante discernir y tener conceptos claros sobre qué es lo básico para su futura práctica profesional.

Siendo excesiva y cambiante la información sobre aspectos científicos es posible que de manera involuntaria se olvide que la formación del médico debe ser integral e incluir una gran cantidad de esfuerzos en áreas humanísticas. En este sentido la ética profesional entra a jugar un papel preponderante ya que no es nada más ni menos que el conjunto de preceptos morales que rige la práctica médica.

Varios autores han planteado que la ética no se puede enseñar ya que involucra aspectos tan íntimos del ser como los valores aprendidos en la infancia. ¡Pero no es así! De tiempo atrás he estado convencido de que muchas veces como docentes desconocemos la importancia que tiene el currículo oculto y al evaluar los resultados obtenidos a lo largo de una vida involucrado con la enseñanza, no sólo en las aulas sino a través del acompañamiento en la práctica clínica, se puede concluir que precisamente la actitud y el comportamiento del profesor son los que luego se verán reflejados en cada uno de sus alumnos. Por ende la ética del futuro profesional no será más que aquella que hoy posee su maestro.

En Colombia la ética médica se encuentra reglamentada en la Ley 23 de 1981, legislación que, exceptuando unos pocos extractos que han sido declarados inexequibles por la Corte Constitucional, sigue teniendo vigencia. En ella ya se plantea la obligatoriedad de la enseñanza de la ética en las facultades de medicina. A mi juicio la docencia en este aspecto no debe limitarse a una clase dictada en un aula, sino que se encuentra involucrada en el ejercicio diario en los centros de práctica. Hoy me cuestiono hasta qué punto se cumple con la enseñanza de la ética en los hospitales universitarios y tras una larga reflexión son varias las dudas y los sinsabores que quedan.

Aunque para algunos de nosotros el Juramento Hipocrático conserva aquel sabor nostálgico de guardar los lineamientos básicos que uno de los padres de la medicina postulara para el ejercicio de la profesión, hoy nos rige el juramento adoptado por la Convención de Ginebra de la Asociación Médica Mundial. En sus líneas se plantea de una manera sencilla, concreta y clara la relación del médico con la sociedad, la ciencia, el paciente y los colegas. Estoy seguro que de sus 10 preceptos básicos no todos se cumplen a cabalidad.

Cuando se lee con detenimiento el Código de Ética Médica se encuentra que son múltiples los artículos que constantemente son violados de diversas maneras por los profesionales que ejercen en los hospitales universitarios. Desde el comienzo se ven fallas que contrarían lo dispuesto en el capítulo primero que incluye la declaración de principios. Cuántas veces por la actitud de un docente se olvida “El respeto por la vida y los fueros de la persona humana”, siendo aun frecuente encontrar maltrato hacia los estudiantes, sencillamente por el hecho de ser subalternos. En el mismo sentido se desconoce que “el hombre es una unidad psíquica y somática, sometido a varias influencias externas” y en contadas ocasiones se tiene en cuenta que ese estudiante puede tener conflictos con su entorno, que

tiene derecho a una adecuada alimentación, que debe poder descansar para tener un rendimiento óptimo. Por otro lado, cada vez es más frecuente encontrar que se pierde la integralidad de la persona y ya no se trata un paciente sino una patología específica.

En uno de los aspectos en los que cada día se encuentra mayor laxitud es en cuanto al mantenimiento del “consultorio con el decoro y la responsabilidad que requiere el ejercicio profesional”. Estoy seguro que este artículo hace en gran parte referencia a la presentación personal que debe mantener el médico en el momento de atender al paciente y tanto las universidades como los hospitales están permitiendo el uso de uniformes sucios, cabellos desordenados, zapatos tenis, “piercing” y muchas otras cosas que son contrarias a este decoro. Hasta tal punto se extiende la práctica que ya esta conducta no se limita a los estudiantes sino que de ella se han hecho partícipes los especialistas, escudados en la comodidad para trabajar.

Los cambios radicales que la aplicación de la Ley 100 de 1993 ha producido en el ejercicio de la medicina hacen que cada vez sea menor el tiempo que el profesional dedica a la atención del paciente. A largo plazo la conclusión de esto es que los futuros médicos están aprendiendo a atender rápidamente una determinada patología, pero que en ningún momento se llega a entablar una relación médico-paciente adecuada. El no permitir un acercamiento apropiado al paciente se traduce en fallas diagnósticas que conducen a la realización de exámenes y procedimientos innecesarios. En último término eso mismo será lo que aplique a futuro el estudiante.

En cuantas ocasiones no actuamos en contra de los planteamientos del artículo 11 que hace referencia a la actitud de apoyo y a evitar comentarios que despierten la preocupación del paciente. Sin duda lo hacemos de manera inconsciente en las revistas, en las consultas; y al discutir temas, diagnósticos diferenciales y pronósticos, en términos médicos poco comprensibles, olvidando que ese ser humano a quien estamos atendiendo escucha cada uno de los comentarios asumiéndolos como propios de su caso específico.

El segundo capítulo de la Ley 23 reglamenta las relaciones entre los médicos y es uno de los que menos se tiene en cuenta en la actividad diaria. Es concordante con dos de los enunciados del juramento del médico, “otorgar a mis maestros el respeto, gratitud y consideración que merecen” y “considerar como hermanos a mis colegas”. En cuantas ocasiones no se ve el menoscabo de las relaciones interpersonales por disparidad en conceptos científicos, por infundada celotipia profesional. ¿Qué tan infrecuente es escuchar a un profesor lanzando improperios en contra de su colega delante de estudiantes y pacientes? Peor aún cuando se mira el trato que reciben residentes o internos al ser catalogados como “animales, brutos, ignorantes” a lo largo de la actividad académica. ¿Será que ésta es la forma de considerar a alguien como hermano? Hasta qué punto hay deterioro de las relaciones entre colegas si ya hasta las mínimas normas de urbanidad se pierden en los hospitales, cuando ni siquiera se dirige el saludo a los profesores. ¿Cuántas veces no se ha visto que se desmienta lo que ha dicho algún colega, sin tener ningún fundamento científico, sencillamente por llevar la contraria y lucir la omnipotencia que en ocasiones nos caracteriza a los médicos? Este tipo de actitudes erróneas se ha perpetuado gracias a la transmisión de una generación a otra y su único resultado ha sido lo que hoy vivimos, la dispersión del gremio médico y el famoso “canibalismo” del médico por el médico.

Otro punto en el cual constantemente se falla en los hospitales universitarios es aquel relacionado con el artículo 53, en el que se afirma que “el médico no permitirá la utilización de su nombre para encubrir a personas que ejerzan ilegalmente la profesión”. Una costumbre arraigada de tiempo atrás es la delegación de un gran porcentaje de la actividad asistencial en manos del interno rotatorio, olvidando que él apenas es un estudiante de pregrado que aún no posee la idoneidad, la pericia ni el reconocimiento para practicar la medicina. Cada vez que se permite que ese estudiante atienda al paciente y se dé un aval con una firma o un sello sin que de verdad exista supervisión y acompañamiento se está cohonestando el permitir que personas no calificadas ejerzan la profesión.

Estoy seguro que mientras todos y cada uno de los docentes no nos apropiemos de los principios que rigen desde el punto de vista ético el ejercicio de la medicina, el círculo seguirá de una manera perenne. Si los profesores no

nos preocupamos por mostrar a los discentes la importancia de estos aspectos, ellos el día de mañana no aplicarán la ética en su practica cotidiana. Mientras olvidemos que la formación del médico debe ser integral, con gran énfasis en los aspectos humanísticos, estaremos apenas ayudando a educar técnicos en un área específica del conocimiento. Por eso todos los días me pregunto, ¿y de la ética qué?

Germán Barón Castañeda

*Ginecólogo Endocrinólogo. Jefe del Departamento
de Educación e Investigación del Hospital
Universitario de la Samaritana.
Profesor de la Universidad del Rosario
y la Universidad del Bosque*

Terapia de reemplazo hormonal y riesgo de cáncer de mama

MARCO GAMBACCIANI*, MÁSSIMO CIAPONI**, PATRIZIA MONTELEONE**, ANDREA RICARDO GENAZZANI**

RESUMEN

En los últimos 50 años el segmento más viejo de la población ha crecido más rápidamente que los grupos de edad más jóvenes y la expectativa de vida esta progresivamente en aumento.

La perimenopausia representa un tiempo importante para establecer metas de prevención en salud.

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) puede prevenir para los efectos a corto y a largo plazo de la privación de estrógenos. Sin embargo, entre el 80% y el 95% de las mujeres en los países occidentales no utilizan la terapia hormonal. Y el efecto de la TRH en la incidencia de cáncer de mama todavía está en debate. La investigación en estrógenos está descubriendo nuevos conceptos acerca del efecto de estos esteroides en diferentes tejidos blanco. Esas investigaciones están clarificando los beneficios de los estrógenos. La relación entre la administración de esteroides sexuales y el aumento del riesgo de cáncer de mama es plausible, pero hay a lo sumo sólo una modesta asociación entre el uso de TRH y el riesgo de cáncer de mama. Se discute la acción molecular y local de los esteroides ováricos en el tejido mamario.

Palabras clave: TRH, cáncer de mama.

SUMMARY

In the last fifty years, the older segment of the population has grown more rapidly than the younger age groups and the life span is slowly and progressively increasing.

The perimenopause represents an important time for establishing preventive health goals.

Hormone replacement therapy (HRT) can provide prevention for short-term as well as long-term consequences of estrogen deprivation. However, about 80% to 95% of women in the western countries do not utilize hormonal therapy. However, the effect of HRT in breast cancer incidence is still debated. Estrogen research is uncovering new concepts about the effect of this steroid on different target tissues. Such research is clarifying the benefits of HRT. The link between sex steroid administration and increased breast cancer risk is biologically plausible but there is, at most, only a modest association between HRT use and breast cancer risk. We discern about in site and the molecular action of ovarian steroids on the mammary tissue.

Key words: HRT, breast cancer.

En los últimos 50 años el segmento más viejo de la población ha crecido más rápidamente que los grupos de edad más jóvenes y la expectativa de vida está progresivamente en aumento. Este fenómeno se hace más claro en el último siglo.

La población mayor se está envejeciendo más. Esto implica que el tiempo que se vive a la edad mayor también se está incrementando. A pesar del aumento de la expectativa de vida la edad de la menopausia ha permanecido relativamente estable. En la actualidad el promedio de edad de la menopausia es 51 años, con una expectativa de vida de más de 80 años. Por lo tanto la mujer tiene más de un tercio de vida después de la menopausia. Aunque es inevitable un declive de la salud, en general por el normal proceso de envejecimiento, éste puede ser modificado con nutrición saludable y un sano estilo de vida, y también con intervención farmacológica selectiva 1-2.

La transición climaterica

La menopausia es el último período menstrual espontáneo que ocurre como resultado de la pérdida de la función ovárica. Este término define un solo evento. Otros términos, incluyendo transición menopáusica, perimenopausia, postmenopausia se refieren a un período de tiempo que rodea la menopausia.

Debido a que la menstruación casi nunca cesa abruptamente, la perimenopausia usualmente dura unos pocos años, durante los cuales hay amplias variaciones en los intervalos menstruales lo mismo que cambios en el perfil hormonal. En este tiempo aparecen los síntomas asociados con la pérdida de estrógenos. La perimenopausia representa un tiempo importante para establecer metas de prevención en salud. Ahora más que nunca la mujer perimenopáusica puede mirar hacia un envejecimiento futuro más saludable. La disminución de los estrógenos asociados a la menopausia se acompaña de muchos cambios físicos, a corto y a largo plazo.

Muchos de los cambios tempranos se relacionan con la inestabilidad vasomotora, manifestada por fogajes y sudoración. Alrededor del 85% de las mujeres experimentan fogajes en la menopausia y son la razón principal por la cual las mujeres consultan al médico. Esos síntomas pueden evolucionar a disturbios del sueño, irritabilidad y cambios en el estado de ánimo, incluyendo la depresión. Esos síntomas y cambios físicos pueden tener un impacto mayor en la calidad de vida de las mujeres. Sin embargo, son las consecuencias a largo plazo de la pérdida de estrógenos lo que representa la mayor preocupación en términos de enfermedad. El enfoque moderno de la menopausia se ha extendido bastante, reflejando la complejidad de los cambios que ocurren en esta transición y la potencial mejoría de la calidad de vida. La salud alrededor de la menopausia no significa sólo entender el envejecimiento o la pérdida hormonal sino que requiere un esfuerzo constante para entender las múltiples opciones y beneficios disponibles para las mujeres de esta edad 1-2. La menopausia

puede ser una época de cambios positivos que las mujeres y sus médicos deben entender para individualizar su cuidado de salud.

Terapia de reemplazo hormonal

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) puede prevenir efectos a corto y a largo plazo de la privación de estrógenos. Sin embargo, entre el 80% y el 95% de las mujeres en los países occidentales no utilizan la terapia hormonal³⁻⁶. La mayor razón expuesta por las mujeres para la falta de deseo de usar hormonas es el miedo a los riesgos en salud. El manejo actual de la menopausia falla en proveerle a las mujeres lo que realmente necesitan. Los requerimientos de las mujeres son el alivio de los síntomas, principalmente los síntomas vasomotores en la menopausia temprana, y de la sequedad vaginal en la población menopáusica tardía⁵⁻⁷. El beneficio más aparente de la TRH se ve en el manejo de los síntomas a corto plazo incluyendo los síntomas vasomotores, la atrofia urogenital, y la función psicológica. Sin embargo, la tolerabilidad y la fidelidad a tratamientos a largo plazo son altamente insatisfactorios. Las razones por las cuales las mujeres suspenden la TRH incluyen sangrado vaginal, ganancia aparente de peso, síntomas como de síndrome premenstrual (retención de líquidos, cólicos uterinos, tensión mamaria), cambios de ánimo (depresión, ansiedad, irritabilidad, fatiga y tensión). Muchos de esos efectos secundarios están relacionados con la dosis de las hormonas y del componente progestacional, el cual debe ser usado junto con los estrógenos en pacientes con útero intacto para evitar la hiperplasia endometrial; preparaciones de bajas dosis de TRH y progestinas mejor toleradas mantienen los efectos de las preparaciones de dosis más altas en términos de reducción de los síntomas y prevención de osteoporosis, mientras reducen la incidencia de efectos adversos, aumentando la posibilidad de uso de la TRH⁷⁻¹⁶.

El riesgo de cáncer de mama y la preocupación de las mujeres por el cáncer de mama juegan un papel mayor en la decisión acerca del uso de la TRH¹⁷⁻¹⁸. Para el uso premenopáusico de las preparaciones estrógenos-progestinas, tales como los anticonceptivos orales (AO), el reanálisis colaborativo de los datos crudos de 54 estudios epidemiológicos examinando el riesgo de cáncer de mama y el uso de AO¹⁹ no encontró efectos generales de los AO con relación a la duración de uso, la dosis (50 ug EE), tipo de fórmula, edad al usarlos, o edad al tiempo del diagnóstico del cáncer. Además, mujeres con historia familiar positiva no tiene un aumento posterior de riesgo asociado con el uso de AO. Otros resultados interesantes fueron el aumento de diagnóstico de enfermedad localizada entre las usuarias actuales de AO, y un más bajo riesgo de enfermedad metastásica. El uso de AO no exacerba posteriormente el riesgo en mujeres de alto riesgo, de acuerdo con un estudio de una pequeña muestra de mujeres descendientes de judíos Askenazi que fueron usuarias de AO y portadoras del gen BRCA, comparadas con usuarias de AO sin el gen²⁰⁻²⁴. Sin embargo, independientemente de

si ellas son BRCA positivo o BRCA negativo, las mujeres que usan AO tienen un riesgo de cáncer de ovario disminuido de 3 a 4 veces y el efecto protector puede durar más de 10-20 años después de la suspensión de los AO²⁵⁻²⁷. Además no hay evidencia de que una historia familiar positiva pueda ser una contraindicación para el uso corriente de AO.

TRH y riesgo de cáncer de mama

Debido a que la evidencia clínica sugiere que los estrógenos ofrecen grandes beneficios para la mujer perimenopáusicas, los médicos deberían aconsejar en un sentido muy amplio la TRH, incluyendo los beneficios a corto y a largo plazo. Sin embargo, el efecto de la TRH en la incidencia de cáncer de mama todavía está en debate²⁸⁻³³.

La incidencia de cáncer de mama estandarizada por edad en el mundo es de 35.6 por 100.000 mujeres, pero las tasas varían sustancialmente de país a país y aún entre grupos étnico raciales dentro de un país. Una gran cantidad de datos experimentales y epidemiológicos apoyan una correlación entre hormonas esteroideas sexuales ováricas y carcinogénesis mamaria. La evolución del conocimiento acerca de los mecanismos de la acción de los estrógenos representa uno de los más importantes avances en la actualidad. La investigación en estrógenos está descubriendo nuevos conceptos acerca del efecto de estos esteroides en diferentes tejidos blancos. Tal investigación está clarificando los beneficios de la TRH.

Los conceptos actuales de la acción de los estrógenos son extraordinariamente complejos. Clínicamente esto se refleja en una variedad de acciones en diferentes tejidos, a través de la interacción de, al menos, dos receptores estrogénicos (RE), ahora llamados RE alfa y RE beta, localizados en el núcleo de la célula blanco. El papel de los estrógenos es unirse a su receptor pasando de un estado inactivo a un estado activo. Sin embargo, diferentes estrógenos pueden ejercer diferentes acciones biológicas no solo gracias a su afinidad de enlace al RE, sino también porque los estrógenos y los receptores estrogénicos no están no trabajan en un vacío²⁸⁻³⁰. Para una sustancia estrogénica dada, las acciones biológicas y la potencia pueden cambiar, dependiendo del contexto de la célula. Algunas sustancias estrogénicas funcionan como un antagonista del receptor de estrógenos y algunas como agonistas del receptor. Hay buena evidencia clínica de esta actividad variable. Por ejemplo, el tamoxifen que es un antiestrógeno, un antagonista puro, en el tejido mamario y que es usado para el tratamiento del cáncer de mama, actúa como un agonista parcial en el endometrio y el hueso³¹⁻³⁷. Así pues, la clasificación de agonista y antagonista de estrógenos es compleja y tejido dependiente. Un solo compuesto puede tener diferentes actividades en diferentes tejidos.

Los receptores RE alfa y RE beta no son expresados al mismo nivel en todos los tejidos, y el complejo (dimer) del ligando y el RE se unen a una proteína llamada "adaptador"

que permite el contacto con la región de contacto del gene. La proteína o adaptador reconoce solamente una configuración ligando/receptor específica. Hay al menos 15 diferentes "adaptadores" expresados en diferentes células. No sólo hay diferentes receptores y diferentes "ligandos", hay también diferentes adaptadores que pueden ser exclusivamente expresados en un único tipo de tejido. En este estado de adaptación del receptor el potencial para la variación aumenta dramáticamente. En resumen, los investigadores han encontrado que pueden manifestar diferentes actividades en diferentes células blancas por diferentes razones: hay al menos dos receptores para estrógenos, los "ligandos" alteran las propiedades químicas del receptor, y el complejo ligando/receptor no es reconocido de la misma forma en todas las células. Dos factores complican aún más el escenario. Tejidos con un alto nivel de expresión del receptor de estrógenos responden más que aquellos con menos expresión y algunos tejidos son capaces de convertir compuestos como el estradiol en otros más o menos activos. Estos nuevos hallazgos acerca de la ciencia de la acción de los estrógenos apoyan el concepto de que diferentes estrógenos a través del mismo receptor pueden inducir una acción biológica diferente. Así, las implicaciones de la eficacia clínica se expanden grandemente.

El aumento de la incidencia de cáncer de mama relacionada con la edad, disminuye sustancialmente después de la menopausia. Hay una clara asociación entre los niveles séricos de estrógenos y progestágenos y la proliferación de células mamarias en mujeres menstruando normalmente. Los niveles séricos de esas hormonas son más altos en mujeres con un riesgo elevado de cáncer de mama (mujeres blancas nacidas en USA) que en aquellas con bajo riesgo de este cáncer (mujeres nativas del Japón).

Al lado de la historia familiar y el consumo de alcohol, algunos de los factores que más influyen en el desarrollo del cáncer de mama, son la exposición a esteroides sexuales, incluyendo menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad, primer embarazo a término tardío, y alto peso corporal después de la menopausia. El alto riesgo en este último grupo es debido a la producción de estrógenos a partir de la aromatización de andrógenos del tejido adiposo.

Cerca de dos tercios de los cánceres de mama se presentan durante el período postmenopáusico, después de la falla ovárica. A pesar de los bajos niveles circulantes de estrógenos, la concentración de estrona (E1) en el tejido mamario, E2 y sus sulfatos (E1S y E2S) son varias veces mayores que los encontrados en el plasma en el área del seno considerada como tejido normal, sugiriendo una biosíntesis tumoral específica y acumulación de esas hormonas²⁹. El paso final de la esteroidogénesis es la conversión de un débil E1 a un potente activo biológico E2 por acción de la 17 β hidroxisteroide-dehidrogenasa tipo I. La evaluación cuantitativa indica que en el tumor de mama humano, la E1S "vía sulfatasa" es mucho más precursora de E2 que la androstenediona "vía

aromatasa”²⁹. Así las concentraciones de estrógenos en el tejido mamario son mayores que en el plasma, debido a la producción local por diferentes vías enzimáticas. Al lado de las aromatasas, las principales enzimas envueltas en la producción local, están las sulfatasas, el principal grupo de enzimas expresadas en el tejido mamario.

Los inhibidores de aromatasas actúan inhibiendo la síntesis de estrógenos en el tejido tumoral y en sitios periféricos. Este es el concepto de intracrinología, cuando una hormona dada puede manifestar su respuesta biológica en el mismo órgano que es producido. El control intracrinológico de la producción de estrógenos puede tener un papel en las estrategias terapéuticas para cáncer de mama. La actividad de sulfatasas en el tejido mamario se reduce por antiestrógenos y por ciertas progestinas como la tibolona (una molécula sintética con actividades mezcladas estrogénicas y de actividad progestágeno/androgénica), aunque la significancia clínica aún no es clara. Una de las posibilidades para bloquear el efecto de los estrógenos en el cáncer de mama, es el uso de antiestrógenos, los cuales actúan uniéndose al receptor de estrógeno. Al lado del uso del antiestrógeno tamoxifeno, una manera atractiva para bloquear el estradiol es el uso de anti enzimas [antisulfatasa, anti aromatasa o anti 17 β -hidroxiesteroide dehidrogenasa (17 β -HSD)] el cual está relacionado con la biosíntesis de estradiol en el tejido canceroso mamario.

Se han obtenido datos atractivos con diferentes progestinas (promegestona, acetato de nomegestrol, medrogestona) también como tibolona y sus metabolitos, en la inhibición de sulfatasas y 17 β -HSD relacionadas con la formación de estradiol en células cancerosas mamarias²⁹⁻³³. Datos recientes también muestran que algunas progestinas (promegestona, acetato de nomegestrol, medrogestona), también como tibolona, en células cancerosas dependientes de hormonas, pueden estimular la actividad sulfotransferasa. Este es un punto importante en la fisiopatología de esta enfermedad porque es bien sabido que los sulfatos de estrógeno son biológicamente inactivos.

Por esos efectos estimuladores e inhibidores, en el control de las enzimas relacionadas con la formación y transformación de los estrógenos en el cáncer de mama, el concepto de enzimas moduladoras selectivas de estrógenos (SEEM) ha sido propuesto por Pasqualini²⁹. El concepto de SEEM puede ser de valor en el entendimiento de la biología de las células de cáncer de mama dependientes de hormonas.

El SEEM puede controlar los mecanismos enzimáticos relacionados con la formación y transformación de estrógenos en las células mamarias cancerosas, donde la vía sulfatasa es cuantitativamente mayor que la vía aromatasa. SEEM-I inhibe la estrona sulfatasa; SEEM-II la vía de 17 β -hidroxiesteroide dehidrogenasa tipo I; SEEM-III, la actividad de aromatasa y SEEM-IV estimula la actividad de estrona sulfotransferasa. El estudio de varias progestinas y otras sustancias en ensayos

con pacientes con cáncer de mama, mostrando un efecto inhibitorio sobre las sulfatasas y 17 β -HSD y un efecto estimulador sobre las transferasas, va a proveer nuevas posibilidades en la prevención y tratamiento de esta enfermedad. Estudios in vitro, indican que el factor de crecimiento parecido a la insulina IGF-I es un potente mitógeno para muchas líneas celulares de cáncer de mama, particularmente las que responden a los estrógenos. Los estrógenos y la IGF-I tienen acciones mutuas que favorecen otras de proliferación celular en cáncer de mama.

Las células cancerosas mamarias secretan una cantidad de proteínas fijadoras IGF (IGFBPs), las cuales pueden modular la biodisponibilidad de la IGF-I en competencia con el receptor de IGF (IGF-R). Los estrógenos pueden aumentar el número de IGF-R en tejido mamario, y disminuyen la expresión de IGFBP. Más aún, IGF-I es necesario para una máxima activación del receptor de IGF (IGFR). Altos niveles de IGF-I en mujeres premenopáusicas (estrogenizadas) representan un conocido factor de riesgo para cáncer mamario. La TRH puede modular el sistema IGF, dependiendo del tipo y ruta de administración (oral, transdérmico e intranasal). Sin embargo, la relevancia clínica de esas observaciones no es clara actualmente. La progesterona parece ejercer efectos antiestrogénicos severos. De hecho, puede down regulete el ER, aumentar la expresión de 17 β -HSD (la enzima que convierte estradiol a otro estrógeno biológicamente más débil, estrona) y la sulfotransferasa (la enzima que convierte estrona en sulfato de estrona) y, finalmente, induce la apoptosis de las células mamarias. Sin embargo, datos clínicos obtenidos principalmente con el uso del compuesto progestacional, acetato de medroxiprogesterona parecen indicar un posible efecto negativo del progestágeno sobre el riesgo de cáncer de mama²⁸⁻³². Por lo tanto se puede argumentar que diferentes progestágenos y/o diferentes dosis y combinaciones pueden afectar el resultado final en términos de riesgo de cáncer de mama. De hecho recientes datos franceses demostraron claramente que el estradiol transdérmico asociado con diferentes progestágenos, excepto acetato de medroxiprogesterona, no está asociado con un aumento del riesgo de cáncer de mama³⁸.

La conexión entre administración de esteroides sexuales y un aumento en el riesgo de cáncer de mama es biológicamente plausible, pero hay, al menos una modesta asociación entre uso de TRH y riesgo de cáncer de mama. Los datos experimentales son conflictivos, la magnitud del aumento del riesgo no en todos es constante los estudios, aunque parece pequeño, por lo tanto la relevancia clínica es incierta. Al día de hoy la evidencia es insuficiente para determinar si las diferentes preparaciones, diferentes vías de administración y dosis diferentes de progestinas tienen un más favorable o adverso efecto en la mama. El riesgo del cáncer de mama aumenta desde el riesgo individual basal, en un 2.3% por cada año de uso de TRH. Un riesgo similar aplica para la menopausia tardía que se estima aumenta el riesgo en 2.8% por año¹⁹. En Norte América y Europa, la incidencia acumulativa de cáncer

de mama entre los 50 y los 70 años de edad en no usuarias de TRH, es alrededor de 45 por 1000 mujeres. El exceso acumulado del número de cánceres de mama diagnosticados en esos años por 1000 mujeres en quienes comienzan a usar TRH a la edad de los 50 y la usan por 5, 10 y 15 años respectivamente, se estima que son del orden de 2 (IC 95% 1-3), 6 (IC 95% 3-9) y 12 (IC 95% 5-20)²⁸. El aumento en el riesgo de cáncer de mama parece limitarse casi enteramente a mujeres delgadas¹⁷. Mujeres postmenopáusicas con sobre peso ya han alcanzado el máximo riesgo relacionado con las hormonas, debido a la producción endógena de estrógenos.

Los cánceres de mama diagnosticados durante el uso de TRH están más propensos a tener RE y son menos agresivos, por lo tanto se asocian a mejor pronóstico que los tumores no asociados a TRH¹⁷. La mayoría de los informes indican que el aumento de la mortalidad por cáncer de mama en las usuarias de TRH y el aumento del riesgo asociado con la TRH, se reduce después de la suspensión de la TRH¹⁷. Particular importancia debe dársele a la composición específica de la TRH. Hay evidencia reciente de que la terapia combinada estrógenos-progestágenos está asociada a unas tasas mayores de cáncer de mama que con estrógenos solos. Además el uso de estrógenos-progestinas combinadas en forma secuencial o continua, puede tener efectos diferentes, aunque este tema es aún controversial. Las recientes publicaciones sobre el WHI mostraron un aumento no significativo del riesgo (RR 1.26; IC 95% 1.00-1.59); 26% de aumento del riesgo, con un riesgo atribuible del 38% vs. 30% (es decir, 38 vs. 30 eventos anuales por cada 1000 mujeres) para cáncer de mama en mujeres tratadas con terapia combinada continua de TRH³². Basados en datos diferentes al WHI y HERS, el riesgo de cáncer de mama puede ser mayor con la terapia combinada continua de TRH, que con los estrógenos solos (TRE). El riesgo actual de cáncer de mama en el brazo de TRE que continúa del WHI, no ha sido publicada y puede no estar disponible hasta la planeada conclusión del estudio en el año 2005. Sin embargo, después de 5.2 años, el WHI no ha reportado que el brazo de TRE haya mostrado un exceso de los riesgos sobre los beneficios. El riesgo de cáncer de mama, mientras se usa la TRH, parece estar relacionada con la duración de su uso. Esto también podría aplicarse al uso de la TRE, como ha sido informado de los estudios observacionales.

Seguido del diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, la mujer entra en un estado menopáusico sufriendo a menudo de severos y a veces debilitantes síntomas de deficiencia hormonal, lo cual afecta adversamente su calidad de vida. Ocasionalmente esos síntomas son refractarios al tratamiento no hormonal. Por esta razón un grupo pequeño de mujeres que han tenido cáncer de mama pueden elegir usar TRH. Hay estudios observacionales que reportan el uso de TRH después de cáncer de mama y parece no tener efectos adversos sobre la recurrencia ni la mortalidad¹⁷. Sin embargo por ahora, la terapia de reemplazo hormonal TRE/TRH esta contraindicada en pacientes con cáncer de mama, hasta que no haya datos seguros provenientes de estudios clíni-

cos aleatorizados. A pesar de los riesgos potenciales, la TRE/TRH podría tenerse en consideración limitada a aquellos pacientes que sufren de síntomas menopáusicos resistentes a tratamientos alternos, después de obtener un consentimiento informado completo, particularmente en las mujeres con cáncer RE negativos (hormona resistente). Al momento están adelantándose estudios designados específicamente para este efecto.

Referencias

1. United States Bureau of the Census. Projections of the populations of the United States: 1977 to 2050. *Curr Pop Rep Service*, p 25, No 704.
2. Evans WJ, Evans MI, Hajj SN. The aging population. In: Hajj SN, Evans WJ, eds. *Clinical Postreproductive Gynecology*. East Norwalk, Conn: Appelton & Lange, 1993:3.
3. Keating NL, Cleary PD, Rossi AS, Zaslavsky AM, Ayanian JZ. Use of hormone replacement therapy by postmenopausal women in the United States. *Ann Intern Med*. 1999;130:545-553.
4. Pansini F, Bacchi Modena AB, de Aloysio D, Gambacciani M, Meschia M, Parazzini F, Sciacchitano G, di Micco R, Peruzzi E, Maiocchi G. Sociodemographic and clinical factors associated with HRT use in women attending menopause clinics in Italy. *Climacteric*. 2000 Dec;3(4):241-7.
5. Genazzani AR, Monteleone P, Gambacciani M. Hormonal influence on the central nervous system. *Maturitas*. 2002 Aug 30;43 Suppl 1:S11-7.
6. Genazzani AR, Gambacciani M. Hormone replacement therapy: the perspectives for the 21st century. *Maturitas* 1999;32:11-17.
7. Gambacciani M, Genazzani AR. Hormone replacement therapy: the benefits in tailoring the regimen and dose. *Maturitas*. 2001 Dec 14;40(3):195-201.
8. Utian W, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton J, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 75: 1065-79.
9. Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schenider DL, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding.

- Fertil Steril 2001; 75: 1080-1087.
10. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287:2668-2676.
 11. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Genazzani AR. Effects of low-dose continuous combined conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate on menopausal symptoms, body weight, bone density, and metabolism in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Nov;185(5):1180-5.
 12. Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130:897-904
 13. Ettinger B. Personal perspective on lowdosage estrogen therapy for postmenopausal women. *Menopause* 1999;6:273-276.
 14. Gambacciani M, Monteleone P, Genazzani AR. Low-dose hormone replacement therapy: effects on bone. *Climacteric.* 2002 Jun;5(2):135-9.
 15. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Monteleone P, Benussi C, Bevilacqua G, Genazzani AR Effects of low-dose, continuous combined estradiol and noretisterone acetate on menopausal quality of life in early postmenopausal women. *Maturitas.* 2003 Feb 25;44(2): 157-63.
 16. De Lignières B. and Vincens M. Differential effects of exogenous oestradiol and progesterone on mood in postmenopausal women: individual dose/effect relationship. *Maturitas* 4 (1982), pp. 67–72.
 17. Genazzani AR, Gadducci A, Gambacciani M. Controversial issues in climacteric medicine II. Hormone replacement therapy and cancer. *Maturitas.* 2001 Nov 30; 40(2):117-30.
 18. Genazzani AR, Gadducci A, Gambacciani M. Controversial issues in climacteric medicine II. Hormone replacement therapy and cancer. *International Menopause Society Expert Workshop.* 9-12 June 2001, Opera del Duomo, Pisa, Italy. *Climacteric.* 2001 Sep;4(3):181-93.
 19. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. *Contraception.* 1996;54(3 suppl) 1S-106S.
 20. Schairer C, Gail M, Byrne C, et al. Estrogen replacement therapy and breast cancer in a large screening study. *J Natl Cancer Instit.* 1999; 91:264-270
 21. Narod SA, Feunteun J, Lynch HT, et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet.* 1991; 338:82-83.
 22. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, Rubinow DR. Estrogen replacement in perimenopausal-related depression: a preliminary report. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 183 (2000), pp. 414–420.
 23. Zweifel JE, W.H. O'Brien WH. A metaanalysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology* 22 (1997), pp. 189–212.
 24. Robson M, Dabney MK, Rosenthal G, et al. Prevalence of recurring BRCA mutations among Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *Genet Test.* 1997;1:47-51.
 25. Ursin G, Henderson BE, Haile RW, et al. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? *Cancer Res.* 1997;57: 3678-3681.
 26. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1998; 339:424-428.
 27. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oralcontraceptive use. *N Engl J Med.* 1987;316:650-655.
 28. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350:1047–59.
 29. Pasqualini JR, Ebert C, Chetrite GS. The SEEM: selective estrogen enzyme modulators in breast cancer. *Gynecol Endocrinol* 1999 Dec;13 Suppl 6:1-8.
 30. Chetrite GS, Pasqualini JR. The selective estrogen enzyme modulator (SEEM) in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001 Jan-Mar;76(1-5):95-104
 31. Kenemans P. Tissue specificity of sex hormones and so-called modulation of receptors and enzymes. (Editorial). *Maturitas* 2001;37:145-146.

32. 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*; 288:321-333.
33. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al, for the HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:58-66.
34. Clark JH, Peck EJ Jr. Female sex steroids: receptors and function. *Monogr Endocrinol*. 1979;14:I-XII.
35. McDonnell DP, Clemm DL, Hermann T, Goldman ME, Pike JW. Analysis of estrogen receptor function in vitro reveals three distinct classes of antiestrogens. *Mol Endocrinol*. 1995;9:659-669.
36. Katzenellenbogen JA, O'Malley BW, Katzenellenbogen BS. Tripartite steroid hormone receptor pharmacology: interaction with multiple effector sites as a basis for the cell- and promoter-specific action of these hormones. *Mol Endocrinol*. 1996;10:119-131.
37. Love RR, Mazess RR, Barden HS, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med*. 1992;326:852-856.
38. United States Bureau of the Census. Projections of the populations of the United States: 1977 to 2050. *Curr Pop Rep Service*, p 25, No 704.
39. Evans WJ, Evans MI, Hajj SN. The aging population. In: Hajj SN, Evans WJ, eds. *Clinical Postreproductive Gynecology*. East Norwalk, Conn: Appellton & Lange, 1993:3.

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Factores de riesgo relacionados con la osteoporosis en una población latinoamericana

ROSA OFELIA ÁLVAREZ*, FRANCISCO L. OCHOA J.*, FABIO SÁNCHEZ*, JAVIER MOLINA*, JOSÉ FERNANDO MOLINA*, ANÍBAL CASTAÑEDA*, CARLOS NARANJO*.

RESUMEN

La osteoporosis (OP) es una alteración sistémica del esqueleto, la cual afecta principalmente a mujeres de mayor edad. La presente investigación fue diseñada para el estudio de algunos factores de riesgo para OP, en una población específica.

En un estudio de casos y controles se incluyeron 367 mujeres con edades entre 30 y 80 años, mientras acudían para tamizaje de OP mediante DEXA-DMO. De ellas, 193 tenían diagnóstico de OP y 174 tenían DEXA normal. Para calcular la probabilidad de tener OP, se diseñó un modelo estadístico, el cual incluía edad, años en menopausia e Índice de Masa Corporal (IMC). Se encontró que las mujeres con OP tenían mayor edad, más años en menopausia y menor IMC. Los antecedentes familiares para OP, el hábito de fumar, el ejercicio, la ingesta de calcio y el uso de TRH, no fueron significantes. Se concluye que existen factores de riesgo con mayor impacto sobre el desarrollo de la OP. Se necesitan mayores estudios de población para definir la validez de estos hallazgos.

Palabras clave: osteoporosis, factores de riesgo, DEXA, menopausia.

ABSTRACT

Osteoporosis (OP) is a systemic skeletal disorder, specially affecting older women. The purpose of this study is to evaluate different risk factors in a specific population. In a case-control study, 367 women aged 30-80 years were included, while attending for routine DEXA densitometry evaluation.

Of them, 193 were cases (with diagnosis of OP) and 174 were controls (without OP). In order to calculate the probability of having OP, a statistic model which included age, years of menopause and BMI, was designed. Results showed that cases women were older, with more years of postmenopause, they had lower Bone Mass Index and higher fracture incidence. Other factors such as family history for OP, cigarette smoking, calcium intake, exercise, and use of HRT were non-significant.

Our results showed that some OP risk factors have a greater impact on the development of the disease. Further population studies will be needed in order to establish the value of such findings.

Key words: osteoporosis, risk factors, DEXA, menopause.

Introducción

La Osteoporosis (OP) es una alteración sistémica que compromete el aparato esquelético y se manifiesta por reducción en la masa ósea y alteración en la microarquitectura, lo cual conduce al aumento en la fragilidad ósea y consecuentemente a un mayor riesgo de fracturas [1]. Son muchos los factores que influyen en la mayor o menor densidad de la masa ósea (DMO) entre ellos se encuentran: aspectos genéticos, raza, edad, género femenino, índice de masa corporal, ingesta de calcio, estilo de vida, ejercicio, trastornos hormonales, síndrome de mala absorción de calcio, intolerancia a la lactosa, menopausia prematura, enfermedades crónicas y el empleo de ciertos medicamentos [1-5].

Colombia es un país en plena transición demográfica, con una población que envejece y la presencia de muchos de estos factores de riesgo [6,7] para el desarrollo de la enfermedad. Con el fin de conocer la asociación de tales factores con la osteoporosis en una población específica, que sirvan para desarrollar programas preventivos y para hacer una distribución racional de los recursos de salud, se propuso realizar la presente investigación.

Metodología

Basados en un estudio de casos y controles se seleccionaron aleatoriamente 367 mujeres entre 30 y 80 años, escogidas de la base de datos de la Unidad de Osteoporosis y Climaterio de la Clínica del Prado en Medellín. La muestra se distribuyó en 193 casos (con osteoporosis) y 174 controles (sanas) según el resultado de la densitometría ósea (DEXA) y acorde con los criterios establecidos por la OMS, bien fuera en columna lumbar (L1-L4) o en cuello femoral: un T Score menor o igual a -2.5 desviaciones estándar (DE) para los casos y mayor o igual a -1.0 DE para los controles. La DEXA se realizó con un equipo Hologic QDR 4500W®, estandarizado de acuerdo con los parámetros del NHANES III y operado por uno de los investigadores. Simultáneamente al examen, a cada una de las mujeres se les realizó una encuesta escrita sobre los factores con el riesgo y protección de la enfermedad.

Criterios de inclusión: Mujer mayor de 30 y menor de 80 años, con datos de la encuesta y DEXA efectuada en la institución.

Criterios de exclusión: Tener osteopenia, historia de enfermedad articular degenerativa severa y haber tenido cirugías ortopédicas en los sitios anatómicos de diagnóstico (columna y fémur).

Se utilizó el programa Epi-info 6.04 para el procesamiento de los datos, la caracterización de las variables y la búsqueda de posibles asociaciones. Se realizó el cruce de variables

luego de ajustar la población estudiada por edad (60 años). Para el análisis de probabilidad de enfermar se utilizó la regresión logística del programa SPSS. Para todos los resultados se utilizó un nivel de confianza del 95%, con valor de p significativo en una cola.

Resultados

En las variables relacionadas con la masa ósea se encontraron diferencias en ambos grupos ($p < 0.05$), en la región lumbar la DMO en el grupo de mujeres sanas fue de 1.034 ± 0.06 g/cm² (promedio y desviación estándar) y de 0.683 g/cm² en las osteoporóticas; mientras que en el cuello femoral, en el grupo control fue de 0.841 ± 0.06 g/cm² y en las pacientes con osteoporosis de 0.563 ± 0.093 g/cm². Igualmente se encontraron diferencias en la edad, el Índice de Masa Corporal (IMC) y los años de menopausia, y no hubo diferencias en edad de la menopausia, consumo de hormonas tiroideas y esteroides y el número de cigarrillos fumados.

En cuanto a los factores protectores de la masa ósea: uso de terapia hormonal de sustitución, horas semanales de actividad física y consumo de lácteos y calcio, no se encontraron diferencias significativas entre la población normal y con osteoporosis, excepto en lo relativo a años de actividad física, que fue mayor en las personas con OP con un valor de p de 0.043. Otras características se presentan en la Tabla 1.

Con el fin de conocer la asociación que tenía cada uno de los factores de riesgo con respecto a la osteoporosis, se obtuvo una Razón de Disparidad ajustada (RD_a) o el Odds Ratio ajustado (OR_a). Para ello se dividió la población con respecto a la edad (en mayores o menores de 60 años), ya que esta variable tenía mucha influencia con respecto a las otras que presentaron diferencia. De lo anterior, únicamente los años en menopausia, el IMC y los dolores óseos, fueron significativos al valor de $p < 0.05$. (ver Tabla 2).

Con la información anterior, y teniendo en cuenta únicamente las variables significativas se construyó un modelo de regresión logística para predecir la osteoporosis, el cual tiene una sensibilidad del 85%. Esta fórmula tiene en cuenta la edad (en años), el índice de masa corporal y los años desde la menopausia (0, 1, 2...n), como se ve a continuación. La variable dolor óseo que presentó significancia estadística en el análisis ajustado, fue rechazada cuando se incorporó al modelo.

Discusión

De acuerdo con los criterios establecidos por la O.M.S. entre el 13 y el 18% de las mujeres mayores de 50 años presentan osteoporosis y entre el 35 y el 50% osteopenia [8,9]. Según estos datos y haciendo extrapolación para Colombia,

Tabla 1. Características generales de la muestra

VARIABLES	Todas $\bar{x} \pm \delta$	Osteoporosis $\bar{x} \pm \delta$	Sanas $\bar{x} \pm \delta$	P
	n= 367	n= 193	n= 174	
DMO lumbar(g/cm ²)	0.850 ± 0.19	0.683 ± 0.108	1.034 ± 0.06	<0.001
T lumbar	-1.75 ± 1.75	-3.23 ± 0.956	-0.116 ± 0.58	<0.001
DMO cuello femoral (g/cm ²)	0.695 ± 0.16	0.563 ± 0.093	0.841 ± 0.06	<0.001
T cuello femoral	-1.51 ± 1.361	-2.62 ± 0.797	-0.27 ± 0.54	<0.001
Edad (años)	56.9 ± 11.2	63.8 ± 9.7	49.4 ± 7.1	<0.001
Edad de la Menopausia	48.2 ± 4.0	48.4 ± 4.1	47.9 ± 3.8	0.443
Años de menopausia	14.3 ± 9.9	17.9 ± 9.5	7.5 ± 6.5	<0.001
Número de hijos	4.3 ± 3.0	5.4 ± 3.4	3.3 ± 2.3	<0.001
Peso (Kg.)	62.0 ± 11.5	57.0 ± 9.5	67.9 ± 11.1	<0.001
Estatura (cm)	155.5 ± 6.2	153.5 ± 6.0	157.6 ± 5.9	<0.001
IMC	25.5 ± 4.4	24.0 ± 3.7	27.2 ± 4.7	0.003
% fumar	18.8	18.7	19.1	0.938
Años de fumar	26.9 ± 11.8	29.8 ± 13.5	23.19 ± 8.0	0.006
# cigarrillos/ día	12.2 ± 9.6	12.6 ± 11.3	11.8±6.9	0.703
% sedentarismo	55.9	51.3	60.9	0.063
% AP diabetes	4.4	3.6	5.2	0.461
% Histerectomía	28.9	30.6	27.0	0.452
% uso esteroides	1.9	2.6	1.14	0.530
% hormonas tiroideas	10.6	10.9	10.3	0.867
% AP de fracturas	11.2	16.6	5.2	<0.001
% Historia familiar de osteoporosis	32.2	32.1	32.4	0.959

Tabla 2. Análisis bivariado ajustado por edad

Factor	R.D.	I.C 95%	Valor p	Punto de Corte
Años de menopausia	4.34	2.22 - 8.33	<0.001	No aplica
Número de hijos	1.46	0.73 - 2.87	0.326	SI / NO
IMC	8.2	2.52 - 22.3	<0.001	20 o menos
Fumar	1.25	0.61 - 2.49	0.632	SI / NO
Años de fumar	1.53	0.81 - 2.85	0.214	4 años o menos
Ejercicio	0.76	0.43 - 1.32	0.364	SI / NO
Años ejercicio	0.82	0.46 - 1.47	0.575	SI / NO
A.P. de fracturas	2.69	0.98 - 7.55	0.058	SI / NO
A. F. de OP	1.49	0.83 - 2.69	0.196	SI / NO
Uso de la THS	1.2	0.67 - 2.18	0.587	SI / NO
Años de THS	0.96	0.44 - 2.11	0.954	3 años o menos
Calcio total	1.19	0.66 - 2.11	0.648	800 mg o menos
Años de calcio	0.50	0.18 - 1.08	0.072	4 años o menos
Uso de esteroides	4.25	0.53 - 35.24	0.245	SI / NO
HTA	0.82	0.36 - 1.77	0.690	SI / NO
Diabetes	0.13	0.04 - 1.04	0.057	SI / NO
Enfermedad Tiroidea	0.96	0.41 - 2.26	0.936	SI / NO
Dolor óseo	2.27	1.34 - 7.0	0.006	SI / NO
Artritis	1.48	0.61 - 3.4	0.473	SI / NO

P(OP)=-----

Tabla 3. Resultados de la aplicación de la fórmula para calcular la probabilidad de tener osteoporosis y su comparación con los valores de DEXA

Paciente	Edad	Años de menopausia	IMC	% de Probabilidad de tener Osteoporosis	Resultado Obtenido	
					T Lumbar (DXA)	T Fémur (DXA)
1	58	5	21.8	76	-2.31	-3.21
2	47	3	20.7	42	-0.29	-1.48
3	55	7	21.2	77	-1.84	-3.02
4	58	9	27.2	48	-3.0	-2.03
5	65	17	22.3	97	-2.65	-3.35

Para el primer ejemplo, el resultado se interpreta como: una mujer de 58 años, 5 años en menopausia e IMC de 21.8, tiene un 76% de probabilidad de tener osteoporosis, lo cual se corrobora en los valores por DEXA obtenidos y que aparecen al final de la tabla.

con una población calculada para el año 2003 de 3'465.281 mujeres mayores de 50 años, existirían actualmente unas 500.000 mujeres con OP y 1'500.000 con Osteopenia 6,7.

En la presente investigación, el grupo de mujeres sanas presentó un promedio de DMO en la región lumbar y en cuello femoral muy similares la población de referencia. Con relación al T Score tampoco hay diferencia entre ambas poblaciones. Por lo que se puede concluir que este grupo de controles tiene mucha similitud con los valores de referencia internacional.

La masa ósea es uno de los elementos más estudiados y relacionados con el riesgo de fractura 8-11, pero además se han descrito factores de riesgo y protectores de la masa ósea que es necesario conocer y saber cómo inciden en el desarrollo de la osteoporosis. Así por ejemplo la edad de la menopausia en las mujeres estudiadas en la presente investigación fue de 48.2 años, muy similar a otros resultados de investigaciones en otras latitudes 12,13.

A través de varios estudios epidemiológicos se ha evidenciado cómo la edad es un factor de riesgo importante para la osteoporosis, pues allí se manifiestan muchos de los factores de riesgo que se han acumulado en la persona a través de los años, además de los cambios hormonales propios de la edad y de la disminución en la masa y calidad ósea, produciéndose entonces un aumento en el riesgo de fracturas 14-16. Sin embargo, es notorio apreciar cómo la osteoporosis también compromete a personas jóvenes, lo que indica que además de la edad existen otras enfermedades y factores de riesgo que hacen perder masa ósea, entre las que se pueden citar: tabaquismo, alcohol, sedentarismo y otras enfermedades concomitantes 3,5,14.

La complicación mas común de la enfermedad, como es

la fractura vertebral, pudo evidenciarse en el grupo con osteoporosis al observar una reducción en la estatura de 4cm en promedio con relación al grupo control y que sumado a la disminución en el peso, que alcanzó a ser de 10.5 kg, ocasiona cambios en el IMC. La literatura especializada menciona cómo el IMC elevado puede ser un factor de protección para la osteoporosis 14,17, sin embargo en el estudio se encontró un porcentaje importante de personas con osteoporosis e IMC elevado, aunque en menor proporción que en el grupo de personas sanas.

Las mujeres osteoporóticas tuvieron más hijos que las que estaban sin enfermedad, ello debido a que posiblemente se trate de dos grupos poblacionales diferentes en el tiempo, siendo más probable que en su época las pacientes con osteoporosis, mas añosas, no tuvieran acceso a los métodos de planificación, en tanto que aquellas en el grupo control, mas jóvenes, tuvieron mayor posibilidad de obtenerlos.

Igualmente puede pensarse en el déficit crónico de calcio a que estuvieron sometidas las primeras, a consecuencia de las mayores necesidades durante la época del embarazo y la lactancia 18-20, requisitos que no fueron o no son suplidos por muchas de ellas.

En el análisis de la variable antecedentes personales de fracturas se pudo apreciar como hay mayor riesgo de fracturas en las personas con osteoporosis, con una relación de 3 a 1 y una RD de 2.69, muy similar a las referencias en el ámbito mundial (RD=3). Cifras que, en nuestro medio, bien pudieran ser más altas, dado el subregistro que se tiene de las mismas y al desconocimiento que tienen muchas pacientes sobre la existencia de las fracturas vertebrales 21-28.

Muchos estudios describen cómo el cigarrillo contribuye a la mayor pérdida de masa ósea, pues afecta el metabolismo

hepático de los esteroides sexuales, la absorción intestinal del calcio y la vitamina D, disminuye el aporte de oxígeno e incrementa la síntesis de sustancias que alteran la microcirculación ósea. Finalmente, las personas fumadoras presentan una textura corporal más delgada y sus hábitos alimenticios y de actividad física tienden a ser más deficientes²⁹⁻³³. En el presente estudio, no se encontraron diferencias significativas en hábito de fumar y número de cigarrillos al día, pero sí en los años que llevan fumando, obviamente por la mayor edad de las osteoporóticas.

Es necesario resaltar el elevado porcentaje de personas que tienen vida sedentaria y que no practican ninguna actividad física, el cual fue cercano al 56%, situación que debe alertar a las entidades estatales que velan por el bienestar de las personas y al personal de salud, sobre la escasa información que se tiene sobre el beneficio que ejerce la actividad física, no sólo a nivel óseo sino cardiovascular, calidad de vida, entre otras ³⁴⁻³⁸.

Al igual que con el cigarrillo, se ha descrito el efecto nocivo del alcohol sobre la masa ósea, como consecuencia de la menor ingesta alimenticia, pobre absorción del calcio y otros nutrientes, alteración de la función hepática de los esteroides, afectando la función osteoblástica.

Otros estudios, sugieren por el contrario, que pequeñas cantidades de alcohol pudieran tener un efecto benéfico; no fue posible analizar esta variable por las diferentes respuestas obtenidas y a veces por su carencia de veracidad ³⁹⁻⁴².

El hipertiroidismo se ha descrito como factor de riesgo para la osteoporosis por su capacidad de alterar la absorción y metabolismo de calcio y la acción de la vitamina D. En el mismo sentido debe tenerse en cuenta el hipertiroidismo iatrogénico, por el abuso en la dosificación de hormonas tiroideas, las cuales ejercen el mismo efecto nocivo. En el presente estudio no se encontró tal asociación por la similitud en la frecuencia de esta enfermedad en ambas poblaciones ^{43,44}.

La asociación con la diabetes no fue significativa y no se pudo clarificar si las personas eran o no insulino-dependientes y poder así conocer, de manera indirecta, el efecto deletéreo que ejerce la insulina y la enfermedad sobre la masa ósea. No hay acuerdo sobre la fisiopatología de esta entidad y osteoporosis^{45,46}.

Muchas investigaciones han descrito el efecto catabólico de los glucocorticoides cuando se administra en dosis mayores de 7.5 mg/día, actuando especialmente sobre los osteoclastos y la hormona paratiroidea por inhibición de la absorción de calcio, así como cambios en la composición corporal, en la relación de masa grasa a masa muscular ^{9,14,16,47}. En el presente estudio debido al porcentaje tan bajo de pacientes con este tratamiento, no fue posible detectar asociación entre los esteroides y osteoporosis.

En cuanto a los factores protectores se ha demostrado en múltiples investigaciones la importancia del ejercicio para prevenir la OP, debido a que incrementa no sólo la masa ósea, sino también la masa muscular, la capacidad de respuesta y el equilibrio, por el contrario personas inmovilizadas o en estado de ingravidez tiene mayor riesgo de perder masa ósea⁴⁸⁻⁵³.

El 68.1% de las mujeres de la presente investigación estaban en menopausia, de las cuales el 33% utilizaban la terapia hormonal de sustitución (THS). Esta terapia tiene un papel muy importante en la prevención y tratamiento de la OP, por la disminución en la resorción ósea por medio de la inhibición paracrina de citoquinas y por la mayor síntesis de colágeno tipo I. Igualmente, se ha demostrado su efecto osteogénico a nivel del hueso cortical y trabecular y una disminución en el riesgo de fracturas⁵⁴⁻⁵⁵.

El 60% de todas las pacientes ingieren menos de 600 mg/día en total de calcio. Su consumo promedio coincide con los requerimientos del Consenso NIH de 1994 para las mujeres premenopáusicas, pero está muy por debajo de los requerimientos para mujeres con osteoporosis, lo que pudiera agravar la enfermedad. Esta situación de bajo consumo puede ser el reflejo del escaso conocimiento que tiene la población sobre la enfermedad y su prevención. Por su parte, debe recordarse que la absorción de calcio disminuye con la edad, bien sea por la menor síntesis de vitamina D₃, por déficit renal de la 1 alfa hidroxilasa o por trastornos en la mucosa gastrointestinal, en donde posiblemente el déficit de estrógenos juegue un papel importante, agravando aún más este cuadro por una ingesta insuficiente⁵⁶.

En conclusión, se encontraron similitudes en la presente investigación con respecto a lo descrito en la literatura mundial en lo que se refiere a factores de riesgo para la osteoporosis, sin embargo otros factores descritos en la literatura no tuvieron igual comportamiento.

Es por ello que se hace necesario efectuar una investigación en donde cada una de las personas con osteoporosis y seleccionadas, sea pareadas en edad con el fin de ver sus verdaderas diferencias. La creciente importancia que desde el punto de vista epidemiológico y de la salud pública cobra cada día la enfermedad, obliga a realizar estudios poblacionales y con grupos localizados de alto riesgo, con el fin de atenuar la magnitud y la gravedad del problema.

Referencias

1. World Health Organization. Study group: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical Report. Series 843. Geneva. Switzerland, 1994.

2. Kusher P. Osteoporosis: Desenmascarando la epidemia silenciosa. *Hospital Practice* 1998; 34:25-35.
3. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of Osteoporosis. *Am. J. Med.* 1993; 94: 646-49.
4. Kleerekoper M. Detectando la Osteoporosis: Más allá de la historia y el examen físico. *Medicina de Posgrado, P.L.A. Editores, Bogotá, 1998; 5:23-32.*
5. Niño A J. Factores de riesgo en Menopausia y Osteoporosis. W. Aguirre, R. Jervis Editorial V y O Gráficas 1999 pág. 371.
6. Chiappe de Villa M. L. Demografía actual: proyecciones sobre la menopausia y el climaterio en Colombia. *Rev. Col. Menop.* 1994; 1:51-56.
7. Colombia. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Colombia: proyecciones anuales de población por sexo y edad, 1985-2015. Bogotá: DANE; 1998. 52 p. Disponible en: http://www.dane.gov.co/inf_est/inf_est.htm Consultado el 29 de Septiembre de 2003.
8. Sowers M. Clinical epidemiology and osteoporosis. Measures and their interpretation. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1997; 26(1): 219-231.
9. Kanis JA. Osteoporosis. Evaluación de la masa ósea y la osteoporosis. Kanis JA. Pág. 130 Ed. Blackwell Science, Reino Unido, 1996. 289 pág.
10. Delmas PD, Fraser H. Strong bones in later life: luxury or necessity? *Bulletin of The World Health Organization*, 1999; 77: 416-22.
11. Heaney R P. Bone mass, bone loss and osteoporosis prophylaxis, Editorial. *Ann Intern Med.* 1998; 128(4): 313-314.
12. Barón G. Cambios mamográficos secundarios a la terapia de sustitución hormonal a largo plazo. *Rev Col Menop.* 2000;6.
13. Monterrosa A, Barrios J, Bello AM. Conocimientos y creencias sobre menopausia en mujeres mayores de 40 años de edad, naturales del palenque de San Basilio. Bolívar-Colombia. *Rev. Col. Menop.* 1999;5:14. Kanis JA. Osteoporosis. Ed. Blackwell Science, Reino Unido, 1996. pág 289.
15. Perry III H.M. The endocrinology of aging. *Clinical Chem.* 1999; 45:1369-76.
16. Avioli L.V. Hormonal alterations and osteoporotic syndromes. *J Bone Miner Res.* 1993; 8:S511-S513.
17. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in adults. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.(Adult Treatment Panel III) *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
18. Fairweather-Tait SA, Prentice KG, Heumann LM, Jarjou DM, Stirling SG, Wharf and Turnlund JR. Effect of calcium supplements and stage of lactation on the calcium absorption efficiency of lactating women accustomed to low calcium intakes. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1188-1192.
19. Komar L, Nieves J, Cossman F, et al. Calcium homeostasis of an elderly population. Upon to admission to a nursing home. *J Am Geriatric Soc.* 1993; 41: 1051-1064.
20. Abrams S.A. Editorial: Bone turnover during lactation-Can calcium supplementation make a difference. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 1998; 83:1056-1058.
21. Ross PD. Prediction on fracture risk II: other risk factors. *Am J Medic Sci.* 1996; 312: 260-269.
22. Kanis JA. Patogénesis de la osteoporosis y fracturas pg 26-64 En: Osteoporosis. JA Kanis,. Blackwell Science. Londres. 1996; 289 pág.
23. Torgerson David J, Bell-Syer. SEM: Hormone Replacement Therapy and Prevention of nonvertebral fractures A metaanalysis of randomized trials *JAMA.* 2001; 285: 2891-2897.
24. Gregg E, Cauley J, Seeley D, Ensrud K, Bauer D. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. *Ann Intern Medic.* 1998; 129 (2): 81-82.
25. Cummings S R, Nevitt M C, Browner W S, Stone K MA, Fox K M, Ensrud KE. Risk Factors for hip fracture in white women. *N Engl. J Med.* 1995; 332: 767-73.
26. Klotzbuecher C, Ross P, Landsman P, Abbott TA III, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000; 15: 721-739.
27. Genant HK, Li J, Sheperd JA. Vertebral fractures in osteoporosis. *Clinic. Densitometry* 2000; 3:281-90.
28. Ullom-Minnich P. Prevention of Osteoporosis and Fractures. *Am J Epidemiol.* 1998; 147(9): 871-879.
29. Brambilla DJ, McKinlay SM. A prospective study of factors affecting age at menopause. *J Clin Epidemiol.* 1989;

- 42:1021-1039.
30. Aloia JF, Vaswani AN, Yeh JK, Ellis K, Cohn SH. Determinants of bone mass in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 1983; 143:1700-1704.
 31. Krall E, Dawson-Hughes B. Smoking and bone loss among postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 1991; 6:331-338.
 32. Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N Engl. Med.* 1994; 330:387-392.
 33. Cassidenti DL, Pike MC, Vijod AG, Stanczyk FZ, Lobo RA. A re-evaluation of estrogen status in postmenopausal women who smoke. *Am J Obstet. Gynecol.* 1992;166:1444-1448.
 34. Karlsson MK, Magnusson H, Karlsson C, Seeman E. The duration of exercise as a regulator of bone mass. *Bone* 2001; 28:128-132.
 35. Vuori I. Peak bone mass and physical activity: a short review. *Nutrition Reviews* 1996; 54: S 11- S 14.
 36. Turner CH. Exercise as a therapy for osteoporosis: the drunk and the street lamp, revisited. *Bone.* 1998; 23(2): 83-85
 37. Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, Ensrud KE, Bauer DC. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 81-88.
 38. Wallace B.A. Cumming R.G. Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre and post menopausal women. *Calcif. Tissue Int.* 2000; 67:10-18.
 39. Ganry O, Baudoin C, Fardellone P, for the EPIDOS Group. Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women: the EPIDOS Study. *Am J Epidemiol.* 2000; 151:773-780.
 40. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. Potential risk factors for development of postmenopausal osteoporosis examined over a 12 year period. *Osteoporosis Int.* 1991; 1:95-102.
 41. Holbrook TL, Barrett-Connor E. A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. *BMJ.* 1993;306; 1506-1509.
 42. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kannel WB, Kiel DP. Alcohol intake and bone mineral density in elderly men and women. The Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1995; 142:485-492.
 43. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Int Medic* 1999; 130:750-758.
 44. Afinito P, Sorrentino C, Farance MJ, Di Carlo C, Moccia G, et al. Effects of thyroxin therapy on bone metabolism in postmenopausal women with hypothyroidism. *Act Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:843-848.
 45. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, Gan N, Koizumi K, Onaya T. Bone mineral density measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *Bone.* 1993;14:29-33.
 46. Akin O, Göl K, Aktürk M, Erkaya S. Evaluation of bone turnover in postmenopausal patients with type 2 diabetes mellitus using biochemical markers and bone mineral density measurements *Gynecological Endocrinology* 2003;17:19-29.
 47. Canalis E. Osteoporosis inducida por glucocorticoides. En: *Osteoporosis en Iberoamérica.* pág. 99. E Ardila, Mautalen C.A. Editorial Vesalius. Bogotá 2000.
 48. Dook JE, James C, Henderson NK, Price RI. Exercise and bone mineral density in mature female athletes. *Med-Sci-Sports-Exerc.* 1997; 29: 291-296.
 49. WHI Risks and benefits of estrogens plus progestin and healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288:321-333.
 50. Eastell R. Treatment of postmenopausal Osteoporosis. *N. Engl. J. Medic.* 1998; 338: 736-746.
 51. Felson DT, Zhang Y, Hannan TM, The effect of postmenopausal oestrogen therapy on bone density in elderly women. *N. Engl. J. Medic.* 1993; 329(16): 1141-1146.
 52. Johnston JR CC. Osteoporosis. In *The Menopause Comprehensive Management.* p103-115 Edit Bernard A Eskin. McGraw-Hill New York third Edit 1994 pág. 382.
 53. Dalsky GP, et al. "Weight-Bearing Exercise Training and Lumbar Bone Mineral Content in Postmenopausal Women." *Ann Intern Med* 108, no. 6 (June 1988): 824-828.
 54. Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density. *JAMA.* 1996; 276: 1389-396.
 55. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of oestrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-333.
 56. Honkaken R, Kroger H. Lactose intolerance associated with factors of weight-bearing bones in finish women aged 38-57 years. *Bone.* 1997; 21(6):473-477.

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

Osteoporosis: inmunología de la enfermedad, aspectos celulares, moleculares y genéticos

RENATO GUZMÁN*

RESUMEN

La Osteoporosis (OP) es una enfermedad metabólica, caracterizada por disminución de la calidad del hueso, como consecuencia de una alteración en el proceso de la formación y reabsorción óseas. Por su alta prevalencia, por su elevada morbimortalidad, por su marcado impacto negativo sobre la calidad de vida y por sus elevados costos, la OP es considerada un problema de salud pública.

En los procesos metabólicos del hueso intervienen de manera muy importante múltiples factores, por ejemplo: minerales como el calcio, el fósforo y el magnesio; estímulos hormonales diversos, receptores hormonales; proteínas solubles de señales intracelulares; factores de crecimiento; citoquinas y algunas vitaminas, entre muchos otros. Los factores genéticos tienen especial importancia, ya que el pico de masa ósea está genéticamente determinado en un 80%. Estudios recientes sobre inmunología, inmunogenética y biología molecular, han demostrado un papel muy importante de estos factores en el metabolismo óseo y han permitido un mejor conocimiento de la etiopatogenia de la OP.

Palabras clave: osteoporosis, factores Inmunológicos, factores genéticos, factores celulares, minerales y vitaminas.

ABSTRACT

Osteoporosis (OP) is a metabolic disorder characterized by a decrease in bone quality and resistance, mainly due to disturbances in the intimate mechanisms of bone formation and resorption. Due to its high prevalence, morbimortality, high negative impact on quality of life and high costs, OP is considered a public health problem.

The mechanisms of bone metabolism are regulated by numerous determining factors such as minerals, like calcium, phosphorus and magnesium, hormonal stimuli, hormone receptors, cells and cell products, enzymes, growth factors, prostaglandins, some vitamins and cytokines, among others. Genetic factors are also of great importance, since bone-mass peak is 80% genetically determined. Recent immunology, immunogenetic and molecular biology studies have permitted a much better understanding of the ethiopathogenesis of bone metabolism and OP.

Key words: Osteoporosis, immunology factors, genetic factors, cell factors, cytokines, prostaglandins, minerals and vitamins.

Introducción

En los últimos años un número creciente de profesionales de la salud se han dedicado al estudio y seguimiento de la OP, enfermedad que genera grandes consecuencias en la Salud Pública. La Osteoporosis (OP), discutida como un síndrome de daño o alteración, es una enfermedad caracterizada por producción de hueso de mala calidad, cuantitativamente deficiente y frágil, la cual genera fracturas e incrementa en forma considerable la morbimortalidad;

la OP, reconocida probablemente desde la edad de broncel-4, se considera ahora una enfermedad en la que participan múltiples factores: elementos minerales esenciales para el esqueleto, (calcio, fósforo y magnesio), estímulos hormonales, células, productos celulares, enzimas, receptores hormonales, proteínas solubles de señales intracelulares, factores de crecimiento y citoquinas, entre otros^{5,6}. El proceso del remodelado óseo se pierde por aumento en la actividad resorptiva de los osteoclastos o por disminución en la actividad formadora por los osteoblastos, lo cual en últimas, conlleva a la OP⁷⁻⁹. Esto permitió a Melton y Riggs hacer la ya clásica y conocida clasificación de la Osteoporosis Involucional en tipo I y tipo III^{10,11}.

Aspecto genético

Existe suficiente evidencia, desde los trabajos iniciales de Morinson en 1994, acerca del papel protagónico que juegan los aspectos genéticos en la génesis de la OP e incluso hay quienes consideran que es una enfermedad genética. El concepto de pico de masa ósea refuerza lo anterior ya que el 80% de éste está genéticamente determinado y realmente sólo podemos actuar sobre un 20% para modificar el estilo de vida y para lograr efectos tanto profilácticos como terapéuticos. Los últimos avances en inmunología, inmunogenética y biología molecular han permitido conocer más a fondo la etiopatogenia de la OP y vislumbrar un futuro más promisorio en lo referente al tratamiento. Desde los trabajos de Prockop, quien planteó la OP como una enfermedad genética, hasta los últimos publicados recientemente, se identifican múltiples genes potenciales, como los del Colágeno tipo I, los del receptor de la vitamina D3 y su polimorfismo, así como el polimorfismo del gen para el receptor estrógeno y otros, cuyas mutaciones influyen directamente en la génesis de la OP¹²⁻¹⁶. Recientemente, la identificación de mutaciones en la LRP-5 y el fenotipo del torus palatinus han reforzado estos conceptos.

Con el reciente descubrimiento de la secuencia total de aminoácidos del genoma humano, se esperan grandes avances en su comprensión.

Aspectos nutricionales

Nutrición y hueso / Aspectos moleculares de las vitaminas

Los aspectos nutricionales en la salud ósea están bien establecidos. El papel del calcio como elemento esencial en el desarrollo, crecimiento, mineralización y mantenimiento esquelético, se ha afianzado a través de los años¹⁷⁻²⁰. Recientemente se han descubierto nuevas acciones de las vitaminas, especialmente de la vitamina D, recalándose que trabajan a nivel óseo en sus células, con acciones directas o indirectas sobre éstas produciendo cambios con repercusiones clínicas evidentes y, la identificación de receptores para ella en el músculo estriado abre compuertas excitantes en terapéutica y amplía las estrategias para la prevención de caídas, especialmente en los ancianos²¹⁻²³. A la vitamina D se le conoce como sustancia hormonal más que como vitamina, con acciones inmunomoduladoras, las cuales actúan directamente sobre el osteoblasto con estímulo anabólico sobre este, con acciones a nivel de la CFU-F (Unidad formadora de colonias del fibroblasto) estimulando las células mesenquimales para producir osteoblastos, e igualmente con acciones en la promineralización ósea, mediadas por efecto en prostaglandinas.

La vitamina D tiene también un efecto potente inhibidor de la resorción ósea in vivo, diferente a las acciones opuestas in vitro. Depleta la producción de precursores del osteoclasto a nivel medular. In vitro se ha descrito estimulación de la resorción ósea a través del osteoclasto por estimulación primaria en los osteoblastos y en la producción del OCIF (Factor inhibidor de osteoclastogénesis, hoy considerado como la misma Osteoprotegerina)²⁴⁻²⁷. Las acciones de la vitamina D a nivel inmunológico son múltiples. Es conocida su labor en la presentación antigénica a través del macrófago, así como sus acciones antiproliferativas sobre los ciclos celulares y la detección de receptores para ésta en la fibra muscular estriada, lo cual ha permitido conocer nuevas bondades en el tratamiento de la psoriasis; y como agente antineoplásico en la mejoría del tono muscular, lo cual previene la fractura de cadera al disminuir el riesgo de caídas²⁸⁻³⁶.

En el Japón se ha trabajado mucho en la relación entre la vitamina K y el hueso, generando grandes expectativas en la comunidad médica en general. La vitamina K, sus isoformas, K1 y K3, filoquinona y menatenedrona, actúan también estimulando el osteoblasto e inhibiendo al osteoclasto, con acciones mediadas por prostaglandinas in situ y con repercusiones en la mineralización. Hay estudios que correlacionan niveles bajos de vitamina K en la sangre y aumento de incidencia en fracturas de cadera^{37,38}.

Desde hace años, también se conoce una relación directa de hipervitaminosis A y sintomatología articular. Estudios recientes corroboran que sus altos niveles séricos predisponen a riesgo de fractura probablemente por una acción estimuladora en los osteoclastos e inhibitoria en osteoblasto. Las cifras séricas de retinol de 86 mcg serían el umbral para el

efecto nocivo sobre el tejido39-41. La importancia de estos hallazgos se relacionan, concepto que se trabaja con la fortificación de los alimentos con vitamina A. Se sabe que en las etapas tempranas de la vida ésta vitamina es fundamental para el desarrollo y bienestar del nervio óptico, pero en etapas tardías prevalecen los efectos deletéreos sobre el hueso, al disminuir especialmente su diámetro42-44. El papel de las vitaminas y el tejido óseo se resume en la Tabla I. Algunos han considerado que el efecto nocivo de la vitamina

A en el hueso obedece a su acción inhibitoria sobre el papel de la vitamina D en la absorción intestinal del calcio, pero esto no se ha demostrado claramente45-47.

Aspectos inmunológicos

En la OP participan factores celulares con acciones benéficas en el hueso y otros con acciones nocivas. De acuerdo con las características propias de los pacientes se determina hacia que lado se desplazaría la balanza y sí se generaría la enfermedad. Las prostaglandinas, derivadas del ácido araquidónico juegan un papel importante en el hueso con un efecto dual: a bajas dosis son anabólicas y a altas dosis tienen propiedades resortivas. La E2, es la más importante y sus cifras elevadas in situ median la actividad resortiva en sitios muy localizados como ocurre en enfermedades inflamatorias articulares como la artritis reumatoide (AR) y la presencia de osteopenia yuxta-articular, igualmente actúa en las señales intracelulares para estimular el osteoclasto a través del osteoblasto.

Su acción celular es muy similar a la Pth y a la 1.25 (oh) 2D3 y se concentra especialmente en el osteoblasto. La Interleukina-1 y el TNF-alfa estimulan su producción48-51. Esta prostaglandina juega igualmente un papel fundamental en la osteopenia encontrada en los casos de síndromes dolorosos complejos regionales52-56.

Recientemente se ha revisado el papel del mastocito y se clarifica un poco el papel de las prostaglandinas en éstas enfermedades57,58.

Factores de crecimiento

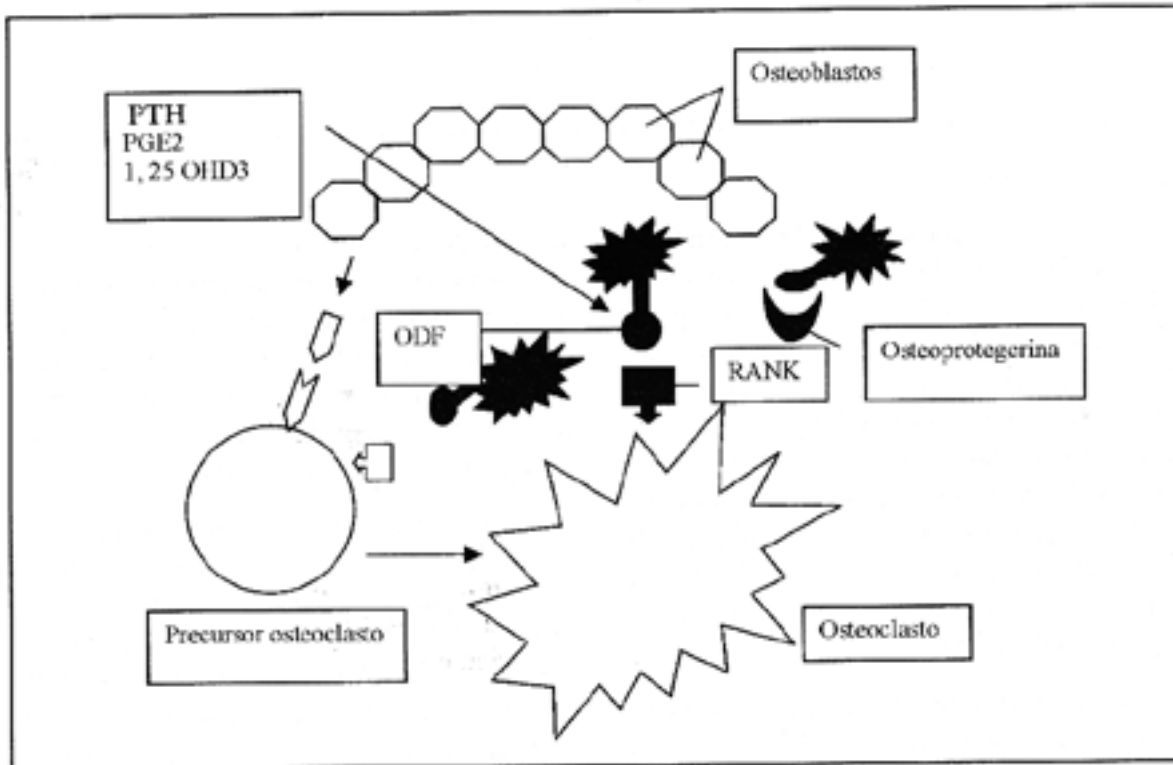
Referente a los factores de crecimiento, podemos dividirlos en dos grupos de acuerdo al sitio de acción: los de acción local y los de acción sistémica. Los primeros, de acción local, son producidos por los osteoblastos e incluyen el SEF (factor de crecimiento esquelético), el cual aumenta la producción y síntesis de colágeno; el BDGF (factor de crecimiento derivado del hueso), el cual actúa como la somatomedina estimulando la producción de matriz ósea; el BMP (proteína morfogenética básica), el cual forma cartílago y hueso de células mesenquimales, muy importantes en los efectos reparativos de hueso, especialmente en fracturas y la cual se ve afectada por el uso de glucocorticoides y efectos inhibitorios en las

IGF-1-3. Todos estos factores son polipéptidos secretados por células que tienen una acción tisular de manera autocrina y paracrina. Últimamente, se ha destacado el papel de la BMP en el uso crónico de glucocorticoides por su acción inhibitoria generando la OIG.

De los factores de acción sistémica hay unos con franca actividad estimuladora del osteoclasto, entre los cuales destacamos el PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) producido por los gránulos alfa de las plaquetas, por macrófagos y células endoteliales. Este actúa estimulando la proliferación de osteoblastos y favoreciendo la resorción ósea a través de la PGE2; el FGF, EGF, el TGF alfa, los cuales actúan a través de la PGE2 y aceleran fenómenos de angiogénesis. El TGF alfa es importante porque se asocia a enfermedades inflamatorias sistémicas como el LES, la AR, y las enfermedades inflamatorias intestinales, entre otras. Actúa de manera muy similar a la IL-1 y a la PTH, y es un potente estimulador de los osteoclastos. Por otro lado, existen antagonistas naturales a nivel óseo como los IGF 1-3, (actúan en la angiogénesis y en la síntesis de colágeno mediado por el osteoblasto), el GM-CSF, el MM-CSF y el TGFbeta, los cuales han generado interés como armas terapéuticas. Este último favorece la diferenciación del pre-osteoblasto al osteoblasto maduro. Otros factores que se han discutido incluyen la Lipocortina II, el LIF, y el gama Interferon que podrían tener un efecto estimulante y de diferenciación en el osteoblasto, inhibe la síntesis de PGE2, actúa como inmunomodulador, bloquea la producción de células gigantes tipo osteoclasto-like inducidas por la PTH y la IL-159-62. El conocimiento de las acciones de los factores de crecimiento y su participación en enfermedades metabólicas óseas es cada día mayor, como recientemente se discute con el FGF 23 (factor de crecimiento del fibroblasto) y la presencia de osteomalacia osteogénica63,64.

El concepto de citoquinas y hueso es fascinante. Se plantea que un imbalance de estas lleva a la enfermedad. Algunas estimulan la osteoclastogénesis directamente como la IL-1, la IL-6 y la IL-11 y otras tienden a contrarrestar este efecto, como la IL-4 y el IL-1 Rs. La IL-1 es muy importante en la génesis de la OP; [se le conoció en sus inicios como OAF (factor activador del osteoclasto)], aumenta su número, tiene acción similar a la PTH en el hueso, disminuye la síntesis de colágeno y estimula la producción de la PGE2, mediando su actividad resortiva. Mención especial merece el concepto reciente de un miembro de la superfamilia del receptor del TNF alfa, el RANK y el RANK-ligando (activador del receptor del factor nuclear kB), básico en la maduración, diferenciación y activación de los osteoclastos y la osteoprotegerina (OCIF) (la cual actúa como un decodificador que regula la activación de señales intracelulares para su accionar) y los efectos de los glucocorticoides sobre estos y la inhibición de la apoptosis del osteoclasto por freno de estos mecanismos65,66. (Gráfica 1). El RANK participa activamente en los estadios iniciales y de activación y diferenciación del osteoclasto y ya se conoce una relación directa entre sus acciones exageradas y las enfermedades metabólicas óseas como la osteoporosis,

Gráfica 1. Osteoclastos: activación y diferenciación



la enfermedad de Paget juvenil, la hiperfosfatasa familiar y la osteolisis expansiva, entre otras. (Gráfica 2). Esto convierte a la osteoprotegerina en un blanco terapéutico ideal para el manejo de esta enfermedad, como también se vislumbra su actividad terapéutica en enfermedades inflamatorias autoinmunes articulares como en la AR, en la cual existe una relación directa entre pannus, cartílago y hueso⁶⁷⁻⁷⁰. Se piensa que los glucocorticoides ejercen un efecto inhibitorio sobre el osteoblasto, determinando su síntesis y maduración al afectar la producción de BMP y de IGF 1-3; inhibe la síntesis de la matriz osteoblástica, favorece la apoptosis de ésta célula y modula expresión de genes. Las BMP conectan esta acción celular con fenómenos de osteoclastogénesis a través de Cbfa1/Osf 2, un factor de transcripción osteoblástica y la cascada del RANK ligando. Recordamos que los osteoclastos derivan de la línea hemopoyética y los blastos de la mesenquimal, interacción clave para el futuro de la homeóstasis en el hueso. Las CFU juegan un papel de regulador del remodelado óseo y su accionar de manera armónica y coordinada garantizan la homeóstasis del hueso.

La relación menopausia, hipoestrogenismo y expresión exagerada de la IL-6 explican la génesis de la OP tipo 1; el envejecimiento disminuye las células precursoras del osteoblasto y se presenta la osteoporosis tipo 2. Por eso se cree que un cambio en el número de células óseas es más importante que el grado de actividad de éstas y probablemente sea la base patogénica de la enfermedad.

Las modificaciones de la nutrición y el ejercicio adecuado en el estilo de vida de los pacientes son importantes y se resalta el beneficio en la niñez. Los estudios de Sainz sobre el receptor de la vitamina D son muy intrigantes y plantean que la absorción del calcio se determina genéticamente de acuerdo al genotipo del receptor de la vitamina D, similar a lo hablado en los estudios de Tatcher en osteomalacia referente al genotipo y el desarrollo ulterior de la enfermedad. Reiteramos el concepto reciente de que el status de la vitamina D es fundamental para la estabilidad, para la marcha, para el balanceo corporal y para evitar las caídas, disminuyendo el riesgo de fracturas no vertebrales. La probable relación de elevados niveles de calcio y fósforo sérico con suplementos de vitamina D en pacientes renales y enfermedad coronaria es un temor bien difundido y se ha tratado en los últimos años de evitarlo utilizando análogos de vitamina D como el paricalcitol, el cual induce menos hipercalcemia, con resultados halagadores.

Recientemente, Boyden describe otro posible gen para la OP. Se habla del receptor LDLr proteína 5 y sus mutaciones en la génesis de la enfermedad mediados por proteínas intracelulares de señales óseas como la wnt/dkk. Igualmente cada día se reconocen nuevos factores que contribuyen desde el punto de vista genético a la génesis de la OP así como de otras enfermedades metabólicas óseas. Entre esos nuevos destacamos las proteínas reguladoras transportadoras del sodio a nivel tubular renal y una vez más, la osteoprotegerina y su papel modulador en la acción de activación de

Gráfica 2. Osteopatías: vías intracelulares

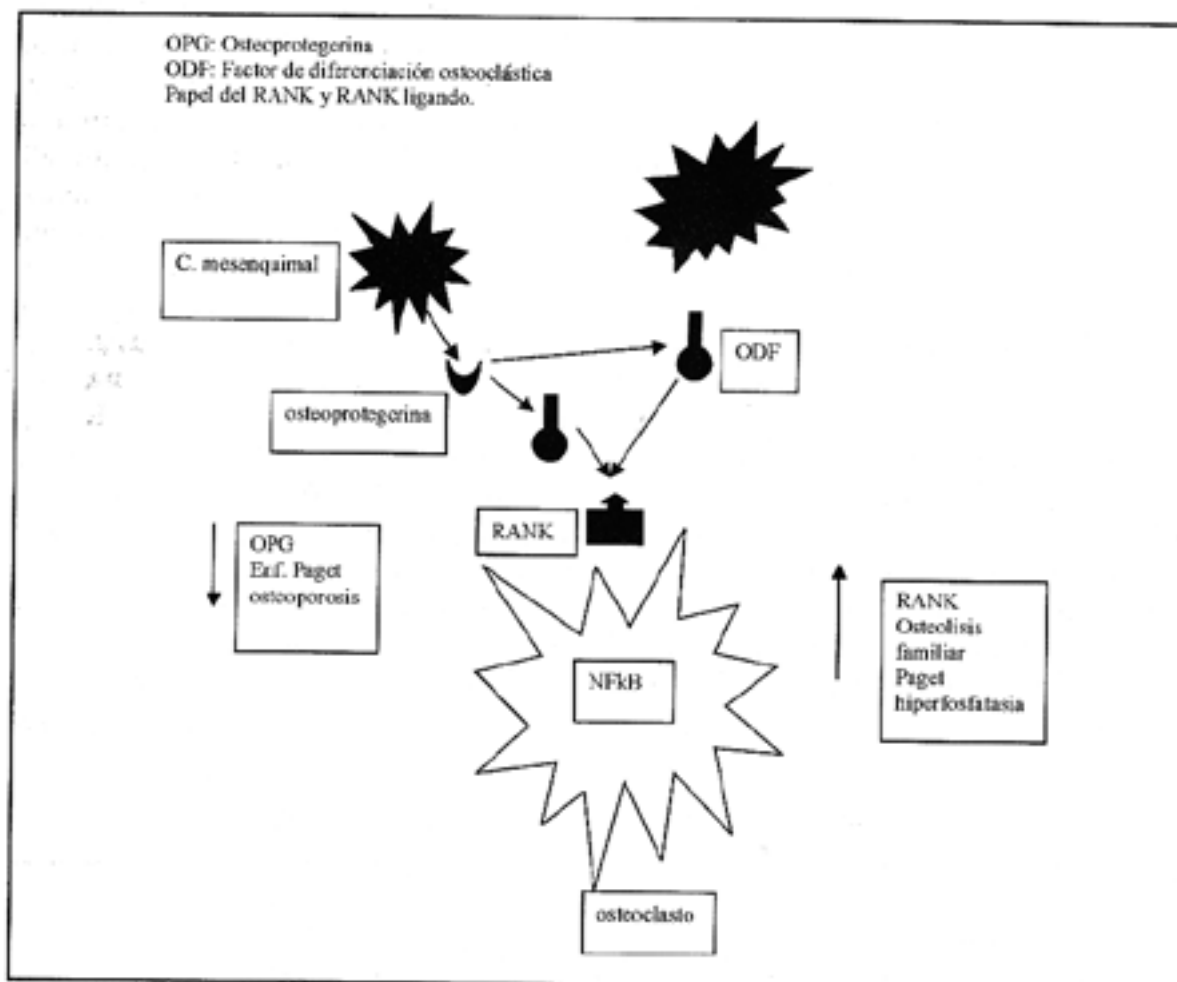


Tabla 1. Vitaminas y Hueso

Vitamina	Acción celular	Mecanismo
D	Osteoblasto. (anabólico); CFU. Osteoclasto. (<i>in vivo</i>)	Prostaglandinas. (mineralización). Inhibe precursores
K	Osteoblasto (estimula) Osteoclasto (frena)	Prostaglandinas. Mineralización. (Fxt)
A	Osteoblasto Osteoclasto	Inhibitoria Lo aumenta. (Fxt).

osteoclastos. El uso de los bisfosfonatos se ha posicionado como terapia de primera línea en los últimos años para la OP, independiente de la edad de los pacientes, pero se han registrado algunos efectos serios en los niños, con desarrollo de osteopetrosis, y en adultos, de acuerdo con las condiciones basales de vitamina D, crisis hipocalcémicas severas. De los últimos años se conocen estudios y avances sobre las hormonas y su mecanismo de acción sobre el hueso a través de receptores celulares en osteoblasto y elementos de respuesta estrogénica con elementos estimuladores y corepresores. Al igual que la acción de los SERMs y su acción agonista en tejidos específicos, recordando al clomifeno el cual se ha utilizado por muchos años como inductor de ovulación y conociendo que inhibe la resorción ósea in vitro y protege contra la osteoporosis en ratas ovariectomizadas, y el posterior advenimiento de otros SERMs, entre los cuales se tiene mayor experiencia con el raloxifeno y sus acciones sobre el tejido óseo y más recientemente acciones de mecanismo específico como los ANGELs (activadores no genotrópicos estrogénicos-like signaling). El conocimiento de hace pocos años referente a la terapia hormonal y sus beneficios en la salud de la mujer han cambiado mucho según estudios recientes, así por ejemplo las complicaciones cardiovasculares precluyen su uso rutinario en las mujeres postmenopáusicas, donde se considera que sólo tratan síntomas y afectan seriamente su calidad de vida. El efecto de los estrógenos a nivel óseo es muy bien conocido.

Las mutaciones del gen de la aromatasa los cuales producen una ganancia en su función, así lo demuestran, pero no son suficiente argumento para utilizarlos hoy en día en pacientes con OP porque existen otras alternativas terapéuticas más eficaces y con menores riesgos, como los bisfosfonatos. Sin embargo, aún no se ha dicho la última palabra al respecto y existen poblaciones y etapas de la vida que probablemente se beneficien de la terapia como se discute en trabajos recientes, donde se exploran los efectos de la TRH en la progresión de la aterosclerosis coronaria y se demuestra que los vasos coronarios se dilatan por acción de los estrógenos si son sanos y jóvenes. Es probable que genéticamente se identifique cuáles pacientes podrían beneficiarse de la TRH.

La ambigüedad existente en las acciones de las hormonas y en el sistema cardiovascular derivan de los aspectos contradictorios generados por un lado, con la disminución de las LDL, aumento de las HDL, mejoría en la función endotelial y, por el otro, el aumento, a pesar de lo anterior, de eventos trombóticos vasculares, probablemente por sus acciones a nivel de factores de coagulación y de fibrinólisis. Definitivamente nunca se conoce de un tema tanto como se quisiera y esto aplica indiscutiblemente a la TRH y a sus efectos a nivel cardiovascular. El otro asunto en el que se trabaja mucho es en la evaluación del tejido óseo y el riesgo de fractura, ya que sabemos que la DMO dista de ser un método perfecto para tal evaluación. El concepto de calidad ósea se viene trabajando y se quieren diseñar nuevos índices de resistencia que eva-

lúen la aposición perióstica para predecir más expresamente el riesgo de fractura, lo cual se ha evaluado ya en mujeres postmenopáusicas y pretende valorarse en el tejido óseo de manera tridimensional. Es muy probable que los avances en las ciencias básicas a nivel celular, a nivel bioquímico, a nivel genético, a nivel inmunológico permitan entender un poco mejor la fisiopatología de la OP y tengan gran importancia clínica y terapéutica.

Es un buen momento para recordar la importancia de los aspectos básicos a nivel celular y su entorno que nos actualizan en el estado del arte de la OP. Considero que mucho está aún por escribirse referente a esta patología. Pero en nuestro medio el hecho de pensar en ella, de difundirla como enfermedad en la población general para su conocimiento y entre los colegas, recordándoles que es una entidad que nos involucra a todos como médicos, sin excepción, de identificarla precozmente, prevenirla en cierto modo y utilizar racionalmente los medios diagnósticos y los terapéuticos con los que contamos, de hecho, son un gran logro ya que trabajamos directamente en la prevención de uno de sus principales factores de morbimortalidad de los pacientes: las fracturas. No me cabe la menor duda de que las investigaciones por esta vía se encuentran en el sendero correcto y de que la luz que arrojen estas investigaciones vislumbrarán un mejor mañana para nuestros sufridos pacientes, por lo que estaremos expectantes en primera fila para decantar estos conocimientos. Hoy contamos con tratamientos eficaces para la OP, pero aún distamos mucho de considerar que la batalla se ha ganado. Debemos continuar trabajando en el campo inmunológico pero sin olvidar que los verdaderos protagonistas de nuestra razón de ser siguen siendo nuestros pacientes.

Referencias

1. Frigo P, Lang C. Osteoporosis in a women of the early Bronze age. *N Engl J Med* 1995;333:1468.
2. Melton LJ.III. Evidence base for the physician,s guide to prevention and treatment of Osteoporosis. In National OSTEOPOROSIS Foundation. Clinical Symposium for physicians.2000;3-6.
3. Guzmán RA. Osteoporosis: Impacto de una antiquísima enfermedad. *Rev Col Reumatol* 2000; 7:177-80.
4. Menkes CJ. Metabolic bone disease. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11:293-94.
5. Guzmán RA. Osteoporosis Secundaria. *Boletín Sociedad Peruana de Clímateo*. Agosto 2003;1-4.
6. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994;367:284-87.
7. Prockop DJ. Mutation in collagen genes as a cause of

- connective-tissue diseases. *N Engl J Med* 1992;326:540-46.
8. Parfitt AM. Targeted and nontargeted bone remodeling: Relationship to basic multicellular unit origination and progression. *Bone* 2002;30: 5-7.
 9. Ferrari S, Rizzoli R, Bonjour JPh. Genetic aspect of Osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:294-300.
 10. Francis RM. Calcium and Vitamin D in Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002; 70:69-70.
 11. Reginster JY, Zegel B, Leyune E, et al. Influence of daily regimen with calcium and vitamin D supplementation on parathyroid hormone secretion. *Calcif Tissue Int* 2002;70:78-82.
 12. Jansen H. CJP, Samnson MM, Ver Haar HJJ. Vitamin D deficiency, muscle
 13. Dhesi JK, Moniz C, Close JCT, et al. A rationale for Vitamin D prescribing in a falls clinic population. *Age Ageing* 2002;31:267-71.
 14. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 187-94.
 15. Burckardt P. Calcium and vitamin D in Osteoporosis: Supplementation or treatment. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 74-77.
 16. Utiger RD. The need for more Vitamin D. *N Engl J Med* 1998; 338: 828-29.
 17. Willet WC, Stampfer MJ. What vitamins should I be taking, Doctor?. *N Engl J Med* 2001; 345: 1819-24.
 18. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: 87-92.
 19. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 342-51.
 20. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki Ch, et al. Vitamin K2 effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 515-21.
 21. Booth SL, Tucker KL, Chen H, et al. Dietary vitamin K intake are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1201-8.
 22. Promislow JHE, Goodman-Gruen D, Slymen DJ, et al. Retinol intake and bone mineral density in the elderly: The Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1349-58.
 23. Lips P. Hypervitaminosis A and fractures. *N Engl J Med* 2003; 348:347-49.
 24. Boucher BJ. Serum retinal levels and fracture risk. *N Engl J Med* 2003;348:1927. (letter).
 25. Johansson S, Melhus H. Vitamin A antagonizes calcium response to vitamin D in man. *J Bone Miner Res* 2001;16:1899-905.
 26. Waltrous DA, Andrews BS. The metabolism and immunology of bone. *Seminars Arthritis Rheum* 1989; 19:45-65.
 27. Guzmán M.RA. Distrofia simpática Refleja. Importancia de su reconocimiento. *Rev Col Reumatol* 1998;5:27-39.
 28. Guzmán M.RA. Síndrome Doloroso Complejo Regional. Distrofia Simpática refleja. *Rev Col Reumatol* 2000;7:164-69.
 29. Kemler MA., Barendse GAM., Van Kleef M., et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic Reflex sympapthetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000;343:618-24.
 30. Woolley DE. The mast cell in inflammatory arthritis. *N Engl J Med* 2003;348:1709-11.
 31. Guzmán RA. Osteoporosis tipo 1. Fisiopatología, aspectos inmunológicos, factores de crecimiento. *Rev Col Reumatol* 1994; 1: 85-90.
 32. Fitzpatrick L. Metabolic bone diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:315-16.
 33. Jonsson KB, Zahradnick R, Larson T, et al. FGF 23 in oncogenic osteomalacia and xlinked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003;348:1656-63.
 34. Clowies JA, Peel N, Eastell R. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 326-32.
 35. Choy EHS, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-16.
 36. Goldring SR, Gravallesse E. Pathogenesis of bone erosion in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:195-99.
 37. Gravallesse EM, Manning C, Tsay A., et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoprotegerin. *Arthritis Rheum* 2000;43:250-58.
 38. Guzmán M.RA. Bases inmunológicas de la terapia biológica. *Rev Col Reumatol* 2003;10:119-34.
 39. Patschan D, Loddenkemper K, Buttgerit F. Molecular

- mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2001;29: 498-505.
40. Dawson-Hughes B. Bone loss accompanying medical therapies. *N Engl J Med* 2001; 345: 989-91.
 41. Prockop DJ. The genetic trail of Osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 338:1061-62.
 42. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, et al. A comparison of calcium, Vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. *N Engl J Med* 1999; 341:563-68.
 43. Bishop N. Rickets today. Children still need milk and sunshine. *N Engl J Med* 1999; 341: 602-05.
 44. Leshe WD, Roe EB. Preventing falls in elderly people. *N Engl J Med* 2003; 348:1816-17.(letter).
 45. Teng M, Wolf M, Laurie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349:446-56.
 46. Drueket TB, McCarron DA. Pericalcitol as compared with calcitriol in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2003;349:496-99.
 47. Boyden LM, Mao J., Belsky J, et al. High bone density due to a mutation in LDLreceptor-related protein 5. *N Engl J Med* 2002;346:1513-21.
 48. Prie D, Huart V, Bakouh N, et al. Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2a sodium-phosphate cotransporter. *N Engl J Med* 2002; 347: 983-91.
 49. Kronenberg HM. NPT2a. The key to phosphate homeostasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1022-24.
 50. Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM., et al. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget,s Disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 175-84.
 51. Krane SM. Genetic control of bone remodeling. Insight from a rare disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 210-12.
 52. Whyte MP, Wenkest D, Clements KL, et al. Bisphosphonates-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003;349: 457-63.
 53. Marini JC. Do bisphosphonates makes children`s bone better or brittles. *N Engl J Med* 2003;349:423-26.
 54. Rosen CJ. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonates therapy in occult vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2003;348:1503-04.
 55. Solomon CG, Dluhy RG. Rethinking postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2003; 348: 579-81.
 56. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2003;348: 645-51.
 57. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators. Mechanism of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348: 618-29.
 58. Barham M. Selective Estrogens Receptor Modulator: *N Engl J Med* 2003;348:2259. (letter).
 59. Riggs BL, Hartmann LC. Selective Estrogens Receptor Modulator. *N Engl J Med* 2003;348:2259. (letter).
 60. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
 61. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan B, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary/artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-29.
 62. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RG, et al. Risk and benefits of estrogen plus progesterin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women, Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-3.
 63. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of estrogen plus progesterin on health related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348:1839-54.
 64. Grady D. Postmenopausal Hormones: Therapy for symptoms only. *N Engl J Med* 2003;348:1835-37.
 65. Shuzu M, Sebastian S, Takayama K, et al. Estrogen excess associated with novel gain of function mutation affecting the aromatase gen. *N Engl J Med* 2003; 348:1855-65.
 66. Manson JE, Asia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progesterin and the risk of coronary hearth diseases. *N Engl J Med* 2003;349:522-34.
 67. Herrington DM, Howard ID. From presumed benefit to potential harms. Hormone therapy and hearth diseases. *N Engl J Med* 2003;349:519-22.
 68. Bailor J. Hormone therapy replacement and cardiovascular diseases. *N Engl J Med* 2003;349:521-22.
 69. Alhburg HG, Johnell O, Turnes CH, et al. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med* 2003;349:327-34.
 70. Seeman E. Periosteal bone formation. A neglected determinant of bone strength. *N Engl J Med* 2003;349:320-23.

Trastorno de ansiedad en el climaterio*

JORGE FORERO**

RESUMEN

Llama la atención la escasa información existente acerca de trastornos de ansiedad en el climaterio y la elevada prescripción y automedicación de ansiolíticos que se observa en mujeres en esa etapa de la vida. En éste artículo se revisa el cambio en la fisiología de las hormonas en el cerebro y sus implicaciones en la conducta ansiosa durante el climaterio y los aspectos psico-sociales de ésta etapa de la vida. También se analiza cómo las diferentes condiciones inherentes a la edad: viudez, abandono de los hijos, estado socioeconómico y aspectos culturales; influyen en los síntomas neurovegetativos. Por último se hace un enfoque del tratamiento farmacológico, cognitivo, de grupo y de familia para el desorden ansiolítico en la menopausia.

Palabras clave: Ansiedad, menopausia, TRH, trastornos psico-sociales.

ABSTRACT

There is few information about anxiety disorders during the menopause and so often high use of anxiolytic drugs that more of the time are self prescribed. In this article it is reviewed the changes of the hormone physiology in the brain and its implications in anxiety in climaterio. It is also analysed other different condition associated to this age span. Lastly, the author focus in pharmacologic, cognitive, family and group therapy.

Key words: Anxiety, menopause, HRT, psycho-social disorders.

El climaterio es un periodo en la vida en el cual declina la función ovárica, cesa la menstruación y termina la función reproductiva.

La ansiedad es un estado de inquietud o zozobra de la persona y un sentimiento de ánimo desagradable, disgusto persistente e irritabilidad, acompañado de síntomas somáticos, que no permite sosiego a quien la padece.

Clasificación de los trastornos de ansiedad

según el DSM IV

Los trastornos de ansiedad descritos en el DSM IV I son: crisis de angustia, agorafobia, trastorno de angustia sin y con agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de angustia, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés postraumático, trastorno por estrés agudo y los trastornos de ansiedad generalizada, debido a enfermedad médica, inducidos por sustancias y no especificado.

Llama la atención la escasa información existente acerca

de los trastornos de ansiedad en el climaterio y la elevada prescripción y automedicación de ansiolíticos que se observa en mujeres en esa etapa de la vida. La ansiedad de la mujer climatérica puede ser subclínica e interferir en diferentes escenarios de la vida afectando el desempeño de su rutina cotidiana. Los niveles de ansiedad pueden no ser suficientes, dentro de la semiología psiquiátrica, para constituir diagnóstico de patología ansiosa; sin embargo las pacientes reconocen que producen un malestar significativo, lo cual nos debe movilizar a la búsqueda de un tratamiento orientado a disminuir la presencia de los síntomas.

Las mujeres climatéricas presentan manifestaciones de ansiedad, con cambios sensibles en su funcionamiento tales como: aumento de irascibilidad, tendencia al comportamiento conflictivo, nerviosismo, alteraciones del sueño, dificultades en la concentración, sentimiento de inseguridad, preocupación por eventos que previamente no les causaban inquietud, aumento de la sensibilidad emocional, disminución de la tolerancia, entre otros, además de síntomas somáticos tales como suspiros, palpitaciones, temblor fino, sudoración, malestar gastrointestinal, sensación de hormigueo, rubor o es-

calofrío. Estos signos y síntomas deben orientar al médico para pensar en la existencia de un probable trastorno por ansiedad.

La ansiedad sufrida por la mujer climatérica está relacionada con los reconocidos cambios neurobiológicos y psico-sociales que se presentan en esta etapa de la vida.

En éste artículo se revisa el cambio en la fisiología de las hormonas en el cerebro y sus implicaciones en la conducta ansiosa durante el climaterio y los aspectos psico-sociales de ésta etapa de la vida. Se hace referencia también al abordaje y tratamiento de las alteraciones en los niveles de ansiedad de este período de la vida, que están relacionados con los naturales cambios biológicos, y se proponen estrategias de intervención para mejorar la calidad de vida de la mujer climatérica.

Metabolismo de las hormonas a nivel cerebral, interacciones con otros neurotransmisores e implicaciones en la aparición de cuadros de ansiedad

Durante el climaterio se produce una disminución en la actividad hormonal de los ovarios. La caída en la concentración de estradiol, el principal y más potente estrógeno secretado por el ovario, causa un feedback negativo sobre el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, con un aumento de la hormona foliculo estimulante (FSH)². Estos cambios hormonales tienen directas repercusiones en la aparición de cuadros de ansiedad.

Los estrógenos y progestágenos pueden antagonizar la acción de los glucocorticoides, cuya liberación parece jugar un importante rol en la generación de cuadros de ansiedad. Los estrógenos mejoran la eficiencia de la neurotransmisión serotoninérgica³, actuando también sobre otros sistemas de neurotransmisión, incluyendo catecolaminas, acetilcolina, GABA y glutamato, entre otros.

La interacción entre neurotransmisores y esteroides gonadales es extremadamente compleja, ya que cada sistema parece tener una función moduladora del otro, por lo que importantes cambios en alguno puede provocar intensos efectos en otros. El descenso de los niveles de estrógenos observado en la menopausia, parece ser uno de estos cambios lo cual aumentaría la expresión de cuadros de ansiedad en mujeres vulnerables. Los estrógenos han demostrado poseer un efecto ansiolítico. Mujeres postmenopáusicas que reciben terapia de reemplazo hormonal (TRH) presentan una reducción de los síntomas de ansiedad cuando ésta tiene una presentación subclínica. Además, los estrógenos actuarían en varios niveles de los receptores GABA provocando efectos ansiolíticos.

Los estrógenos inhiben la actividad de la monoaminoxido-

dasa (MAO-A) e incrementan el turnover de la serotonina y de la dopamina. Además actúan en la síntesis y metabolismo de la norepinefrina⁴.

Relaciones en ese momento del ciclo vital

La etapa del climaterio, coincide con cambios psico-sociales en el ciclo vital de la mujer, los cuales están dados por:

- 1) Aparición del Síndrome del Nido Vacío
- 2) Edad de jubilación
- 3) Cambio de rol al interior de la familia
- 4) Aparición de enfermedades
- 5) Pérdida de relaciones interpersonales
- 6) Cambios de aspectos físicos⁵.

Muchas mujeres, durante el transcurso de esta etapa de la vida, sufren pérdidas significativas tales como la muerte del cónyuge. En esta etapa suelen nacer los nietos, abriéndose la vida a una vivencia afectiva trascendental, cual es, experimentar y desarrollar el rol de abuela.

Los anteriores y muchos otros aspectos de orden psico-social pueden ser asumidos por las mujeres climatéricas como ventajas o desventajas en sus vidas, lo cual varía según la cultura y las expectativas existentes respecto a esta etapa⁶.

La asistencia y educación brindada a las mujeres en edad del climaterio, permite convertir factores estresantes en nuevos facilitadores para mejorar su calidad de vida.

Síndrome de nido vacío

El síndrome de nido vacío es el nombre dado a la situación caracterizada por la salida de los hijos del hogar, causado por el cambio de residencia, por razones académicas o laborales, el matrimonio o la búsqueda de independencia.

El nido vacío puede ser tomado como una magnífica oportunidad para poner en marcha planes que antes no se pudieron realizar por los deberes derivados de las necesidades y presencia de los hijos, permitiendo entre otras cosas, salir de viaje sin consultar o disfrutar de la sexualidad sin temor a indiscretas interrupciones.

Para algunas pacientes, en cambio, puede ser vivido como una experiencia de abandono y soledad.

El nido vacío puede dejar a los padres la sensación del deber cumplido para con sus hijos, quienes han dejado su hogar primario para formar el propio o han salido a buscar

oportunidades esperanzados en un mañana mejor. La experiencia perenne de satisfacción de los padres, quienes ven salir a sus hijos del hogar los acompaña siempre. Jalil Gibrán acompaña a los padres en la preparación del nido vacío y en su magistral obra titulada *El Profeta* les dice:

“Vosotros sois el arco, por medio del cual vuestros hijos son disparados como flechas vivas. Porque así como él ama la flecha que dispara, ama también el arco que permanece firme”⁷.

La labor del médico es acompañar a la mujer climatérica que experimenta el alejamiento de sus hijos, y generar un diálogo fecundo que permita redefinir conceptos de connotaciones negativas, para lograr hacer amable la experiencia de la salida de los hijos del hogar.

Edad de jubilación

Las mujeres que se han desempeñado en la vida laboral en actividades de diverso reconocimiento socioeconómico, y han visto en el trabajo un medio necesario para ganarse el sustento o un camino para desarrollarse en plenitud, suelen verse idénticamente igualadas frente a la dificultad de enfrentar el retiro o la jubilación, este evento las obliga a reorganizar el tiempo disponible para poderlo invertir en un sinnúmero de actividades, las cuales antes no había podido o querido realizar. Llega la época en la vida cuando se disminuyen los niveles de estrés, causado hasta entonces por la necesidad de responder frente a múltiples y continuas exigencias. La jubilación debe ser, aunque no siempre lo parece, una oportunidad para concentrar renovados ánimos en el logro del bienestar personal. Es el tiempo para poner al día sueños atrasados.

El Diccionario de la Lengua de la Real Academia Española señala que jubilación se puede entender como “alegría y regocijo”⁸.

La jubilación marca una ruptura entre la obligación condicionada y la libertad individual.

Da paso a la mujer climatérica a un tiempo donde poder integrar finalmente los propios intereses, dejados de lado décadas atrás. Es una época de la vida en la cual es preciso no sólo adaptarse sino que activamente acoger un nuevo rol, desde donde se puedan explorar oportunidades que ampliarán la satisfacción de vida.

Cambio de rol al interior de la familia

Llegada la etapa del climaterio, el rol al interior de la familia cambia. Ya no es necesario ejercer con severidad el rol de educador y dictar rígidas reglas de formación, pues las normas ya están inculcadas en los hijos quienes han madura-

do con el paso de los años. Para esta etapa están reservados roles de suma importancia en el mantenimiento de la estructura social y familiar. Los padres pasan a ser consultores de la vida porque sin duda albergan sabiduría acumulada y aquilatada por la experiencia.

Este nuevo papel está previsto con el único interés de ampliar la visión de los hijos. La mujer posee el don divino de transmitir su conocimiento con amor y esta condición le permite jugar un papel trascendental en el mantenimiento de fluidas redes de comunicación con sus hijos, para esta época ya ausentes de casa.

El nuevo rol al interior de la familia de la mujer en edad del climaterio, precisa de preparación y enorme capacidad de adaptación. Alejar la idea de ser innecesaria, es vital para asumir con entereza el rol de protagonista en un escenario de armónicas relaciones, con quienes ahora han pasado a ser nuevos miembros de la familia, nietos, yernos y nueras.

El médico puede ayudar a su paciente a crear conciencia de la importancia del rol de ella al interior de la familia en este período de vida y orientarla para que conozca la importancia de su papel como participante de la dinámica familiar.

Pérdida de relaciones interpersonales

El establecimiento de relaciones interpersonales no tiene edad particular; ocurre a lo largo de la vida y algunas se mantienen vigentes desde mucho tiempo atrás. Otras relaciones son temporales y circunstanciales dadas por actividades laborales o sociales propiamente dichas. Para quienes tuvieron una actividad laboral fuera de casa y afianzaron relaciones interpersonales estables, estas se pueden mantener después de la jubilación. Sin embargo, éstas últimas particularmente son las que se dejan de mantener por la inconstancia de contacto con las personas. En el climaterio también se pueden establecer nuevas relaciones producto del encuentro con personas con intereses comunes. Como veíamos anteriormente, el climaterio es una etapa para realizar actividades nuevas y resulta ser una oportunidad para conocer personas que también estén interesadas en mejorar sus niveles de calidad de vida.

En general, las relaciones interpersonales se establecen sobre la base de una consistente autoestima, partiendo de la óptica de tener algo que ofrecer a alguien. Además, estas se logran como producto de la motivación para compartir con otra persona. Las relaciones preestablecidas, como cualquier otra, se mantienen por el placer de estar queriendo y sentirse querida, tener reconocimiento y dar reconocimiento, recibir y dar afecto.

Cambios de aspectos físicos

A partir del cambio en el balance de las hormonas apare-

cen cambios físicos que están condicionados por esta nueva situación fisiológica.

La disminución de la concentración de colágeno en la piel favorece la aparición de arrugas y un vello facial de distribución característica que compromete la imagen. La grasa se distribuye a nivel de la cintura pélvica y escapular perdiéndose las líneas que demarcaron la cintura. Por la disminución de la densidad de la trabécula ósea de los cuerpos vertebrales se puede presentar deformación de los mismos, dando origen a disminución de algunos centímetros de la estatura previa, además de xifosis dorsal. Estos cambios son experimentados por muchas mujeres como una dolorosa y hasta angustiada pérdida de la feminidad, los cuales unidos a la ausencia de fertilidad puede acarrearles cambios en su estado de ánimo⁹.

Sin que constituya un verdadero cambio físico evidenciable en la anatomía del cuerpo femenino, también y secundario al cambio en la concentración de estrógenos, se disminuye la producción de moco cervical que contribuye con la lubricación de la vagina para las relaciones sexuales. Esta disminución puede llevar a la mujer climatérica a presentar dispareunia lo cual contribuye negativamente en su estado de ánimo. Esta experiencia puede ser vivenciada como una pérdida más, que conduciría a producir o aumentar síntomas de ansiedad.

Condición de viudez

Muchos son los temores que afloran en la edad del climaterio como el miedo a la soledad o al abandono, entre otros, se expresan con severidad con la pérdida del cónyuge. Esta situación compromete el estado de salud mental de las mujeres y en algunos casos se convierte en patología psiquiátrica de difícil tratamiento.

“La muerte es una experiencia a la que todo ser humano se enfrenta tarde o temprano” afirma Sherwin B. Nuland en su best seller: *Cómo nos llega la muerte*, publicado en 1994¹⁰. Sin embargo como suele suceder para muchas otras condiciones inevitables que vienen con la edad, no existe una preparación para minimizar los efectos deletéreos causados por estas experiencias al interior del equilibrio emocional de las pacientes.

Como profesionales de la medicina nos asiste la obligación de contribuir en la preparación, no sólo de nuestros pacientes sino de sus familiares, para la muerte. Con ello estamos salvaguardando la salud mental de aquellos quienes han confiado su ser querido al cuidado de nuestras manos.

El rol de la abuela en la sociedad actual

La abuela es el ser adorable por excelencia.

Quienes tienen la dicha de ser abuelas tienen un poten-

cial reservado para entregarlo con el amor que solo ellas saben profesar. Sus nietos son los benefactores y ellos necesitan con urgencia de amorosas atenciones.

Los médicos debemos estimular a las abuelas para que asistan a sus hijos, hijas, yernos y nueras en el cuidado de los nietos sin que ello signifique que ellas abandonen sus propios intereses. Los hijos de quienes tienen que cumplir largas y extenuantes jornadas de trabajo fuera de casa requieren de mayor tiempo para experimentar afectuosos contactos con sus seres queridos y así tener la oportunidad de aprender de un entorno amoroso. El creciente ejército de institutrices, psicopedagogas dedicadas a niños, nanas, empleadas de servicio doméstico, madres comunitarias, etc. no logran ni lograrán inmunizar a los niños contra la epidemia de enfermedades transculturales como la delincuencia juvenil, el consumo de sustancias psicoactivas y el suicidio. La vacuna que logra prevenir la aparición de estas enfermedades la pueden aplicar las abuelas a sus nietos a través de la constante transmisión de sus sentimientos amorosos.

Tenemos que aprovechar a las abuelas quienes albergan sabiduría acumulada y poseen la autoridad para ejercer sin ningún perjuicio de la estructura del aparato psicológico de sus nietos la alcahuetería solidaria que no desautoriza las rígidas normas impartidas por los padres ausentes. Las abuelas constituyen un invaluable recurso humano porque son ellas quienes tienen la clave para proteger a la familia y a la sociedad contra enfermedades que ponen en grave riesgo la vida de los niños.

Tratamiento

Intervenciones farmacológicas

Se han realizado pocos ensayos clínicos prospectivos de tratamiento de trastorno de ansiedad en la mujer climatérica que hayan documentado sistemáticamente la eficacia de las medicaciones y terapias psicosociales en este grupo etéreo. Lo anterior obliga a utilizar la experiencia clínica en relación con la forma de iniciar un tratamiento farmacológico para un trastorno de ansiedad. La dosis inicial de la medicación debe ser menor que la utilizada en adultos jóvenes y los incrementos en las dosis deben de ser más lentos. Es recomendable conocer detalladamente los antecedentes de trastornos de ansiedad de la paciente, los resultados alcanzados con tratamientos previos, monitorizar y evaluar el comportamiento de los síntomas actuales, reconocer el comportamiento diacrónico de los mismos, reconocer y actuar sobre las variables del entorno, para establecer un tratamiento ajustado a las necesidades particulares de cada paciente¹¹.

Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH)

La TRH constituye sin lugar a dudas un recurso farmacológico que contribuye al tratamiento de las pacientes climatéricas. Es recomendable una evaluación general de la paciente, conocer las indicaciones, riesgos y contraindicaciones de la TRH, así como el tipo de hormona, vía de administración y dosificación. Otras medidas farmacológicas utilizadas como alternativas medicamentosas son la tibolona y los SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators) como el tamoxifeno y el raloxifeno.

Ansiolíticos

La decisión de iniciar un tratamiento con una medicación ansiolítica debe ser el producto de una cuidadosa evaluación, en la cual se consideren antecedentes de cuadros de ansiedad en la paciente, severidad de los actuales síntomas cognoscitivos y somáticos, la farmacocinética, farmacodinamia e interacciones medicamentosas de la medicación a prescribir.

Benzodiazepinas

Actúan sobre el complejo receptor GABA_A ionóforo para cloro-benzodiazepina (GABA_A) el cual al ser estimulado permite el ingreso de cloro, y ocasiona la hiperpolarización de la membrana postsináptica, produciendo el efecto inhibitorio postsináptico clásico modulando la salida de otros neurotransmisores como dopamina, noradrenalina, serotonina, glutamato y otros¹².

Para elegir bien una benzodiazepina debemos conocer sus características, tales como vida media, forma de metabolismo, potencia ansiolítica, grado de sedación, así como las pruebas de efectividad recogidas en ensayos clínicos.

Los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidad de presentar mayor sedación, mayor tendencia a las caídas de la propia altura y deterioro de la concentración y del funcionamiento psicomotor. Pueden además ser más sensibles a la dependencia, al rebote y al deterioro de la memoria¹³.

Según el informe del grupo de trabajo sobre dependencia y toxicidad y abuso de las benzodiazepinas de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) “no hay datos que sugieran que un uso terapéutico a largo plazo de benzodiazepinas por parte de los pacientes dé lugar con frecuencia a una escalada de las dosis o a un abuso para fines no terapéuticos”.

Una vez se han utilizado las benzodiazepinas durante 6 a 8 semanas se necesita un plan de disminución gradual de la dosis y evitar la interrupción abrupta de la medicación para prevenir el síndrome de abstinencia¹⁴.

Buspirona

Es derivado de la azapirona y agonista parcial de la 5-HT_{1A}. No actúa sobre el receptor del ácido gamma-amino butírico-benzodiazepina y tiene moderada acción sobre receptores de dopamina D₂.

Produce menos somnolencia, menos deterioro psicomotor y tiene menos potencial de adicción comparado con las benzodiazepinas.

La Buspirona tiene un inicio de acción más lento lo cual puede ser inconveniente. Por ello parece ser más útil en pacientes ansiosos quienes no requieren un alivio inmediato de los síntomas. Se requieren 2 a 3 semanas para apreciar el efecto total del medicamento. Dada su lento comienzo de acción, no es una medicación recomendable para situaciones pasajeras o específicas de ansiedad¹⁵.

Inhibidores selectivos de la reparación de serotonina (ISRS)

Los objetivos del tratamiento con los ISRS son reducir la intensidad de los síntomas de ansiedad, la frecuencia de las crisis de angustia, la ansiedad anticipatoria y tratar la comorbilidad como depresión asociada y evitación fóbica.

La fluoxetina, la sertralina, la paroxetina, la fluvoxamina y el citalopram han completado ensayos clínicos que indican que son eficaces en el tratamiento de los trastornos de ansiedad.

Los ISRS se reconocen como medicaciones más seguras, carecen de efectos anticolinérgicos clínicamente significativos, tienen menos efectos letales en sobredosis y menores efectos sobre la función cardiovascular, comparados con los antidepresivos tricíclicos.

La dosis de inicio debe de ser inferior a la que suele prescribirse a los pacientes con depresión, teniendo en cuenta que algunos pacientes pueden experimentar sensación inicial de aumento de la ansiedad. Las dosis iniciales recomendadas para los ISRS son: fluoxetina 10 mg/día o menos disponible en presentación líquida, sertralina 25 mg/día, paroxetina 10 mg/día, fluvoxamina 50 mg/día y citalopram 10 mg/día. Las dosis estándar de mantenimiento, la cual se puede instaurar una semana después de la dosis de inicio es: fluoxetina 20 mg/día, sertralina 50 mg/día, paroxetina 20 mg/día, fluvoxamina 100 mg/día y citalopram 20 mg/día. En pacientes que no respondan al tratamiento con estas dosis estándar, después de 8 semanas antes de retirar y cambiar la medicación inicialmente escogida, se recomienda incrementar la dosis y observar la aparición de la respuesta. El comienzo de acción puede requerir hasta 4 semanas y en algunos pacientes no se muestra una respuesta completa hasta las 8 semanas. La eliminación de los ISRS se realiza a través del metabolismo hepático, por lo tanto es necesario ajustar la dosis a pacientes con hepatopatía o disfunción hepática. Se conocen descripciones

de casos de síndrome de retiro causado por la suspensión brusca del tratamiento, consistente en mareo, descoordinación, cefalea, irritabilidad y náuseas. Por ello se recomienda una disminución gradual hasta su suspensión a lo largo de varias semanas.

Los principales efectos secundarios de los ISRS son: cefalea, aumento de la ansiedad, irritabilidad, náuseas y otros síntomas gastrointestinales, insomnio o somnolencia, disfunciones sexuales como alargamiento del tiempo para el orgasmo o anorgasmia, temblor fino distal. No hay evidencia de que los ISRS aumenten la conducta violenta o suicida.

Intervenciones psicosociales

Las intervenciones psicosociales tienen el fin de acercarse al aparato psicológico de las pacientes con el objeto de conocer la construcción de sus pensamientos, experiencias humanas que se constituyen en marcadores de contexto y que tengan influencia en la presencia y manifestación de la sintomatología ansiosa.

Las intervenciones psicosociales no son patrimonio de los estudiosos de metodologías de intervención psicoterapéutica. Los médicos no psiquiatras y otros profesionales de temas relacionados con la salud mental están en condiciones de realizar intervenciones que movilicen en las pacientes pensamientos que tengan el potencial de convertirse en conductas saludables para manejar la ansiedad que se puede producir en este momento de la vida. No se precisa de profundo conocimiento y extenso dominio de una técnica psicoterapéutica específica para acercarse y poder ayudar a mejorar la calidad de vida de estas pacientes. Sin embargo resulta conveniente tener en cuenta, y por ello provechoso, hacer una breve referencia a los estudios realizados con el fin de conocer cuales son las recomendaciones básicas de intervención psicoterapéutica en los trastornos de ansiedad.

Terapia cognitiva

La Terapia cognitiva desarrollada por Aarón T. Beck de la Universidad de Pensilvania a comienzos de los años 60 y estudiada por Judith S. Beck y muchos otros investigadores, ha demostrado eficacia en el tratamiento de múltiples patologías psiquiátricas¹⁶. A la fecha no se encuentran referencias acerca de una técnica específica desarrollada y dedicada al tratamiento de la ansiedad en las mujeres climatéricas. La terapia cognitiva ha sido empleada para el tratamiento de los trastornos de ansiedad y por su estructura conceptual y funcional se puede creer que ésta también ha de ser útil en el tratamiento de la ansiedad durante el climaterio. Faltan estudios que corroboren este presupuesto.

La terapia cognitiva en los trastornos de ansiedad incluye

los siguientes elementos:

1. Psicoeducación
2. Vigilancia continua de la ansiedad
3. Entrenamiento en técnicas de relajación
4. Reestructuración cognitiva

La psicoeducación permite a la paciente identificar variables causantes o precipitantes de ansiedad. Esta identificación ofrece la oportunidad de revisar opciones de implementar cambios de conducta.

La vigilancia continua de la ansiedad facilita la identificación de estímulos internos y externos que producen sintomatología. El entrenamiento en técnicas de relajación facilita a la paciente la oportunidad de controlar, entre otras, el ritmo respiratorio y la tensión muscular derivada de la ansiedad.

La reestructuración cognitiva permite que la paciente conozca los pensamientos que sobrestiman la probabilidad de consecuencias negativas de su estado de ansiedad y origen probable de sus sensaciones de miedo.

En general, la terapia cognitiva precisa del desarrollo de empatía como elemento indispensable para establecer una buena relación de trabajo con la paciente.

Para establecer un marco de trabajo, resulta importante hacerse unas preguntas iniciales que sirven para entender a la paciente.

¿Cuál es el diagnóstico de la paciente?

¿Cuál es el problema corriente, cómo se desarrolló ese problema y cómo se ha mantenido?

¿Cuáles son las creencias asociadas con el problema y las reacciones (psicológicas, fisiológicas y de conducta) asociadas con el problema?

Es importante saber cómo la paciente desarrolló en particular ese cuadro de ansiedad.

Para lograrlo resulta de ayuda hacer una hipótesis a manera de pregunta.

¿Cuáles fueron sus experiencias tempranas que contribuyen con su problema de hoy?

¿Cuáles son sus creencias subyacentes fundamentales (incluyendo actitudes, expectativas y reglas) y pensamientos relacionados con el problema?

¿Cómo ella ha repetido o copiado las creencias disfuncionales?

¿Qué mecanismos de conducta, positivos y negativos ha desarrollado alrededor del problema?

¿Qué visión tiene de ella misma, de otros, del mundo y de su futuro?

¿Qué estresores contribuyen a su problema psico-social o interfieren en su habilidad para resolver su problema?

La conceptualización de la paciente en términos cognitivos es crucial para determinar mayor eficacia y eficiencia en el curso del tratamiento y establecer una buena relación de trabajo médico-paciente resulta vital para el desarrollo del mismo.

Terapia de grupo

La terapia de grupo regularmente tiene lugar dentro de los marcos de los grupos de apoyo y autoayuda. El tratamiento incluye un componente de estrategias de relajación y comunicación de experiencias individuales y formas de afrontamiento que puede ser útil para otros pacientes. La terapia de grupo puede estar dirigida por un moderador, quien a manera de facilitador, permite la participación ordenada de las asistentes.

Terapia conyugal y familiar

El tratamiento de la pareja o del sistema familiar, permite identificar patrones de dependencia o interdependencia entre cónyuges o con otros miembros de la familia e identificar si existe un miembro de la familia en el papel de "salvador". Dentro de la terapia conyugal y de familia es prudente revisar el estado de las relaciones interpersonales y reconocer el impacto que tienen al interior del sistema la presencia de los síntomas de ansiedad de la paciente. En algunas pacientes se puede identificar alteraciones

en el funcionamiento de sus relaciones conyugales y resulta recomendable explicar a los esposos las causas reconocidas de la presencia de la ansiedad en sus cónyuges, de manera que a través de este proceso educativo se pueda disminuir la frustración causada por la presencia de enfermedad de la esposa con las limitaciones que esta impone. Además se puede involucrar al cónyuge en el apoyo que su esposa requiere en determinadas oportunidades, cambiando reconocidas reacciones de hostilidad por la situación de ansiedad. La educación de los familiares acerca de la naturaleza de la enfermedad y la inclusión de sus miembros como participantes activos quienes pueden aprender posibilidades reales de ayuda, suele ser beneficiosa. El cónyuge como coterapeuta puede ser un agente catalizador en la mejoría de la paciente al tener la posibilidad de prevenir a su esposa de situaciones estresantes reconocidas potencialmente como capaces de producir ansiedad y comunicarle en forma temprana cuando detecte sintomatología ansiosa.

Referencias

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. DSM IV. Washington, D.C., American Psychiatric Association, 1994.
2. Rodríguez Portales JA. Endocrinología Clínica. Publicaciones técnicas Mediterráneo. Santiago de Chile. 2000.
3. Yonkers K, Bradshaw K, Halbreich U. Oestrogens, progesterins and mood en Mood disorders in women (Steiner M, Yonkers K, Eriksson E, eds), London: Martin Dunitz, 2000.
4. De Battista Ch, Smith D, Shatzberg A. Modulation of Monoamine Neurotransmitters by Estrogen: Clinical Implications. Gender Differences in Mood / Anxiety Disorders.
5. Schmidt P, Rubinow D. Menopause-Related Affective Disorders: A Justification for Further Study. Am J Psychiatry 1991; 148.
6. Stewart DE, Boydell KM. Psychologic Distress During Menopause: Association Across the Reproductive Life Cycle. Psychiatry in Medicine, Vol 23 (2) 157- 162, 1993.
7. Gibrán J. E Profeta. Sexta Edición. Editorial ABC. Bogotá, 1975.
8. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española,

Vigésima primera Edición, 1992.

9. Acosta Prada AS. Osteoporosis. Afrodita y Esculapio "Una visión integradora de la medicina de la mujer" Téllez Vargas J, Gaviria SL, Burgos de Taborda C. Nuevo Milenio Editores. 1ª edición 1999.
10. Stewart D, Boydell C, Derzko C, Marshall V. Psychologic Distress During the Menopausal Years in Women Attending a Menopause Clinic. *J Psychiatry in Medicine* 1992; 22: (3) 213-220.
11. Nuland Sherwin B. Cómo nos llega la Muerte. "Reflexiones sobre la etapa final de la vida". Editorial Norma 1995.
12. American Psychiatric Association. Psychiatric Self-Assessment & Review. Anxiety Disorders. 1999.
13. Salín Pascal RJ. Bases Bioquímicas y Farmacológicas de la Neuropsiquiatría. McGraw-Hill Interamericana. 1997.
14. Fuller MA, Sajatovic M. Manual informativo sobre medicamentos psicotrópicos. Media Luna. New York 2001.
15. Benzodiazepine Dependence, Toxicity, and Abuse: A task Force Report of the American Psychiatric Association. Washington. D.C., APA 1990.
16. Eison AS, Temple DL. Buspirona: Revisión de su farmacología y perspectivas actuales sobre su mecanismo de acción. *Am J med*; 80 (3B) 1-9. Mar 31 1986.
17. Beck JS. Cognitive Therapy. "Basis and Beyond" The Guilford Press. New York and London. 1995.

El estudio del millón de mujeres y cáncer de seno

El estudio Millón de mujeres realizado en Gran Bretaña añadió un ingrediente más a la polémica sobre la TRH a nivel mundial. Incluimos este editorial escrito por el profesor León Speroff, por considerarlo de gran valor al aporte de la comprensión que nos debemos los interesados en el tema.

FUENTE: MATURITAS 2003, 13 AGOSTO: en prensa. Editor Jefe

Editorial

El estudio del millón de mujeres reunió 1.084.110 mujeres entre 1996 y el 2001 de aquellas invitadas por el servicio nacional de salud del Reino Unido en el programa de tamizaje de cáncer de seno con mamografía cada 3 meses (cerca de la mitad habían usado terapia hormonal postmenopáusica) 1. Los datos del estudio fueron recogidos en un cuestionario que se recibía antes de la mamografía, y las mujeres se siguieron para determinar la incidencia y muerte por cáncer de mama.

El estudio es importante por el gran número de sujetos y el ajuste por los ya bien conocidos factores asociados con el riesgo de cáncer de mama. No se vio aumento de la incidencia de cáncer de mama en usuarias pasadas con ningún preparado hormonal, independiente del tiempo desde la suspensión, por menos de 5 a 10 años o más años (con la excepción de la suspensión en el año previo al diagnóstico), e independiente de la duración del uso. Basados en un promedio de seguimiento de 2.6 años, los riesgos relativos para cáncer invasivo de mama fueron:

No usuarias	1.00 (0.96-1.04)
Usuarias anteriores	1.01 (0.95-1.08)
Usuarias actuales	
Sólo Estrógenos	1.30 (1.22-1.38)
Estrógenos –progestinas	2.00 (1.91-2.09)
Tibolona	1.45 (1.25-1.67)

El riesgo de cáncer de mama se aumenta con la duración del uso en las usuarias actuales. Similar aumento se vio en usuarias de estrógenos conjugados, estradiol, formulaciones orales, productos transdérmicos e implantes. Resultados similares se reportaron comparando bajas y altas dosis de estrógenos, preparaciones con diferentes progestinas (acetato de medroxiprogesterona, noeretindrona, norgestrel/levonorgestrel), y usuarias de regímenes secuenciales o continuos. El riesgo de cáncer de mama aumentó en usuarias de sólo progestinas, sin embargo este análisis se basó solamente en 9 casos de 618 usuarias.

Preguntas problemáticas

Los datos informados por las mismas pacientes se compararon con las historias de familiares de los médicos en una muestra del estudio, revelando un 96% de acuerdo con relación a la línea de base de las usuarias corrientes, 97% de acuerdo al tipo de formulación y 90% de acuerdo con el producto y dosis específicas. Este es un impresionante nivel de acuerdo; pero cuando los RR no son tan grandes, como es el caso de cáncer de mama y TRH, pequeños porcentajes de desacuerdo, ¿afectan los resultados?. Además una tercera parte de las usuarias corrientes usaban más de una preparación; ¿esto afecta el análisis de combinaciones específicas? Las participantes también cambiaron de categorías: el análisis de la submuestra de 12.221 participantes revelaron que comparado con la línea de base, 22% no siguieron usándola, 19% de las usuarias anteriores se volvieron nuevas usuaria, y 11% dijeron no haberlas usado nunca.

Los autores argumentan que esos cambios podrían cancelar los otros, pero es solo una gran presunción. Nunca las usuarias de terapia hormonal, ya sean peri o postmenopáusicas, han tenido riesgos reducidos de cáncer de mama de manera estadísticamente significativa cuando se comparan con mujeres premenopáusicas; esto es un misterio, porque el riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad.

Pero lo más importante, fue el análisis total cuando las usuarias se compararon con las no usuarias. ¿Podría ser un aumento de riesgo si la comparación está por debajo del riesgo relativo 1.00? La respuesta a esta pregunta no es aparente para mí. En este informe se dedica un espacio considerable a los estimativos de incidencia atribuible de cáncer de mama, aplicando los riesgos relativos a tasas típicas de cáncer en países desarrollados. Este ejercicio, por lo tanto, asume que los riesgos relativos son precisos, y en un estudio de cohorte este no puede ser el caso. Los autores estiman que el uso de terapia hormonal en la década pasada provocó un aumento de 20.000 casos extras de cáncer de mama en el Reino Unido. ¿Es este el reflejo de las estadísticas nacionales? En los Estados Unidos la incidencia de cáncer de mama aumentó en 4% por año de 1980 a 1987 debido al aumento de la detec-

ción hecha por la mamografía. Desde 1987 la incidencia ha sido muy estable con máximo un aumento de 0.5% por año. Debido al plateau de la incidencia desde 1987, el aumento a largo plazo en las décadas pasadas se atribuye al estilo de vida y cambios reproductivos². Un patrón similar se ha registrado en el Reino Unido, con el plateau comenzando en 19923.

La mortalidad por cáncer de mama fue determinada después de un promedio de 4.1 años de seguimiento, basados en un total de 517 muertes. Las usuarias corrientes y las usuarias pasadas fueron comparadas con las “nunca usuarias”.

Nunca usuarias	1.00 (0.88-1.14)
Usuarias corrientes	1.22 (1.00-1.48)
Usuarias pasadas	1.05 (0.85-1.34)

El aumento de la mortalidad en las usuarias corrientes no fue estadísticamente significativa.

Me pregunto si el aumento de mortalidad fue influenciado por el tamizaje de mamografía realizado solamente cada 3 años. Tal vez una contribución importante del Estudio Million Women sea que la eficacia fue menor con menos de un tamizaje al año. Los autores argumentan que el estudio Million Women es más seguro porque incluye el tamizaje y el intervalo de los tumores.

Ellos enfatizan, posteriormente, que la terapia hormonal aumenta la probabilidad de un intervalo de cáncer de mama debido a una reducción en la sensibilidad de la mamografía. Habría sido de ayuda conocer el número de tumores detectados al tamizaje y aquellos durante el intervalo de los tamizajes.

Los autores llanamente concluyen que el uso de la terapia hormonal reduce la sensibilidad de la mamografía y aumenta el diagnóstico de cáncer en el intervalo. ¿Es esto verdad? En una revisión de 7 estudios, hubo relativamente pocos cánceres en el intervalo en los grupos de usuarios (de 1 a 46), sin embargo 6 de 7 estudios reportaron disminución de la sensibilidad de la mamografía en usuarias de hormonas con aumento de cánceres en el intervalo en usuarias comparadas con no usuarias, y esta es la publicación citada en el Million Women Study⁴. Excluyendo a las mujeres menores de 50 años el riesgo relativo para un cáncer del intervalo se resumió en un 1.7 (IC, 1.2-2.4). En un estudio francés, la sensibilidad de la mamografía se redujo de 92% a 71% en usuarias, porque la incidencia de cánceres en el intervalo fue 3.5 veces más que en las no usuarias dentro del primer año después del exámen inicial, y 1.7 veces mayor durante los siguientes 2 años (Los RR para cáncer que se detectaron al tamizaje entre las no usuarias fue de 5.14, IC, 2.5-11.8, comparada con las usuarias)⁵. La mayoría de las usuarias de hormonas estuvo en el esquema combinado estrógenos-progestinas. Un estudio concluyó que las mujeres con los senos más densos y

que usaban hormonas, tenían el más alto riesgo relativo para presentar cáncer de mama, pero esta conclusión se basó en sólo cuatro casos de cáncer en mujeres con senos densos⁶. Estudios americanos, escoceses y australianos han indicado un 15/20% de disminución de la sensibilidad de la mamografía en usuarias de hormonas quienes tienen senos densos⁷⁻¹⁰. Sin embargo, un estudio prospectivo de tamizaje con mamografías del Massachussets General Hospital concluyó que la tasas fueron esencialmente las mismas comparando las usuarias con las no usuarias y que la terapia hormonal rara vez causa un dilema de diagnóstico¹¹.

Estudios globales han sugerido una disminución en la sensibilidad mamográfica con poco impacto en la especificidad. Sin embargo los estudios se basan en pequeños números de cáncer de intervalo, y es incierto que tan real o que tan grande sea este efecto, por la dificultad de controlar los factores de confusión (por ejemplo edad y menopausia y tiempo desde la menopausia). Si la efectividad del tamizaje de cáncer de mama se reduce por la terapia hormonal postmenopáusica, uno podría esperar un impacto adverso sobre la mortalidad por cáncer de mama como lo reporta el Million Women Study. En lugar de un estudio que indicó una reducción en la sensibilidad mamográfica, también reportó tumores más pequeños, más diferenciados (grado I) entre las usuarias comparadas con las no usuarias¹², y la mayoría de los estudios que han examinado la mortalidad por cáncer de mama en mujeres que han usado la TRH postmenopáusica han documentado mejores tasas de supervivencia¹³⁻²³. La evidencia indica que las usuarias de terapia hormonal desarrollan tumores más pequeños y mejor diferenciados (de bajo grado), evidencia que es consistente con los efectos en los tumores pre-existentes y que el sesgo supervivencia/detección no es la única explicación para la mayor supervivencia^{24,29}. El grado de tumor más bajo está presente aun cuando no hay diferencia en la prevalencia de la mamografía comparando las usuarias y no usuarias de hormonas, o cuando los datos se ajustan por el método de detección^{20,22,29}. El reciente reporte del Women’s Health Initiative, WHI, indicó que los tumores en las usuarias de hormonas fueron más avanzados (los nódulos positivos y menos enfermedad localizada)³⁰. Estos hallazgos contrarios reflejan la mayor edad de las participantes del WHI?

La discusión en el reporte del Million Women Study agrega esta información: si el análisis ha incluido mujeres con historia de cáncer de seno de base (3% de quienes fueron usuarias corrientes al ingreso) el análisis de mortalidad podría haber indicado una reducción de riesgo, una conclusión que en opinión de los autores podría ser un sesgo. Los autores opinan que los estudios indican un riesgo más bajo de mortalidad por cáncer de mama en usuarias al momento del diagnóstico han sido incapaces de contar por el “sesgo” de cáncer de mama diagnosticado al inicio del estudio, no durante el estudio. La lógica de este argumento se me escapa. Un análisis de los cánceres de mama en nuestra propia institución reveló que más tumores en las usuarias de hormonas fueron detectados por

el tamizaje de la mamografía, pero cuando comprobábamos los resultados en todos los cánceres detectados por mamografía, las usuarias de hormonas tenían más tumores ductales in situ, más cánceres nódulo-negativos, tumores más pequeños, y enfermedad menos invasiva y por consiguiente mejores tasas de supervivencia³¹. Después de 8 años de seguimiento, hubo un 13% de tasa de mortalidad en el grupo de no usuarias y en las mujeres con cáncer de mama, quienes estuvieron usando terapia hormonal al tiempo de su diagnóstico, no hubo una sola muerte atribuible al cáncer de mama.

Tibolona

Los resultados reportados con tibolona son sorprendentes. En los modelos para cáncer de mama de la rata y el ratón (cáncer inducido por 7,12-dimethylbena(a) anthracene, DMBA), la tibolona ejerce un efecto protector similar al del tamoxifeno³². Sin embargo, la tibolona no es un antiestrogénico y no inhibe la aromatasa.

Por lo tanto el mecanismo se explica por efectos enzimáticos, inhibición de sulfatasa y 17 β hidroxisteroide dehidrogenasa y estimulación de la sulfotransferasa para aumentar la producción de sulfatos inactivos³³. Además la tibolona aumenta la diferenciación celular y estimula la apoptosis, al menos con células mamarias normales, in vitro³⁴. La terapia hormonal postmenopáusica aumenta la densidad del seno en la mamografía alrededor del 10 al 20% en las usuarias de estrógenos y alrededor del 20-35% en las usuarias de estrógenos-progestinas, un efecto que ocurre en los primeros meses de tratamiento. En contraste, la tibolona no aumenta la densidad mamaria, y causa menos mastalgia que la que se ha visto con el tratamiento de estrógenos^{12,35,41}. Es lógico concluir que estas respuestas favorables son consecuencia del efecto de la tibolona en las enzimas del tejido mamario relacionadas con la producción local de estrógenos.

Organon ha compilado la incidencia de cáncer de mama en 4.537 mujeres participantes en estudios fase III y IV⁴². La incidencia en mujeres tratadas con tibolona fue 1.59 por cada 1.000 mujeres al año, comparadas con 3.15 en el grupo placebo; sin embargo, la diferencia no alcanza significancia estadística. Es intrigante porque el Million Women Study está en desacuerdo con estos resultados.

Una razón puede ser la prescripción preferencial. Los médicos conscientes de la información anterior pueden haber prescrito tibolona a mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama, pero yo me atrevería a agregar, al análisis encontrado, que las usuarias corrientes de tibolona no difieren de las usuarias de otras hormonas cuando se evalúan en cuanto a factores de cáncer de mama. Tendremos que esperar los resultados de los ensayos clínicos en curso para determinar los efectos de la tibolona en la incidencia de cáncer de mama y la seguridad en la mama.

El editorial

El arrogante y poco exacto editorial⁴³ que acompaña al Million Women Study requiere un comentario. Los autores declaran que hemos descendido al más bajo punto en el cuidado de salud de la mujer de edad media y que es la fuerte promoción de la industria farmacéutica la responsable de ello, aunque en la mujer vieja nunca había estado mejor que ahora a nivel de salud en el mundo desarrollado. La terapia hormonal postmenopáusica es uno de los productos farmacéuticos más estudiados, hecho que ha sido financiado por la industria. La terapia hormonal es ahora el “nuevo desarrollo” que fue sujeto a estudios apropiados de la era moderna antes de ser aprobados, pero es un tratamiento que ha estado con nosotros por muchas décadas, e indudablemente, las controversias presentes reflejan la reciente y enorme cantidad de investigación de esta terapia en todo el mundo. Hacer una declaración emotiva y luego aducir que los médicos con interés son los culpables, y que los practicantes generales han sido sobreestimados, es un buen escenario pero refleja poco conocimiento de los hechos y de la historia. Por ejemplo, los editorialistas arguyen que la industria farmacéutica fundó las clínicas de menopausia; yo no conozco ese tipo de clínicas en los Estados Unidos. Posteriormente señalan que los riesgos fueron ignorados, y que ahora son los proveedores del cuidado primario los que tienen que resolver el problema. Deploro esa posición de “nosotros vs. ellos”. Hago excepciones a la acusación de que muchos científicos y académicos interesados en el tema no son éticos, independientes y sinceramente motivados en la mejor forma, especialmente en el conocimiento del impacto final en la mujer. Hacer lo que los editorialistas recomiendan (la categórica descalificación de la terapia hormonal) es negarle a las mujeres la asistencia que ellas necesitan para tomar decisiones individuales basadas en las necesidades y características individuales.

Conclusión

Recientemente hemos recolectado impresionante cantidad de datos epidemiológicos, provenientes del WHI y del Million Women Study, los cuales indican que las usuarias corrientes de terapia hormonal postmenopáusica tienen un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama. La respuesta importante que no se dio es si la terapia hormonal causa el cáncer de mama o es promotora del diagnóstico de un tumor pre-existente. Los hallazgos que apoyan un impacto sobre tumores pre-existentes tienen un impresionante acuerdo entre todos los estudios, en el no aumento del riesgo en usuarias anteriores y en el rápido diagnóstico de cáncer de mama en la mayoría de los estudios, pocos años después de iniciada la terapia. No creo que sea apropiado descartar la gran cantidad de evidencia indicando que los tumores en las usuarias de hormonas son mejor diferenciados y el estado de la enfermedad es de más bajo grado, con mejores resultados finales. La tarea es identificar las razones del desacuerdo entre los

estudios. Los resultados de Million Women Study están en desacuerdo con el hecho que el WHI ha reportado que no se ha encontrado un aumento del riesgo de cáncer de mama en el brazo de estrógenos solos (el promedio de seguimiento ahora es de casi 7 años). La confusión y controversia actual alrededor de la terapia hormonal postmenopáusica, hace que lo más importante sea individualizar la terapia. Se deben identificar los objetivos para cada paciente y la mejor opción de tratamiento (formulación hormonal o no hormonal, dosis y vía de administración, cambios en el estilo de vida, medicación o no medicación) que llene las metas del paciente; proceso que requiere tiempo y diálogo constante entre médico y paciente. Debido a la rapidez con que estamos acumulando nueva información, las decisiones del tratamiento deben ser a corto plazo, máximo por un año. Cada año, médico y paciente deben revisar y evaluar la decisión incorporando la información de ese año y entonces juntos, tomar una decisión firme para el año siguiente.

Referencias

1. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
2. American Cancer Society. http://www.cancer.org/download/STT/BrCa_FF2001.pdf, 2003.
3. National Statistics UK. www.statistics.gov.uk/downloads/themes/health/cancer_trends_5099.pdf, 2003.
4. Banks E. Hormone replacement therapy and the sensitivity and specificity of breast cancer screening: a review. *J Med Screen* 2001;8:29-35.
5. Seradour B, Esteve J, Heid P, Jacquemier J. Hormone replacement therapy and screening mammography: analysis of the results in the Bouches du Rhône programme. *J Med Screen* 1999;6:99-102.
6. Salminen TM, Saarenmaa IE, Heikkilä MM, Hakama M. Is a dense mammographic parenchymal pattern a contra-/ indication to hormonal replacement therapy? *Acta Oncológica* 2000; 39:969-72.
7. Laya MB, Larson EB, Taplin SH, et al. Effect of estrogen / replacement therapy on the specificity and sensitivity of / screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:643-9.
8. Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, et al. Effects / of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement / therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology* / 1998;209:511-8.
9. Litherland JC, Stallard S, Hole D, Cordiner C. The effect / of hormone replacement therapy on the sensitivity of / screening mammograms. *Clin Radiol* 1999;54:285-8.
10. Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. / *Lancet* 2000;355:270-4.
11. Moy L, Slanetz PJ, Yeh ED, Moore RH, Rafferty EA, Kopans DB. Hormone replacement therapy rarely complicates or alters interpretation on screening mamomography: a prospective analysis (abstract). *Radiology* 2000;217:446.
12. Sendag F, Terek MC, Özsener S, et al. Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies. *Fertil Steril* 2001; 76:445-50.
13. Bergkvist L, Adami H-O, Persson I, Bergstrom R, Krusemo UB. Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen-progestogen replacement therapy. *Am J Epidemiol* 1989;130:221-7.
14. Hunt K, Vessey M, McPherson K. Mortality in a cohort of long-term users of hormone replacement therapy: an updated analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:1080.
15. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:75-8.
16. Persson I, Yuen J, Bergkvist L, Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy*/long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer* 1996;67:327-32.
17. Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, Heath Jr CW. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control* 1996;7:449-57.
18. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *New Engl J Med* /1997; 336:1769-75.
19. Sellers TA, Mink PJ, Cerhan JR, et al. The role of /hormone replacement therapy in the risk for breast cancer /and total mortality in women with a family history of /breast cancer. *Ann Intern Med* 1997;127:973- 80.
20. Schairer C, Gail M, Byrne C, et al. Estrogen replacement therapy and breast cancer survival in a large screening 3 study. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:264-70.

21. Fowble B, Hanlon A, Greedman G, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: effect on diagnosis and outcome in early-stage invasive breast cancer treated with conservative surgery and radiation. *J Clin Oncol* 1999;17:1680-8.
22. Jernström H, Frenander J, Ferno M, Olsson H. Hormone / 420 replacement therapy before breast cancer diagnosis significantly reduces the overall death rate compared with never-use among 984 breast cancer patients. *Br J Cancer* 1999; 80:1453-8.
23. Nanda K, Bastian LA, Schulz K. Hormone replacement therapy and the risk of death from breast cancer: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:325-34.
24. Bonnier P, Romain S, Giacalone PL, Laffargue F, Martin PM, Piana L. Clinical and biologic prognostic factors in breast cancer diagnosed during postmenopausal hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1995;85:11.
25. Magnusson C, Holmberg L, Norden T, Lindgren A, Persson I. Prognostic characteristics in breast cancers after hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1996;38:325-34.
26. Holli K, Isola J, Cuzick J. Low biologic aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy. *J Clin Oncol* 1998;16:3115-20.
27. O'Connor IF, Shembekar MV, Shousha S. Breast carcinoma developing in patients on hormone replacement therapy: a histological and immunohistological study. *J Clin Pathol* 1998;51:935-8.
28. Salmon RJ, Ansquer Y, Asselain B, Languille O, Lesec G, Remvikos Y. Clinical and biological characteristics of breast cancers in post-menopausal women receiving hormone replacement therapy for menopause. *Oncol Rep* 1999;6:699-703.
29. Bilimoria MM, Winchester DJ, Sener SF, Motykie G, Sehgal UL, Winchester DP. Estrogen replacement therapy PROOF and breast cancer: analysis of age of onset and tumor characteristics. *Ann Surg Oncol* 2003;6:200-7.
30. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Am Med Assoc* / 2003;289:3243-53.
31. Cheek J, Lacy J, Toth-Fejel S, Morris K, Calhoun K, Pommier RF. The impact of hormone replacement therapy on the detection and stage of breast cancer. *Arch Surg* / 459 2002;137:1015-9.
32. Kloosterboer HJ. Endocrine prevention of breast: any role for tibolone? *Eur J Cancer* 2002;Suppl. 6:S24-5.
33. van de Ven J, Donker GH, Spsrong M, Blankenstein MA, Thijssen JHH. Effect of tibolone (Org OD14) and its metabolites on aromatase and estrone sulfatase activity in human breast adipose stromal cells and in MCF-7 and T47D breast cancer cells. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2002; 81:237- 47.
34. Gompel A, Siromachkova M, Lombet A, Kloosterboer HJ, Rostene W. Tibolone actions on normal and breast cancer cells. *Eur J Cancer* 2000;36:76-7.
35. Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:904-11.
36. Valdivia I, Ortega D. Mammographic density in postmenopausal women treated with tibolone, estriol conventional hormone replacement therapy. *Clin Drug Invest* 2000;20:101-7.
37. Colacurci N, Fornaro F, De Franciscis P, Palermo M, del Vecchio W. Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. *Maturitas* 2001;40:159-64.
38. Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J. Obstet Gynecol* 2002;186:717-22.
39. Egarter C, Eppel W, Vogel S, Wolf G. A pilot study of hormone replacement therapy with tibolone in women with mástopathic breasts. *Maturitas* 2001; 40:165-71.
40. Egarter C, Topcuoglu AM, Vogl S, Sator M. Hormone replacement therapy with tibolone: effects on sexual functioning in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:649-53.
41. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized double-blind, placebo controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4717-26.
42. Helmond FA, Kloosterboer HJ. Safety and tolerability profile

of Livial. In: Genazzani AR, editor. Hormone Replacement Therapy and Cancer. The Current Status of Research and Practice. Boca Raton: The Parthenon Publishing Group, 2002.

43. Lagro-Janssen T, Rosser WW, van Weel C. Breast cancer and

hormone-replacement therapy: up to general practice to pick up the pieces. Lancet 2003;362:414-5. Leon Speroff Department of Obstetrics and Gynecology Oregon Health Sciences University 3181 SW Sam Jackson Park Road Portland, OR 97201-3098 USA E-mail address: lsperoff@msn.com

ACTUALIDAD INMEDIATA

Uso de Estrógenos y Progestágenos en las mujeres peri y postmenopáusicas: posición de la North American Menopause Society, NAMS, Miami, septiembre 2003

La suspensión del trabajo de estrógenosprogestágenos del estudio Women's Health Initiative (WHI), fue un hito en la historia de la terapia hormonal postmenopáusica. En respuesta, la North American Society of Menopause, NAMS, convocó un panel de expertos en terapia hormonal (TH) para que preparara un informe acerca de este tema.

Después de ser aprobado por el comité, el informe salió a la luz en octubre del 2002 en la reunión anual de la sociedad, esta vez en Chicago (Rev. Col. Menop. 2002;8:316).

Debido a la generación permanente de nuevos datos del estudio clínico acerca de la terapia hormonal postmenopáusica, el comité de la NAMS convoca a un segundo panel sobre TH para que preparara otro informe. El objetivo era presentar recomendaciones clínicas para el uso de terapia hormonal en las mujeres peri y postmenopáusicas. Como en el primer informe, toda la evidencia relevante fue considerada.

Después de ser aprobado por el comité de NAMS 2002-2003, este informe se liberó en septiembre 17 del 2003 en la reunión anual de la sociedad en Miami.

Miembros del panel

El panel de expertos del 2003 se compuso de reconocidos expertos clínicos e investigadores (miembros y no miembros de NAMS) en relevantes áreas del conocimiento en la salud de la mujer en la menopausia, e incluyó investigadores del WHI y de otros ensayos clínicos.

Todos los miembros del panel presentaron conflictos de interés en los dos años anteriores (se presentan al final del documento). NAMS agradece a las siguientes personas que sirvieron como asesoras del panel de expertos:

Panel Chair: Wulf H. Utian, MD, PhD, FACOG – Arthur H. Bill Professor Emeritus of Reproductive Biology and Obstetric and Gynecology, The Cleveland Clinic Foundation: president, Rapid Medical Research Inc., Cleveland, OH; NAMS Executive Director and Honorary Founding President, NAMS President 1989-1992, NAMS Board of Trustees 1989 - Present.

Peter Collins, MD, FRCP – Professor of Clinical cardiology, Department of Cardiac Medicine National Heart and Lung Institute, Faculty of Medicine, Imperial College London, London, UK.

Bruce Ettinger, MD, FACP – Senior Investigator, Division of Research, Kaiser Permanente Medical Care Program, Oakland, CA; NAMS president 1996-1997, NAMS Board of Trustees 1993-1998.

J. Chris Gallagher, MD-Profesor of Medicine, Creighton University; Department of Metabolism, St. Joseph's Hospital, Omaha, NE; NAMS President 1994-1995 NAMS Board of trustees 1990-1996 and 2002-Present.

Margery L. S Gass, MD- Professor of Clinical Obstetrics and Gynecology, University of Cincinnati, OH NAMS 2002-2003 President, NAMS Board of Trustees 1999- Present; WHI and WHIMS investigator.

Morrie M. Gelfand, CM, MD- Professor of Obstetrics and Gynecology, McGill University; Honorary Chief, Department of Obstetrics and Gynecology, The Sir Montimer B. Davis Jewish General Hospital; Co-Director, McGill University Menopause Clinic, Montreal, QC, Canada; NAMS 2001-2002 President, NAMS board of Trustees 1997-2003.

Victor W. Herrington, MD, MHS Professor of Internal Medicine/Cardiology, Associate in Public Health Sciences, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC; WHI and HERS investigator.

Mariam C. Limacher, MD- Professor of Medicine, division of Cardiovascular Medicine, University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL; WHI and WHIMS Investigator.

Rogério A. Lobo, MD- Williard C. Rappleye Professor of Obstetrics and Gynecology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY; NAMS Board of Trustees 1989-1994.

B Lawrence Riggs, MD- Consultant in Endocrinology and Metabolism, Mayo Clinic and Foundation, Professor of Medicine, Mayo Medical School, Minneapolis, MN.

Meir Stampfer, MD, Dr, PH-Professor of Epidemiology and Nutrition, Chair, Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, MA.

Marcia L. Stefanick, PhD-Associate Professor of Medicine, Associate Professor Obstetrics and Gynecology (by courtesy), Stanford University, Stanford Center for Research in Disease Prevention, Palo Alto, CA; HERS, WHI and WHIMS

investigator, Chair, WHI Steering Committee.

Nancy Fuigate Woods, PhD, RN, FAANDean, School of Nursing, Professor, Family and Child Nursing University of Washington, Seattle, WA; NAMS President 1999-2000, NAMS Board of Trustees 1997-2002; WHI Investigator.

Metodología

El panel del 2003 utilizó el informe del panel de expertos del 2002 como punto de partida. Dos bloques de preguntas clínicas fueron desarrollados por el panel. El primero compuesto por aquellas en las que hubo completo acuerdo previo; el segundo relacionado con el área de no consenso. Cada panelista completó el cuestionario mediante un método ciego (desconocía las respuestas de los otros panelistas). Las respuestas fueron recibidas en la oficina central de la NAMS, de nuevo en dos listas; aquellas con consenso y las otras sin consenso. Todas las respuestas se repartieron a todo el panel.

El panel revisó todas las respuestas por conferencia telefónica intentando alcanzar un consenso en cada una. En el desarrollo posterior del informe se hicieron múltiples bosquejos a través de internet. Se indicaron recomendaciones clínicas cuando se alcanzó un consenso a pesar de que hubiera opiniones diferentes. Esto último claramente sugiere áreas en las que se necesita investigación futura.

La primera pregunta clínica apuntaba a diferenciar el riesgo-beneficio de la terapia postmenopáusica con estrógenos (TE) y con estrógenos-progestágenos (TEP) para prevención de enfermedad y tratamiento de síntomas relacionados con la menopausia. El panel reconoció que la disposición de una mujer para aceptar ciertos riesgos de la TH varía cuando la terapia se usa para tratar síntomas existentes, que cuando se usa para prevenir a largo plazo un futuro problema. Además de reconocer que el desarrollo de ciertas enfermedades está relacionado con la edad. Esto es, que la TH es más aceptada para reducir síntomas cuando se planea a corto plazo, en una población más joven con menos prevalencia de riesgo. En contraste, el riesgo absoluto del uso en mujeres más viejas o a más largo plazo puede hacer la TH menos aceptable. Al panel se le pidió que tomara en cuenta esas consideraciones cuando desarrollaran sus recomendaciones.

Esta posición se enfoca en los productos aprobados por el gobierno para la prescripción de TE/TEP disponibles en los Estados Unidos y Canadá y no en preparaciones caseras de TE/TEP, moduladores selectivos de receptores estrogénicos, SERMs, u hormonas disponibles sin prescripción (fitoestrógenos).

Referencias claves de esas recomendaciones se dan al final del informe. Esta no es una referencia completa, pero incluye los más recientes estudios aleatorizados y controla-

dos, meta análisis, y artículos de revisión. El nivel de evidencia indicado en cada estudio se basa en un sistema de gradación que evalúa el rigor científico del diseño del estudio, de acuerdo con la US Preventive Services Task Force. Se presenta una sinopsis de los niveles al final de la lista de referencias.

Recomendaciones para la Práctica Clínica:

Áreas de Consenso

El panel está de acuerdo con las siguientes recomendaciones clínicas para la terapia hormonal postmenopáusica:

- Una fuerte recomendación fue hacer uniformes y consistentes las terminologías relacionadas con la terapia menopáusica, como se indica a continuación:

TE –Terapia estrogénica

TEP–Terapia combinada estrógenosprogestágenos

TH –Terapia hormonal (incluye ambas TE y TEP)

TEP-CC–Terapia estrógenos-progestágenos combinada-continua (administración diaria de ambos)

TEP-CS –Terapia estrógenos-progestágenos secuencial-continua (estrógenos diarios, progestágenos agregados secuencialmente)

TE/TEP–sistémica –Preparaciones TE/TEP con acciones sistémicas, no sólo vaginal TE Local –Preparaciones de TE con acción predominante vaginal y no sistémica progestágeno incluye progesterona y progestinas)

- El tratamiento de síntomas menopáusicos moderados y severos (síntomas vasomotores, trastornos del sueño por síntomas vasomotores) continúa como indicación primaria del tratamiento sistémico de la TE/TEP. Todos los productos de TE/TEP para tratamiento sistémico han sido aprobados por el gobierno para esta indicación.

- Todos los productos para tratamientos sistémicos y locales de TE/TEP han sido aprobados por el gobierno para los síntomas moderados y severos de la atrofia vaginal y vulvar, tales como sequedad vaginal, dispareunia y vaginitis atrófica. Cuando se consideren la hormonas únicamente para tal indicación, se recomienda generalmente el tratamiento local.

- La indicación primaria relacionada con menopausia para el uso de progestágenos es la protección endometrial del uso de estrógenos sin oposición. Para todas las mujeres con útero intacto quienes están usando la TRE, los clínicos son advertidos de prescribir el progestágeno adecuado, en regímenes

de TEP-CC o TEP-SC. A las mujeres sin útero, no se les debe prescribir progestágeno.

- Algunas mujeres con útero intacto que escogen TEP pueden experimentar efectos indeseables de un componente progestacional.

Sin embargo, no hay evidencia suficiente acerca de seguridad endometrial a largo plazo para recomendar el uso de progestágenos en ciclos largos (progestágenos cada 3-6 meses por 12-14 días), un dispositivo intrauterino con progestágeno (DIU), o bajas dosis de estrógenos sin progestágeno como una alternativa a los regímenes estándar de TEP. Si se utilizan cualquiera de esas opciones, se recomienda una vigilancia cuidadosa, hasta que haya investigación más definitiva.

- No se debe usar ningún régimen de TEP para prevención primaria o secundaria de enfermedad cardíaca (ECV) o accidente cerebro vascular (ACV).

- El efecto de TE sobre la ECV y el ACV no está claro. La TE no tiene un efecto significativo sobre el riesgo de ACV en mujeres postmenopáusicas con enfermedad cerebro vascular isquémica conocida, pero para mujeres mayores sanas, los efectos de la TE sobre el riesgo ACV no es claro. Sin embargo, a menos que hayan datos confirmatorios disponibles, la TE no se debe usar para prevención primaria o secundaria de esta patología.

- El riesgo de cáncer de mama se incrementa con la TE y a una escala mayor con la TEP usada por más de 5 años. Parece que el progestágeno contribuye sustancialmente a los efectos adversos. La TEP y en menor grado la TE, aumentan la proliferación celular en la mama, la mastodinia y la densidad mamográfica de la mama. La TH puede impedir la interpretación diagnóstica de la mamografía. Un estudio observacional reciente sugiere que el aumento en la incidencia de cáncer de mama con estrógenos orales, transdérmico e implantes varía poco entre estrógenos específicos y progestágenos y sus dosis, o entre regímenes secuenciales o continuos.

Datos observacionales también sugieren que la incidencia de cáncer de seno puede comenzar a incrementarse levemente con menos de 5 años de uso de TH. Datos observacionales de un estudio sugieren que la TH puede estar asociada con aumento en la mortalidad por cáncer, pero los datos son insuficientes para determinar si la TE o TEP, o la duración del uso de TE o TEP están asociadas con un aumento de la mortalidad.

- Hay evidencia definitiva de la eficacia de TEP en reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas postmenopáusicas. Hasta ahora no hay evidencia similar para TE.

Muchos productos de TE y TEP han sido aprobados por el gobierno para la prevención de osteoporosis postmeno-

páusicas (pérdida de la densidad mineral ósea, DMO) a través de tratamientos prolongados. Debido al riesgo potencial asociado con TH, para las mujeres que requieren terapia para la disminución del riesgo de osteoporosis (incluyendo mujeres con alto riesgo de fracturas en los próximos 5-10 años), podrían ser consideradas otras alternativas diferentes a la TH, considerando los riesgos y beneficios de cada una. Se debe reconocer el hecho de que no hay datos publicados sobre el uso de drogas para la osteoporosis después de los 7 años.

- La iniciación de TEP después de los 65 años de edad no debe ser recomendado para prevención de demencia, puesto que se puede presentar un incremento de demencia en los siguientes 5 años en esta población. La evidencia es insuficiente para apoyar o refutar la eficacia o daño de la TE/TEP para prevención primaria de demencia cuando la terapia se inicia durante el periodo de transición o en la postmenopausia temprana.

- Sin embargo, dados otros eventos adversos que se pueden presentar durante el uso a largo plazo de la TH, no se puede determinar bajo ninguna circunstancia que los beneficios teóricos sobre la demencia sobrepasen los riesgos conocidos. La TH no parece conllevar beneficios ni daños directos para prevención secundaria (tratamiento sintomático) de la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer.

- Los efectos de la TH sobre el riesgo de cáncer de mama y fracturas osteoporóticas en mujeres sintomáticas perimenopáusicas no ha sido establecida en estudios aleatorizados. Los hallazgos de diferentes ensayos en diferentes poblaciones (WHI) deben ser extrapolados con cuidado. No hay sin embargo evidencia de que mujeres sintomáticas difieran de mujeres asintomáticas en el desarrollo de cáncer de mama o en el hueso.

- Datos de estudios como el WHI y el Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) sólo se puede extrapolar con cuidado, a mujeres más jóvenes de 50 años de edad quienes inicien TH. El WHI y el HERS incluyen mujeres de más de 50 años de edad (con promedio de edad entre 63 y 67, respectivamente) el HERS fue realizado sólo en mujeres con enfermedad arterial previa. Los datos no deben ser extrapolados a mujeres que presenten menopausia prematura (menor de 40 años de edad) y que estén iniciando TH en ese tiempo.

- La menopausia prematura y la falla ovárica precoz son condiciones asociadas con inicio temprano de osteoporosis y ECV, pero no hay datos claros de si la TE o TEP puede reducir la morbilidad o mortalidad en estas condiciones. La relación riesgo-beneficio puede ser más favorable para las mujeres más jóvenes.

- El uso de TE y TEP debe limitarse al más corto tiempo en que se alcancen los objetivos del tratamiento, beneficios, y riesgos para cada mujer individualmente, teniendo en cuenta

los síntomas dominantes (sexualidad, sueño) que puedan tener un impacto en la calidad de vida.

- Pueden considerarse dosis de TE o TEP más bajas que las estándar, dosis diarias de 0.3 mg de estrógenos equinos conjugados, EEC, tabletas de 0.25-0.5 mg de 17 b estradiol micronizado, 0.025 mg de 17b estradiol en parches, o sus equivalentes).

Muchos estudios han mostrado alivio equivalente de los síntomas vasomotores y los síntomas vulvo-vaginales y la preservación de la DMO. Dosis más bajas de TE son bien toleradas y pueden tener o no tener perfiles más positivos de seguridad que las dosis estándar; sin embargo, dosis más bajas no han sido probadas por objetivos (incluyendo seguridad endometrial) en estudios a largo plazo.

- Rutas no orales de administración de TE/TEP pueden ofrecer ventajas y desventajas, pero la relación riesgo-beneficio a largo plazo no ha sido demostrada. Las diferencias pueden estar relacionadas con el papel del efecto del primer paso hepático, la concentración de hormonas en la sangre en una ruta determinada, y la actividad biológica de los ingredientes del compuesto. Hay alguna evidencia que el 17 b estradiol transdérmico no aumenta los niveles de proteína-C reactiva, y también que puede estar asociado con más bajo riesgo de trombosis profunda que los estrógenos orales.

Un estudio observacional grande ha mostrado aumento similar para cáncer de mama con estrógenos orales y transdérmicos.

- El uso extendido de TE o TEP es aceptable bajo las siguientes circunstancias, enterando a la mujer que sea consciente de los riesgos y para que esté bajo estricta supervisión clínica:

- Para las mujeres que según su opinión se benefician de la mejoría de sus síntomas y estos sobrepasen los riesgos, más notorio después de fallar en el intento de suspender la TH. Se deben hacer intentos, periódicos en el tiempo, de reducir o suspender la TH.

- Para mujeres con síntomas menopáusicos de moderados a severos que tengan un riesgo alto de fracturas osteoporóticas. Se debe intentar con el tiempo disminuir la dosis o suspenderla e introducir una terapia alternativa contra la pérdida ósea.

- Para prevención de osteoporosis en una mujer de alto riesgo cuando las terapias alternativas no son apropiadas para ella.

- Antes de considerar cualquier régimen terapéutico, incluyendo TH, todas las mujeres deben tener una evaluación completa de su estado de salud, incluyendo una historia clínica

completa y un examen físico. Exámenes más específicos, tal como la osteodensitometría, deben considerarse con base en cada caso individual.

- El panel reconoce que los riesgos absolutos publicados no hace mucho con relación a la TE/TEP son pequeños (el brazo de la TEP del WHI), como lo son los beneficios sobre el hueso y la reducción del riesgo de cáncer de colon. Para mujeres menores de 50 años o aquellas con bajo riesgo de ECV, ACV, osteoporosis, cáncer de mama o cáncer de colon, en riesgo absoluto, el beneficio de la TEP parece ser más pequeño que el demostrado en el WHI, aunque el riesgo relativo puede ser similar. Un perfil individual del riesgo es esencial para cada mujer en que se contemple cualquier régimen de TEP o TE. Las mujeres deben ser informadas de los riesgos conocidos.

Áreas donde la evidencia insuficiente o conflictiva impide el consenso

El panel no pudo tener consenso en los siguientes puntos:

- ¿Cuál es la definición actual aceptable de “corto plazo” y “largo plazo” de TH? El panel no pudo alcanzar consenso en la definición de esos términos, estando de acuerdo que fijarle un período de tiempo específico es arbitrario y que no se puede aplicar ampliamente un tiempo uniforme a todas las mujeres. El panel reconoció que esta pregunta es un intento de asignar una “ventana de seguridad” para la TH. El dilema es que los datos actuales sugieren que el riesgo para cáncer de mama aumenta significativamente después de 5 años de uso, con una más baja elevación del riesgo antes de los 5 años. Mientras, hay evidencia de potencial riesgo temprano para ECV y tromboembolismo dentro de los dos primeros años de uso y evidencia conflictiva de riesgo temprano de ACV isquémico. Además, están apareciendo datos que no muestran asociación de aumento temprano de eventos cardiovasculares en mujeres postmenopáusicas jóvenes y saludables (promedio de edad 53 años), con TH durante los dos primeros años de tratamiento. Sin embargo, la trombosis venosa profunda está ligeramente aumentada de una tasa anual esperada de 0.3 por 1000 a 0.9 por 1000. Es por lo tanto difícil definir cualquier “ventana de seguridad” y se necesita un perfil riesgo-beneficio para cada mujer en que se considere el comienzo de TH.

- ¿Se asocia la TH con un riesgo temprano de ECV? Los panelistas se dividieron en el tema de si hay una evidencia definitiva del aumento temprano del riesgo de ECV con TH. Para mujeres similares a las participantes en el brazo de TEP del WHI (promedio de edad 63 años; rango de 50 a 79 años), los datos del WHI son los mejores estimativos de peligro temprano de la TEP. El WHI demostró que la TEP puede incrementar el riesgo de ECV entre, generalmente, mujeres postmenopáusicas sanas durante el primer año de iniciación del uso de hormonas. También hay evidencia de que el daño

temprano dentro de 2 años de uso puede no referirse a mujeres postmenopáusicas sanas que usan TE/TEP para el manejo de los síntomas menopáusicos.

- ¿Qué tan largo podría prescribirse la TH para el alivio de los síntomas? No se pudo alcanzar consenso, aunque un principio general puede ser por el más corto tiempo y a la más baja dosis. El panel reconoció que los síntomas pueden recurrir cuando la terapia se descontinúe, independientemente de la edad y la duración de uso de la TH. Información útil acerca de la consideración de volver a usar la TH se anticipa del brazo de TEP terminado del WHI, puesto que las participantes en el estudio han sido seguidas para ver los resultados después de su terminación. El panel está de acuerdo en que la decisión de restablecer la TH debe individualizarse con base en la severidad de los síntomas, consideraciones actuales de riesgo-beneficio, y las preferencias de las mujeres. Reinstaurar la terapia a dosis bajas puede facilitar intentos futuros de suspenderla.

- ¿Hay una mejor manera de suspender la TH? Los panelistas dividieron sus recomendaciones: la suspensión abrupta de la terapia o ir disminuyendo la dosis. La historia de síntomas severos favorece la disminución progresiva de la dosis, pero no se puede recomendar un protocolo específico. Algunos disminuyen gradualmente la dosis, mientras otros espacian las dosis. Los parches transdérmicos de matriz pueden ajustarse para que provean dosis más pequeñas. No hay evidencia disponible para sugerir que un método sea superior al otro.

- ¿Es posible sacar conclusiones de todos los miembros de la familia estrógenos y progestágenos? La opinión mayoritaria es que no se pueden extrapolar conclusiones de un estudio de un compuesto, directamente a otro. Se reconoció que los agonistas de estrógenos y progesterona comparten más características y efectos comunes, y que la única manera de establecer definitivamente el efecto clínico neto de un agente dado (solo o en combinación) es a través de estudios clínicos aleatorizados. En ausencia de ensayos clínicos de cada estrógeno y progestágeno, los resultados de un estudio clínico de un agente probablemente deben ser generalizados a todos los agentes de la misma familia, especialmente con miras a sus efectos adversos.

- ¿Un régimen combinado-continuo de TEP (TEP-CC) tiene un efecto diferente que el de un continuo de estrógenos con progestágeno secuencial (TEP-CS)? Hay algunas indicaciones de que los progestágenos, en la dosis administrada en los estudios WHI y HERS, pueden estar relacionados con los efectos adversos en mamas y aparato cardiovascular en esos estudios, pero los datos tan conflictivos impiden un consenso.

- ¿Aumenta la TH la calidad de vida (CDV)? No hay consenso en el impacto de la TH en la CDV. Esto se debe en gran parte a la falta de acuerdo que tiene la comunidad científica

acerca de cómo evaluar apropiadamente la CDV, incluyendo los aspectos que deben ser incluidos en un instrumento de búsqueda. Hay consenso en que los instrumentos validados al momento para determinar el impacto de la TH, o cualquier otra terapia relacionada con la menopausia, sobre la CDV deben ser incorporados en futuros estudios.

Investigaciones futuras necesarias

Con base en esta revisión los panelistas identificaron las siguientes áreas para futuras investigaciones. Dos dimensiones de la agenda son las siguientes:

Nuevo estudio de los efectos positivos y negativos de la terapia hormonal y los mecanismos por los cuales ocurren

- Relación beneficios/riesgos de la TH a largo plazo.
- Beneficios/riesgos a largo plazo de las preparaciones de estrógenos y progestágenos, dosis, regímenes y vías de administración diferentes a los EEC oral y el AMP oral.
- Riesgos/beneficios a largo plazo de dosis más bajas que las dosis estándar de TE y TEP expresadas en enfermedades resultantes.
- Mecanismos de peligro temprano de la TEP, incluyendo farmacogenomias, polimorfismos y pro trombosis.
- Causa del aumento en ECV, ACV y cáncer de mama como eventos adversos de la TEP con el fin de entender mejor la fisiopatología de esos eventos, identificar potenciales nuevos tratamientos y maneras de prevenir su ocurrencia, e identificar un subgrupo para quienes la TH podría ser menos tóxica.
- Efectos de los niveles endógenos de estradiol y/o estrona en los beneficios y en los riesgos.
- Mecanismos que soporten la diferencia en beneficios/riesgos de la TE vs. la TEP.
- Cómo participa el factor de CDV en el perfil de riesgos/beneficios de la TEP/TE.
- El perfil riesgo/beneficio de la terapia CSTEP comparada con la CC-TEP u otros regímenes de TH.
- Efectos endometriales de alternativas a los regímenes estándar de progestágenos, tales como dispositivos intrauterinos de liberación de progestinas o regímenes de ciclos largos de progestágenos.
- Efectos a largo plazo de los regímenes de TE/TEP sobre el riesgo de enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia, particularmente cuando la terapia se inicia antes de los 65 años.

- Efectos a corto y a largo plazo de la TE/ TEP sobre los desórdenes neuropsiquiátricos como la enfermedad de Parkinson, depresión y esquizofrenia.

- Efectos a largo plazo en la prevención primaria y secundaria y progresión de desórdenes oftalmológicos tales como cataratas y degeneración muscular relacionada con la edad.

- Efectos en la salud con TE/TEP en mujeres que experimentan menopausia temprana o prematura.

- Resultados en la salud con drogas para la osteoporosis a largo término (mayor de 10 años).

- El efecto de la TE/TEP sobre el desarrollo y progresos de la aterosclerosis, especialmente si se inicia inmediatamente después de la menopausia.

- Impacto de la terapia de TE/TEP sobre la relación riesgo/beneficio sobre el sistema cardiovascular y el cerebro cuando se inicia al tiempo de la menopausia.

- Papel de los progestágenos (tipo, régimen) en cáncer de mama y riesgo cardiovascular.

- Eficacia de métodos no farmacológicos en el manejo de los fogajes.

- Perfil riesgos/beneficios asociados con una discontinuación abrupta versus escalonada de los regímenes de TH.

Estudio de la historia natural de la transición menopáusica:

- El curso de los síntomas en menopausia espontánea versus el curso de los síntomas después de discontinuar la TH.

- Incidencia y curso de la enfermedad crónica en mujeres con menopausia temprana o prematura.

- Cómo las mujeres pueden identificar temprano el riesgo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar así como la respuesta con hipercoagulabilidad a los estrógenos en general.

- Evaluación estricta de los campos de la CDV.

Referencias

NAMS 2002 HT Advisory Panel Report

The North American Menopause Society. Amended report from the NAMS Advisory Panel on Postmenopausal

Hormone Therapy. *Menopause* 2003;10:6-12. Level of evidence: III.

Efecto de la hormonas en los síntomas

menopáusicos y la CDV

1. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)

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

2. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II)

Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, et al. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2002;100:1209-218. Level of evidence: I.

3. Women's Health Initiative (WHI)

Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348:1839-1854. Level of evidence: I.

4. Other Studies

Utian WH, Janata JW, Kingsberg SA, Schiuchter M, Hamilton JC. The Utian Quality of Life (UQOL) Scale: development and validation of an instrument to quantify quality of life through and beyond menopause. *Menopause* 2002;9:402-410. Level of evidence: II-3.

5. Review Articles

MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*

2001; 1:CD002978. Level of evidence: III.

Efectos de bajas dosis hormonales

6. Women 's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen trial (HOPE)

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

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

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

Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;75:1065-1079. Level of evidence: I.

7. Other Studies

Brynhildsen J, Hammar M. Low dose transdermal estradiol/norethisterone acetate treatment over 2 years does not cause endometrial proliferation in postmenopausal women. *Menopause* 2002;9:137-144. Level of evidence: I.

Hashimoto M, Miyao M, Akishita M, et al. Effects of long-term and reduced-dose hormone replacement therapy on endothelial function and intima-media thickness in postmenopausal women. *Menopause* 2002;9:58-64. Level of evidence: II-1.

Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorff M. Ultralow-dose micronized 17 β -estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1042-1048. Level of evidence: I.

Speroff L, Whitcomb RW, Kempfert NJ, Boyd RA, Paulissen JB, Rowan JP. Efficacy and local tolerance of a lowdose, 7-day matrix estradiol transdermal system in the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 1996;88:587- 592. Level of evidence: I.

Utian WH, Burry KA, Archer DF, et al. Efficacy and safety of low, standard, and high dosages of an estradiol transdermal system (Esclim) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients: the Esclim Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:71-79. Level of evidence: I.

Adición de progestágenos a la TE

8. Review Articles

The North American Menopause Society. Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2003, 10:113-132. Level of evidence: III.

Efecto de la hormonas en ECV y ACV

9. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) study Scarabin P-Y, Oger E, Plu-Bureau G, for the ESTrogen and THromboEmbolism Risk (ESTHER) Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362:428-432. Level of evidence: II-2.

10. Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial (EPAT) Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al,

for Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135:939-953. Level of evidence: I.

11. Estrogen in the Prevention of Reinfarction Trial (ESPRIT)

Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, et al, for The ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:2001-2008. Level of evidence: I.

12. Estrogen Replacement and Atherosclerosis trial (ERA)

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

13. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)

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

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

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

1998;280:605-613. Level of evidence: I.

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

14. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II)

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

Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al, for the HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:58-66. Level of evidence: I.

Vittinghoff E, Shlipak MG, Varosy PD, et al, 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. Level of evidence: I.

15. Nurses' Health Study

Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-941. Level of evidence: II-2.

Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;335:453-461. Level of evidence: II-2.

16 .Papworth HRT Atherosclerosis study (PHASE)

Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofiel 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. Level of evidence: I.

17. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions study (PEPI)

Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, et al. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study: primary outcomes in adherent women. *Maturitas* 1997;27:261-274. Level of evidence: I.

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

18. Women's Angiographic Vitamin and Estrogen (WAVE) trial

Waters DD, Alderman EL, Hsia J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2432-2440. Level of evidence: I.

19. Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST)

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

20. Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial (WELLHART)

Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al, for the Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003;349:535-545. Level of evidence: I.

21. Women's Health Initiative (WHI)

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003, 349:523-534. Level of evidence: I.

Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al, for the WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2673-2684. Level of evidence: I.

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

22. Other Studies Angerer P, Kothny W, Stórk S, von Schacky C. Hormone replacement therapy and distensibility of carotid arteries in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1786-1796. Level of evidence: I.

Angerer P, Stórk S, Kothny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis: a randomized, controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21:262-268. Level of evidence: I. Lobo RA, Pickar JH. Evaluation of cardiovascular-event rates with hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women [abstract]. *Obstet Gynecol* 2003;101:95S. [*Arch Intern Med*, Full text in press]. Level of evidence: I.

Efecto de las hormonas en el esqueleto

23. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II)

Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al, for the HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:58-66. Level of evidence: I.

24. Postmenopausal Estrogen/progestin Interventions study (PEPI)

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

Greendale GA, Wells B, Marcus R, Barrett-Connor E, for the Postmenopausal Estrogen/progestin Interventions trial investigators. How many women lose bone mineral density while taking hormone replacement therapy? Results from the Postmenopausal Estrogen/progestin Interventions trial. *Arch Intern Med* 2000;160:3065-3071. Level of evidence: I.

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

25. Women's Health Initiative (WHI) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial.

JAMA 2002;288:321-333. Level of evidence: I.

26. Other Studies

Gallagher JC, Rapuri PB, Haynatzki G, Detter JR. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4914-4923. Level of evidence: I. Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 875-883. Level of evidence: I.

27. Review Articles

Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002;359:2018-2026. Level of evidence: III. The North American Menopause Society. Management of postmenopausal osteoporosis: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2002;9:84-101. Level of evidence: III.

Efecto hormonal en el cerebro

28. Cache County Study

Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al, for the Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA* 2002;288:2123-2129. Level of evidence: II-3.

29. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II)

Grady D, Yaffe K, Kristof M, Lin F, Richards C, Barrett-Connor E. Effect of postmenopausal hormone therapy on cognitive function: the Heart and Estrogen/ progestin Replacement Study. *Am J Med* 2002;113:543-548. Level of evidence: I.

30. Melbourne Women ' s Midlife Health Project

Henderson VW, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. *Neurology* 2003;60:1369-1371. Level of evidence: II-2.

31. Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)

Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al, for the WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial.

JAMA 2003;289:2663-2672. Level of evidence: I.

Shumaker SA, Legault C, Thal L, et al, for the WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial.

JAMA 2003;289:2651-2662. Level of evidence: I.

32. Other Studies

Den Heijer T, Geerlings MI, Hofman A, et al. Higher estrogen levels are not associated with larger hippocampi and better memory performance. *Arch Neurol* 2003;60:213-220. Level of evidence: II-2. Thal LJ, Thomas RG, Mulnard R, Sano M, Grundman M, Schneider L. Estrogen levels do not correlate with improvement in cognition. *Arch Neurol* 2003;60:209-212. Level of evidence: II-2.

Efecto hormonal en cáncer de seno

33. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II)

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

HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:58-66. Level of evidence: I. 34. Million Women Study Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study.

Lancet 2003;362:419-427. Level of evidence: II-2.

35. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions study (PEPI) Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, et al.

Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. *Ann Intern Med* 1999,130:262-269. Level of evidence: I.

36. Women's Health Initiative (WHI) Chiebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al, for the WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 289:3243-3253. Level of evidence: I.

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

37. Other Studies

Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003; 289:3254-3263. Level of evidence: II-2.

Oisson HL, Ingvar C, Bladström A. Hormone replacement therapy containing progestins and

given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden. *Cancer* 2003;97:1387-1392. Level of evidence: II-2.

Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Hauger KL, et al. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk. *Obstet Gynecol* 2002;100:1148-1158. Level of evidence: II-2.

Efecto de las hormonas en el cáncer de colon

38. Women's Health Initiative (WHI) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's Health Initiative randomized controlled trial *JAMA* 2002, 288:321-333. Level of evidence: I.

39. Other Studies Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106:574-582. Level of evidence: III.

MacLennan SC, MacLennan AH, Ryan P. Colorectal cancer and oestrogen replacement therapy: a meta-analysis of epidemiological studies. *Med J Aust* 1995;162:491-493. Level of evidence: III.

Nanda K, Hastian LA, Hasselblad V, Simel DL. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a metaanalysis. *Obstet Gynecol* 1999;93:880-888. Level of evidence: III.

40. Reviews Articles Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *New Eng J Med* 2003;348:645-650. Level of evidence: III.

MENOPAUSIA AL DÍA

Nivel I: Ensayo propiamente aleatorizado y controlado.

Nivel II-1: Bien diseñado, controlado, pero sin aleatorización.

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

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

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

Aumento del riesgo de cáncer de mama por estrógenos-progestágenos en el Million Women Study

Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419-427.

MILLION WOMEN STUDY COLLABORATORS

El uso corriente de la terapia hormonal postmenopáusica, pero no su uso en el pasado, está asociado con un aumento del riesgo de la incidencia y de la mortalidad por cáncer de mama, especialmente para la terapia estrógenos-progestágenos (TEP), de acuerdo con este amplio estudio observacional de Gran Bretaña.

Un total de 1.084.110 mujeres entre 50 y 64 años se incluyeron entre mayo de 1996 y marzo del 2001 y fueron seguidas hasta el final del estudio (finales del 2002); el promedio de seguimiento fue de 2.6 años para incidencia de cáncer de mama y 4.1 años para mortalidad.

Cerca de la mitad de las mujeres habían usado terapia hormonal postmenopáusica ya sea estrógenos solos, TE, o estrógenos-progestágenos, TEP. El objetivo primario fue el diagnóstico de cáncer de mama y mortalidad por cáncer de mama. En general, el uso de TE/TEP, comparado con el no uso, se asoció significativamente con el aumento del riesgo de incidencia de cáncer de mama (RR, 1.66; IC 95%, 1.58-1.75) y la mortalidad por cáncer de mama (RR 1.22, IC 95%, 1.00-1.48); el uso en el pasado no aumentó el riesgo de incidencia (RR 1.01; IC 95%, 0.94-1.09) o mortalidad (RR 1.05; IC 95%, 0.82-1.34), y el riesgo disminuye con el aumento del tiempo de suspensión.

El riesgo asociado con la TE/TEP difiere significativamente entre la TE y la TEP.

Usuaris habituales de TE tenían un aumento del 30% en el riesgo de cáncer de mama (IC 95%, 1.2-1.40) mientras que las usuarias habituales de TEP tenían un aumento del riesgo

(IC 95%, 1.88-2.12). Sin embargo regímenes locales o vaginales de TEP no aumentan el riesgo (RR 0.67, IC 95%, 0.30-1.49). No hubo diferencias significativas en el riesgo entre dosis específicas de TEP o entre regímenes combinados-continuos o combinados cíclicos. El riesgo aumenta para las usuarias habituales y según la duración total del uso de la medicación.

Evidencia nivel II-2

Comentario. Este gran estudio de cohorte confirma los hallazgos del Women's Health Initiative, WHI, en que las usuarias habituales de TEP tienen un riesgo aumentado de cáncer invasivo de mama. También, este estudio confirma los resultados de estudios observacionales previos de que la terapia estrogénica sola, TE, aumenta el riesgo de cáncer de mama (RR, 1.3) pero significativamente menos que la TEP (RR, 2.00). Aunque este es un estudio observacional, los resultados son muy similares a los del WHI lo que les dá credibilidad.

Usando un más amplio rango de productos de terapia hormonal que el WHI (el cual usó sólo un tipo de fórmula de estrógenos-progestágenos-estrógenos equinos conjugados, EEC, más acetato de medroxi-progesterona, AMP) el Million Women's Study encontró poca variación entre estrógenos específicos y progestinas, sus dosis, sus rutas de administración, o si el régimen fuese continuo o cíclico.

Para las usuarias de solo estrógenos se vio un aumento del riesgo con preparaciones orales o transdérmicas o implantes; no se vio aumento del riesgo con las preparaciones vaginales o locales de estrógenos. Las preparaciones de solo estrógenos se asociaron con un aumento del riesgo, pero

este se basó en la incidencia de sólo nueve casos de cáncer de mama.

En cifras absolutas el riesgo de cáncer de mama con TE no es muy alta. Un cálculo de la incidencia de cáncer de mama esperada de los datos del SEER en la rama de TE del WHI, estima que podría ser de 70 nuevos casos de cáncer en el grupo placebo y 78 en el que toman estrógenos solos. El WHI puede no tener el número de casos suficientes para detectar el leve aumento del riesgo relativo visto en el Million Women's Study y por lo tanto, tiene bajo poder para mostrar una diferencia estadísticamente significativa entre TE y placebo.

En este estudio, el seguimiento fue de 2.6 años para incidencia de cáncer y 4.1 años para mortalidad. El aumento del riesgo en cáncer de mama comienza a ser aparente entre los primeros 1 a 2 años, independiente del tipo de terapia hormonal usada. Una vez la terapia ha sido suspendida, el riesgo comienza a disminuir y a los 5 años alcanza el mismo nivel de las no usuarias de medicación. En el aumento de la mortalidad visto hubo una significancia límite. Se necesita un mayor seguimiento de este estudio y del WHI para determinar los efectos en la mortalidad por el cáncer de mama.

Puesto que el estudio muestra un mayor riesgo de cáncer de mama con TEP que con TE, las mujeres y sus proveedores de salud van a necesitar sopesar el aumento del riesgo de cáncer de mama causado por la adición de progestágenos versus el riesgo de cáncer endometrial con estrógenos solos. Progestágenos locales (como el DIU liberador de progestinas, los anillo vaginales con progestinas o geles vaginales de progesterona) pueden ser otra alternativa, aunque se necesitan estudios de seguridad endometrial a largo plazo que todavía no se conocen.

Joann Pinkerton, MD
Associate Professor of Obstetrics
& Gynecology
Division Director, Midlife Health
University of Virginia Health Systems
Charlottesville, VA
Richard J. Santen, MD
Professor of Endocrinology
University of Virginia Health Systems
Charlottesville, VA

Comentario. Este es un estudio observacional extremadamente grande que presenta los niveles de riesgo de cáncer de mama asociados con TE/TEP que son similares a los reportados en el WHI y como fueron predichos en el estudio Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (Lancet, 1997). Como mencionaron los comentaristas anteriores, están implicados un amplio número de productos de TE/TEP y varias rutas de administración.

Actuando como abogado del diablo, puede enfatizarse

que este es un estudio observacional con una gran posibilidad de áreas de error. La mayor debilidad del estudio es que es un popurri del uso de la terapia hormonal tomada al tiempo de entrada de las mujeres al estudio, el cual fue a su vez el tiempo de sus 3 años de mamografías. No hubo información posterior de las mujeres acerca de los cambios subsecuentes al uso de la terapia hormonal, tales como si habían suspendido la droga o cambiado la dosis o la ruta de administración.

También los datos proporcionados por cada paciente a la entrada, mostraron un 96% de acuerdo con la prescripción actual escrita por sus médicos. El 4% aunque parece pequeño, preocupa algo, debido a las estrechas diferencias en los riesgos relativos y el gran número de participantes en el estudio; ésta es en general una debilidad de cualquier estudio observacional aun si la prescripción es completada, es decir hay evidencia clínica que ha sido tomada.

Finalmente los autores reportan que las usuarias habituales de terapia hormonal de base aumentaban el riesgo de cáncer de mama, aunque el riesgo relativo no fue tan grande como la incidencia de la enfermedad. El estudio no permitió tener estimativos confiables de mortalidad atribuible al cáncer de mama.

En conclusión, el Million Women's Study se puede aceptar solamente como un estudio observacional aportando confirmación de un pequeño aumento en el riesgo absoluto de cáncer de mama en mujeres con terapia hormonal.

La sugerencia de que esos productos apliquen a otros productos diferentes a los probados en el WHI, apoya la posición sobre la Terapia Hormonal Postmenopáusica de la NAMS en el 2002, de que aunque no es posible hacer conclusiones generales acerca de todos los miembros de la familia estrógenosprogestágenos,

“un mejor perfil riesgos/beneficios de otros agentes de TEP no se puede asumir”.

Wulf H. Utian, MD, PhD
Arthur H. Bill Professor Emeritus
of Reproductive Biology and Ob/Gyn
Case Western Reserve University School
of Medicine
Consultant in Women's Health
Cleveland Clinic Foundation
Executive Director
The North American Menopause Society
Cleveland, OH

Comentario. Los 1.084.110 participantes en este ambicioso estudio prospectivo de cohorte representa una cuarta parte de la población de mujeres británicas entre 50 y 64 años. Los resultados concuerdan con los hallazgos del WHI (edad promedio 63.3 años).

El presente estudio generaliza el riesgo del uso de la terapia hormonal al uso de otras formas de estrógenos progestágenos, también como otros regímenes. También predice mayor mortalidad asociada con cáncer de mama en las usuarias de hormonas en comparación con las no usuarias.

Se encuentran otras observaciones interesantes en este estudio, incluyendo la asociación de tibolona con el cáncer de mama y la discusión de diferencias observadas entre la ocu-

rrencia de cáncer de mama y cáncer endometrial de acuerdo al régimen de terapia. Recomiendo ampliamente este artículo pues nos pone a pensar a todos los interesados en este tópico.

Margery S. S. Gass, MD
Professor, Clinical Obstetrics & Gynecology
University of Cincinnati
Cincinnati, OH

MENOPAUSIA AL DÍA

TEP oral y transdérmica tienen efectos significativamente diferentes en el riesgo de tromboembolismo

Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. Lancet 2003; 362:428-432.

SCARABIN P-Y, OGER E, PLU-BUREAU G, FOR THE ESTROGEN AND THROMBOEMBOLISM RISK (ESTHER) STUDY GROUP.

Estrógenos orales más progestágenos, TEP, aumentan significativamente el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), pero la ETP transdérmica no tiene efecto sobre el riesgo de TEV, de acuerdo con este estudio hospitalario de casos y controles en mujeres postmenopáusicas francesas. Los investigadores ingresaron 155 mujeres entre 45 y 70 años quienes habían sido diagnosticadas con TEV, definido como embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda, y 381 controles. Entre las mujeres con TEV, 21% estaba usando TEP oral y 19% TEP transdérmica. Entre los controles, 27% y 24% usaban TEP oral y transdérmica, respectivamente. Un análisis ajustado mostró que comparado con las no usuarias, el uso corriente de TEP aumenta significativamente el riesgo de TEV (RR ajustado 3.5; IC 95% 1.8-6.8); mientras que la TEP transdérmica no aumenta el riesgo de

TEV (RR 0.9; IC 95% 0.5-1.6). Una comparación entre los grupos mostró que las usuarias corrientes de TEP tenían un aumento significativo del riesgo de TEV (RR 4.0, IC 95%, 1.9-8.3) sobre las usuarias de TEP transdérmica.

Evidencia nivel II-2

Comentario. Este estudio del grupo francés ESTHER apoya el concepto de que la inducción de proteínas hepáticas es la mayor causa de el aumento de la coagulación venosa de los estrógenos. Mientras el número de casos es pequeño, la relación total de 4:1 de aumento de tromboflebitis con terapia oral comparada con terapia hormonal transdérmica sugiere que la individualización del tratamiento hormonal de las mujeres predispuestas a factores trombofílicos favorecerían la terapia transdérmica.

Este estudio de casos y controles apoya el consenso en la literatura de la seguridad de la terapia estrogénica transdérmica. Se hubiera ganado en fortaleza estadística si se hubieran incluido los niveles de estradiol en sangre. Esperamos que sea seguido de otros estudios prospectivos y controlados grandes, que podrían también elucidar la trombogenicidad de los estrógenos. El WHI incluyó 210 mujeres con eventos tromboembólicos previos. Más de la mitad de esas mujeres cayeron dentro del grupo de tratamiento en lugar del grupo placebo y fueron las responsables por un aumento de siete veces en nuevos eventos trombóticos. Parece que la incidencia podría haber sido dramáticamente menor si ellas hubieran recibido terapia transdérmica.

Richard H. Nachtigall, MD
Professor of Medicine

NYU School of Medicine New York, NY

Comentario. Una de las principales consideraciones de la terapia no oral para mujeres postmenopáusicas es evitar los efectos del primer paso hepático con las medicaciones orales y por lo tanto reducir los potenciales efectos adversos asociados con las terapias orales. Este estudio demuestra una diferencia entre la terapia oral y transdérmica, pero el número de pacientes es pequeño y mientras tanto, no hay una respuesta definitiva al problema. La reducida incidencia de TEV en mujeres postmenopáusicas en TEP transdérmica justifica posteriores estudios aleatorizados y controlados.

Sin embargo dada la baja prevalencia de TEV, hacer esos estudios es casi imposible.

Sería interesante si los datos del estudio Million women's fueran analizados para efectos de las diferentes rutas de administración de TE/TEP sobre el TEV

Wulf H. Utian, MD, PhD
Arthur H. Bill Professor Emeritus
of Reproductive Biology and Ob/Gyn
Case Western Reserve University School
of Medicine
Consultant in Women's Health
Cleveland Clinic Foundation
Executive Director
The North American Menopause Society
Cleveland, OH

MENOPAUSIA AL DÍA

Muy bajas dosis de 17 β estradiol aumentan la densidad mineral ósea y disminuyen el recambio óseo en mujeres mayores

Ultralow-dose micronized 17 β -estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 1042-1048.

PRESTWOOD KM, KENNY AM, KLEPPINGER A, KULLDORFF M

En mujeres mayores, una dosis de 0.25 mg/día de 17 β estradiol micronizado aumenta la densidad mineral ósea (DMO) y disminuye el recambio óseo, sin causar mayores efectos secundarios, de acuerdo con este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. En este estudio 167 mujeres postmenopáusicas de una comunidad mayores de 65 (promedio de edad, 73.8-74.7 años) recibieron tres años de terapia con placebo o 0.25 mg/día de 17 β estradiol micronizado (más 100 mg/día de progesterona oral micronizada por 2 semanas cada 6 meses en mujeres con útero). Todas las mujeres recibieron calcio (1300 mg/día) más vitamina D (1000 UI/día).

Se usó DEXA para medir anualmente la DMO en la cadera, la columna y el cuerpo total durante los tres años del estudio. Además se midieron marcadores bioquímicos urinarios y de resorción ósea, también como algunas hormonas sexuales, al inicio y a los 3 meses y 1 y 3 años de terapia. Al final del estudio, el promedio de la DMO fue significativamente mayor en todos los sitios para las recipientes de terapia hormonal (los resultados no fueron separados para las que recibían progesterona) que para las recipientes de placebo: 3.6% mayor para cadera total, 2.8% para la columna, y 1.2% para el cuerpo total. Entre los marcadores de recambio óseo, las recipientes de hormonas tenían un significativo descenso de los niveles de N- telopéptidos de colágeno tipo I y fosfatasa alcalina ósea, comparados con placebo. Los niveles de estradiol, estrona y SHBG aumentaron en el grupo de tratamiento. Los efectos secundarios no fueron significativamente diferentes en los dos grupos, incluyendo cambios en el grosor endometrial y resultado anual de la mamografía.

Evidencia nivel I

Comentario: Este es el primer estudio de dosis muy bajas

de estrógenos en la vejez, y el resultado muestra que una dosis diaria de estradiol de 0.25 mg más calcio y vitamina D reduce significativamente la resorción ósea y aumenta la DMO más que el calcio y la vitamina D solas. El promedio del puntaje t (Tscore) para la columna fue -1.08 y 1.3 para el cuello femoral indicando que estas mujeres tenían una DMO normal y no evidenciaban osteoporosis u osteopenia. El aumento del estradiol del suero fue de 17 pg/ml, lo cual apoya previos datos cruzados mostrando que las muy bajas dosis de estradiol sérico son capaces de preservar la masa ósea en la vejez (Raapuri Bone Miner Res 2002) y reduce las fracturas (Cummings N Engl J Med 1998).

No hubo efectos adversos significativos en mujeres tomando estradiol.

La progesterona micronizada dada por 2 semanas cada 6 meses protegió el endometrio.

Este cuidadoso estudio realizado durante 3 años fue realizado en un grupo relativamente pequeño, pero los resultados sugieren que pequeñas dosis de estrógenos pueden ser administrados con seguridad en mujeres viejas. Los eventos adversos de los estrógenos, reportados en el Women's Health Initiative, WHI, ocurrieron en dosis de estrógenos varias veces mayores que las usadas en este estudio. Es el momento de considerar estudios a largo plazo sobre la seguridad y eficacia de muy bajas dosis de estrógenos sobre fracturas, cáncer de mama, y eventos cardiovasculares en mujeres.

J. Chris Gallagher, MD
Professor of Medicine
Creighton University Medical Center
Omaha, NE

MENOPAUSIA AL DÍA

Agregar progesterona a intervalos de tres meses en pacientes que reciben estrógenos continuos no aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial en un periodo de 18 meses: estudio piloto

Effects of trimonthly progestin administration on the endometrium in elderly postmenopausal women who receive hormone replacement therapy: a pilot study. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 11-15.

PINTO AB, BINDER EF, KOHRT WM, BRONDER DR, WILLIAMS DB

A un régimen de TEP postmenopáusico en el que a una terapia estrogénica continua, se le agrega secuencialmente un componente progestínico cada tres meses produce un engrosamiento endometrial aumentado, aunque no en casos de hiperplasia endometrial, de acuerdo con este estudio piloto aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Un total de 25 mujeres postmenopáusicas al menos de 75 años de edad (promedio 81-82 años) recibieron TEP o placebo aleatoriamente. El régimen de TEP consistió en estrógenos equinos conjugados, EEC, (0.625 mg/día) más acetato de medroxiprogesterona, AMP, (5 mg/día) agregado por 13 días cada 3 meses por 9 meses.

Al final del estudio las mujeres en ambos grupos fueron invitadas a continuar por otros 9 meses en un estudio abierto. Los objetivos primarios fueron grosor del endometrio en la ecografía transvaginal y cambios histológicos en la biopsia del endometrio. La ecografía transvaginal fue realizada al inicio y a los 9 y 18 meses. Se hizo biopsia endometrial si el endometrio tenía más de 4 mm de grosor o si clínicamente estaba indicada por sangrado uterino irregular. A los 9 meses el grupo de TEP (n:13) tenía un aumento significativo del grosor endometrial (3.9 mm de base a 8.0 mm).

La diferencia entre los grupos alcanzó significancia estadística basada en el análisis de varianza pero no en el t de Students. No se encontraron casos de hiperplasia endometrial a los 18 meses.

Evidencia nivel I

Comentario. Debido a que muchas mujeres no quieren continuar el sangrado o reiniciarlo después de la menopausia,

se han intentado usar regímenes de estrógenos junto con progesterona cíclica, cada tres meses. En su último estudio al respecto, en los años 1960, mi colega el Doctor Robert Greenblatt usó regímenes de 10 días de progesterona cada 3 meses en usuarias de estrógenos para inducir 4 sangrados por privación al año. Este método fue efectivo para producir amenorrea en algunas usuarias de estrógenos. Sin embargo, el Doctor Greenblatt abandonó la idea hace muchos años, no por el cáncer de endometrio ni la hiperplasia, sino porque algunas mujeres tuvieron sangrados uterinos, lo cual requería biopsia endometrial (la ecografía transvaginal no estaba disponible hace 35 años). La progesterona cada tres meses se recomendó de nuevo con base en un estudio de un año en 1994 (Ettlinger Obstet Gynecol 1994). Aunque los autores del presente estudio escogieron correctamente 13 días de progesterona, la dosis diaria de 5 mg puede ser muy baja. También el número de sujetos es demasiado pequeño, y la duración de 8 a 9 meses puede ser muy corta.

La duración de la TEP combinada continua usada para el diagnóstico de cáncer endometrial se ha mostrado desde 18 meses hasta 11 años, con una duración promedio de 4.2 años (Gambrell Am J Obstet Gynecol 1997). Un intento de estudio escandinavo de 5 años con progesterona cada 3 meses fue abandonado después de 3 años por aumento de la hiperplasia endometrial (5.6%) incluyendo hiperplasia atípica y un caso de adenocarcinoma (Bjarnaso Maturitas 1999). Se necesitaría un estudio de 3 a 5 años usando 10 mg de AMP por 13 días, para mostrar la eficacia de un régimen cada 3 meses.

R. Don Gambrell, Jr, MD, FACOG
Former (1978-2001) Clinical Professor of
Endocrinology and Obstetrics & Gynecology
Medical College of Georgia
Augusta, GA

MENOPAUSIA AL DÍA

Bajas dosis de estrógenos vaginales mejoran los síntomas urogenitales

Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. Int J Gynecol Obstet 2003;82:187-197.

SIMUNIC V, BANOVIC I, CIGLAR S, ET AL.

La administración vaginal de 25 mg de 17 β estradiol micronizado es muy efectivo y seguro para el manejo de los síntomas urogenitales postmenopáusicos relacionados con el hipoestrogenismo, de acuerdo con este estudio de

Croacia, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego. Un total de 1.612 mujeres postmenopáusicas (edad promedio 58.1– 59.5) con síntomas urogenitales, definidos como síntomas que relacionan el tracto urinario bajo y el piso pélvico y que están asociados a niveles bajos de estrógenos, se incluyeron en el estudio.

Ellas recibieron placebo o tabletas vaginales con 25 mg de 17 β estradiol (Vagifem) diariamente por 2 semanas y luego dos por semana los siguientes 12 meses. La eficacia terapéutica se basó en medidas subjetivas y objetivas que incluyeron exámenes ginecológicos y de cistometría, ultrasonido transvaginal y medidas de niveles de 17 β estradiol en suero y la eficacia se determinó después de 4 y 12 meses de terapia.

Entre las mujeres que recibieron tabletas vaginales de 17 β estradiol, la tasa de éxito total en las mediciones subjetivas y objetivas combinadas fue de 85.5% para las recipientes de la medicación mientras el placebo tenía un 41.4% de tasa de éxito. Entre las metas específicas medidas, los síntomas de atrofia urinaria se mejoraron significativamente sobre la línea de base en las usuarias de estrógenos. Las usuarias de estrógenos también tuvieron un significativo aumento de la capacidad cistométrica, el volumen urinario en la vejiga que la mujer tiene cuando siente la urgencia urinaria y se agudiza

el deseo de evacuar. La administración vaginal de estrógenos no aumenta los niveles séricos de estrógenos ni estimula el crecimiento endometrial.

Evidencia nivel I

Comentario. Este estudio de tratamiento con dosis bajas de estradiol vaginal en mujeres con síntomas urogenitales (promedio de edad 58 años) mostró éxito en todos los parámetros, subjetivos y objetivos y es un alivio para todos los que tratamos mujeres y quienes consistentemente hemos visto la mejoría con terapia estrogénica local o sistémica. Este excelente estudio controlado con placebo incluye cistometría y ultrasonido transvaginal. Le da credibilidad de nuevo al tratamiento sintomático de mujeres con al menos estrógenos vaginales. Tal vez la razón de que el seguimiento del reporte del estudio HERS no mostró mejoría en la incontinencia con la TEP oral versus el placebo, fue porque se usó un cuestionario y no estudios objetivos tales como la cistometría.

Lila Nachtigall, MD
Professor of Obstetrics & Gynecology
NYU School of Medicine - New York, NY
Leon Speroff
Department of Obstetrics and Gynecology
Oregon Health Sciences University
3181 SW Sam Jackson Park Road
Portland, OR 97201-3098 - USA
E-mail address: lsperoff@msn.com

MENOPAUSIA AL DÍA

El ejercicio reduce el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas

Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. JAMA 2003;290:1331-1336.

MCTIERNAN A, KOOPERBERG C, WHITE E, ET AL.

La actividad física moderada está asociada con la reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas, de acuerdo con los datos del estudio observacional Women's Health Initiative, un estudio prospectivo de cohorte. Un total de 74.171 mujeres postmenopáusicas entre 50 y 79 años y que no tenían historia de cáncer de mama se incluyeron en el estudio. Después de un seguimiento de 4.7 años (promedio) encontraron que un aumento del puntaje de actividad física total estaba asociado con una reducción estadísticamente significativa del cáncer de mama (p 0.03 para tendencia). Comparado con las mujeres inactivas, las mujeres que hacían ejercicio equivalente a 1.25 a 2.5 horas por semana de caminata rápida (5.1 a 10.0 horas metabólicas) disminuían su riesgo de cáncer de mama en 18% (95% IC, 0.68-0.97). Una disminución ligeramente mayor se notó en mujeres quienes hacían ejercicio equivalente a una o más horas de caminata rápida por semana. Los efectos benéficos del ejercicio fueron mayores en mujeres con un índice de masa corporal (IMC) por debajo de 24.1 pero también se vieron beneficios en mujeres con IMC entre 24.1 y 28.4. En la evaluación de ejercicio extenuante previo a las edades de 18, 35 y 50 años, se halló una disminución estadísticamente significativa del riesgo de cáncer de mama, en mujeres que realizaban ejercicio extenuante, a la edad de 35 años (RR, 0.86; 95% IC, 0.78-0.95); no se encontraron asociaciones significativas para ejercicio extenuante a edades de 18 y 50 años.

Evidencia nivel II-2

Comentario. Los resultados de este gran estudio prospectivo y de cohorte, realizado en la mitad de los 90 como parte del estudio observacional WHI, corroboran, con un cuerpo de creciente evidencia, que los más altos niveles de actividad física conllevan a una ligera protección contra cáncer mamario. Este estudio encontró que la actividad física recreacional está asociada con disminución del riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas; una mayor duración del ejercicio sólo mostró una ligera disminución del riesgo. La fortaleza del estudio radica en su gran número de sujetos, su naturaleza prospectiva y el detallado reporte de los resultados de cáncer de mama.

Las limitaciones incluyen posibles factores de confusión,

tales como el uso previo de anticonceptivos orales, lo mismo que la auto administración de los cuestionarios evaluando la actividad física. Los resultados de este estudio sugieren que la inactividad física puede ser un factor modificable para la reducción del cáncer de mama, sin embargo, la actividad física regular no ha demostrado ser un método de prevención primaria de cáncer de mama.

Mientras este estudio muestra que el ejercicio brinda alguna prevención para cáncer de mama, se necesita investigación posterior para establecer concluyentemente una conexión y determinar la duración óptima, frecuencia o intensidad de la actividad y para entender el mecanismo de acción. Las mujeres deben alentarse a hacer ejercicio. Además del potencial beneficio sobre el cáncer de mama, 20 a 30 minutos de ejercicio aeróbico 3 o más veces por semana, el estiramiento muscular y el ejercicio de fuerza 2 veces por semana, han demostrado que bajan la tensión arterial, mejoran el perfil lipídico, aumentan el flujo y la capacidad del corazón, ayudan a prevenir la obesidad y la diabetes no insulina dependiente, previenen el dolor de espalda, promueven la formación ósea, y previenen la osteoporosis y ayudan al manejo y prevención del estrés y la depresión.

JoAnn V. Pinkerton, MD
Associate Professor of Obstetrics and
Gynecology
Director, Midlife Health Center
University of Virginia Health System
Charlottesville, Virginia

Comentario. Este estudio genera una importante pregunta. Dado el bajo aumento de riesgo absoluto de cáncer de mama reportado por el WHI con el uso de TEP (Chlebowski JAMA 2003) con apenas significancia estadística (RR total para cáncer de mama 1.24 IC, 1.02-1.50), y dado el estado actual del estudio de McTiernan en que "el riesgo reducido asociado con aumento de los niveles de actividad física total se vio a través de todas las categorías de estas variables" (es decir incluyendo usuarias actuales o pasadas, o nunca usuarias de terapia hormonal), ¿la reducción de la incidencia con la actividad física en usuarias de terapia hormonas baja el nivel de riesgo al rango de no significativo o al de las que no hacen ejercicio en el grupo placebo? La respuesta a esto no se

puede determinar con los datos presentados por los autores pero debe resaltarse.

Wulf H. Utian, MD, PhD
Arthur H. Bill Professor Emeritus
of Reproductive Biology and Ob/Gyn
Case Western Reserve University School of Medicine
Consultant in Women's Health

MENOPAUSIA AL DÍA

La eficacia de la terapia hormonal para disminuir la arterioesclerosis parece estar relacionada con la presencia de genotipo con arterioesclerosis

Effect of long-term hormone replacement therapy on atherosclerosis progression in postmenopausal women relates to myeloperoxidase promoter polymorphism. J Clin Endocrinol

Metab 2003; 88: 3823-3828.

MAKELA R, DASTIDAR P, JOKELA H, SAARELA M, PUNNONEN R, LEHTIMAKI T

El uso de hormonas a largo plazo parece disminuir la progresión de la arterioesclerosis en mujeres que tienen una alta expresión genotípica para mieloperoxidasa (MPO), una enzima oxidativa presente en la arterioesclerosis, de acuerdo con este estudio de 5 años, aleatorizado, controlado con placebo. Un total de 87 mujeres postmenopáusicas, no fumadoras, sin historia de enfermedad cardiovascular o hipertensión, se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos: valerato de estradiol (2 mg/día) solo por 11 días y combinado con levonorgestrel (0.25 mg/día) por los siguientes 10 días (TEP, n 26); valerato de estradiol solo, (TE, n 32); o un grupo control (n 30) quienes nunca habían usado terapia hormonal. Ambos TEP y TE se dieron en un ciclo de 28 días con 21 días de tratamiento activo seguido de 7 días sin terapia. Se midieron los niveles de expresión genotípica para MPO bajos y altos. El seguimiento duró 5 años. En mujeres con alta expresión genotípica, la progresión de la arterioesclerosis fue significativamente más rápida en el grupo control que en los grupos de terapia hormonal. En mujeres con baja expresión genotípica no hubo diferencia significativa entre los dos grupos.

Evidencia nivel I

Comentario. Este es un intrigante estudio de la asocia-

ción de genotipos MPO con la progresión de arterioesclerosis en usuarias y no usuarias de TEP. Este estudio es único porque provee una medida anatómica de la arterioesclerosis de aproximadamente 10 a 15 años después de la iniciación de la TEP para síntomas climatéricos. Sin embargo, el estudio tiene un número de limitaciones que es preciso tener en mente. Primero, es un estudio observacional sujeto a los mismos sesgos potenciales que han complicado la interpretación de estudios previos de TEP. Segundo, este estudio es muy pequeño y desafortunadamente no tiene suficiente poder para detectar una interacción entre genotipo MPO y progresión de la arterioesclerosis. Y a pesar del título, el trabajo no tiene un test formal para determinar una interacción. Finalmente, como con cualquier estudio de asociación genética, la replicación es la clave. Se deben hacer esfuerzos para confirmar o refutar las diferencias sugeridas en la tasa de la progresión de la arterioesclerosis por MPO, en otros estudios, preferiblemente aleatorizados, de cohortes, que sirvan para esclarecer la importancia de este esfuerzo inicial.

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

MENOPAUSIA AL DÍA

El anillo vaginal de acetato de estradiol es bien tolerado cuando alivia un amplio rango de síntomas menopáusicos

Comparison of a novel vaginal ring delivering estradiol acetate versus oral estradiol for relief of vasomotor symptoms. Climacteric 2003; 6: 118-127.

AL-AZZAWI, BUCKLER HM, FOR THE UNITED KINGDOM VAGINAL RING INVESTIGATOR GROUP

The effect of a novel vaginal ring delivering oestradiol acetate on climacteric symptoms in postmenopausal women. Br J Obstet Gynaecol 2003; 110: 753-759.

BUCKLER H, AL-AZZAWI F, FOR THE UK VR MULTICENTRE TRIAL GROUP

Un anillo vaginal que libera acetato de estradiol (50 mcg/día) reduce significativamente los fogajes y sudoraciones nocturnas y mejora otros síntomas climatéricos, de acuerdo con estos dos reportes de un estudio aleatorizado, doble ciego, paralelo, hecho en Gran Bretaña.

Un total de 159 mujeres entre 31 y 63 años (promedio de edad 51-52) quienes experimentaron 20 o más fogajes o sudoraciones nocturnas por semana se enlistaron para recibir un anillo vaginal (Menoring) que contiene acetato de estradiol (tasa de liberación, 50 mcg/día) o estradiol oral (1 mg/día); ambos grupos recibieron además un placebo (anillo o tableta) de forma ciega. Para las mujeres con útero, se agregó noretisterona (1 mg/día) durante los últimos 12 días del ciclo. Después de 12 y 24 semanas de terapia, la frecuencia de los fogajes se redujo significativamente respecto de la línea de base en los dos grupos (disminución respectiva de 84% y 94% para el anillo vaginal y 73% y 83% para el estradiol oral). Se vio mejoría significativa sobre la línea de base en ambos períodos de tiempo en los puntajes de la escala de Greene (de 22.1 a 11.0 y 10.9 respectivamente) así como en el promedio de cada subescala incluyendo ansiedad (de 5.8 a 2.9 y 2.7) y depresión (5.4 a 3.0 y 2.7). No se notó diferencia significativa en cuanto a disfunción sexual (de 1.7 a 1.0 en ambos períodos de tiempo). Además la intensidad media de los síntomas urinarios disminuyó en ambos grupos.

Tampoco se notó diferencia significativa de ninguno de los puntos finales. Los eventos adversos fueron similares en ambos grupos. La tolerabilidad y aceptación del anillo vaginal fue considerado excelente, no se observaron efectos clínicos locales relevantes con el anillo vaginal.

Evidencia nivel I

Comentario. Estos dos grupos proveen una información ligeramente diferente en una misma población de pacientes usando ya sea el anillo vaginal liberando acetato de estradiol o estradiol oral para tratar los síntomas menopáusicos. Los datos proporcionan evidencia convincente de que las hormonas administradas por vía vaginal son efectivas. Es importante notar que la dosis de estradiol liberada por el anillo vaginal, en este estudio (50 ug/día) es de hecho una dosis mayor que la disponible en otro anillo vaginal de aplicación cada 3 meses, y que la suplementación de progestinas es necesaria en mujeres con útero y que usen esta dosis de estrógenos de 50 ug/día.

Como se ha notado en otros estudios usando administración vaginal de estrógenos, el efecto inicial puede ser más severo, tales como cefalea, tensión mamaria y náusea; en este estudio estos síntomas fueron más severos pero no significativamente diferentes de los del estradiol oral. Estos resultados no son sorprendentes, como tampoco el que la administración vaginal de hormonas, que se sabe, sea efectiva. El anillo vaginal representa otra manera de ayudar a la mujer a controlar los síntomas climatéricos.

Sin embargo, la reclamada superioridad de la terapia hormonal vaginal versus la terapia oral permanece sin demostración.

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

El uso de la estatina tiene poco efecto sobre las fracturas y la densidad mineral ósea

Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. Ann Intern Med 2003; 139: 97-104.

LACROIX AZ, CAULEY JA, PETTINGER M, ET AL.

El uso de HMG-CoA inhibidor de reductasa (estatinas) no reduce el riesgo de fracturas óseas ni mejora la densidad mineral ósea, DMO, en mujeres postmenopáusicas, de acuerdo al Women's Health Initiative Observational Study.

En este estudio prospectivo de cohorte, a 93.716 mujeres postmenopáusicas entre 50 y 79 años se le enviaron cuestionarios anuales para reportar varios resultados, incluyendo las fracturas clínicas.

Por el análisis de los datos reportados en este artículo, los investigadores compararon el efecto del uso de estatinas (n 7.846 mujeres, 8.4% de la población estudio) en la incidencia de fractura ósea, incluyendo las de cadera, así como los cambios en la DMO (medido por absorciometría de rayos X dual de energía, DEXA). El seguimiento promedio fue de 3.9 años. Al final del estudio la tasa de fracturas fue estadísticamente similar tanto en usuarias como en no usuarias de estatinas. La duración del uso de estatinas no afectó los resultados. Los RR ajustados por múltiples variables, fueron de 1.22 (IC 95%, 0.83-1.81) para fractura de cadera, 1.04 (IC 95% , 0.85-1.27) para la parte inferior del brazo y 1.11 (IC 95%, 1.00-1.22) para otras fracturas clínicas.

Los RR para DMO no difirieron significativamente entre usuarias y no usuarias de estatinas.

Las estatinas usadas fueron sinvastatina (2.6% del total de la población), lovastatina (2.1%), pravastatina (1.9%), fluvastatina (1.0%) y atorvastatina (0.8%).

Evidencia nivel II-2

Comentario. Este es un excelente estudio hecho con una muestra de 93.716 mujeres a quienes se siguió por cerca de 4 años, en una rama observacional del Women's Health Initiative, WHI. El uso de estatinas se reportó en el 8.4% de las mujeres. El estudio concluyó que el uso de estatinas no confiere ningún beneficio esquelético, específicamente, no reduce las fracturas de cadera, muñeca u otros huesos. Los autores han estratificado adecuadamente el análisis de los datos por años de uso y por potencia de las estatinas y los ajustaron de acuerdo con los factores de riesgo de osteoporosis más conocidos, pero este hecho no cambió la conclusión negativa. En algún momento los resultados apuntaban hacia un aumento del riesgo de fractura asociado con el uso de estatinas. Deberíamos considerar las limitaciones de este estudio: no hubo información del uso de estatinas, el tiempo relativamente corto de exposición a las estatinas (un tercio, menos de un año), y la duración relativamente corta de seguimiento (4 años en promedio) del resultado de fracturas.

Este informe agregado al número creciente de reportes negativos, podría poner fin a la especulación acerca del uso clínico de las estatinas para reducir la osteoporosis. A pesar de analogías interesantes en las vías bioquímicas de la HMG-CoA y en el metabolismo del colesterol, las estatinas usualmente usadas en cantidades conocidas no tienen apreciables efectos en el esqueleto. La investigación continúa en otras drogas HMG-CoA que pueden alterar la vía metabólica del ácido mevalónico y podrían probar su utilidad en osteoporosis.

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

MENOPAUSIA AL DÍA

La transición menopáusica no parece reducir la función

cognitiva: datos de dos estudios observacionales

A population-based longitudinal study of cognitive functioning in the menopausal transition. Neurology 2003; 61: 801-806.

MEYER PM, POWELL LH, WILSON RS, ET AL

La transición a la menopausia no causa disminución de la capacidad cognitiva, de acuerdo con los datos de el estudio Women's Health Across the Nation (SWAN), un estudio poblacional y longitudinal. La cohorte seleccionada para la determinación cognitiva incluyó 868 mujeres de 42 a 52 años quienes no estuvieron usando hormonas exógenas. Ellas se incluyeron en enero de 1996 y se siguieron hasta noviembre del 2001 (estuvieron disponibles los resultados de 803 mujeres). El estatus menopáusico se definió como premenopausia, perimenopausia temprana, perimenopausia tardía y postmenopausia, basados en el informe personal de los patrones de sangrado uterino.

La función cognitiva se determinó por memoria de trabajo (medida por Digit Span Backward) y la velocidad perceptual (por el Test Symbol Digit Modalities). Durante la perimenopausia, pequeños pero significativos aumentos se vieron en la función cognitiva; no se vio disminución. Estos resultados no tuvieron en cuenta la edad, educación, ingreso familiar, raza o auto percepción de salud.

Evidencia nivel II-2

Comentario. Meyer y sus colegas han intentado responder la importante pregunta del impacto de la pérdida de las hormonas ováricas, durante la transición menopáusica, sobre la función cognitiva. Su conclusión de que la transición no tiene efectos adversos sobre la función cognitiva, es prematura. Al realizar su análisis sólo 17 mujeres habían entrado a la menopausia tardía y solamente 12 mujeres fueron postmenopáusicas de las 803 mujeres de las que se disponían datos.

Hay varias razones por las cuales los investigadores no pudieron demostrar la disminución de la función cognitiva relacionada con la edad.

La primera es que los rangos de edad están limitados a 10 años. El segundo problema es el efecto de aprendizaje de pruebas repetidas, un problema inherente a los estudios

longitudinales con test frecuentes, incluyendo el Women's Health Initiative. Este efecto de aprendizaje excede la magnitud del subefecto negativo atribuible a la disminución gradual de los estrógenos asociados con la menopausia natural y el envejecimiento.

Estudios cruzados, que no tienen factor de confusión en este efecto de aprendizaje, muestran una disminución relacionada con la edad de las funciones cognitivas sobre la transición menopáusica también como un efecto del estatus menopáusico en al menos una medida de la función cognitiva (Fuh J Am Geriatr Soc 2003). Desafortunadamente las mujeres en terapia hormonal y menopausia inducida quirúrgicamente fueron excluidas en el estudio de Meyer. Va a ser importante aprender si la rapidez de la pérdida estrogénica vista en la menopausia inducida quirúrgicamente, puede afectar adversamente el múltiple sistema neural estrogénico dependiente dentro del sistema nervioso central, al estado de deficiencia estrogénica y la adaptación defectuosa puede resultar en una aceleración del envejecimiento cerebral y la expresión temprana de desórdenes neurodegenerativos como la enfermedades de Alzheimer y Parkinson.

Estos resultados también están limitados por las mediciones cognitivas usadas. Los test Digital Span Backward y el Symbol Digit Modalito pueden ser sensibles al envejecimiento, pero no son tan sensibles a los efectos de los estrógenos.

Como dicen los autores, se han añadido mediciones más apropiadas al protocolo del SWAN.

Por lo tanto debemos esperar a las futuras publicaciones de este estudio crítico para el entendimiento de los efectos de la transición menopáusica en las funciones cerebrales.

Stanley J. Birge, MD
Associate Professor of Medicine
Director, Older Adult Health Center
Washington University School of Medicine
St. Louis, MO

MENOPAUSIA AL DÍA

La memoria no parece afectarse en la perimenopausia y menopausia temprana: datos de un estudio poblacional

Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. Neurology 2003; 60: 1369-1371.

HENDERSON VW, GUTHRIE JR, DUDLEY EC, BURGER HG, DENNERSTEINL

La memoria no se afecta adversamente durante la perimenopausia o en los años inmediatos a la menopausia, de acuerdo con los datos del estudio Melbourne Midlife Health Project, un estudio poblacional y longitudinal. Un total de 326 mujeres posmenopáusicas entre 45 y 55 años sin usar hormonas, fueron incluidas.

La memoria fue medida usando la tarea de recordar una lista de palabras. Los niveles de estrógenos se infirieron del estado de menopausia (basado en un diario menstrual completo), tiempo desde el periodo menstrual final y uso de terapia hormonal que contiene estrógenos durante el estudio, concentración sérica de estradiol y otros índices. Las usuarias de terapia hormonal se clasificaron como usuarias, usuarias pasadas y usuarias actuales. Después de 8 años de seguimiento, los resultados de los test de memoria no variaron significativamente, basados en el estatus menopáusico, tratamiento con terapia hormonal o niveles de estradiol. La memoria tampoco varió durante los 8 años posteriores al periodo menstrual final.

Evidencia nivel II-2

Comentario. El estudio Melbourne Women's Midlife Health Project nos provee de una rica base de datos que nos permite examinar los efectos de la transición menopáusica sobre la función cognitiva. Al igual que con el estudio de Meyer y cols., Henderson y sus colegas no fueron capaces de detectar un efecto de la edad o el estatus menopáusico en la función cognitiva. Ellos podían detectar de un 10% a un 20% de efecto sobre el recuerdo demorado o inmediato, respectivamente. Así pues, es posible que los investigadores pudieran haber perdido cambios clínicos significativos en la memoria. Henderson y sus colegas hicieron una intrigante observación; las mujeres que iniciaban terapia hormonal antes de la menopausia tenían mejores puntajes de medida de la

memoria que las mujeres que iniciaban terapia después de la menopausia. Estas observaciones son consistentes con las de Mathews y cols. (Mathews J Am Geriatr Soc 1999) quienes demostraron que las usuarias pasadas de terapia hormonal tenían una tasa más baja de disminución de la función cognitiva que las nunca usuarias o usuarias actuales. Este grupo también encontró que las usuarias pasadas iniciaron terapia hormonal a una edad promedio de 49 años, mientras que las usuarias actuales iniciaron terapia a una edad promedio de 52 años. Así, las usuarias anteriores eran más proclives a iniciar la terapia hormonal al tiempo de la menopausia que las usuarias actuales.

Estos datos también son relevantes en los hallazgos del estudio Cache County (Zandi JAMA 2002) en el cual los investigadores demostraron que las usuarias pasadas de la terapia hormonal tenían hasta un 80% de reducción del riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer.

En contraste, las mujeres quienes iniciaban terapia hormonal después de los 60 años no experimentaban protección de su desorden neurodegenerativo. Henderson y sus colegas sugieren que ésta puede ser una ventana de oportunidad muy estrecha para afectar la expresión del envejecimiento cerebral y de la enfermedad de Alzheimer. Una implicación perturbadora de su tesis es la que arguye que la oportunidad de la mujeres perimenopáusicas de prevenir hoy en día esta devastante enfermedad puede perderse si seguimos discutiendo si la terapia hormonal debe ser iniciada por razones diferentes a los fogajes.

Stanley J. Birge, MD
Associate Professor of Medicine
Director, Older Adult Health Center
Washington University School of Medicine
St. Louis, MO

MENOPAUSIA AL DÍA

Datos del WHI muestran que los estrógenos-progestinas no tienen efectos significativos sobre los cánceres ginecológicos

Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 2003; 290: 1739-1748.

ANDERSON GL, JUDD HL, KAUNITZ AM, ET AL., FOR THE WOMEN'S HEALTH

INITIATIVE INVESTIGATORS

La terapia combinada continua de estrógenos más progestina (TEP) no tiene efectos estadísticamente significativos sobre el cáncer de ovario ni sobre el cáncer endometrial, comparada con el placebo, de acuerdo con este reporte de los datos del Women's Health Initiative, WHI. En este estudio aleatorio, doble ciego controlado con placebo, 16.608 mujeres se asignaron a dos grupos: uno recibió estrógenos equinos conjugados, EEC, (0.625 mg/día) más 2.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona, AMP, el otro recibió un placebo. Ninguna de las mujeres había sido hysterectomizada. Después de un seguimiento promedio de 5.6 años hubo 20 casos de cáncer de ovario invasivo entre las usuarias de TEP (n 8.506) y 12 casos entre las que recibieron placebo (n 8.102). Comparado con el placebo, el riesgo de peligro, RR, para cáncer de ovario entre las recipientes de TEP fue no significativo: 1.58 (IC 95%, 0.77-3.24, ajustado IC 95%, 0.59-4.23).

Para cáncer endometrial se presentaron 27 y 31 casos respectivamente, que igualmente no presenta significancia estadística; RR para usuarias TEP 0.81 (IC 95%, 0.48-1.36). No hubo diferencias apreciables en la distribución de los tumores, histología, estado o grado o cáncer in situ. Sin embargo, significativamente más mujeres usando TEP requirieron biopsias endometriales (3% versus 6%; $p < 0.001$). Para cánceres cervicales, se reportaron 8 y 5 casos, respectivamente, con un RR no significativo de 1.44 (IC 95%, 0.47- 4.42).

Evidencia nivel I

Comentario. Los autores han analizado los datos del WHI para determinar el riesgo de terapia combinada de estrógenos progestinas (TEP) para cánceres ginecológicos.

Puesto que el estudio se suspendió al poco tiempo el riesgo sólo se puede determinar a relativamente corto plazo (5-6 años) de uso de TEP. Se reportó un aumento no significativo del riesgo de cáncer de ovario y una disminución no significativa de la disminución del riesgo de cáncer endometrial. Algunos, aunque no todos, de los estudios observacionales

previos han sugerido un modesto aumento del riesgo de cáncer de mama con la TEP. Un factor de confusión puede ser el estatus socio económico de las mujeres que usan TEP, ya que ambos cánceres de endometrio y de ovario se aumentan con el uso de TEP y son más comunes en mujeres con mayores ingresos. Es interesante, además, porque la incidencia de cáncer de endometrio y cáncer de ovario en las participantes del estudio WHI estuvo por debajo de la incidencia estimada en esta población, basado en los datos del reporte de la Surveillance, Epidemiology, and Results (SEER).

Los autores concluyen que la TEP puede incrementar el riesgo de cáncer de ovario pero no tiene efectos significativos en el riesgo de cáncer endometrial. Puede ser de interés un seguimiento a largo plazo en mujeres sin útero y que estén bajo terapia estrogénica sola, puesto que en el modelo animal la terapia con progestinas sugiere disminución del riesgo de cáncer de ovario (Rodríguez J Soc Gynecol Investig 1998).

Peter G. Rose, MD
Professor of Reproductive Biology
and Oncology
Case Western Reserve University
Director of Gynecologic Oncology
MetroHealth Medical Center and Hillcrest
Hospital
Cleveland, OH

Comentario. La mayoría de los clínicos están perdiendo la cuenta de los artículos que se han generado a partir de los datos del WHI.

En este artículo, se informan los datos sobre tumores malignos (que fueron objetivos secundarios del estudio). Debido a que uno de los tópicos del documento es la incidencia de cáncer endometrial, éste agrega datos del número de biopsias endometriales generadas. Las conclusiones de este artículo establecen que la TEP puede aumentar el riesgo de cáncer de ovario en relación al placebo. Esta conclusión es un poco confusa debido a que la única comparación que puede respaldar esto es que el número de cánceres de ovario en el brazo de la TEP fue mayor que en el brazo del placebo (20 versus 12, respectivamente). Sin embargo, la tasa de casos de cáncer de

ovario en el brazo de terapia hormonal (42 por cada millón de personas al año) es actualmente menor que la basada en la población de 45 por cada cien mil como se reportó en la Surveillance, Epidemiology, and Results (SEER) para mujeres de esta distribución de edad. Por lo tanto, otra interpretación válida de los datos puede ser que la TEP parece disminuir la tasa de cáncer de ovario cuando es comparada con las tasas de cáncer de ovario de la SEER. Las tasas de cáncer endometrial en el brazo de la TEP (56 por cada cien mil) también fueron más bajas que las reportadas por el SEER (83 por cada cien mil). Los autores establecen que los datos del cáncer cervical tanto en el brazo de la TEP como en el del placebo fueron muy limitados para informarlos.

Un conocido efecto de los estrógenos es la proliferación de la línea endometrial. Por lo tanto, no es sorprendente que las mujeres tomando terapia hormonal que contenga estrógenos tengan más sangrado y consecuentemente más biopsias endometriales que las que toman placebo. Con preparaciones hormonales con más bajas dosis, actualmente disponibles, la disminución sistemática de estrógenos y la limitada estimulación hormonal del endometrio, el número de episodios de sangrado en las usuarias de terapia hormonal postmenopáusicas debe disminuir.

Como los autores lo anotan en su sección de comentarios, puesto que el brazo de TEP del estudio WHI se suspendió prematuramente, la precisión de los resultados está limitada y la exposición a largo plazo está cerrada. Estoy de acuerdo con ellos.

Gloria Bachmann, MD
Associate Dean for Women's Health
Professor of Obstetrics and Gynecology and
Medicine
University of Medicine and Dentistry of
New Jersey-Robert Wood Johnson Medical
School
New Brunswick, NJ

Comentario. Es refrescante ver un informe positivo acerca de la terapia combinada continua, TPE (PTECC) del WHI, después de un año de malas noticias. En este reporte, se observó lo siguiente: aumento no significativo del riesgo de cáncer de ovario, una disminución no significativa del riesgo de cáncer de endometrio y un no significativo aumento del cáncer cervical. Se podría esperar que la TEPCC pudiera reducir el riesgo de cáncer de ovario, porque los anticonceptivos orales son muy efectivos aun muchos años después de su suspensión, aunque la potencia biológica de los estrógenos y progestágenos en la TEPCC es considerablemente menor que la de las píldoras de planificación familiar. Es posible que estudios de TEPCC más largos, de 5 o 6 años, puedan demostrar una reducción significativa del riesgo de cáncer de ovario en mujeres postmenopáusicas, puesto que los estudios con anticonceptivos orales son consistentes y estadísticamente significativos. Aunque se ha pensado que la TEP podría no pro-

teger el endometrio (Leather *Obstet Gynecol* 1991; *Comerci Gynecol Oncol* 1997; *Gambrell Am J Obstet Gynecol* 1997), ahora parece que es eficaz en la reducción del riesgo de cáncer endometrial puesto que 69% de las 8.506 usuarias de TPECC fueron tratadas con esta preparación por 5 años. Si la neoplasia maligna nos preocupa, Prempo está empezando a mostrar una muy alentadora disminución de cáncer colorectal, no significativa reducción de cáncer endometrial, no significativo aumento de cáncer ovárico, con un probablemente no significativo aumento de cáncer de mama; el RR reportado en el WHI para cáncer de mama en usuarias de TEP estuvo en el límite inferior de significancia (95% IC, 1.00-1.59), además de que 5.2 años de seguimiento puede haber sido un periodo muy corto debido a que el tiempo de diagnóstico por palpación del cáncer de mama es de 7 a 8 años.

R. Don Gambrell, Jr, MD, FACOG
Clinical Professor of Endocrinology
and Obstetrics & Gynecology, 1978-2001
Medical College of Georgia
Augusta, GA

Comentario. El WHI involucra a 16.608 mujeres. En el informe original, el número de casos fue de 285 de ECV, cáncer de mama 290, ACV 212. El exceso de riesgo se observó en el número de casos por cada 10.000 mujeres al año atribuible a la TEP (7 por 10.000/año para ECV, y 8 por 10.000/año para ECV y cáncer de mama). Este nuevo estudio involucra 32 casos de cáncer de ovario, 58 casos de cáncer uterino y 13 casos de cáncer de cervix. Hay tan poco número de casos que los autores escogen reportar el riesgo por 100.000 mujeres al año (en lugar de 10.000 mujeres al año para cáncer de mama, ACV y ECV), y reconocen que los resultados no son estadísticamente significativos y que tiene índices de confianza muy amplios.

Para poner estas estadísticas en perspectiva, el informe original del WHI notó que el grupo placebo tenía una diferencia estadísticamente significativa en la línea de base de "historia de CABG/PTCA", 120 casos versus 95 casos (p 0.04). Pero no hay aquí un efecto y causa obvias. Eso nos recuerda claramente que un valor P de 0.04 significa que una vez en 25 veces los datos pueden ser debidos al azar. Las características basales del WHI analizan 26 parámetros. Así, uno podía esperar que un parámetro podría ser diferente a nivel estadísticamente significativo, basado solamente en una probabilidad al azar, y así fue. Por ejemplo tomemos la reducción del 49 % en cáncer invasivo de mama con tamoxifeno comparado con placebo en el BCPT (Breast Cancer Prevention trial). El valor P fue menor que 0.00001. Esto significa que el chance que sea al azar es 1 en 10 000. En el artículo actual, no hay significancia estadística en el 58% de aumento de riesgo de cáncer de ovario, el 18% de reducción del cáncer endometrial o el 44% de aumento del cáncer cervical con PTE versus placebo. Por lo tanto no puedo aceptar la conclusión de que "la terapia de los estrógenos combinados continuos más progestinas puede

incrementar el riesgo de cáncer de ovario”. Los datos no respaldan esa afirmación, y los estudios previos no son capaces de mostrar resultados uniformes que la apoyen.

Steven R. Goldstein, MD
Professor of Obstetrics and Gynecology
New York University School of Medicine
New York, NY

Comentario. Este artículo de nuevo nos cuestiona si los que escribieron el WHI tienen un sesgo en contra de la terapia hormonal. En este último informe, en el brazo de TEP del WHI se observa una tasa de incidencia anual de 34 casos de cáncer de ovario por cada 100.000 personas/año, algo menor que lo esperado en la tasa basada en la población de 45 casos por cada 100.000 personas/año. En las palabras de los autores, la tasa de cáncer de ovario en el grupo de TEP “fue elevada (RR 1.58; IC 95%, 0.77- 3.24; ajustado IC 95%, 0.59-4.23), pero no en forma estadísticamente significativa”. Los estimados de peligro acumulativo de Kaplan Meier tampoco alcanzan significancia estadística, aunque en la sección de conclusión del resumen del artículo dicen que la TEP combinada continua “puede aumentar el riesgo de cáncer de ovario mientras produce cáncer de endometrio en tasas similares que el placebo”. Con respecto a esta última conclusión, acerca del riesgo de cáncer de endometrio, la incidencia observada para usuarias de TEP fue de 62 por cada millón de personas/año, lo cual también es menor que la tasa esperada en la población general de 83 por cada cien mil personas/año.

Los autores establecen que esta fue una “pequeña reducción no significativa” en el riesgo de cáncer endometrial (RR 0.81, IC 95%, 0.48-1.36).

Aun en la conclusión, mientras se dice que la diferencia no es significativa para cáncer de ovario y sugiere un aumento del riesgo, los autores no establecen que la reducción no significativa en cáncer de endometrio sugiera una disminución del riesgo.

Entonces, ¿cómo esperan los autores que creamos en sus datos y en sus conclusiones? Mi interpretación de los datos de este artículo es que los cánceres de ovario y de útero no parecen ser un área de preocupación cuando se determinen en la mujer los riesgos y beneficios de la terapia hormonal.

Wulf H. Utian, MD, PhD
Arthur H. Bill Professor Emeritus
of Reproductive Biology and Ob/Gyn
Case Western Reserve University School
of Medicine

Consultant in Women's Health
Cleveland Clinic Foundation
Executive Director
The North American Menopause Society
Cleveland, OH

MENOPAUSIA AL DÍA

La terapia estrógenos-progestinas reduce las fracturas osteoporóticas, pero no provee efectos benéficos totales: datos del WHI

Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. JAMA 2003; 290: 1729-1738.

CAULEY JA, ROBBINS J, CHEN Z, ET AL, FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS

La terapia de combinación estrógenos-progestinas (TEP) aumenta la densidad mineral ósea (DMO) y reduce el riesgo de fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas sanas, de acuerdo con estos datos del Women's Health Initiative, WHI. En este estudio aleatorizado controlado con placebo, 16.608 mujeres entre 50 y 79 años recibieron TEP (0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados, EEC más 2.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona, AMP) y placebo. El seguimiento terminó a los 5.6 años. El principal objetivo esquelético fueron las fracturas osteoporóticas, la DMO (medida en 1024 mujeres al ingreso, y a 1 año y a 3 años), y el índice global riesgos-beneficios para TEP basado en el riesgo de fractura de cadera. Pocas usuarias de TEP sufrieron de fracturas osteoporóticas (8.6%; n 7.333) comparadas con las recipientes de placebo (11.1%; n 896), lo cual es una significativa reducción del riesgo [HR para las fracturas totales de 0.76 (95% IC, 0.69-0.83)]. Individualmente el HR fue 0.67 (IC 95%, 0.47-0.96) para fractura de cadera, 0.71 (IC 95%, 0.59-0.85) para fracturas de la muñeca, y 0.65 (IC 95% 0.46-0.92) para fracturas vertebrales. No hubo diferencias significativas en la reducción del riesgo relativo cuando los resultados se ajustaron por edad, índice de masa corporal, (IMC), fumar, historia de caídas, historia de fracturas, ingesta de calcio o uso pasado de TEP. Entre las mediciones de DMO, la DMO de la cadera total a los 3 años aumentó a partir de la línea de base un 3.7% en el grupo de TEP comparado con 0.14 de aumento en el grupo placebo, una diferencia significativa ($p < 0.001$). Significancia similar se observó en la columna lumbar (4.6% de mayor aumento que el placebo). La medición del índice global, la cual fue designada como la sumatoria del riesgo beneficio de la TEP, se calculó en las mujeres determinada como riesgo de fractura bajo, medio o alto. La medición del índice global fue similar para todos los 3 grupos de riesgo de fractura (p valor de interacción = 0.54). Los autores notan que el análisis del índice global no indica beneficios globales del tratamiento con TEP, aun en mujeres con alto riesgo de fracturas.

Evidencia nivel I

Comentario. Este artículo amplía el análisis de los aspectos esqueléticos del WHI que fueron inicialmente publicados en julio del 2002. Estos análisis confirman la significativa re-

ducción de fracturas en la columna, cadera y otros sitios con la TEP. Se hizo un intento de identificar subgrupos de mujeres cuyos beneficios esqueléticos fueran sustanciales en cuanto a los riesgos asociados a la TEP. Las participantes se estratificaron de acuerdo con un "puntaje de riesgo de fractura" designado para medir el riesgo de fractura de cadera. Aunque el riesgo de fractura se reduce de manera similar en todos los grupos de riesgo, la reducción del riesgo absoluto fue mayor con TEP en el grupo de mayor riesgo. Sin embargo, aun en este grupo, el beneficio (protección de fracturas de cadera) usado en la medición del índice global (GIA) no superó los riesgos incluidos en la medición.

Desafortunadamente el "puntaje (escore de riesgos de fractura)" no identificó mujeres con alto riesgo de fracturas de columna, la fractura de mayor importancia clínica para mujeres postmenopáusicas más jóvenes, que son más propensas a recibir TEP para el control de los síntomas. Adicionalmente el GIA no incluye otras fracturas diferentes a las fracturas de cadera y no incluye problemas clínicos no amenazantes para la vida como los fogajes. Así, es posible que exista un subgrupo de mujeres que estén con alto riesgo para fracturas de columna en quienes los claros beneficios de protección de la TEP podrían sobrepasar los riesgos bien definidos.

Antes de recomendar el uso de la TE o la TEP para la prevención de osteoporosis en mujeres que no tengan síntomas vasomotores, este subgrupo debería ser bien definido hasta que al menos ese grupo se identifique. Los estrógenos no son la droga de primera elección para la prevención de osteoporosis, a pesar de que los datos del WHI documenten los beneficios esqueléticos de la TEP, hay otras opciones efectivas disponibles, y los estrógenos podrían ser una opción sólo para mujeres que tengan contraindicaciones, sean intolerantes o no respondan a esas otras opciones.

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

Comentario. Este subestudio del WHI confirma la sospechada y larga eficacia de la TEP sobre la prevención de os-

teoporosis y la reducción de fracturas, incluyendo la fractura de cadera. Estos hallazgos son aun más interesantes en cuanto que las mujeres en el WHI fueron relativamente jóvenes (para fracturas de cadera) de moderado a significativo sobrepeso (un fuerte factor de prevención para pérdida ósea) y étnicamente diversas (otro factor negativo). Sin tratar de determinar el riesgo global, estos hallazgos podrían explicarse por sí solos: las hormonas reducen las fracturas.

Cuando se trata de medir el riesgo global versus el beneficio, este artículo reporta el mismo problema que otros del WHI, principalmente que ambos, se benefician de la TEP sobre la reducción de fracturas y que los riesgos son dependientes de la población investigada en el estudio. Mientras una población de mujeres caucásicas mucho más jóvenes y delgadas podrían haber tenido pocas, o no tener, fracturas de

cadera y por lo tanto no reducción de fracturas de cadera, esa población podría haber tenido significativamente menos riesgo cardiovascular. El balance del índice global de riesgo y beneficio podría aún estar en disputa si se aplica al promedio de las usuarias de hormonas quienes iniciaron terapia hormonal para los síntomas vasomotores y obtienen protección de osteoporosis con un subproducto. Se debe ser extremadamente cuidadosos al extender los riesgos y beneficios vistos aquí, más allá de la población que ellos estudiaron.

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

MENOPAUSIA AL DÍA

La combinación de PTH con alendronato no ofrece aumento significativo de la DMO, respecto de PTH sola

The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2003; 349: 1207-1215.

BLACK DM, GREENSPAN SL, ENSRUD KE, ET AL., FOR THE PATH STUDY INVESTIGATORS

La combinación de la hormona paratiroidea, PTH, con el bisfosfonato alendronato, no mejora la densidad mineral ósea total, DMO, que se ve con cada droga sola, aunque hay alguna diferencia significativa para medidas individuales, de acuerdo con los datos del estudio del Parathyroid Hormone and Alendronate (PTH).

En este estudio clínico aleatorizado, doble ciego, 238 mujeres postmenopáusicas (edad promedio, 69.4-70.7 años) con baja DMO en la cadera o la columna [definida como puntaje t (score) < -2.5 o -2.0 con un factor adicional de riesgo para osteoporosis] se asignaron a uno de estos tres grupos de tratamiento: inyección diaria de PTH (100 mcg/día), alendronato oral (10 mg/día) o ambos. El ensayo duró 12 meses; las tasas de adherencia no difirieron entre los grupos. Los objetivos fueron DMO en la columna y la cadera, medida en ambas áreas por DEXA y DMO volumétrica (CAT cuantitativo), y marcadores óseos. Se analizaron las diferencias entre la terapia combinada y la PTH también como la terapia combinada y el alendronato, pero no entre PTH y alendronato.

Los cambios promedio en el área de DMO mostraron un aumento similar en el grupo de PTH (6.3%) y en el grupo de terapia combinada (6.1%); en el grupo de alendronato hubo un 4.6% de aumento que no fue significativamente diferente del grupo de la terapia combinada.

En la DMO total de la cadera, la terapia combinada produce un aumento significativamente mayor que la PTH (1.9% vs. 0.3%; p 0.02); el alendronato fue similar a la terapia combinada. Los cambios en la DMO del cuello femoral fueron similares en los tres grupos. La baja DMO del radio distal también fue mayor en el grupo de PTH que en el grupo de terapia combinada (3.45 vs. 1.1%; p 0.001); los cambios en el grupo de alendronatos fueron similares a los de la terapia combinada. Los cambios promedio volumétricos de DMO mostraron que la PTH tenía significantemente un aumento mayor en la columna trabecular (25.5%) que la terapia combinada (12.9%); el grupo de alendronato tenía un aumento del 10.5%. La DMO de la cadera trabecular no difiere entre la PTH y la terapia combinada. Los marcadores de formación ósea (niveles de M-propéptido de colágeno tipo I) aumentaron agudamente en el grupo de PTH y estuvieron aún a los 12 meses en 150%. En el grupo de la combinación, los marcadores inicialmente aumentaron pero cayeron en un 15.7% bajo la línea de base a los 12 meses, una diferencia significativa entre los grupos (p 0.001). Los resultados de la terapia con alendronatos fue similar a la terapia combinada.

Diferencias significativas similares se notaron para las medidas de resorción ósea (C-termina telopéptido de colágeno tipo I). El grupo de PTH tuvo un aumento en los niveles, mientras la combinación y el grupo de alendronato tuvo una disminución.

Evidencia nivel I

Comentario. Este estudio bien realizado en pacientes con tratamiento sencillo previo, indica que el tratamiento de PTH en combinación con alendronato podría no producir beneficios en comparación con la PTH sola.

Los resultados sin embargo deben ser interpretados con cuidado. No es claro si la combinación PTH-alendronato es actualmente inferior a la PTH sola. La relevancia biológica de mayor hallazgo, que indica que la DMO de la

columna trabecular medida por QCT para PTH sola fue mayor que para PTHalendronato, no es clara. Por ejemplo en el estudio de Neer (N Eng J Med 2001) de PTH sola en mujeres con osteoporosis, 40 mcg de PTH, aumentó la DMO de la columna (medida por DEXA) 50% más que lo que hizo la dosis de 20 mcg de PTH; parece que la diferencia entre las dos dosis con respecto a la medida del incremento de la DMO, medida por QCT, podría haber sido más dramática que el incremento de la DMO medida por DEXA (debería haberse hecho). Sin embargo, la reducción de fracturas entre

las dos dosis en el estudio de Neer, tanto vertebrales como no vertebrales, fue esencialmente la misma. Además hubo varios objetivos de medidas en este estudio, tales como cadera total y DMO del radio (DEXA) y DMO de cadera cortical (QCT), donde los resultados de la combinación fueron mejores que aquellos con PTH sola. Y para varios resultados, incluyendo medida de DEXA para DMO de columna y QCT para DMO integral para columna y cadera y trabecular para cadera, no hubo diferencias entre PTH sola y el grupo de PTH-alendronato.

Una diferencia entre el grupo de PTH sola y la combinación PTH-alendronato que podría esperarse contribuya sustancialmente a la resistencia ósea del volumen cortical de la cadera, fue significativamente diferente sólo para el cuello femoral más no para la cadera total. La importancia relativa de muchos resultados medidos en este estudio no se ha determinado. Obviamente este estudio no fue ponderado para el objetivo de fracturas.

Sin embargo, no hubo diferencias en los resultados de fracturas clínicas entre los 3 grupos en este ensayo (solo ocurrieron 8 fracturas clínicas), y no hay datos sobre deformid

MENOPAUSIA AL DÍA

El raloxifeno reduce efectivamente la tasa de nuevas fracturas vertebrales en mujeres con baja DMO

Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. Bone 2003; 33: 293-300.

KANIS JA, JOHNNELL O, BLACK DM, ET AL.

El tratamiento con 60 mg/día de raloxifeno disminuye significativamente el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteopenia u osteoporosis, de acuerdo con este análisis post hoc de los datos del estudio Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation (MORE). En este estudio aleatorizado, doble ciego, que ingresó 3.304 mujeres postmenopáusicas con osteopenia u osteoporosis definida por el puntaje t de la DMO total en la cadera y no evidencia de fracturas vertebrales de base, las mujeres recibieron 60 mg/día de raloxifeno o placebo. A los 3 años, las mujeres tratadas con raloxifeno tenían significativamente, menos fracturas vertebrales nuevas que las recipientes de placebo, independientemente de la DMO de base. Comparadas con el placebo, las mujeres con osteopenia tenían un riesgo relativo, RR, de 0.53 (IC 95%, 0.32-0.88) y las mujeres con osteoporosis tenían un RR de 0.31 (IC 95%, 0.06-0.71); la diferencia entre los grupos, no fue significativa. En un análisis de fracturas vertebrales clínicamente aparentes, las mujeres tratadas con raloxifeno por osteopenia, tenían un RR de 0.25 (IC 95%, 0.04-0.63) comparadas con las que recibieron placebo.

Evidencia nivel I

Comentario. El estudio MORE incluyó 7.705 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis definida por el puntaje t (t-score) de -2.5 o menos en la columna lumbar o en el cuello femoral (Ettinger JAMA 1999). Se encontró que el raloxifeno era efectivo en la disminución de nuevas fracturas vertebrales en mujeres con o sin historia previa de fracturas vertebrales. Este reanálisis de los datos redefine el grupo de las mujeres sin previas fracturas vertebrales, ya sean osteoporóticas (n 635) u osteopenicas (n 2.257), basados en la DMO total de la cadera (versus la DMO de la columna lumbar o el cuello femoral donde fueron todas definidas como osteoporóticas). El reanálisis encontró que el raloxifeno fue efectivo en reducir las primeras fracturas vertebrales en los subgrupos de osteoporóticas y osteopénicas. Puesto que es importante prevenir la primera fractura vertebral, y la cohorte de mujeres con osteopenia es más grande que la de osteoporosis, la significancia del efecto protector del raloxifeno en las mujeres osteopé-

nicas es sustancial. La limitación de este estudio, sin embargo, radica en que todas estas mujeres tenían osteoporosis de acuerdo con la definición de la DMO de la columna lumbar/cuello femoral, y los resultados pueden no ser necesariamente extrapolados a mujeres que tienen osteopenia de acuerdo con la determinación por DMO de esos sitios.

Risa Kagan, MD
Co-Medical Director, Foundation
for Osteoporosis Research and Education
Oakland, CA
Associate Clinical Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
and Reproductive Sciences
University of California at San Francisco

MENOPAUSIA AL DÍA

El DIU con levonorgestrel reduce efectivamente la hiperplasia endometrial no inducida por estrógenos

Treatment of nonatypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel releasing intrauterine system. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 1297-298.

WILDEMEERSCH D, DHONT M.

El uso del dispositivo intrauterino, DIU, de liberación de norgestrel parece ser un tratamiento efectivo para la hiperplasia endometrial atípica y no atípica que usualmente requiere histerectomía, de acuerdo con este informe desde Bélgica. En este estudio no comparativo, 12 mujeres (entre 46 y 67 años) con sangrado uterino e hiperplasia endometrial anormales, confirmada con biopsia endometrial con Pipelle, fueron tratadas con un DIU que liberaba 14 mcg/día de levonorgestrel. Las mujeres se monitorizaron con ecografía transvaginal y biopsia endometrial (cuando estaba indicada) por 3 a 4 años. Al final del estudio todas las mujeres fueron consideradas como curadas. El DIU fue bien tolerado en todas las participantes.

Evidencia nivel II-3

Comentario. Esta pequeña serie se agrega a la literatura indicando que la liberación intrauterina de agentes progestacionales puede ser usada para suprimir el endometrio. La aplicación más común para el uso de un sistema intraute-

rino liberador de progestina en mujeres menopáusicas, es prevenir la hiperplasia y el sangrado severo en mujeres que toman estrógenos sistémicos para el tratamiento de los desagradables síntomas vasomotores. Sin embargo, como este pequeño estudio indica, el sistema de liberación intrauterina de progestinas puede ser usado en el tratamiento de la hiperplasia endometrial. Los médicos deben ser conscientes que el dispositivo intrauterino empleado en esta publicación no está disponible en los EE UU. Sin embargo el dispositivo Mirena si está disponible. Este dispositivo está aprobado para proveer anticoncepción durante 5 años, pero también puede ser usado para el tratamiento de la menorragia y para la prevención de la hiperplasia endometrial en mujeres que toman estrógenos o tamoxifeno.

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

Revista colombiana de Menopausia Indicaciones a los Autores

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

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

Al someter un trabajo para publicación, el autor debe siempre informar al editor sobre las remisiones e informes previos que puedan considerarse publicaciones previas. Para facilitar el trabajo del editor debe remitirse copia de todo el material mencionado anexo al original. En algunos casos, y solo por acuerdo con el editor, podrá aceptarse la difusión pública previa de los datos contenidos en el artículo, por ejemplo, para alertar sobre riesgos de salud pública.

La publicación posterior o reproducción total o parcial de un artículo aparecido en Revista Colombiana de Menopausia, por parte del mismo autor de otras personas interesadas, requerirá de la autorización del editor.

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

Si se utiliza reproducción de computador, esta debe llenar los requisitos de puntuación y ortografía de las composiciones actuales y, preferiblemente, enviar el diskette, indicando el programa o procesador utilizado.

El trabajo debe venir acompañado de una carta firmada por todos los autores, en donde se exprese claramente que ha sido leído y aprobado por todos. Igualmente, debe informar si se ha sometido parcial o totalmente a estudio por parte de otra revista.

El autor debe guardar copia de todo el material enviado.

4. Se debe seguir las siguientes secuencias: página del título, resumen, texto, resumen en inglés, agradecimientos, referencias, tablas (cada tabla en página separada con su título y notas) y leyendas para las figuras.

5. En la primera página se incluye el título, corto y que refleje el contenido del artículo, el nombre del autor y sus colaboradores con sus respectivos títulos académicos y el nombre de la institución a la cual pertenecen.

Se señalan los nombres y direcciones del autor responsable de la correspondencia seleccionada con el trabajo y de aquel a quien deben solicitarse las separatas. Se especifican las fuentes de ayuda para la realización del trabajo en forma de subvenciones, equipos y drogas.

6. El resumen, de no más de 250 palabras, debe enunciar los propósitos del estudio de la investigación, los procedimientos básicos, los hallazgos principales y las conclusiones, de acuerdo con los siguientes títulos:

objetivos, métodos, resultados y conclusiones.

7. el texto debe incluir introducción, material y métodos, resultados y discusión, las abreviaturas deben explicarse y su uso limitarse.

8. Las referencias se enumeran de acuerdo con el orden de aparición de las citas en el texto y se escriben a doble espacio.

a) En caso de revistas: apellidos e iniciales del nombre del autor y sus colaboradores (si son más de seis pueden escribirse, después de los seis primeros, "et al."); título completo del artículo; nombre de la revista abreviado según estilo Index medicus; año de publicación: volumen: paginación; volumen; páginas inicial y final.

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

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

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

Para uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

13. Comunicaciones breves son aquellas que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina y puede acompañarse de una breve revisión. su extensión no debe sobrepasar 12 páginas y se aceptan hasta cinco ilustraciones.

14. Notas técnicas son aquellas comunicaciones que describen de manera completa y detallada una técnica original o la modificación de un procedimiento, que tengan aplicación definitiva en alguna disciplina médica, sin incluir experiencias clínicas. Se deben presentar las referencias bibliográficas del caso, así como las correspondientes a los aspectos técnicos descritos, tales como equipos, reactivos, instrumentos y otros. su extensión no debe ser mayor de 10 páginas a doble espacio y se aceptan

hasta cinco ilustraciones.

15. Los apuntes de la literatura biomédica son de la competencia de uno o varios colaboradores permanentes de la revista Colombiana de Menopausia. Se trata de cubrir los temas más interesantes y actualizados de la medicina interna a partir de los artículos de importantes revistas y autores reconocidos, de forma que los lectores de la Revista puedan hacer una revisión rápida pero ilustrativa de un tópico específico.

16. Presentación de casos son los trabajos destinados a describir uno o más casos que el autor considere de interés especial; debe constar de resumen, descripción detallada del caso y discusión. Su extensión no debe ser mayor de ocho páginas a doble espacio y se acepta un máximo de cinco ilustraciones. No se admitirá revisión de la literatura.

17. Las cartas al editor son comentarios cortos sobre algún material previamente publicado por Revista Colombiana de Menopausia.

18. El título resumido de los artículos publicados aparece en la carátula y en las páginas impares interiores, por lo cual el autor debe sugerir este título si el de su trabajo contiene más de cinco palabras.

19. Revista Colombiana de menopausia no asume ninguna responsabilidad por la ideas expuestas por los autores.

20. Para citas de referencias la abreviatura de Revista Colombiana de Menopausia es: Rev Col de Menop.

21. Revista Colombiana de Menopausia hace parte de las revistas que suscribieron el acuerdo "Requisitos Uniformes para Trabajos Presentados a Revistas Biomédicas".