



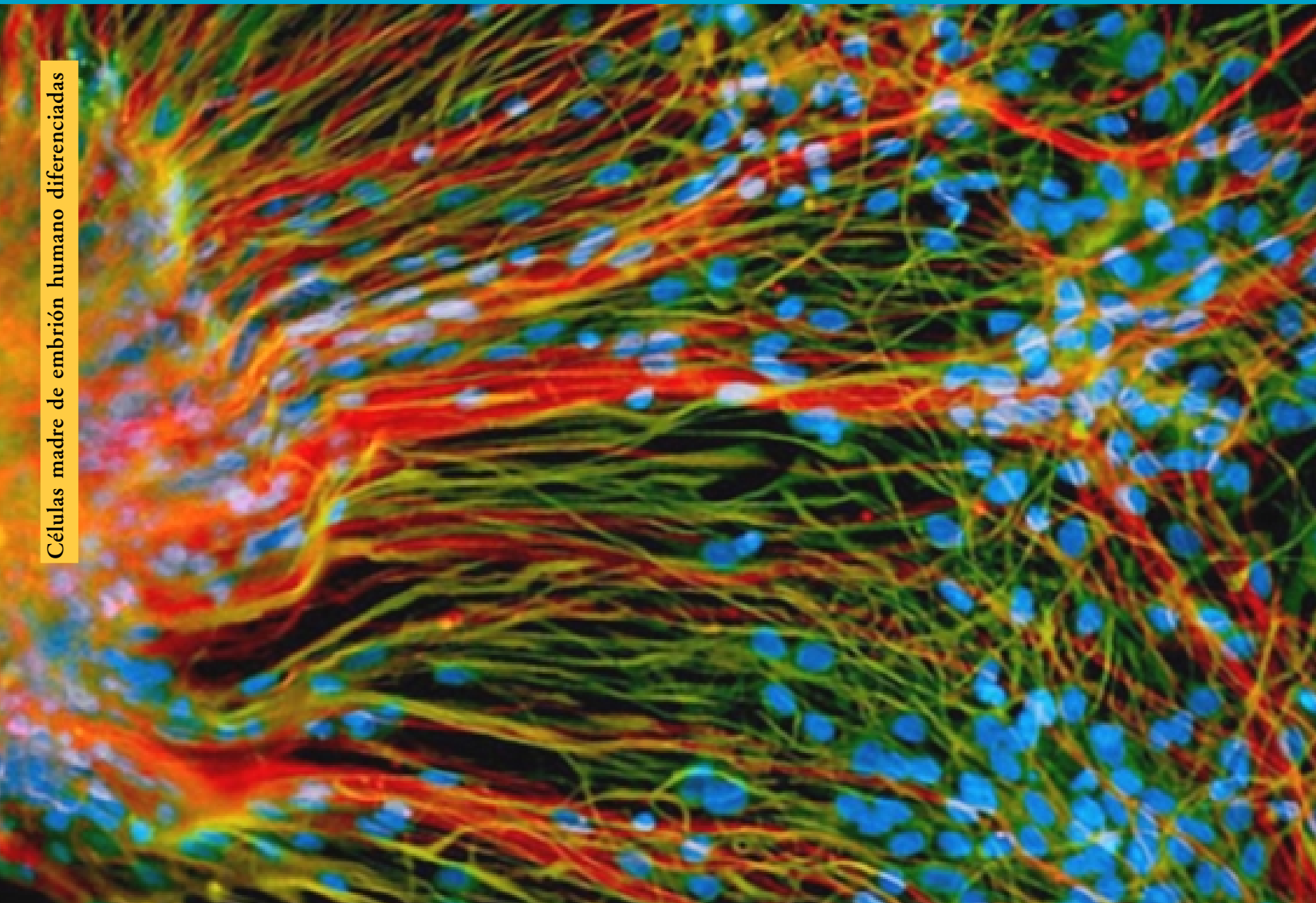
ISSN 0122-3429

VOLUMEN 13 No. 2

ABRIL - JUNIO 2007

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Células madre de embrión humano diferenciadas



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

AÑO

2007 **VOLUMEN** Volumen 13 NO. 2

ARCHIVO

Portada

1-Inicio

2-Tabla de contenido

3-Editorial

4-foro

5-SALUD

6-DECLARACION

7-RECOMENDACIONES

8-COMUNICADO_LIBERATE

9-SUSPENS..

10-Menopausia al día

11-PERLAS

TITULO

Portada

Inicio

Tabla de contenido

Editorial - El rumbo de la Sociedad Colombiana de Menopausia del 2007 al 2009

Terapia de Reemplazo Hormonal – Actualidad

Salud cardiovascular y menopausia: el ginecólogo como interlocutor con el paciente

Declaración de la posición sobre uso de estrógenos y progesterona en las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas 2007

Recomendaciones sobre la terapia hormonal posmenopáusica

Comunicado acerca del LIBERATE (Livial® Intervention Following Breast Cancer)

Suspensión del LIFT (Livial® Intervention Fracture Trial)*

Menopausia al día

Perlas

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

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

Volumen 13 - No. 2 - Año 2007
Decimoquinto número - Tercer milenio

Editor - Jefe

Gustavo Gómez T.

Editores Adjuntos

Germán Barón C.

Miguel Bueno M.

Director Financiero

Gabriel Acuña Díaz

Comité Científico Nacional

Sergio A. Alvernia G.	Ginecoobstetra	Bucaramanga	William Onatra H.	Ginecoendocrino	Bogotá
Rolf Alwers	Internista	Bogotá	Héctor Jaime Posso V.	Epidemiólogo	Bogotá
Domingo Caraballo G.	Fisiólogo	Medellín	Gabriel Tovar R.	Ginecoendocrino	Bogotá
Álvaro Cuadros	Ginecólogo	Cali	Adolfo Vera D.	Cardiólogo	Cali
Israel Díaz R.	Ginecoobstetra	Barranquilla	Javier Fonseca	Gin-Epidemiólogo	Cali
Jorge León G.	Cardiólogo	Bogotá	Hoover Canaval	Ginecólogo	Cali
Néstor Raúl Martínez P.	Ginecoobstetra	Cartagena	Guillermo Llanos B.	Médico-Epidemiólogo	Cali
Hernando Matiz C.	Cardiólogo	Bogotá			

Comité Científico Internacional

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

Comité WEB

Alfredo Ruiz 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

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

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

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

JUNTA DIRECTIVA
Asociación Colombiana de Menopausia (2007-2009)

Hoover Canaval Erazo, M.D. - Presidente
Alfredo Gómez Méndez, M.D. - Vicepresidente
David Vásquez Awad, M.D. - Secretario
Andrés Ricaurte Sossa, M.D. - Fiscal

Gabriel Acuña Díaz, M.D. - Tesorero
Beatriz Sierra Londoño, M.D. - Vocal
Fabio Zarama Márquez, M.D. - Vocal
Hermes Jaimes Carvajal - Vocal

Juntas Directivas de Capítulos

Zona Norte 1

Capítulo del Atlántico

Martha Marrugo Flórez, MD - Presidenta
Ricardo Torrents, MD - Vicepresidente
Ricardo Hernández, MD - Secretario
Alfredo Gómez Méndez - Tesorero
Martha Rita de la Hoz, MD - Fiscal

Zona Norte 2

Capítulo de Bolívar

Patricia Sara Fortich, M.D - Presidenta
María Patricia Vives García, M.D - Vicepresidenta
Francisco Edna Estrada, M.D - Secretario
Alfonso Villarrolla, M.D - Fiscal
Jaime Barrios Anaya, M.D - Tesorero
Patricia Peñaloza Martínez, M.D - Vocal
Carmen Cadavía Martínez, M.D - Vocal

Capítulo de Córdoba

Julio Usta Dumar, MD - Presidente
Rafael Padrón B., MD - Vicepresidente
Jaime Bechara, MD - Tesorero
Victor Díaz, MD. - Fiscal
Álvaro Brunal, MD - Vocal
José García T., MD - Vocal

Zona Oriente 1

Capítulo Norte de Santander

Luis Freddy Vergel Torrents, MD - Presidente
Luis Emilio Escalante Luzardo, MD - Vicepresidente
Luz Marina Montoya Restrepo, Lic. - Secretaria
Saula Turbay Turbay, Lic. - Tesorera
Gerardo Ramírez Morelli., MD - Vocal
Aleyda Guzmán Salazar, MD - Vocal
Mario Alfredo Galvis Mantilla, MD - Vocal
Zuly Espinel M., Lic. - Vocal

Zona Oriente 2

Capítulo de Santander

Hermes Jaimes Carvajal, MD - Presidente
Miguel Ángel Alarcón Nivia, MD - Vicepresidente
Irma Moreno Hernández, Lic. - Secretaria
Luisa Salamanca Garzón, MD - Tesorera
Sergio Augusto Alvernia Gonzalez, MD - Fiscal

Óscar Gómez León, MD - Vocal

Isabel Eugenia Jáuregui Durán, MD - Vocal

Capítulo Eje Cafetero

Sonia Amparo Daza P., MD - Presidenta
Héctor Jaime Hurtado, MD - Vicepresidente
Martha Inés Acevedo, MD - Tesorera
Gustavo Adolfo Cardona, MD - Secretario
Juan Diego Villegas E., MD - Vocal
Luis Miguel Jiménez Sanz, MD - Vocal

Zona Sur 1

Capítulo Valle del Cauca

Hoover Canaval Erazo, MD - Presidente
William Cárdenas Niño, MD - Vicepresidente
Clara H. Torres Contreras, MD - Secretaria
Álvaro Cuadros Caro, MD - Tesorero
Enrique Herrera Castañeda, MD - Fiscal
Luis Fernando Medina Quintero, MD - Vocal
Carmenza Romero de Escobar, MD - Vocal

Zona Sur 2

Capítulo de Nariño

Fabio Zarama, MD - Presidente
Rigoberto Dávila, MD - Vicepresidente
Javier Salas, MD - Secretario
Ricardo Unigarro, MD - Tesorero
Ana Lucía Guevara, MD - Fiscal
Victor Suárez, MD - Vocal

Zona Occidente

Capítulo de Antioquia y Chocó

Beatriz Sierra Londoño, MD - Presidenta
Gloria Stella Penagos V., MD - Vicepresidenta
Lorencita Correa de Halpert, MD - Secretaria
León Darío Arboleda G., MD - Tesorero
Silvia Gaviria A., MD - Vocal
Frank Ospina M., MD - Vocal
José Fernando Molina R., MD - Vocal

Capítulo Bogotá

David Vásquez A., MD - Presidente
Adriana P. Camero L., MD - Vicepresidenta
Carlos Pérez Niño, MD - Secretario
Camilo Rueda Beltz, MD - Tesorero
Francisco Pardo V., MD - Fiscal

Armada digital, impresión y acabados:

EDITORIA GUADALUPE LTDA. Tel.: 5627250 - Fax: (571) 2685308

E-mail: ediguada@yahoo.es – Bogotá, D.C., Colombia

CONTENIDO

EDITORIAL

- El rumbo de la Sociedad Colombiana de Menopausia del 2007 al 2009**
Hoover Orlando Canaval Erazo 113
-

FORO DE INTERÉS CLÍNICO

- Terapia de Reemplazo Hormonal – Actualidad**
David Vásquez Awad 115
-

ACTUALIDAD INMEDIATA

- Salud cardiovascular y menopausia: el ginecólogo como interlocutor con el paciente**
R.D. Arias 131
- Declaración de la posición sobre uso de estrógenos y progesterona en las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas 2007**
The North American Menopause Society NAMS 141
- Recomendaciones sobre la terapia hormonal posmenopáusica**
Posición de la Internacional Menopause Society (IMS) 163
- Comunicado acerca del LIBERATE (Livial® Intervention Following Breast Cancer)** 167
- Suspensión del LIFT (Livial® Intervention Fracture Trial)*** 169
-

MENOPAUSIA AL DÍA

- La NAMS hace recomendaciones sobre el papel de la terapia hormonal**
The North American Menopause Society 171
- Exposición por largo tiempo a estrógenos endógenos puede reducir el riesgo de ACV**
Alonso de Lecinana M, Egido JA, Fernandez C, et al. 172
- Los suplementos botánicos no alivian los fogajes ni las sudoraciones nocturnas**
Newton KM, Reed SD, Lacroix AZ, Grothaus LC, Ehrlich K, Gultinan J 174
- Uso de estrógenos cerca del momento del diagnóstico de cáncer colorrectal mejora la mortalidad**
Chan JA, Meyerhardt JA, Chan At, Giovannucci EL, Colditz GA, Fuchs CS 175
- La ganancia de peso en algunas etapas de la vida aumenta el riesgo de cáncer de mama en la posmenopausia**
Han D, Nie J, Bonner MR, et al. 177
- Se mantiene menor riesgo de fractura después de cinco años de suspender el alendronato**
Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. 179

Elevado riesgo de cáncer de mama después de uso por cinco años de algunos tipos de terapia con estrógenos solos Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O	180
Efectos de las vitaminas E o B en la función cognitiva (dos estudios) Kang JH, Cook N, Manson J, Buring JE, Grodstein F	183
El gabapentin con un antidepresivo no es mejor para los fogajes que el gabapentin solo Loprinzi CL, Kugler JW, Barton DL, et al.	185
Menopausia tardía relacionada con reducción de riesgo de cáncer pancreático Prizment AE, Anderson KE, Hong CP, Folsom AR	186
La dieta de Atkins produce más pérdida de peso y un perfil metabólico favorable Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, et al.	187

PERLAS

El gen CYP1B1 se asocia con el inicio de la menopausia	189
Menopausia no asociada con densidad de tejido mamario	189
Las mujeres en edad menopáusica usan comúnmente medicinas complementarias	190
Dieta asociada con riesgo menopáusico de cáncer de mama	190
Factores de riesgo de osteoartritis	191
Reducir a la mitad los sofocos es aceptable para las mujeres menopáusicas	192
Marcadores clínicos mejores para predecir recurrencia de cáncer mamario	194
Tableta de estrógeno promisorio para alivio de atrofia vaginal	194
Exposición prenatal a DES aumenta riesgo de menopausia precoz	195
Hallan posible vinculación entre el consumo de vino tinto y el inicio de la menopausia	195
Las mujeres mayores embarazadas enfrentan un elevado riesgo de complicaciones obstétricas	196
TH podría reducir progresión de fibrosis hepática en hepatitis C	197
El riesgo de recurrencia afecta la rentabilidad del tratamiento contra el cáncer	197
El insomnio menopáusico podría tratarse con eszopiclona	198
Delinean la dinámica de la pérdida ósea menopáusica	198
Ecografía transvaginal sola insuficiente para diagnosticar cáncer endometrial	199

Identifican moduladores de densidad mineral ósea en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas	200
Amenorrea común en mujeres infectadas con VIH	200
Polimorfismos genéticos relacionados con sofocos menopáusicos	201
La terapia de estrógeno no tiene impacto en la cognición	201
Intervención con lácteos supera suplementación de calcio en aumentos de DMO	202
La oxibutinina se muestra promisorio contra los sofocos	203
<hr/>	
CONGRESOS	204
<hr/>	
INDICACIÓN A LOS AUTORES	212
<hr/>	

Foto de portada: Células madre de embrión humano diferenciadas. Núcleos de la célula (azul); células glial (verde); neuronas (rojo). Su-Chum Zhang, Phd.D., M.D. Universidad de Wisconsin, Madison.

El rumbo de la Sociedad Colombiana de Menopausia del 2007 al 2009

La investigación científica marca el camino de nuestro accionar como profesionales de la salud al frente del manejo de las pacientes en la menopausia, aún así debemos considerar que no todo en medicina está escrito, y con la evolución de las comunicaciones, las publicaciones están al alcance de cualquier individuo, ello lleva con frecuencia a producir equivocaciones en muchos galenos fruto de lecturas rápidas, el no analizar la información recibida (conferencias, exposiciones, revistas, libros, páginas web, etc.) y aprender solo lo que supuestamente conviene, así que si algo puede complicar o generar un pequeño margen de duda, se opta por no aplicarlo y coger el camino más fácil, sencillamente obviarlo y claro, con frecuencia se escucha a muchas usuarias decir “mi médico me dijo que él no me va a mandar nada, que mis molestias las debo aguantar”, “que la menopausia es un estado fisiológico y como tal no debe tratarse”, por supuesto siempre deberá primar el concepto de no hacer daño y lo fisiológico, es normal, siempre y cuando no se desarrollen condiciones patológicas asociadas. Así contempladas las cosas, los síntomas vasomotores, la atrofia genital, los cambios de comportamiento, los cambios en piel y mucosas, etc., pueden llegar a ser muy sutiles o llegar a producir verdaderas catástrofes en la vida de cientos de mujeres que consultan por estas alteraciones.

No es extraño oír comentarios alrededor de inducir a consultar “especialistas en menopausia” o “menopausiólogos”, términos asociados a quienes simplemente, como todo en salud y medicina, son profesionales que se van caracterizando por leer, tratar, investigar y manejar más y más cuadros clínicos de muchas mujeres sintomáticas alrededor de la menopausia.

La Asociación Colombiana de Menopausia está mostrando un rumbo categórico hacia depurar los profesionales idóneos encaminados al quehacer en climaterio y menopausia, considerando a la mujer en toda su extensión, permitiéndose interactuar inter y transdisciplinariamente, conjugando conocimiento variado, fruto de la investigación, el análisis regional e internacional y el intercambio de conocimiento a la luz de la evidencia. Somos concientes igualmente de la responsabilidad alrededor de la educación médica continuada en tópicos referentes a la menopausia (Osteoporosis, enfermedad cardiovascular, trastornos de la memoria, nutrición, trastornos urológicos, sexualidad, etc.), sin abandonar un concepto universal: *calidad de vida alrededor de la menopausia*.

Siendo concientes de la importancia que corresponde al manejar miles de mujeres en situaciones médicas variadas, así mismo nos debemos comprometer a afrontar en conjunto con nuestras pacientes a brindarles asesoría, educación y tratarlas con el más alto nivel de conocimiento y entereza profesional alrededor de mantener un estado de salud óptimo.

A través de la Revista Colombiana de Menopausia y otras publicaciones regionales, locales e internacionales difundiremos el conocimiento al más alto nivel científico, siendo por supuesto, concientes de la evolución natural de la investigación en salud. Este año iniciará la Asociación una serie de reuniones de consenso que plasmarán la información más expedita alrededor de los tópicos que generan mayor polémica en el manejo del climaterio y la menopausia en la mujer colombiana, ofreciendo una importante herramienta formativa para entidades, instituciones y profesionales de la salud.

Hoover Orlando Canaval Erazo, MD.
Presidente Asociación Colombiana de Menopausia

Terapia de Reemplazo Hormonal – Actualidad*

DAVID VÁSQUEZ AWAD (DVA)¹

En este mes de octubre se ha dado una gran difusión al día de la menopausia que se celebró ayer 19 y al día mundial de la osteoporosis que se celebra mañana 20; esto muestra el interés que existe en todos los estamentos respecto al bienestar de las mujeres maduras para mejorar no solo la vida sino la calidad de ésta en las mujeres mayores.

El objetivo de este encuentro será discutir algunos temas relacionados con la salud de la mujer madura, específicamente en cuanto a tratamientos para el acompañamiento de la menopausia, y en particular la terapia de sustitución hormonal (TSH). La discusión será con una ponencia acerca del tópico tratado, por parte de un experto miembro del capítulo, y posteriormente un foro abierto entre todos los participantes.

1. Aspectos emocionales y Sistema Nervioso Central – Dr. Andrés Velásquez (AV)²

Sexualidad

La evidencia existente de varios años ha demostrado que los niveles de andrógenos DHEAS, androstenediona, testosterona, de acuerdo al grupo etáreo por decenios, disminuyen a lo largo de la vida de la mujer.

Los artículos recientes han mostrado en resumen que la Terapia de Sustitución Hormonal (TSH) mejora la lubricación vaginal, mejora el bienestar, mejora la dispareunia al mejorar la atrofia, disminuye las oleadas de calor y en conjunto todos estos efectos generan, al menos, un aumento discreto de la libido.

Los estudios más serios, aleatorizados, doble ciego controlados con placebo, que utilizaron diferentes criterios de inclusión, son aquí expuestos. Los dos primeros corresponden a menopausia natural. En un primer estudio las pacientes fueron tratadas con estradiol 2 mg/24 horas + progesterona, donde se observa incremento tanto en SVG como en E2 con incremento en el deseo y la respuesta sexual.

El segundo estudio es un estudio con parche transdérmico de estradiol 50 mg/día contra placebo en el cual también hay bastante significancia en cuanto a la lubricación vaginal y la dispareunia, las fantasías y la satisfacción sexual.

Existen otros dos estudios también sobre menopausia natural, estudios aleatorizados, controlados con placebo. El primero de ellos a 48 semanas muestra un incremento en el deseo. Las mujeres fueron divididas aleatoriamente a uno de los cuatro grupos: Los grupos A y C recibieron 0.625 mg o 1.25 mg de EEC de los días 1-25 y 5 mg de acetato de progesterona durante los días 15-25. Los grupos B y D recibieron 0.625 mg o 1.25 mg de EEC, respectivamente durante los días 1-25 y placebo durante los días 15-25. Se observó suficiente evidencia de respuesta positiva. No hay una comparación entre los grupos en cuanto a respuesta.

El otro estudio que llama la atención es el de mujeres posthisterectomía con salpingooforectomía bilateral, donde se aleatoriza a uno de los cuatro grupos recibiendo etinilestradiol 50 mg/24 horas, levonorgestrel 250 mg o combinación

* Este foro fue realizado por la Asociación Colombiana de Menopausia, Capítulo de Bogotá, como parte de la celebración del día mundial de la menopausia el 18 de octubre del 2006, resumido y editorializado por su presidente Dr. David Vásquez Awad.

1 David Vásquez Awad (DVA), Médico ginecólogo Universidad Javeriana, especialista en Seguridad Social Universidad de La Sabana, Jefe Servicio de Ginecología y Obstetricia y Director de la Unidad de Climaterio y Menopausia Hospital Central Policía Nacional, Secretario Asociación Colombiana de Menopausia, Presidente Capítulo Bogotá.

2 Médico ginecólogo oncólogo, Universidad Javeriana, Diplomado en Sexualidad, Universidad El Bosque, Universidad del Rosario.

de las dos anteriores comparados contra un grupo placebo; se demuestra también, de manera significativa, que hay incremento en los grupos que tienen etinil estradiol.

Otros estudios no aleatorizados o series de casos han mostrado evidencia favorable para la THS; sin embargo, debido al diseño, poseen evidencia menos fuerte.

En los estudios de combinaciones de EEC y AMP, aleatorizados, controlados con placebo entre 8 y 20 semanas, demuestran que el uso de estrógenos equinos y AMP, asociados a metil-testosterona, no llevaron a incremento en los cambios de la actividad sexual y la libido, pero sí hay algún cambio en cuanto a la satisfacción y algunos cambios en los hábitos masturbatorios.

Otro estudio publicado en el año 98, en el cual las pacientes recibieron 1.25 mg de EEC solo o combinado con 2.5 mg de metil-testosterona muestra significancia en cuanto a la frecuencia en las relaciones y en cuanto al aumento y disfrute de las mismas.

Finalmente, sobre los estudios de estrógenos y testosterona, otro estudio mostró que el asocio de 0.625 mg de EEC con un grupo que recibía 150 g y 300 mg de testosterona frente a placebo, demuestra que en los grupos que recibieron testosterona hubo un aumento en cuanto al placer del orgasmo comparado con el grupo placebo.

Se han usado diferentes escalas y diferentes tipos de estudios, incluyendo estudios abiertos y reportes de casos retrospectivos, de corte, cruzados y todos han mostrado evidencia, en resumen, de un resultado positivo.

En cuanto a los otros tratamientos como el sildenafil, agonistas de la dopamina, bloqueadores alfa periféricos, inhibidores de la 5-FDE, oxitocina, ginkgo biloba o cafeína, la evidencia no es realmente conclusiva.

Existen muchos trabajos sobre testosterona; casi todos los estudios aleatorizados, controlados con placebo, han mostrado un incremento en la libido, deseo, fantasía, así como en factores como

bienestar, esfera psicológica, mejoría de la depresión y mejoría del estado de ánimo. Se resume en que sí hay un impacto demostrado.

Se añade que todos los estudios en curso aleatorizados, controlados con placebo de testosterona con diferentes tipos de escalas han mostrado un incremento en el área de la sexualidad.

Terapias menos tradicionales como la DHEA por vía oral usando dosis de 50 mg, han mostrado algún tipo de evidencia en mejoría de la esfera sexual, aunque más controvertida; además se observó aumento de lípidos y densidad ósea.

Un estudio de pulsos intranasales de 17-beta estradiol y calidad de vida, muestra que dosis de 150 mg y 300 mg mostraron una diferencia significativa frente a placebo a 104 semanas; también muestran mejorías significativas en cuanto a sueño; sin embargo este estudio no mostró cambios significativos en cuanto a ansiedad y ánimo depresivo, ni bienestar general.

Discusión

Dr. Francisco Pardo (FP)³: ¿Qué puede comentarse sobre los andrógenos transdérmicos?

AV: Una de las diapositivas mostraba los estudios en ejecución. Los andrógenos transdérmicos a dosis de 50 pg /día demuestran un aumento en la actividad sexual. Hay estudios que son controversiales de acuerdo con la dosis usada, pero los de 50 pg muestran que sí hay respuesta. La evidencia en cuanto al cambio en el perfil de lípidos es un poco confusa todavía porque hay disminución del HDL y aumento de los triglicéridos.

Dr. Jaime Ruiz Sternberg (JRS)⁴: ¿Es importante o no medir niveles de andrógenos antes de decidir usar terapia de andrógenos en las mujeres?

AV: Este es un tema controvertido. En los estudios casi todas las pacientes tienen mediciones de andrógenos. Sin embargo, en las recomendaciones, el cuadro clínico de la deficiencia de andrógenos es claro cuando se establecen al menos tres criterios mayores y dos menores y en esas pacientes es posible realizar una prueba diagnóstica con la respuesta al

3 Expresidente Asociación Colombiana de Obstetricia y Ginecología, Expresidente Asociación Colombiana de Menopausia, Capítulo Bogotá y actual fiscal de dicho Capítulo.

4 Médico Ginecólogo Epidemiólogo Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad del Rosario.

andrógeno. Sin embargo, los estudios no superan las 44 semanas, por tanto no está establecido el tiempo de duración de la terapia de andrógenos.

Dr. Luis Martín Uribe (LMU)⁵: Los estudios de TSH mostraron mejoría de la sexualidad, inclusive los más antiguos; ¿se puede concluir entonces su eficacia en esta área? En una reciente e importante publicación ha sido descalificado el efecto de la DHEA no solamente en la sexualidad sino también en el proceso de envejecimiento por varios aspectos relacionados con las dosis no estandarizadas y comercialización indebida entre otros.

AV: Los estudios serios en sexualidad se han realizado con TSH a la que se le añade algún tipo de andrógeno; sin embargo, los estudios antes del WHI destacaban estos efectos a la TSH sola. Fueron mencionadas en la presentación cerca de 12 estudios controlados, aleatorizados, doble enmascarados con DHEA con un tamaño de muestras adecuados, mostrando dosis de 50 mg de DHEA estandarizadas en su propio laboratorio; sin embargo, no se saben los niveles de absorción ni los niveles séricos de DHEA en estos estudios; tampoco se puede dar validez a los estudios comparativos debido a la variabilidad que hay en la absorción y este aspecto es seguramente el que se ha discutido en la publicación que se menciona.

Dr. Germán Barón (GB)⁶: Uno de los aspectos criticados al uso de la TSH para el manejo de las alteraciones de la sexualidad es que al administrar estrógenos se aumenta la SHBG, lo cual ocasiona disminución de los andrógenos; a pesar de ello lo que la evidencia ha mostrado es que algún papel desempeñan los estrógenos en la mejoría de la sexualidad, lo cual no necesariamente está relacionado con los andrógenos. Si bien los estudios de administración conjunta con andrógenos, especialmente con metiltestosterona, son esperanzadores, hay que tener en cuenta que este compuesto puede tener efectos deletéreos sobre el perfil lipídico y debe utilizarse con mucha precaución; parece que el parche no tiene

este tipo de efecto, pero todavía falta evidencia para respaldar esto.

Dr. Blas García (BG)⁷: La parte de sexualidad es controversial en el manejo de la mujer menopáusica. Aparte del manejo con estrógenos o andrógenos, hay pacientes con historias sexuales muy complejas que ya muestran deterioro desde etapas muy tempranas. La incapacidad del manejo médico de las pacientes climatéricas en este campo es evidente y los médicos tratan de dar todo el manejo médico a través de medicamentos y es una falencia importante del gremio médico en ginecología en el manejo de estas pacientes.

AV: Totalmente de acuerdo en que el abordaje de las pacientes debe ser integral. El abordaje de la sexualidad no es fácil; muchos de los médicos evaden el tema porque muchas pacientes no han tenido un buen desempeño sexual previo a la menopausia; sin embargo, cuando llegan a esta etapa se sienten más tranquilas para consultar sobre el tema.

Dra. Adriana Camero (AC)⁸: ¿Qué evidencia hay de eficacia sobre la sexualidad con otros medicamentos como la tibolona?

R: Hay bastante evidencia. El año pasado se publicó el consenso realizado en Ámsterdam, en octubre de 2004, Consenso Internacional de Tibolona, donde había bastantes expertos reconocidos. Estas publicaciones han mostrado un efecto positivo con un nivel de evidencia de recomendación de expertos, es decir de 5º. nivel, biológicamente plausible por los efectos relacionados, entre otros, con la disminución de la SHBG, llevando a más andrógenos circulantes.

Dr. Camilo Rueda (CR)⁹: La evidencia actual de los andrógenos como alternativas eficaces en el manejo de la disfunción sexual femenina, no se puede concebir hoy en día, en términos de medicina basada en evidencia, en monoterapia y el uso debe ser como terapia concomitante a la terapia estrogénica o terapia combinada en mujeres con útero. Sin

5 Médico Ginecólogo Endocrinólogo, Universidad Militar Nueva Granada, adscrito a Colsanitas.

6 Presidente Asociación Colombiana de Menopausia.

7 Médico ginecólogo, Unidad Médica El Bosque.

8 Médica ginecóloga Universidad Militar Nueva Granada, Jefe Departamento Quirúrgico Hospital Central Policía Nacional, Vicepresidente Asociación Colombiana de Menopausia Capítulo Bogotá.

9 Médico ginecólogo Universidad del Rosario, especialista en Menopausia Instituto Palacios de Madrid, Tesorero Asociación Colombiana de Menopausia Capítulo Bogotá.

duda, el papel de los estrógenos desde el punto de vista de la sexualidad es diferente al de los andrógenos. Los estrógenos actúan más en la respuesta local en términos de mejoría de la sensibilidad, del reservorio, de la vasculatura y del trofismo de la mucosa vaginal, y los andrógenos actúan más en el deseo, las fantasías y el orgasmo, y de hecho estos efectos son sumatorios. Por tanto es importante reforzar en no tratar a la paciente con solamente andrógenos si no tiene una terapia estrogénica concomitante.

Por otro lado quería puntualizar en que hoy en día no existen niveles sanguíneos específicos que permitan confirmar que existe una disfunción sexual especialmente por trastorno del deseo o disfunción orgásmica, por tanto no es necesario hacer mediciones previas sobre los niveles de andrógenos para ver si una paciente es tributaria de andrógenos, pero sí se deberían hacer para hacer seguimiento para identificar eventos adversos en el corto plazo.

Adicionalmente en términos de vías de administración y de evidencia actual, hoy por hoy y hasta hace dos meses, no existía ninguna terapia con andrógenos aprobada para el manejo de la disfunción sexual precisamente por falta de soporte en el largo plazo, a pesar de los estudios que sustentan eficacia y seguridad parcial no mas allá de seis meses de administración. El único producto actualmente aprobado es el parche de testosterona (Intrinsa), aprobado por la EMEA, seguramente por la mayor seguridad cardiovascular que representa esa presentación en comparación con la metil-testosterona especialmente en cuanto a los efectos sobre el perfil lipídico y sobre la eritropoyetina; sin embargo, también faltan estudios de seguimiento a largo plazo, específicamente para vigilar eventos adversos de esta vía de administración que aparentemente es más segura desde el punto de vista cardiovascular.

Dr. Gabriel Tovar (GT)¹⁰: En el hombre se tiene mucha preocupación con el reemplazo de andrógenos ya que no hay una posición definida acerca de sus beneficios y sus efectos adversos. Una reciente publicación sobre los efectos cardiovasculares de los andrógenos mostró que no hay evidencia de que los

andrógenos tengan un efecto deletéreo sobre el sistema cardiovascular.

DV: Comentarios sobre otros síntomas de SNC como ansiedad, depresión, trastornos del sueño etc. que constituyen uno de los motivos de consulta más frecuentes en la mujer climática. ¿Hay evidencia de la TSH para el alivio de esta clase de síntomas?

AV: Una diapositiva mostrada reveló que la TSH con estrógenos mejora la atrofia vaginal, la lubricación y mejora la dispareunia, o sea la TSH va a mejorar el bienestar general de la paciente, va a mejorar las oleadas de calor y los bochornos y si una paciente está en esas condiciones seguramente estará más dispuesta al abordaje sexual habiendo mejorado inicialmente esta etapa.

GT: ¿Qué opina de las pacientes con ooforectomía que también tienen deficiencia estrogénica?

AV: Sería la paciente ideal para inicio de la paciente de TSH conjugada con andrógenos ya que esa paciente tiene un déficit absoluto de producción hormonal de los ovarios; tiene alguna reserva de producción suprarrenal de la DHEA pero su caída va a ser muy marcada. Por tanto si esa paciente lo consulta podría iniciarse la terapia combinada entre la terapia convencional con andrógenos.

DVA: Por tanto, esa paciente ooforectomizada ¿es una paciente ideal no solo para recibir terapia de estrógenos —y progestágenos si tiene útero— sino también de andrógenos?

AV: Sí.

GB: Si la paciente lo necesita, se le dan andrógenos. Por otro lado, sobre los otros síntomas de SNC, la evidencia muestra reducción de las diferentes molestias de la menopausia con TSH, utilizando las diferentes escalas. Lo que no existe suficiente evidencia es en cuanto a la mejoría de la calidad de la vida.

Margarita Gómez (MG)¹¹: Un grupo grande de estudio en Pensilvania, sobre déficit cognitivo y déficit estrogénico, no ha mostrado evidencias al respecto. En cuanto a ansiedad y trastornos depresivos, sí existe evidencia relacionada con el déficit

10 Médico ginecólogo y endocrinólogo, ISS, Clínica San Pedro Claver, Profesor Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud –FUCS–, Hospital San José.

11 Médica ginecóloga Fundación Santa Fe.

estrogénico; sin embargo, en cuanto al déficit cognitivo, los estudios han mostrado, tanto en hombres como en mujeres, que el pico intelectual se alcanza a los 52 años, independientemente de su función hormonal.

LMU: En cuanto al manejo de la sintomatología vasomotora, existe un consenso claro del papel e indicación de la TSH. En el caso de la testosterona, falta evidencia para poder hacer recomendaciones, falta un poco más de evidencia de seguridad a largo plazo. No está clara la seguridad de la terapia con testosterona por más de seis meses; en cuanto a la eficacia, hay alguna evidencia pero para poder realizar una recomendación se necesitaría más evidencia a largo plazo con los andrógenos para institucionalizar el reemplazo combinado como algo de rutina.

JRS: Algunos estudios experimentales con cultivos *in vitro* y en animales muestran que análogo a lo que sucede a nivel cardiovascular, hay diferencia en efecto neuronal de los estrógenos según el momento en que se instaure la terapia. Algunos de estos efectos están íntimamente ligados con la circulación cerebral; se ha demostrado que el adicionar estrógenos luego de que se han pasado ciertas barreras en el deterioro de la pared de los vasos arteriales produce más mal que bien. Esto seguramente explica por qué en estudios de aspectos cognitivos asociados al WHI no se pudo observar mejoría, porque una proporción muy grande de pacientes era mayor de 60 años y se puede especular que tenían un grado de deterioro de la función endotelial arterial muy grande y se sabe que algunos estudios *in vitro* han mostrado, entre ellos uno particular, que según el orden en que se realicen intervenciones en un cultivo de células neuronales, varía el efecto. Por ejemplo: si le añaden primero estrógenos o la proteína amiloide y viceversa, el daño es mucho mayor cuando primero le adicionaron proteína amiloide y luego los estrógenos que cuando primero le añadieron los estrógenos y luego el amiloide; es decir, la secuencia en que ocurrieron los eventos es importante. A nivel de WHI, la sustitución se dio a mujeres de 60 años y más, cuando el daño neuronal ya estaba causado.

CR: El comentario anterior se enlaza a los resultados de los estudios que muestran que el momento más oportuno de inicio de la TSH sea al momento de la transición menopáusica. Ya no para aliviar los síntomas, entre otras cosas, sino inclusive para prevención de enfermedades a largo plazo, mediante

estudios que se están realizando para este fin. Paradójicamente, hay dos estudios antagónicos sobre los estrógenos y la función cognitiva y están muy asociados con el tiempo de uso; son dos estudios con diseños muy distintos que nos dejan algo claro. El primero de ellos fue la cohorte del Grand Cash Country Study publicado en JAMA en 2002, una cohorte seguida por 20 años que incluyó pacientes que iniciaron terapia hormonal en la transición de la menopausia, mujeres que comenzaron a tomar estrógenos a los 45 años y que tenían un mínimo de seguimiento de 15 años con terapia hormonal; esas mujeres a los 60-65 años tenían un menor deterioro cognitivo y una mucha menor incidencia de trastornos cognitivos y de demencia comparadas con las que no los tomaron. Desafortunadamente, el WHI y más específicamente el WHIMS sólo ha analizado las pacientes de más de 65 años involucradas en los brazos de estrógenos y de estrógenos con progestágenos y mostró evidentemente un mayor incremento en la demencia, pero seguramente estas pacientes ya tenían problemas preexistentes o en esta etapa de la vida los estrógenos fueron más nocivos y lo que hicieron fue acelerar y precipitar un daño vascular previo, como pasó también a nivel cardiovascular de infarto; seguramente en SNC pasó lo mismo.

DVA: Desde el punto de vista cognitivo, ¿la TSH dada en un periodo premenopáusico o de transición menopáusica puede ejercer un impacto importante en esto?

AV: Los estudios han mostrado que desde que la terapia estrogénica se instaure en etapa de transición, el impacto probado es positivo.

DVA: ¿Podría resumir brevemente las conclusiones de la discusión llevada a cabo?

AV:

1. La evidencia demuestra que la TSH empleada en el momento oportuno, es decir en la perimenopausia y en la posmenopausia inmediata, es benéfica desde los puntos de vista sexuales, cognitivo, de ansiedad y de otros síntomas relacionados con la calidad de vida.
2. Las pacientes que tengan déficit de andrógenos y consulten por ello, asociado a la TSH se les puede añadir andrógenos.
3. No hay discusión desde el punto de vista del bienestar general, de la mejoría de oleadas de calor, y mejoría del sueño, de las pacientes que reciben TSH.

DVA: Mil gracias al Dr. Velásquez y pasemos ahora al segundo tópico del día.

2. Terapia de Sustitución Hormonal y Hueso - Dr. Luis Martín Uribe (LMU)¹²

Debo empezar hablando del estudio NORA, que mostró que los valores de DMO disminuyen con la edad y tenemos cifras de osteoporosis que van siendo cada vez más severas. Sin embargo, una de las cosas sorprendentes que mostró el estudio NORA es que el número absoluto de fracturas es muy grande alrededor de las cifras de osteopenia y aun de normalidad, o sea que no solamente las personas con osteoporosis se fracturan, sino que también lo hacen personas que están calificadas como normales. Es en este punto donde tenemos una muy buena oportunidad de prevención, y seguramente de evitar un buen número de fracturas en mujeres que son calificadas como normales o especialmente en el grupo de osteopenia.

El estudio SWAN nos habla del punto de corte de la DMO por peso y etnia en mujeres. Las mujeres blancas están en la línea roja y son las mujeres que tienen menor DMO o sea que según este parámetro subrogado, son las que más riesgo tendrían de fracturarse; las afroamericanas están en la parte superior, y aunque en este estudio no se mencionan las mujeres latinoamericanas, es posible que nos acerquemos a estos rangos. Sabemos que uno de los factores de riesgo, además de la raza, es el peso, y este estudio nos hace una confirmación de que mujeres de menos de 70 kg se consideran de riesgo; esto es importante porque estas mujeres, especialmente las blancas, presentan un mayor riesgo e índice de fracturas. Cuando se habla de a quiénes hacer densitometría, se habla que a mujeres con factores de riesgo y estos serían dos de esos factores de riesgo.

De igual manera es importante tener en cuenta los factores de riesgo para la instauración de tratamiento de osteoporosis que incluyen las pacientes con factores de riesgo y osteopenia.

El estudio PEPI, publicado hace diez años en JAMA, muestra cómo el uso de solo estrógenos o de estrógenos asociados con medroxiprogesterona aumentaba la DMO tanto en columna como en

cadera. Este fue un estudio donde el punto de evaluación fue a los 12 y a los 36 meses. El aumento de la DMO fue mayor en columna debido a las características del hueso trabecular que responde mucho mejor al estímulo de cualquier tipo de medicamento.

Hay un estudio publicado hace poco tiempo, que muestra que definitivamente el componente importante de este efecto es el estrógeno. En este estudio, los autores midieron la DMO tras dos años de tratamiento con solo estrógenos y estrógenos conjugados con acetato de medroxiprogesterona, y lo compararon contra pacientes en el grupo placebo o que recibieron solo progestágenos. En la comparación se observa que las pacientes que recibieron solo progesterona pura, noretisterona o AMP no incrementaron su DMO ni en cadera ni en columna en relación con el grupo de solo estrógenos. Posiblemente esto demuestra que el factor importante a nivel de hueso es el estrógeno, pero que el progestágeno no ejerció un efecto deletéreo y fue similar al placebo, pues en las combinaciones se observó un efecto similar al de solo estrógeno.

El estudio WHI mostró datos muy interesantes a nivel de hueso en pacientes que recibieron la TSH combinada frente a placebo. A los tres años hubo un incremento importante tanto en cadera como en columna y especialmente en columna, donde fue del 6%, el cual es un incremento bastante significativo; la única distinción que vale la pena hacer es que no se diferenció si las pacientes tenían osteopenia, osteoporosis, o DMO normal, pero tomando como un grupo global grande tenemos que el incremento en DMO fue muy bueno en columna, del 6%, y bastante bueno, más del 3%, en cadera a tres años.

A nivel de fracturas, el WHI también se mostró muy favorable, con una reducción del RR tanto en cadera como en fracturas vertebrales, antebrazo y muñeca, así como en fracturas globales tomando en cuenta el riesgo relativo de todas las fracturas. El RR se observó tanto en EEC con AMP como en EEC solos. Por tanto el WHI mostró que los estrógenos no solo mostraron un aumento muy importante en la DMO sino también una protección en la ocurrencia de fracturas.

¹² Médico ginecólogo endocrinólogo Universidad Militar Nueva Granada, Adscrito a Colsanitas.

En este estudio e independientemente de la edad, los resultados del WHI fueron positivos en osteoporosis y fracturas, y el efecto favorable pudo haberse relacionado también con la proporción de mujeres mayores en este estudio, porque sabemos que las pacientes que más se fracturan son las de mayor edad y también son las que más responden a las terapias antirresortivas especialmente cuando tienen su DMO más disminuida.

El estudio HOPE, de dosis bajas de estrógeno y protección endometrial, en el cual también se hicieron mediciones de la DMO, en este caso columna lumbar con solo estrógenos y asociados a AMP. Se evaluaron dosis de 0.625 mg de EEC solos o con AMP contra 0.4 y 0.3 mg/día de EEC y asociados con AMP. Se observó un aumento significativo en relación con placebo a los 24 meses de tratamiento, siendo que el placebo mostró un decremento importante en ambos grupos. El hecho de asociar AMP en varias dosis, bajas también, no alteró el incremento en la DMO y a 24 meses vemos que aún las dosis más bajas provocaron aumento en la DMO; es muy posible que esto se relacione con un menor riesgo de fracturas, aunque este evento no fue estudiado en el estudio HOPE. En las gráficas de cadera se observa una tendencia similar, y aunque el incremento de DMO no es tan grande, sí hubo un incremento aún con las dosis más bajas, tanto en los grupos de solo estrógenos como en los de estrógenos y progesterona combinadas. Por tanto, el estudio HOPE nos reafirma que aún con dosis bajas los estrógenos sirven para aumentar la DMO.

Finalmente, debo mencionar algunos estudios que incluyen progestágenos nuevos diferentes de AMP. Un estudio con trimegestona, un progestágeno muy similar a la progesterona natural, mostró que la asociación de estradiol y trimegestona incrementó la DMO tanto en columna como en cadera de manera similar a su competidor. Otro estudio, de los pocos estudios realizados en osteopenia, también con trimegestona, realizado en 360 mujeres posmenopáusicas con osteopenia, definida según la clasificación de la OMS como una DMO con DEXA entre -1,0

y -2,5 DS de T score. Las pacientes se distribuyeron en un grupo con 1 mg de 17-betaestradiol más 0.125 mg trimegestona por dos años frente a placebo. Todas las pacientes recibieron calcio y vitamina D. Se analizó la respuesta de la DMO y marcadores de resorción y formación ósea como osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea, telopéptidos séricos y urinarios. Los resultados fueron: a dos años un incremento en la DMO en el grupo que recibió trimegestona en columna lumbar de 6.3%, en cadera total de 3.9% y en cuello de fémur de 3.8%. También hubo una actividad antirresortiva bastante buena con reducción de los telopéptidos séricos y urinarios de 52% y 54%, y una neoformación con supresión de osteocalcina ósea del 40% y de la fosfatasa alcalina ósea del 33%. Hubo solo un 5% de retiro por eventos adversos y un 75% de amenorrea en este grupo de pacientes desde el primer ciclo. Este estudio es bastante importante porque adiciona evidencia de la utilidad de la TSH en el tratamiento de mujeres osteopénicas.

Discusión

Luz Elena Pérez (LEP)¹³: ¿Qué evidencias hay con Tibolona en hueso?

LMU: Hay estudios buenos con tibolona en DMO, desgraciadamente no así en cuanto a protección en términos de fractura que es el evento clínico que nos interesa a todos. La DMO es un evento surrogado del número de fracturas. Desafortunadamente, han ocurrido casos como por ejemplo el del flúor donde el aumento de la DMO no se asoció necesariamente a la reducción del número de fracturas. El estudio LIFT, diseñado para evaluar la protección de fracturas con tibolona, tuvo que ser suspendido de una manera similar al WHI, por un incremento en los eventos vasculares, eventos de trombosis y ACV. Sin embargo, hay que adicionar que este tipo de estudios deben realizarse en mujeres de edad avanzada que son las que poseen osteoporosis y el índice grande de fracturas se ve después de los 60 o 65 años; de manera que con la tibolona quedó truncada esta búsqueda de evidencia y lo único que tenemos es que hay un incremento en la DMO pero no se logró demostrar una reducción en el número de fracturas.

13 Médica ginecóloga Clínica del Country.

William Onatra (WO)¹⁴: En relación con otras terapias, tendríamos el caso de la vía transdérmica donde hay una evidencia muy pobre a largo plazo; igualmente, ¿qué papel tienen los fitoestrógenos a largo plazo?, ¿hay algo nuevo en estos aspectos a nivel de hueso?

LMU: Desgraciadamente hace falta evidencia. Lo que se encontró en terapia transdérmica son estudios observacionales especialmente europeos que se refieren a incrementos en la DMO pero no fue encontrado ningún meta-análisis o un estudio en grupos grandes de pacientes que demostraran una evidencia importante. Los estudios abiertos en grupos pequeños muestran aumento de la DMO pero no referencia de protección de fracturas.

En cuanto a fitoestrógenos, los estudios muestran favorecimiento de la DMO pero no hay estudios serios ni diseñados a largo plazo sobre protección de fracturas.

DVA: Quiero anotar que los estudios con tibolona para protección de hueso han sido con grupos pequeños y no habría evidencia suficiente para el uso de la tibolona teniendo como indicación la protección de hueso. Se escogería el efecto óseo solo como un "plus" a otras indicaciones, v.g., síntomas vasomotores.

GB: En cuanto a tibolona, recientemente fue publicado el estudio OPAL, donde comparan la DMO con los estudios publicados con AMP y muestra resultados bastante similares. En los estudios internacionales, solo una pequeña mención en el estudio del millón de mujeres menciona que la reducción del riesgo de fractura con tibolona podría asimilarse a la que existe con estrógenos.

LMU: Este comentario es solo una extrapolación y no el resultado de un estudio como el del WHI en cuanto a prevención de fracturas.

Eduardo Castro (EC)¹⁵: Tomar el bajo peso como un factor de riesgo de osteoporosis independiente de etnicidad, de talla o de IMC, carece de valor; hay que tener en cuenta que el peso se relaciona con estas otras variables. Respecto a los trabajos en los que se mostró la terapia con trimegestona en osteopenia, el resultado es solo anecdótico, pues ningún tipo de trabajo ha mostrado que algún progestágeno puede

afectar los efectos benéficos de los estrógenos sobre hueso.

¿Existe alguna evidencia de peso para dar tibolona solo para proteger hueso? Aunque el foro respondió la pregunta de si dar estrógenos protege hueso, no fue respondido si dar estrógenos es una estrategia costo-beneficiosa solo para proteger hueso que valga la pena, comparada con otras terapias que tienen una relación costo-beneficio mejor. Es decir que los estrógenos no serían la terapia de elección solo para proteger hueso en una paciente asintomática.

LMU: La National Osteoporosis Foundation (NOF) y la Internacional Osteoporosis Foundation (IOF) definen el bajo peso como un factor de riesgo de osteoporosis independiente del IMC como un factor de riesgo.

Por otro lado el estudio presentado sobre trimegestona pretendía demostrar que este progestágeno no altera el incremento de la DMO de los estrógenos en relación con placebo u otros progestágenos.

¿Cuáles son, Dr. Castro, los medicamentos que han mostrado ser más efectivos que los estrógenos en aumentar la DMO en mujeres que no tienen osteoporosis?

EC: Los bifosfonatos y el raloxifeno, aunque no han mostrado ser más eficaces que los estrógenos, son costo-beneficio y riesgo-beneficio más eficientes que los estrógenos en prevenir osteoporosis en mujeres no sintomáticas que no tienen osteoporosis.

LMU: Los bifosfonatos están indicados para tratar la osteoporosis pero no para prevenirla. El único medicamento que ha mostrado evidencia en osteopenia es el ranelato de estroncio que ha llegado recientemente a nuestro medio y un estudio que es el estudio TROPOS mostró evidencia en osteopenia, y un subgrupo muy pequeño del estudio MORE (raloxifeno) muestra incremento de la DMO en pacientes osteopénicas.

Ni los bisfosfonatos, ni el alendronato ni el risedronato muestran protección en términos de fractura en pacientes con osteopenia. Por tanto en pacientes con osteopenia, la única evidencia la

14 Expresidente Asociación Colombiana de Menopausia.

15 Médico ginecólogo endocrinólogo Fundación Santa Fe.

tenemos a partir de estrógenos y posiblemente a partir de ahora con ranelato de estroncio.

EC: Dentro de las recomendaciones del Colegio Americano de Endocrinólogos, como de la IOF para el tratamiento con bifosfonatos, se incluyen las pacientes con osteopenia y factores de riesgo; puede que no existan estudios desde el punto de vista de evidencia; sin embargo, dentro de las recomendaciones de estas entidades estas pacientes están como una de las indicaciones y por tanto en lo personal opino que, para el raloxifeno, una paciente sin síntomas cabe dentro de esta categoría.

DVA: Aunque no hay evidencia que lo sustente, las Asociaciones científicas mencionadas (NOF y American Endocrinology Society) recomiendan en sus consensos tratar a las pacientes osteopénicas con factores de riesgo sin síntomas. Se incluyen pacientes con T score de DEXA menores a -2.0 y, aún en algunos casos, menores a -1.5 DS, si tienen factores de riesgo. Estos factores de riesgo fueron claramente establecidos por el estudio NORA que ya mencionó el Dr. Uribe y en el cual el grupo liderado por Elizabeth Barrett-Connor aportó en gran medida conocimientos a este respecto.

WO: En relación con el peso, las pacientes obesas tienen mejor hueso que las delgadas; esto es también notado en las pacientes asiáticas que siendo de bajo peso llegan con mejor DMO al momento de la menopausia. Nuestras pacientes delgadas con o sin falla ovárica prematura, llegan con menos hueso que las pacientes dentro de parámetros normales.

LMU: Hay otros factores diferentes al peso que están involucrados en la DMO y las fracturas; por ejemplo, las japonesas, a pesar de ser de bajo peso se fracturan menos por asuntos geométricos del cuello del fémur. Otros factores genéticos, ambientales, etc. están involucrados en el desarrollo de osteoporosis.

GB: El punto clave está en si sigue teniendo cabida la TSH para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Aunque IOF considera que por costo-beneficio para ellos la terapia de elección es un bisfosfonato, la IMS ha incluido que en pacientes seleccionadas y en casos especiales la TSH sigue teniendo vigencia en el manejo de la osteoporosis. En Colombia, la TSH sigue teniendo vigencia debido a la ley 100 que incluye a los estrógenos conjugados dentro del POS, al acceso de las pacientes a los medicamentos, y a que los bifosfonatos son

de más difícil acceso y costo más elevado para las pacientes.

DVA: Sin embargo, hay que tener en cuenta que la TSH en el WHI mostró que los estrógenos tenían impacto en hueso y específicamente en fracturas en aquellas pacientes en donde hoy en día sabemos que no debemos dar la TSH, esto es, la mayoría de las pacientes del WHI eran mayores para las indicaciones que hoy en día tenemos para la TSH que son posmenopáusicas recientes. ¿No es esto una paradoja?

LMU: Adicionalmente, este impacto fue mostrado en pacientes asintomáticas en donde tampoco está indicada hoy día la TSH. Lo que el WHI mostró es que los estrógenos son eficaces en términos de protección de fracturas. Obviamente, no es la indicación de la TSH prevenir la osteoporosis, pero en pacientes que tengan sintomatología con factor de riesgo para osteoporosis o pacientes seleccionadas en las que haya que proteger hueso, los estrógenos tienen un papel demostrado por la evidencia.

DVA: Cuando a una paciente en tratamiento TSH se le suspende la terapia, la pérdida de hueso en sus años subsiguientes es muy acelerada comparada con la paciente a quien le estamos dando bisfosfonatos y se le suspenden. En razón de que la TSH es más o menos limitada, no tenemos información de por cuánto tiempo se deben administrar los bifosfonatos, aunque parece que hay seguridad por lo menos por diez años que es lo que Uri Liberman ha mostrado en sus últimas publicaciones.

LMU: con respecto a los SERMS, pueden jugar un papel importante en el mantenimiento a largo plazo de la salud ósea; también se requiere esperar evidencia sobre éstos a largo plazo. Por lo menos con raloxifeno a cinco años en el estudio MORE es positivo a este nivel.

DVA: ¿Es correcto decir que la TSH es excelente para el manejo de los síntomas vasomotores y para otros aspectos discutidos en el foro anterior, y que además sirve para proteger hueso?

LMU: Es cierto, los estudios lo han demostrado, las asociaciones científicas lo han aceptado, la TSH previene la pérdida de DMO en mujeres posmenopáusicas.

CR: A pesar de que esta área de impacto ósea de la TSH es posiblemente la que más se ha estudiado, aún no existe suficiente evidencia, en términos de la disminución global del riesgo con estos tratamien-

tos, y poder decir que no podemos ajustarnos solamente a la Medicina Basada en Evidencia, pues en ese caso solo podríamos afirmar que el único medicamento que previene fracturas en mujeres sin osteoporosis es el raloxifeno y el estroncio. Además tendríamos que afirmar que los únicos estrógenos que previenen el riesgo de fracturas son los EEC (que lo han demostrado). Sin embargo, paradójicamente, las recomendaciones internacionales en mujeres sin síntomas, incluyen como primera línea otras alternativas y solo los estrógenos en caso de que los medicamentos de primera línea no sean tolerados, por tanto la terapia con estrógenos se convertiría en terapia de segunda línea en términos de prevención; y esa es una recomendación de expertos con base en costo-beneficio pero también carente de toda evidencia. Las otras alternativas como son los bifosfonatos no han demostrado prevención en riesgo de fracturas en osteopenia porque sus estudios han sido en mujeres con huesos muy malos que ya son las osteoporóticas. Este es un ejemplo muy claro de la necesidad de individualizar el tratamiento de la paciente.

DVA: Dr. Uribe, ¿podría resumir brevemente las conclusiones de la discusión llevada a cabo?

LMU: Resumiendo lo que ya fue mencionado:

1. Las pacientes con sintomatología vasomotora que reciben TSH tienen el beneficio añadido de la protección para la pérdida ósea.
2. Individualizando, algunos casos podrían recibir TSH con estrógenos, o estrógenos y progestágenos que han demostrado tener el mismo efecto a nivel mineral óseo en pacientes que no toleren otro tipo de terapia recomendada, o en quienes por costo-beneficio sea más fácil hacerlo.

DVA: Mil gracias, Dr. Uribe, y pasamos entonces al tercer tema de esta reunión.

3. Terapia Hormonal en Situaciones Especiales: Riesgo Cardiovascular- Dr. Gabriel Tovar (GT)¹⁶

Esta conferencia revisará algunos aspectos que han modificado el concepto de terapia hormonal y el riesgo cardiovascular a través del tiempo.

Hace algún tiempo el estudio de Framingham mostró que las mujeres podrían tener el mismo riesgo cardiovascular que los varones. Posteriormente otros estudios mostraron que la manifestación principal en las mujeres es la angina y en los hombres el infarto del miocardio. La angina va aumentando con la edad, lo cual dificulta el diagnóstico de enfermedad cardiovascular en la mujer. Sin embargo, las mujeres se mueren de infarto en todas las edades, y esto fue lo que motivó alguna serie de estudios para mirar si era posible reducir la fatalidad cardiovascular en este grupo de pacientes, especialmente porque este grupo de pacientes aumenta con la edad debido al crecimiento de este segmento de la población.

Existen varios estudios de casos y controles que muestran que había disminución del riesgo cardiovascular con la terapia hormonal. Otros estudios de cohorte mostraban resultados similares. Posteriormente el meta-análisis de Débora Grady mostró que la terapia hormonal disminuía el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular y de enfermedad coronaria; sin embargo, la adición de progestágenos tenía un efecto deletéreo sobre esta ganancia. Este meta-análisis también mostró que la probabilidad de enfermedad coronaria y de enfermedad recurrente disminuían bastante con el uso de la terapia hormonal. Otros meta-análisis en pacientes siempre usuarias publicados posteriormente mostraban resultados similares tanto en estudios de casos y controles, de cohorte, transversales o prospectivos; en pacientes usuarias actuales también tenían un beneficio importante con la terapia hormonal.

En ese momento se pensó que la terapia hormonal con estrógenos era útil en prevención primaria y además podía disminuir las recurrencias y por esta razón se utilizó en muchas pacientes.

Posteriormente fue publicado el estudio de salud de las enfermeras (Nurses's Health Study), que fue un estudio grande de diez años seguimiento y mostró que el riesgo relativo global para eventos coronarios fue muy favorable a la terapia hormonal, inclusive si la terapia hormonal se utilizaba en mujeres de bajo riesgo. El riesgo de mortalidad global, mortalidad por enfermedad cardiovascular y el riesgo de enfermedad cardio-

16 Médico ginecólogo endocrinólogo Universidad del Rosario, Profesor Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud FUCS, Hospital San José.

vascular fue también menor en las mujeres usuarias de terapia hormonal en comparación con las no usuarias. Este estudio mostró lo benéfica que era la terapia hormonal en enfermedad coronaria, aunque no tanto en enfermedad cerebrovascular.

En ese momento, ese estudio permitió concluir que las usuarias de terapia hormonal tenían menor riesgo de enfermedad coronaria, menor mortalidad global y menor mortalidad por enfermedad cardiovascular y probablemente cerebrovascular. Esto tuvo como consecuencia el aumento en la utilización de terapia hormonal, incluso en grupos de alto riesgo, en mujeres de más de 80 años de edad.

Posteriormente aparecieron dos estudios: el estudio HERS I y HERS II, para evaluar si la terapia hormonal servía en prevención secundaria de enfermedad cardiovascular en mujeres. Este estudio se desarrolló inicialmente en 2.763 mujeres con un seguimiento por cuatro años en el estudio HERS I, y se continuó en 2321 mujeres que se siguieron por 6.8 años en el estudio HERS II. Se observó que el resultado en el grupo con hormonas era muy similar al grupo placebo, incluso se encontró que en el primer año los riesgos excedían los beneficios; por lo cual el concepto cambió pensando que la terapia hormonal no era útil en la prevención secundaria en pacientes mayores (edad promedio 67 años), y que había un exceso de riesgo durante el primer año.

Posteriormente se desarrolló el estudio WHI con sus dos brazos: uno de estrógenos más progesterona y otro de solo estrógenos. Las pacientes incluidas en el estudio tenían algunas características desde el punto de vista cardiovascular, que vale la pena mencionar: se incluyeron pacientes mayores, con IMC >30, un porcentaje elevado eran fumadoras pasadas o actuales, en las cuales no se iniciaría terapia hormonal; se incluyeron pacientes con diabetes, con hipertensión, hipercolesterolemia, y un grupo importante de pacientes ya había recibido terapia hormonal. Estas características de las pacientes dificultan la interpretación de los resultados del impacto de la terapia hormonal, especialmente a largo plazo. También había un grupo importante de pacientes con ooforectomía bilateral en quienes, se sabe, también se encuentra incrementado el riesgo cardiovascular.

En el estudio WHI se aleatorizaron 16.608 pacientes; el objetivo era evaluar la ocurrencia de infarto no fatal o muerte por enfermedad cardiovascular, y los eventos adversos primarios y cáncer de seno. El brazo de terapia combinada de este estudio fue detenido tempranamente debido a que los riesgos excedían a los beneficios. Se vio que la terapia combinada aumentaba el riesgo de infarto, muerte por enfermedad coronaria, el riesgo de enfermedad cerebrovascular, de tromboembolismo venoso y de enfermedad cardiovascular total. Se utilizó el índice global que muestra la relación entre el exceso y la reducción de riesgo absoluto por 10000 personas-año, el cual se aumentaba con la terapia hormonal y llevó a la suspensión temprana de este brazo del estudio.

Los resultados sobre el riesgo relativo de los dos brazos del estudio WHI, mostrando resultados de las dos terapias fueron muy diferentes. Los estrógenos solos mostraron efectos benéficos cardiovasculares en comparación con los efectos de la terapia combinada de estrógenos y progesterona.

En conclusión, el estudio WHI no soporta la utilización de estrógenos y medroxiprogesterona como prevención de las enfermedades estudiadas. El exceso de riesgo sugiere efectos adversos en: enfermedad cardiovascular, cáncer de seno, enfermedad cerebrovascular y embolismo pulmonar. Al día siguiente de la divulgación de estos resultados, aparecieron titulares en los periódicos de todo el mundo, especialmente de la prensa amarillista creando mucho alarmismo alrededor del tema.

Todavía los foros de debate sobre el tema de terapia hormonal discuten si este estudio estuvo bien diseñado desde el punto de vista epidemiológico. Las conclusiones de un debate reciente del Dr. Stevenson destacan que la gran proporción de pacientes fumadoras, obesas y mayores compromete cualquier conclusión del estudio; el 50% de las pacientes podía tener síndrome metabólico, con incremento de cáncer de seno; el incremento del 24% en cáncer en las pacientes que recibieron terapia combinada puede ser un artefacto, ya que en el grupo con placebo la incidencia es muy baja y una gran proporción había recibido terapia hormonal antes del estudio. La prevalencia de síndrome metabólico en la población

americana es de más de 40% en la población mayor de 60 años; además las mujeres americanas tienen dos o más factores de riesgo especialmente por encima de los 50 años y más aún después de los 65 años de edad.

Con base en estas revisiones y discusiones, lo que actualmente se piensa es que el progestágeno puede tener algún efecto directo sobre la pared del vaso que lo hace una molécula diferente a la utilización de solo estrógenos.

Existen otros estudios sobre la progresión de la aterosclerosis coronaria y la terapia hormonal. Estos estudios han mostrado que ni los estrógenos ni los estrógenos más medroxiprogesterona afectan la progresión de la enfermedad coronaria en pacientes con enfermedad establecida. Los resultados sugieren que la terapia hormonal no se debe utilizar para disminuir la progresión de la enfermedad coronaria.

Posteriormente, fueron publicados los resultados del brazo de solo estrógenos del estudio WHI, que mostró que realmente no había ningún efecto sobre la cardiopatía coronaria, y que en pacientes de 60 a 79 años se incrementaba el riesgo de enfermedad cerebrovascular.

En cuanto a riesgo absoluto, este brazo del estudio mostró disminución del cáncer de seno, enfermedad coronaria, y disminución de fracturas osteoporóticas.

El grupo de pacientes que ya tiene enfermedad coronaria es un grupo especial para evaluar la terapia hormonal. Un estudio en pacientes de más de 55 años de edad con infarto confirmado que estaban recibiendo terapia hormonal en la hospitalización mostró menor mortalidad. Estas pacientes en tratamiento hormonal también sobreviven más a la revascularización y tienen una mortalidad perioperatoria y a los cinco años mucho menor que las no usuarias de terapia hormonal. Así mismo, a los tres años hubo menor necesidad de repetir el procedimiento de revascularización en las usuarias de terapia hormonal, y la mortalidad es muy similar a la de los varones, siendo que en este grupo de pacientes la mortalidad es mayor en las mujeres en que en hombres. Estos estudios en pacientes con enfermedad coronaria incluyeron pacientes fumadoras, con EPOC, con eventos neurológicos, pacientes con enfermedades valvulares, HTA, ICC,

antecedente de infarto cardiaco, y que están normalmente recibiendo medicaciones concomitantes; es decir, pacientes en las cuales no se prescribiría la terapia hormonal. La distribución de factores de riesgo y enfermedades concomitantes fueron comparables entre los grupos con terapia hormonal y sin terapia hormonal. Estos estudios concluyeron desde el punto de vista epidemiológico que las pacientes que están recibiendo terapia hormonal no la deberían suspender antes de la revascularización y que está por determinarse si las pacientes deben continuar recibiendo la terapia hormonal después de la revascularización.

Sobre las dosis bajas y el riesgo cardiovascular, los estudios publicados únicamente se refieren a los cambios en el perfil lipídico con las diferentes medicaciones y vías de administración. Algunos estudios muestran que las dosis bajas no alteran la PCR; muchos estudios han evaluado los marcadores inflamatorios cardiovasculares que incluyen PCR y los resultados no han sido concluyentes.

¿Se pueden aplicar las conclusiones del WHI a todas las pacientes? Un meta-análisis comparó los eventos cardiovasculares asociados a la terapia hormonal en pacientes jóvenes y mayores. Las pacientes jóvenes fueron definidas como posmenopáusicas de menos de diez años después de la menopausia, y las mayores como posmenopáusicas de más de diez años después de la menopausia. El estudio analizó 23 estudios con casi 40.000 pacientes. Este estudio mostró que la terapia hormonal reduce significativamente los eventos coronarios en mujeres jóvenes, y comparando las mujeres jóvenes con las mayores, la terapia hormonal favorece a las pacientes jóvenes. Por tanto, esto ayuda a responder la pregunta planteada indicando que la terapia hormonal es importante en pacientes después de la menopausia y que después va siendo cada vez menos importante desde el punto de vista cardiovascular en pacientes de más de 65 años. Otro aspecto notado en este estudio es que en las pacientes mayores, los eventos cardiovasculares se incrementaron después del primer año, similar al estudio HERS, y estos eventos se reducen después del segundo año.

Una revisión de los estudios longitudinales de casos y controles, sobre factores de riesgo de hemorragia subaracnoidea, evidenció que la terapia hormonal no aumenta de manera significativa el riesgo de hemorragia subaracnoidea.

Las recomendaciones de consenso consideran que la terapia hormonal:

- Es apropiada para mujeres con síntomas intolerables y riesgos usuales (esperados para la edad) de enfermedad cardiovascular, tromboembolismo venoso y enfermedad cerebrovascular.
- No es apropiada para la preservación ósea, apariencia cosmética, pérdida actual de la memoria, pérdida de la libido, o protección cardiovascular.
- Para las mujeres que usen la terapia hormonal por cinco o más años, se considera apropiado recomendar la opción de suspender o disminuir la dosis si se intentó suspender la terapia previamente.
- Está contraindicada si hay un accidente isquémico transitorio o un ACV, enfermedad cardiovascular, tromboembolismo venoso o cáncer de seno.

Los progestágenos tienen efecto endotelial diferente, por lo que vale la pena evaluar el efecto específico de cada molécula. Un estudio al respecto muestra diferente efecto de la trimegestona y de la dihidrogesterona, en la VCAM, la expresión de la adhesión, los niveles de selectina y la endotelina 1.

En conclusión, la terapia hormonal debe ser individualizada, y la paciente menopáusica debe también tratarse de manera individual considerando el riesgo cardiovascular para saber qué pacientes pueden beneficiarse más con la terapia hormonal. Sería recomendable utilizar sistemáticamente los formularios de evaluación de riesgo cardiovascular en las pacientes menopáusicas para ayudar en la toma de decisión de la terapia.

Discusión:

GB: Como se ha mencionado en los foros mundiales: “el péndulo está volviendo al centro” sobre todo en estos aspectos cardiovasculares. Hay dos publicaciones recientes bastante interesantes de este año: una es de la Dra. Judith Hsia en la cual analiza nuevamente el brazo de solo estrógenos del WHI en la cual concluye que en mujeres que inician la terapia de manera precoz, es decir entre los 50 y 60 años, se logra protección cardiovascular, lo cual está de acuerdo con la publicación de este año de

Francis Grodstein donde ella analiza los grupos en mujeres jóvenes, mujeres mayores, y en las mujeres tanto con la terapia combinada como de solo estrógenos demostrando que sigue habiendo protección cardiovascular. En este sentido en relación con el riesgo cardiovascular, es fundamental el momento de iniciar la terapia hormonal.

Otro aspecto importante mencionado en la presentación del Dr. Tovar es el impacto de la terapia hormonal sobre la Proteína C reactiva. Inicialmente se le dio mucho valor a ese incremento en que posiblemente estaba relacionado con el incremento en los eventos cardiovasculares, ya que se le consideraba un marcador de inflamación; hoy día se discute si en realidad la PCR está mostrando inflamación de las arterias, o si es un reflejo de una mayor síntesis hepática de esa enzima al momento de iniciar la terapia hormonal.

WO: En este tema hay mucho que aprender; sin embargo, la experiencia experimental y la clínica muestran que la mujer tiene una ventana, un período donde aún tiene el endotelio sano, recuperable para los estrógenos. El WHI mostró que después de los 60 años ese endotelio está en malas condiciones y aparecen todos los demás eventos; estamos esperanzados en el último estudio que está para cinco años con bajas dosis, en la indicación que nosotros conocemos, en mujeres que tienen oportunidad de recuperación y que es el momento en que se debe evaluar el riesgo/beneficio e indicar tempranamente esta terapia, en el sentido que no se puede iniciar a los 60 años. Mi opinión personal es que la terapia hormonal sigue siendo buena si se inicia tempranamente.

GT: Los estudios muestran resultados interesantes y el enfoque está volviendo al principio, a hace unos 20 años. En los foros se discute cuándo hacer prevención primaria. La prevención primaria hay que hacerla a los 20 años de edad y algunos marcadores muchas veces no se tienen en cuenta como el índice cintura/cadera que se asocia a alteración endotelial. Además, estudios han mostrado que mujeres con polimorfismo de los receptores responden de manera diferente, es decir, que desde este punto de vista algunas mujeres podrían tener mayores alteraciones que otras, lo cual es interesante a largo plazo. Otro aspecto interesante es que el manejo de la paciente menopáusica inicia desde la paciente joven que acude a consulta para prevenir a largo plazo la pérdida ósea y la enfermedad

cardiovascular, indicando recomendaciones sobre los factores de riesgo como, por ejemplo, en el tabaquismo.

DVA: En relación con lo comentado de terapia hormonal y revascularización, ¿las conclusiones del estudio mencionado señalan que la paciente que va a ser revascularizada no debe suspender su terapia de reemplazo hormonal?

GT: Sí; la conclusión con respecto a la mortalidad es que da igual darle la terapia hormonal que no dársela, es decir, que la terapia no influye de manera negativa en las pacientes que se van a revascularizar. Es importante señalar que en algunos estudios la población estudiada no es extrapolable a nuestra población, y entre sí los estudios tampoco se pueden extrapolar, lo cual también ha llevado a confusión, y no hay un estudio lo suficientemente grande donde se obtenga una conclusión definitiva.

DVA: Las conclusiones del estudio de E. Brucetti y E. Barrett-Connor ¿no son muy estrictas en relación con la terapia hormonal?

GT: Los autores son investigadores, pero no son clínicos, y no ven pacientes ginecológicas. Las pacientes con oleadas de calor, disminución de la libido o deterioro de su calidad de vida requieren una respuesta y solución al problema; igual sucede con las pacientes que luego de siete años de terapia hormonal la suspenden y en quienes recae la sintomatología y en las cuales la sintomatología no mejora con otras medicaciones.

EC: Comparto la opinión del Dr. Tovar, por tanto vale la pena discutir dos preguntas diferentes otra vez: ¿podemos dar terapia de reemplazo hormonal en prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular? La respuesta es: no existe ninguna evidencia clínica que sustente eso; en este momento por fortuna hay por lo menos tres estudios prospectivos aleatorios, controlados que están investigando esta pregunta y que probablemente nos permitan responderla, pero en este momento no hay ninguna evidencia clínica; si bien los estudios básicos existentes dan orientaciones al respecto, no permiten responder apropiadamente. La segunda pregunta entonces es: ¿debemos tener miedo de tratar una paciente sintomática con terapia hormonal debido a los riesgos cardiovasculares? Para esto probablemente la respuesta es no, no debemos tener miedo ya que la evidencia que señala problemas cardiovasculares es en pacientes con riesgo cardio-

vascular totalmente diferente a la de nuestra consulta. Otras preguntas actuales que aunque no tenemos las conclusiones son interesantes de discutir serían: ¿Existe diferencia en cuanto a las vías de administración que utilizamos con respecto a enfermedad cardiovascular? ¿Existen diferencias con respecto al tipo de progestágenos que empleemos y el tipo de respuesta cardiovascular? ¿Existe diferencia con respecto a la vía de progestágeno y el riesgo enfermedad cardiovascular?

GT: Los estudios que tratan de responder esas preguntas están actualmente en proceso: por ejemplo los estudios iniciales con gestodeno mostraron que podía aumentar el riesgo cardiovascular, otros estudios posteriores mostraron que no. Los estudios de biología molecular y de marcadores permitirían verificar cuáles pacientes están en más riesgo que otras. Aún no se ha establecido cuál es mejor progestágeno desde el punto de vista cardiovascular. Tal vez el que tiene más estudios es la medroxiprogesterona y solo los estudios en proceso permitirán responder estas preguntas.

LMU: Un punto importante sobre el cual sí tenemos evidencia es que definitivamente no hay un incremento de eventos cardiovasculares en pacientes en quienes se inicia la terapia tempranamente, es decir, antes de diez años de haber iniciado la menopausia. En relación con la práctica clínica, la evidencia actual permite afirmar que no existiría contraindicación de terapia hormonal en mujeres que no tienen antecedentes cardiovasculares y en quienes está indicada la terapia por su sintomatología; ¿hay posibilidad de cardio-protección? Yo pienso que tal vez sí la hay, pero eso tiene que demostrarse.

BG: ¿Qué opinión tiene sobre la aspirina?

GT: La aspirina no ha demostrado efecto protector cardiovascular en mujeres; sirve para la prevención del ACV pero no para la prevención del infarto de miocardio; podría utilizarse en la prevención del ACV pero no hay evidencia del beneficio de terapia hormonal y aspirina. Hay alguna diferencia en estudios anteriores que mostraban que mujeres premenopáusicas que recibían aspirina tenían un comportamiento diferente a las mujeres posmenopáusicas que recibían aspirina, pero no hay soporte científico.

BG: Un pronunciamiento reciente del American Heart Association da evidencia clínica de mejoría de eventos cardiovasculares con aspirina.

GT. Hay evidencia en grupos específicos como en pacientes diabéticas que tienen un riesgo relativo de enfermedad coronaria de 5; esta evidencia no se ha demostrado en población sana.

Dra. Ivonne Díaz (ID)¹⁷: Es importante llegar con estos mensajes e informaciones al cardiólogo en cuanto a que el riesgo cardiovascular no se aumenta

CR: Los comentarios del Dr. Castro son muy oportunos en el sentido de que la terapia hormonal no se utiliza hoy en día ni para prevención cardiovascular primaria ni secundaria, pero en la mujer que requiere terapia, desde el punto de vista cardiovascular, ¿cuál es la terapia más benéfica y cuál la más riesgosa? Desde el punto de vista clínico, no existe ninguna evidencia que pueda decir que una terapia es mejor que otra, ni dosis, ni vía de administración. Lo que tenemos hoy en día son respuestas de los diferentes tipos de compuestos en dosis y vías de administración sobre marcadores subrogados específicos de riesgo cardiovascular, y desde ese punto de vista los efectos más benéficos a nivel antitrombótico, y sobre la cascada de la coagulación y antiinflamatorios son las vías transdérmicas; los gestágenos más depurados con una buena actividad antiminerlocorticoide y con un mejor comportamiento a nivel metabólico pueden ser la drospirenona, la trimegestona y la progesterona natural. El estudio PEPI, por ejemplo, mostró que el acetato de medroxiprogesterona se comporta desde el punto de vista de marcador como la glicemia, así como expresó su antagonismo sobre el efecto benéfico sobre el perfil lipídico que tienen los estrógenos en comparación con la progesterona natural; pero desde el punto de vista clínico esa respuesta la tendremos solo con el estudio Keeps, actualmente en proceso. Este estudio prospectivo, aleatorio, controlado, ya no mirando marcadores subrogados, está comparando dosis bajas de estrógenos conjugados de 0.45 mg, vías de administración de estrógenos por vía oral y estrógenos transdérmicos con 50 mcg en parche y progesterona natural. Este estudio sí nos va a decir la utilización de terapia de reemplazo hormonal en mujeres a etapas tempranas en la transición menopáusica, sanas, si se va a disminuir el riesgo de aterosclerosis que ya no es un marcador subrogado de enfermedad cardiovascular sino que es enfermedad cardiovascular establecida. Hoy por

hoy, este es un tema de individualización, por tanto en aquella mujer sana obesa con riesgo protrombótico, probablemente las vías que más se adaptan serían las vías transdérmicas o eventualmente en aquella mujer hipertensa que no tenga contraindicación formal de terapia hormonal y requiera terapia combinada; muy seguramente cuando hablemos de un gestágeno, ojalá sea uno con una acción antiminerlocorticoide como puede ser la drospirenona y la misma trimegestona.

DVA: ¿En qué paciente estaría contraindicada la terapia de reemplazo hormonal, desde el punto de vista cardiovascular?

GT: Pacientes de ACV, de infarto o de enfermedad coronaria establecida; pacientes con trombofilia; pacientes obesas con IMC > 30; también pacientes con otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular como consumo de cocaína o consumo excesivo de cigarrillo. Ante la presencia de claros factores de riesgo que no se puedan modificar, la terapia de reemplazo hormonal debería estar contraindicada. En pacientes diabéticas, los estrógenos solos mejoran la sensibilidad a la insulina, por tanto se podrían usar en pacientes diabéticas siempre y cuando no tengan antecedentes de eventos cardiovasculares.

DVA: ¿Podríamos resumir en tres o cuatro puntos su ponencia, Dr. Tovar?

GT:

- 1. Hay que hacer prevención cardiovascular y conocer los factores de riesgo de cada paciente.*
- 2. La terapia debe ser individual.*
- 3. No hay contraindicación desde el punto de vista cardiovascular para iniciar terapia de reemplazo cardiovascular en una paciente sin trombofilia.*
- 4. Las pacientes que ya han recibido terapia hormonal o que vengán recibiendo terapia hormonal durante varios años podrían continuar recibiendo la terapia hormonal, desde el punto de vista cardiovascular.*

DVA: Muchas gracias, Dr. Tovar. Después de un merecido café, abordaremos el siguiente tema.

Continúa en el Volumen 13, No. 3.

17 Médica ginecóloga, profesora Universidad Militar Nueva Granada.

Salud cardiovascular y menopausia: el ginecólogo como interlocutor con el paciente*

R.D. ARIAS¹

RESUMEN

La disminución marcada de estrógenos después de la menopausia parece explicar el dramático aumento de la enfermedad cardiovascular (ECV) en mujeres posmenopáusicas. Los ginecólogos están llamados a jugar un papel fundamental en el diagnóstico, prevención y tratamiento de esta enfermedad. Su papel puede incluir consejos sobre cambios en el estilo de vida y, si fuere necesario, la prescripción de tratamientos preventivos tales como el reemplazo de terapia hormonal (TRH), y drogas hipolipemiantes. El uso de terapia de reemplazo estrogénico (TRE) para prevenir la ECV, ha sido respaldado por diversos estudios observacionales. No obstante, estudios recientes, grandes, aleatorizados, mostraron resultados inesperados y contradictorios, llevando a confusión e influyendo tanto a las pacientes como a la percepción clínica sobre los efectos benéficos de la TRH durante la posmenopausia. Estos resultados disímiles pueden deberse a diferencias en los diversos regímenes de TRH, la edad promedio de las pacientes, y el tiempo promedio de edad desde la menopausia al momento del registro inicial, la duración de la terapia, y a los sesgos en la selección de las pacientes en estudios observacionales. Se ha desarrollado ahora una “hipótesis unificada”, consistente con datos de todos los estudios: la TRH iniciada al comienzo de la menopausia previene la ECV, en tanto que la TRH iniciada años después de la menopausia parece aumentar los eventos cardiovasculares. Este conocimiento es esencial para los ginecólogos al tomar decisiones clínicas acerca del uso de TRH.

Palabras clave: enfermedad cardiovascular, terapia hormonal de reemplazo, terapia estrogénica de reemplazo, menopausia.

ABSTRACT

The large decrease in estrogen following menopause appears to explain the dramatic increase in cardiovascular disease (CVD) in postmenopausal women. Gynecologists are well placed to play a primary role in the diagnosis, prevention and management of CVD in these patients; this role may include advice on lifestyle changes, and, if appropriate, prescribing preventative treatments such as hormone replacement therapy (HRT) and lipid-lowering drugs. The use of estrogen replacement therapy (ERT) to prevent CVD is supported by a number of observational studies. However, recently, large, randomised trials gave unexpected, conflicting data on the cardiovascular benefits of HRT, leading to confusion, and influencing both patient and clinical perceptions regarding the role of HRT postmenopause. These different outcomes may be due to differences in the HRT regimens, mean age and mean time from menopause at enrollment, duration of therapy, and patient selection bias in observational studies. A ‘unified hypothesis’ consistent with findings from all studies has

* Traducido del inglés: Miguel Bueno, MD.

¹ Departamento de Ginecología y Obstetricia, Escuela de Medicina de Keck, Universidad de California del Sur, EE. UU.

now been developed: HRT initiated at the time of the menopause prevents CVD, whereas HRT initiated years after the menopause seems to increase CHD events. This knowledge is essential for gynecologists making clinical decisions regarding HRT use.

Key words: cardiovascular disease, hormone replacement therapy, estrogen replacement therapy, menopause.

Introducción

La deficiencia estrogénica posmenopáusica o por falla ovárica prematura se relaciona con incremento en la incidencia de diversos problemas de salud, tales como la ECV y la osteoporosis¹. En ese momento del ciclo vital femenino el ginecólogo puede aconsejar acerca de cambios en el estilo de vida para disminuir el riesgo de enfermedad y prescribir, si están indicadas, medidas farmacológicas preventivas, tales como fármacos hipolipemiantes y TRH.

Hasta hace poco, la decisión para prescribir TRH a mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas era respaldada por datos positivos de estudios observacionales, los cuales indicaban que los estrógenos eran benéficos para reducir el riesgo de ECV y de osteoporosis^{2,3}. No obstante, estudios recientes, amplios, aleatorizados, controlados, mostraron datos contradictorios, los cuales no mostraban evidencia clara de que la TRH tuviera protección cardiovascular en mujeres aparentemente sanas o con ECV establecida. Por el contrario, la TRH estaba asociada con aumento de enfermedad tromboembólica y hemorragia cerebral, además de aumento en el cáncer de mama^{4,5}. Estos hallazgos han alterado radicalmente la percepción de la TRH, forzando a los ginecólogos a reevaluar su posición sobre su uso en la prevención de la enfermedad. El propósito de esta revisión es examinar el papel del ginecólogo en el diagnóstico, prevención y manejo de la ECV en mujeres, con un enfoque especial acerca de cómo datos conflictivos de estudios clínicos pueden racionalizarse.

Papel del ginecólogo en el diagnóstico, prevención y tratamiento de la ECV

En contraste con otras enfermedades, las cuales también aumentan su prevalencia después de la menopausia, la ECV, la cual incluye hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria (ECC), aterosclerosis, y derrame cerebral, cobra un precio

muy elevado sobre las vidas de mujeres posmenopáusicas. En los EE. UU. y en otras naciones occidentales industrializadas, la ECV es la causa principal de muerte en mujeres mayores de 50 años⁶, causando el 53% de todas las muertes femeninas. Sin embargo, las mujeres tienden a considerar el cáncer de mama como un riesgo mayor de mortalidad que la ECV, pese a que la rata de muerte por cáncer de mama es considerablemente menor que la de ECV^{7,8}. Pese a estas preocupantes cifras, el persuadir a las mujeres a reconocer los peligros de la amenaza de la ECV y a tomar medidas preventivas, es una tarea difícil ya que muchas mujeres no son conscientes de los riesgos que ella implica. La Asociación Americana del Corazón realizó una encuesta en más de 1.000 mujeres estadounidenses y encontró que menos de la mitad conocían los peligros de la ECV⁹. Y aun en casos de conocimiento de los riesgos, frecuentemente las mujeres decían preferir la muerte “fácil” asociada con ECV, a la muerte “inoportuna” y “más dolorosa” asociada con el cáncer, especialmente con el cáncer de mama.

Existen diversos factores exógenos y endógenos de riesgo para ECV, y existen numerosas diferencias entre poblaciones (mujeres mayores y menores, hombres, y etnias diferentes) en relación con la patología de la ECV y su incidencia sobre el ciclo de vida⁶. Los riesgos tradicionales para ECV incluyen: colesterol LDL elevado, presión arterial alta, obesidad, vida sedentaria y hábito de fumar¹⁰⁻¹¹.

Las influencias hormonales sobre niveles de lipoproteínas en mujeres son complejas; ellas cambian con las fluctuaciones hormonales asociadas con el aumento de la edad, y con hormonas exógenas suministradas como contraceptivas o como TRH⁶. La menopausia tiene un efecto adverso sobre el nivel de lípidos séricos y, comparado con mujeres premenopáusicas, por lo demás saludables, no-obesas, las mujeres posmenopáusicas tienen niveles significativamente aumentados de colesterol total, LDL, y triglicéridos,

y niveles bajos de HDL y colesterol HDL¹². Como parte del Estudio Framingham, Kannel y colaboradores¹³ mostraron el impacto de la menopausia sobre la incidencia de ECV en 2873 mujeres, menores de 55 años. En todos los grupos de edad (<40, 40-44, 45-49 y 50-54 años) las tasas de ECV fueron menores en premenopáusicas que en posmenopáusicas. El cambio en el perfil lipídico en posmenopáusicas proporciona una explicación parcial para el aumento paralelo en ECV.

Además de los factores de riesgo tradicionales, se están desarrollando nuevos marcadores, predictivos para riesgo de ECV. Ellos incluyen Proteína C-reactiva y otros marcadores de inflamación sistémica, como el fibrinógeno, la interleukina¹⁶ y el fibrina D' dimer^{11,14}. Otros marcadores nuevos para ECV son niveles elevados de lipoproteína (a) y la presencia de partículas pequeñas, densas, de LDL^{1,17}.

La utilidad de estos marcadores esta aún por demostrarse¹⁸. Es muy importante que nosotros tomemos utilidad total de los marcadores probados como predictivos, educando a los ginecólogos, quienes no son especialistas en ECV, para reconocer su valor diagnóstico.

La implementación de medidas para prevenir o reducir el riesgo de ECV, hipertensión, derrame o aterosclerosis, en mujeres, está dentro de la órbita del ginecólogo, y el estudio de la paciente durante la menopausia puede proveer una ventana oportuna o una nueva oportunidad para tal estudio. Mediante el interrogatorio y los exámenes adecuados, el ginecólogo puede rápidamente establecer los riesgos para ECV en la paciente. En el nivel primario de terapia preventiva, el ginecólogo puede estimular cambios de comportamiento, aunque esto pueda hacerse difícil. Mientras que algunos factores de riesgo, tales como el cigarrillo, la dieta, el ejercicio y la obesidad son potencialmente susceptibles de cambio, ellos continúan en aumento entre las mujeres en EE. UU., pese a los consejos del médico y de atención dirigida por los medios. En el mundo real, estos factores de riesgo quizás no sean tan fácilmente modificables.

La gran disminución en los niveles de estrógenos en la menopausia parece ser una de las explicaciones más probables para el aumento de la ECV durante la década posterior al inicio de la

menopausia; tal es la razón para el uso de TRH en la prevención de la ECV. Indudablemente, el uso de TRE para prevenir la ECV está respaldada por evidencia a partir de diversos estudios observacionales^{19,20}. Algunos estudios han hallado reducción del riesgo para ECV del 30-50% y posiblemente para enfermedad cerebro-vascular en usuarias de TRE frente a no usuarias.

Pese a estos beneficios potenciales de la TRE, muchas mujeres suspenden el tratamiento. En un estudio reciente en usuarias previas de TRH en EE. UU., se entrevistaron 1.195 mujeres posmenopáusicas, acerca de las razones para interrumpir el tratamiento²². Las principales razones aducidas fueron: "aumento del cáncer de mama" (45%) y el "aumento de la ECV" (34%). Fue interesante que el 38% de las encuestadas citaron "por recomendación de su doctor" como razón para suspender la TRH. Estos porcentajes pueden reflejar ambigüedad en la percepción de la TRH por médicos y pacientes, la cual ha surgido a medida que han aparecido nuevos datos de estudios clínicos grandes, paradójicamente establecidos como respuesta a estudios previos con excelentes beneficios cardiovasculares y de otra naturaleza, con TRH.

¿Ofrecen los estrógenos beneficios cardiovasculares posmenopáusicos?

Cuando se administran a mujeres posmenopáusicas, los estrógenos ejercen efectos benéficos sobre diversos parámetros cardiovasculares. En dos estudios aleatorizados, doble-ciegos, en mujeres posmenopáusicas sanas, las tratadas con estradiol oral mostraron niveles bajos de LDL y altos de HDL, frente a quienes recibieron placebo¹⁹. De igual manera, el estudio PEPI (Postmenopausal Estrogen-Progestin Intervention Trial) proyectado a tres años, doble ciego, controlado con placebo, en 875 posmenopáusicas sanas, mostró que los estrógenos solos o en combinación con progestágeno mejoraron el perfil de lipoproteínas y bajaron los niveles de fibrógeno²⁰. Los estrógenos también han demostrado mejoría del flujo arterial coronario²³ y disminución de la hipertrofia cardíaca²⁴, la agregación plaquetaria²⁵, formación de placa²⁶ y niveles de lipoproteína (a)¹⁵. En concordancia con estos datos, cerca de 40 estudios observacionales, estudiando primordialmente el efecto de estrógenos solos, mostraron

hasta un 50% de reducción en eventos coronarios^{2,3,26-28}, no obstante que tales beneficios son sobrepasados por un aumento del 8-30% en el cáncer de mama, con el uso prolongado²⁹⁻³¹.

Consistente con estudios observacionales, el Estudio EPAT (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis)³² mostró que mujeres posmenopáusicas sanas (edad promedio 62.2 años) aleatorizadas para 17 betaestradiol micronizado, sin oposición, durante dos años, tuvieron disminución significativa en la rata promedio de progresión de aterosclerosis subclínica, medida por ultrasonido de la arteria carótida, comparada con mujeres aleatorizadas con placebo. En otras palabras, la TRE ofrece protección contra la aterosclerosis, en mujeres posmenopáusicas "normales".

También en acuerdo con estos hallazgos, un estudio prospectivo de los efectos de estrógenos solos o con TRH, en mujeres posmenopáusicas, en el Estudio de las Enfermeras, mostró un riesgo 30% más bajo de ECV, comparado con mujeres nunca usuarias de TRH, después de ajuste para diversos factores de distracción³³.

Ensayos clínicos aleatorizados niegan un efecto benéfico general de TRH sobre la salud cardiovascular

Tan impresionante cuerpo de evidencia sobre los beneficios cardiovasculares de los estrógenos motivó el desarrollo de tres grandes estudios aleatorizados, para confirmar tales hallazgos. Estos estudios, en general, respaldaron los hallazgos de estudios observacionales, los cuales mostraban disminución en el riesgo para osteoporosis y cáncer colorrectal y aumento en el riesgo de cáncer de mama, en mujeres con TRH. No obstante, ellos proporcionaron datos inesperados y conflictivos sobre beneficio cardiovascular, los cuales tenían efectos muy distantes sobre las percepciones de pacientes y médicos sobre la TRH y su papel en mujeres posmenopáusicas.

El estudio sobre reemplazo de estrógenos y progestágenos y el corazón (Estudio HERS)⁴ investigó el efecto de los estrógenos conjugados equinos (EEC) más acetato de medroxiprogesterona o placebo en 2.763 mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria preexistente. Las mujeres que recibían TRH tuvieron riesgo

50% mayor de infarto cardíaco no fatal (IM) y muerte por ECC durante el primer año del estudio que quienes recibieron placebo. No obstante, posteriormente, la incidencia de ECC en el grupo con TRH disminuyó gradualmente y a los 4.1 años de seguimiento ya no había diferencia entre los casos con tratamiento activo y placebo en la ocurrencia de IC no fatal o muerte por ECC o en ningunos resultados cardiovasculares. Los datos de este estudio sugieren que las estatinas pueden atenuar el riesgo cardiovascular asociado con la TRH³⁴.

El estudio Women's Health Initiative (WHI) incluía dos ensayos paralelos, aleatorizados, doble-ciegos, para comparar los efectos de ECE y AMP y EEC solos, con placebo, en 26.000 mujeres posmenopáusicas sin enfermedad cardiaca coronaria preexistente. El brazo del estudio con EEC más AMP^{5,35} fue suspendido después de 5.2 años de seguimiento porque los riesgos sobrepasaron los beneficios. Este grupo con TRH se encontró asociado con un riesgo aumentado de derrame cerebral, tromboembolismo venoso (TEV) y cáncer de mama. Los autores anotaron que, aunque el estudio se hubiera terminado, sería improbable un efecto favorable sobre la ECC. No obstante, como en el estudio HERS, el efecto estrógeno-progestágeno sobre la ECV, parecía ser bifásico con daño inicial distinto en el primer año de terapia y una tendencia significativa benéfica en los últimos años^{36,37}. Cuatro estudios subsiguientes de prevención secundaria no mostraron beneficio alguno de la TRH sobre la ECV^{35,38,41}.

El brazo del WHI con sólo EEC para mujeres con histerectomía previa, también terminó antes de finalizado después de una evaluación intermedia de los datos, aun cuando ninguno de los límites preestablecidos para suspenderlo había sido superado. El tratamiento aumentó el riesgo de derrame cerebral pero no aumentó significativamente el riesgo de ECV o la mortalidad general, y tampoco hubo beneficio general sobre la incidencia de los eventos de la enfermedad⁴². Sin embargo, el análisis de los datos mostró una tendencia benéfica para ECC, en mujeres más jóvenes (50-59 años) y el informe final sugirió que este grupo de pacientes mostró un riesgo menor para ECC^{42,43}.

La falta de beneficios cardiovasculares generales con TRH en los tres ensayos se dio pese a una

disminución significativa en el nivel de LDL y aumento en HDL en los grupos de tratamiento activo, comparados con placebo.

¿Cómo pueden ser tenidos en cuenta los datos cardiovasculares aparentemente desiguales, de estudios observacionales y estudios clínicos aleatorizados y con base en esos datos, qué consejo deben brindar los ginecólogos a las mujeres, en relación con la TRH?

Creando concordancia a partir de discordancia

Diversas sugerencias se han propuesto para explicar los resultados diferentes vistos en estudios observacionales y en ensayos clínicos aleatorizados. Estos incluyen diferencias en el tipo de TRH empleada, la edad inicial promedio de las participantes, el tiempo promedio desde la menopausia, duración de la terapia y sesgos en la selección de las pacientes en los estudios observacionales (Tabla 1)^{4, 5, 42, 44}. Las mujeres participantes en los estudios HERS y WHI tenían edad promedio de 67 y 63-64 años, respectivamente, y un tiempo promedio desde la menopausia de 19 y 15 años, respectivamente. En contraste, las participantes en estudios observacionales tendieron a ser más jóvenes y con menor tiempo transcurrido desde la menopausia. Ciertamente, se ha destacado el que los resultados del estudio HERS no son aplicables a la población de mujeres comúnmente tratadas con TRH²¹. Estos datos y la tendencia hacia los efectos cardiovasculares benéficos en mujeres más jóvenes (50-59 años) en el brazo de solo estrógenos del WHI sugieren que la edad y los años desde el

inicio de la menopausia pueden ser cruciales para los resultados cardiovasculares con TRH.

Lo anterior fue confirmado en un meta-análisis de datos sobre mortalidad asociada con TRH en mujeres posmenopáusicas obtenidos de una búsqueda exhaustiva en las bases de datos MEDLINE, CINAHL Y EMBASE, y de otras fuentes⁴⁵. La evaluación de datos acumulados de 30 estudios (26.708 participantes), de al menos seis meses de duración e incluyendo al menos una muerte, mostró que la mortalidad total se redujo en mujeres que iniciaron TRH antes de los 60 años de edad, pero no en quienes iniciaron TRH después de 60 años. Para todas las edades conjuntas, la terapia no afectó significativamente el riesgo para la mortalidad cardiovascular o por cáncer, pero sí redujo la mortalidad por otras causas. El autor concluye que los beneficios de la TRH pueden superar a los riesgos si la terapia se prescribe a mujeres más jóvenes, pero que lo contrario puede ocurrir cuando la TRH se inicia a mayor edad. En forma significativa, este patrón de “daño temprano” y “beneficio tardío” fue ya informado en los estudios HERS y WHI³⁶.

El Estudio de las Enfermeras, prospectivo, observacional, de 20 años de seguimiento en 120.000 mujeres posmenopáusicas, aporta evidencia adicional de que las mujeres obtienen beneficio cardiovascular si inician TRH poco después de la menopausia^{44, 46}.

En este estudio, aproximadamente 80% de las participantes iniciaron TRH durante los dos años inmediatos a la menopausia. Los investigadores

Tabla 1. Resumen de diferencias entre los estudios clínicos y los observacionales ^{4,5,42,43}

	Clinical trials	Observational studies
Mean age or age range at enrollment (years)	63-64 (WHI) 67 (HERS)	30-55
Menopausal symptoms (flushing)	excluded	predominant
Time since menopause (years)	~15(WHI) ~18(HERS)	<5
Duration of therapy (years)	<7	>10-40
Body mass index (mean)	28.5 kg/m ²	25.1 kg/m ²
HRT regimen	unopposed, continuous, combined	unopposed (sequential)

hallaron disminución significativa de eventos cardiovasculares y sobre la mortalidad total en usuarias de TRH, comparado con no usuarias, con un riesgo de mortalidad total del 0.63 en usuarias actuales de TRH comparado con mujeres que nunca han usado TRH. Resultado similar se observó en mujeres más jóvenes (menores de 60 años), quienes tuvieron un riesgo de mortalidad total de 0.61 más que el de pacientes de más edad⁴⁵. Datos del Estudio de las Enfermeras, en el cual se enroló una población grande y homogénea, igualmente destacan el asunto de sesgos en la selección de las pacientes en los estudios observacionales.

Tanto los estudios observacionales como los ensayos clínicos aleatorizados muestran que un efecto adverso común en el uso de TRH es la ocurrencia de tromboembolismo, vía activación de la coagulación sanguínea. Esto, asociado al aumento de producción hepática de factores protrombóticos y proinflamatorios, durante el primer paso de exposición del hígado a los estrógenos^{47,48}, lo cual puede explicar, en parte, el riesgo aumentado de ECV durante el primer año de los estudios HERS y WHI. Un estudio reciente confirma esta asociación, pero indica que el estrógeno transdérmico parece no estar asociado con tromboembolismo venoso en mujeres posmenopáusicas⁴⁷, y puede ser una opción más segura que la TRH en relación con el riesgo de trombosis.

Los ginecólogos y sus pacientes se beneficiarían grandemente de una interpretación de los datos de estudios sobre TRH. Mientras los estudios clínicos aleatorizados indican que la TRH tiene efecto nulo sobre la incidencia total de ECC, los mismos datos, paradójicamente, sugieren un efecto potencialmente benéfico de la TRH sobre la ECC. Los factores clave, determinantes de los riesgos o beneficios, parecen ser el tiempo desde la menopausia y la duración de la terapia.

Una hipótesis “unificada” ha sido propuesta, la cual es consistente con toda la evidencia actual y puede ser utilizada como un instrumento racional para guiar las decisiones a cerca de TRH en mujeres posmenopáusicas³⁶. La hipótesis predice que la TRH iniciada al tiempo de la menopausia debe disminuir la ECC, en tanto que la TRH iniciada años después de la menopausia puede inicialmen-

te aumentar los eventos de ECC, con beneficios posteriores presentes⁵⁻⁶ años después. Mediante la producción de metaloproteínasa de la matriz (MMPs) el tratamiento con estrógenos parece promover la desestabilización de la placa, en mujeres con aterosclerosis establecida³⁶. Las MMPs también facilitan el remodelado de placas estables. Como la presencia de placas coronarias susceptibles es limitada al tiempo de la menopausia, la TRH está asociada con disminución de ECC, lo cual es probablemente debido a mejoras en los parámetros cardiovasculares. Las placas coronarias tienden a acumularse con el tiempo y la TRH iniciada años después de la menopausia puede en principio causar un dramático aumento de ECC a medida que las placas susceptibles se rompen. Pero la incidencia de estos eventos disminuye con el tiempo, en tanto las metaloproteínasas de la matriz estabilizan las placas, con un beneficio neto observado algunos cinco a seis años después.

Remisión de la paciente a los especialistas

Un número considerable de mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas buscan al ginecólogo para el cuidado primario. Especialmente para mujeres posmenopáusicas, el cuidado primario debe incluir el manejo de los factores de riesgo para ECV⁴¹. Cuando el riesgo se hace realidad, el ginecólogo debe referir las pacientes para tratamientos de los especialistas.

Conclusiones

La menopausia es un período crítico durante el ciclo vital de la mujer. Las decisiones sobre tratamientos relacionados con la administración de TRH deben ser ajustadas al individuo, tomando en consideración la edad, la severidad de los síntomas y otros trastornos relacionados con la menopausia, la duración de la menopausia, la presencia de útero, y los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

Los datos de los estudios HERS y WHI sobre los efectos cardiovasculares de la TRH en mujeres posmenopáusicas crearon preocupación acerca de si la TRH debería darse para prevención de la enfermedad. No obstante, datos acumulados de esos y otros estudios aleatorizados y controlados parecen estar acorde con los datos de estudios

observacionales, indicando que las mujeres posmenopáusicas jóvenes, sintomáticas, quienes usan TRH por un cierto tiempo, tienen riesgo menor para ECV que mujeres posmenopáusicas que no usan TRH.

¡Este es un tiempo fascinante para ser un ginecólogo!

Conflicto de intereses: R. D. A. es consultor para Barr, Berlex, Ortho-Pfizer, Organon y Wyeth.

Fuentes de financiación: ninguna.

Referencias

1. Buckler H. The menopause transition: endocrine changes and clinical symptoms. *J Br Menopause Soc* 2005; 11: 61-65.
2. Grady D, Ruben SB, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-1037.
3. Stampfer M, Colditz G. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
4. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in Gynecologist's role in cardiovascular health Arias 10 Climacteric postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
5. 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.
6. Bittner V. Perspectives on dyslipidemia and coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1628-1635.
7. Hart PL. Women's perceptions of coronary heart disease: an integrative review. *J Cardiovasc Nurs* 2005; 20: 170-176.
8. Legato MJ, Padus E, Slaughter E. Women's perceptions of their general health, with special reference to their risk of coronary artery disease: results of a national telephone survey. *Womens Health* 1997; 6: 189-198.
9. Mosca L, Ferris A, Fabunmi R, et al. Tracking women's awareness of heart disease: an American Heart Association national study. *Circulation* 2004; 109: 573-579.
10. Grimes DA. Prevention of cardiovascular disease in women: role of the obstetric-gynecologist. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1662-1668.
11. National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, valuation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third 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) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
12. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98: 83-90.
13. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447-452.
14. Vitale C, Cornoldi A, Gebara O, et al. Interleukin-6 and flow-mediated dilatation as markers of increased vascular inflammation in women receiving hormone therapy. *Menopause* 2005; 12: 552-558.
15. Espeland MA, Marcovina SM, Miller V, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. PEPI Investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. *Circulation* 1998; 97: 979-986.
16. Taskinen MR, Puolakka J, Pyorala T, et al. Hormone replacement therapy lowers plasma Lp(a) concentrations. Comparison of cyclic transdermal and continuous estrogen-progestin regimens. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1215-1221.
17. Austin MA, Rodriguez BL, McKnight B, et al. Low-density lipoprotein particle size, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol as risk factors for coronary heart disease in older Japanese-American men. *Am J Cardiol* 2000; 86: 412-416.
18. Lowe GD. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-

- cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1618-1627.
19. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnikar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325: 1196-1204.
 20. 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. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
 21. Rosano GM, Fini M. Postmenopausal women and cardiovascular risk: impact of hormone replacement therapy. *Cardiol Rev* 2002; 10: 51-60.
 22. Strothmann A, Schneider H, Schaefer M. Hormone therapy: the US women's perspective. *Menopause* 2005; 12: 778-815.
 23. Rosano GMC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collins P. Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 1993; 342: 133-136.
 24. Pines A, Fishman EZ, Shapira I, et al. Exercise echocardiography in postmenopausal hormone users with mild systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1385-1389.
 25. Nakano Y, Oshima T, Matsuura H, et al. Effect of 17beta-estradiol on inhibition of platelet aggregation in vitro is mediated by an increase in NO synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 961-967.
 26. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38: 199-210.
 27. Grodstein F, Stampfer MJ. Estrogen for women at varying risk of coronary disease. *Maturitas* 1998; 30: 19-26.
 28. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program follow-up study. *Circulation* 1987; 75: 1102-1109. Gynecologist's role in cardiovascular health Arias Climacteric 11.
 29. Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991; 151: 67-72.
 30. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-1990.
 31. 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: 1047-1059.
 32. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939-953.
 33. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006; 15: 35-44.
 34. Daniel KR, Herrington DM. Statin therapy in the heart and estrogen/progestin replacement study. *Minerva Gynecol* 2003; 55: 209-215.
 35. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effect of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522-529.
 36. Phillips LS, Langer RD. Postmenopausal hormone therapy: critical reappraisal and a unified hypothesis. *Fertil Steril* 2005; 83: 558-566.
 37. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-534.
 38. Waters DD, Alderman EL, Has 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.
 39. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, et al. 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.
40. ESPRIT Team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2001-2008.
 41. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al. Hormonal therapy and progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003; 349: 535-545.
 42. The Women's Health Initiative Study Group. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
 43. Hsia J, Langer RD, Manson JE. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: The Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357-365.
 44. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933-941.
 45. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791-804.
 46. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769-1775.
 47. Scarabin P-V, Oger E, Plu-Bureau G, on behalf of the Estrogen and Thrombo-Embolic Risk (ESTHER) Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428-432.
 48. Meilahn EN, Kuller LH, Matthews KA, Kiss JE. Hemostatic factors according to menopausal status and use of hormone replacement therapy. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 445-455. Gynecologist's role in cardiovascular health Arias 12 Climacteric.

Declaración de la posición sobre uso de estrógenos y progesterona en las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas 2007*

THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY, NAMS¹

RESUMEN

Objetivo. Actualizar la posición de la North American Menopause Society (NAMS) del 2004 con relación a las recomendaciones del uso de los estrógenos y progestágenos en las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas.

Diseño. La NAMS siguió los principios generales establecidos por las guías basadas en la evidencia para hacer la actualización de este documento. Se formó un panel de revisión con médicos e investigadores expertos en el campo de la salud de la mujer para revisar la posición de la NAMS del 2004, reunir los soportes, y alcanzar el consenso en las recomendaciones. Las recomendaciones del panel fueron revisadas y aprobadas por el Comité Directivo. La posición publicada por la NAMS no representa los “estándares de práctica” que podría ser codificados y considerados como estándares por los cuerpos reguladores y las agencias de seguros. Mejor, en ellos prevalecen las piezas de opinión en el mejor esfuerzo de tratar de incorporar la evidencia actual en las recomendaciones de la práctica clínica.

Resultados. Con el objetivo primario de evaluar la relación riesgo-beneficio de la terapia estrogénica, TE, y estrógenos-progestágenos, TEP, para prevención y tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia, la evidencia permitió una clara distinción entre las áreas de consenso y las áreas en las cuales el panel determinó que había una evidencia inadecuada para alcanzar una conclusión. El documento lista todas las áreas junto con comentarios y explicaciones. Una lista comprensiva de referencia también fue provista. La ausencia de evidencia se reconoció en la lista de necesidades para investigaciones futuras recomendadas por el panel.

Conclusiones. La evidencia actual apoya el uso de TE y TEP para síntomas relacionados con la menopausia y prevención de la enfermedad en poblaciones adecuadas de mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas.

Palabras clave: menopausia, perimenopausia, estrógenos, progestágeno, terapia hormonal, síntomas vasomotores, atrofia vaginal, enfermedad cardíaca coronaria, tromboembolismo venoso, ACV, diabetes mellitus, cáncer de mama, osteoporosis, depresión, demencia, disminución cognitiva, menopausia prematura, hormonas bio idénticas, NAMS.

* Traducido del inglés: Gustavo Gómez T. MD.

¹ Menopause: 2007; 14 (2): 1-17.

La North American Menopause Society (NAMS) publicó declaraciones de consenso sobre el uso de la terapia hormonal posmenopáusica (TH) en octubre del 2002 (Menopause 2003; 10: 6-12), septiembre de 2003 (Menopause 2003; 10: 497-506), y octubre de 2004 (Menopause 2004; 11: 589-600). El objetivo general de esta declaración de posición fue hacer recomendaciones para clínicos y el público acerca del papel apropiado de la TH para mujeres perimenopáusicas. La NAMS lo recibió en diciembre 12 de 2006.

El comité directivo central de la NAMS desarrolló esta declaración de consenso con la asistencia del siguiente panel de expertos: Wulf H. Utian, MD, PhD (Chair); David F. Archer, MD; Gloria A. Bachmann, MD; J. Christopher Gallagher, MD; Francine Grodstein, ScD; Julia R. Heiman, PhD, ABPP; Victor W. Henderson, MD, MS; Howard N. Hodis, MD; Richard H. Karas, MD, PhD; Rogerio A. Lobo, MD; JoAnn E. Manson, MD, DrPH; Robert L. Reid, MD; Peter J. Schmidt, MD; and Cynthia A. Stuenkel, MD. Address correspondence to: NAMS, P.O. Box 94527, Cleveland, OH 44101, USA. E-mail: info@menopause.org. Menopause, Vol. 14, No. 2, 2007 1.

La NAMS ha enfatizado que estas posiciones de consenso no representan la de los estándares de práctica clínica que podría ser codificada y ayudarnos como estándares para cuerpos regulatorios y compañías de seguros. Mejor, son piezas prevalentes de opinión con el mejor esfuerzo de intentar incorporar la evidencia actual en recomendaciones para la práctica clínica.

Durante el 2006, el comité directivo de la NAMS aprobó un cuarto panel de expertos para actualizar el consenso. Como en los análisis previos, toda la evidencia relevante publicada se consideró. Esta declaración de consenso fue aprobada por el comité directivo de la NAMS 2006-2007.

Metodología

El objetivo primario fue evaluar la relación riesgo-beneficio de la terapia estrogénica (TE) y la terapia estrógenos-progestágeno (TEP) en la perimenopáusica y posmenopáusica para la prevención y el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia.

El panel de expertos usó la posición 2002-2004 como punto de partida. Se hizo una búsqueda comprensiva usando los datos de MEDLINE con búsqueda de palabras que incluían estrógenos, progestágenos, terapia hormonal, y terapia de reemplazo hormonal para identificar todos los artículos recientes publicados después de la posición del 2004. Los panelistas también revisaron artículos relevantes. Considerando toda la evidencia, dieron su visión actualizada de todos los puntos de consenso y no consenso desde la posición del 2004. Los expertos también identificaron nuevas áreas de interés o relevancia clínica. Cada panelista dio un aporte independiente, sin saber la respuesta de los otros panelistas. El consenso fue definido como un voto afirmativo por al menos las dos terceras partes de los panelistas. Todas las respuestas fueron colocadas en una de consenso y otra de no consenso, las cuales fueron distribuidas de nuevo a los expertos en pleno. Dichos panelistas revisaron las respuestas sin consenso por llamadas telefónicas en un intento de llegar a un consenso. Posteriormente siguió el desarrollo de la declaración de consenso a través de comunicación electrónica.

Las recomendaciones clínicas indican los temas en los que se alcanzó consenso como también aquellas opiniones que fueron diferentes y por lo tanto requieren investigación posterior para clarificarlas. La declaración de la posición fue revisada y aprobada por el comité central de la NAMS 2006-2007.

Esta posición se enfoca en el uso de productos de prescripción de TE/TEP disponibles en EE. UU. y Canadá, no para moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERMs) u hormonas disponibles sin prescripción (incluyendo los Fitoestrógenos). La testosterona fue tratada en otra declaración de posición de la NAMS (Menopause 2005; 12: 497-511).

La terminología usada en esta declaración de posición se define en el documento. En particular, se debe tener en cuenta lo siguiente:

- Temprano se usa para indicar pronto después de la menopausia.
- Menopausia temprana es sinónimo de menopausia prematura (a los 40 años o antes).

- Tiempo de inicio se refiere al tiempo de iniciación de la terapia relacionado con la proximidad de la menopausia (último período menstrual).

Las referencias más recientemente publicadas acerca del uso de TH se ponen en lista junto con el nivel de evidencia indicado en cada estudio, basado en la clasificación del sistema que evalúa el rigor científico del diseño del estudio; como fue desarrollado por la US Preventive Services Task, un resumen de los niveles se presenta al final de la lista de referencias.

Comentarios iniciales

Debido a la ausencia de evidencia directa en muchas circunstancias, el panel tomó en cuenta todas las variables en el intento de alcanzar un consenso general sobre el papel del uso de la TE/TEP basado en la evidencia actual a través de la transición menopáusica y después. Las áreas de consenso del panel pueden servir como herramienta, por el cual se dé una directriz para la práctica clínica usando la mejor evidencia actual. Las recomendaciones que siguen esto caen en dos categorías diferentes, principalmente aquellas por las que hubo consenso en el panel y aquellas en las que no se alcanzó el consenso.

El panel reconoció que un significativo contribuyente a la confusión acerca del uso apropiado de las hormonas durante la perimenopausia y posmenopausia es el tiempo de iniciación del uso de la TH en relación con la menopausia (último período menstrual). Hay una verdadera diferencia filosófica entre la iniciación de la TH para alivio de síntomas durante la perimenopausia y la iniciación del uso sistémico de la TH cinco, diez o más años después de la menopausia para indicaciones diferentes a los síntomas. Más aún, el panel notó escasez de datos de estudios aleatorizados prospectivos sobre las consecuencias del uso de la TH a largo plazo cuando esta se prescribía para manejo de síntomas o a largo plazo para prevenir o reducir el riesgo de enfermedad.

El panel fue también enfrentado, como a menudo sucede en la práctica clínica, con el dilema de definir y medir la posibilidad de riesgo individual y su contexto en la toma de decisiones clínicas. El panel reconoció la confusión que despierta en los prestadores de salud, los investigadores y los me-

dios cuando se está discutiendo el riesgo e interpretando los términos tales como riesgo relativo, riesgo absoluto, y número necesario de tratar. Los términos relacionados con la definición de riesgo son así:

- *Tasa*: el número de eventos por el número de individuos por intervalo de tiempo. Ej. 44 por 10.000 por año.
- Riesgo Relativo (RR): incidencia en individuos expuestos dividida por incidencia de no expuestos (Ej. 44 por 10.000 por año) dividido por (22 por 10.000 por año) = 2.0
- Riesgos atribuibles (RA): incidencia en expuestos menos incidencia en no expuestos (Ej. 44 por 10 000 por año) menos (22 por 10.000 por año) = 22 por 10 000 por año.
- El número necesario de tratar (NNT): número de individuos que deben ser tratados con una intervención específica por un período de tiempo específico para evitar un mal resultado o terminar en un buen resultado. Ej: $1 \text{ dividido por } (incidencia \text{ en expuestos menos incidencia en no expuestos}) = 1 \text{ dividido por } 0.0022 = 454$

Para muchas mujeres y aún para profesionales de la salud, estos números son a menudo difíciles de colocar en perspectiva práctica. Reconociendo este problema, la Organización Mundial de la Salud reunió un panel de expertos para desarrollar una nomenclatura estandarizada para la descripción del riesgo de efectos adversos. El Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) Task Force publicó su reporte en 1998, dando una forma estricta de la clasificación del riesgo para asistir al personal de salud y al público cuando interpreten el riesgo. En este contexto, el riesgo se considera así:

Menor o igual a 10 por 10 000 por año = raro
Menor o igual a 1 por 10 000 por año = muy raro

Muchos estudios randomizados y controlados (RCs) y estudios observacionales de mujeres posmenopáusicas usando TH se han publicado en años recientes. El panel reconoció que ningún estudio es perfecto y que un solo estudio no debe ser usado para hacer recomendaciones de salud

pública. La medicina basada en la evidencia implica qué recomendaciones deben ser limitadas a las mujeres para las cuales los estudios son relevantes. Aunque este propósito es ideal en principio, es imposible en la práctica, dado que nunca habrá un RCT adecuado que cubra todas las poblaciones, eventualidades, drogas y regímenes. La práctica de la medicina está últimamente basada en la interpretación en cualquier momento del cuerpo total de evidencia disponible actualmente.

Áreas de consenso: recomendaciones para la práctica clínica

El panel está de acuerdo en las siguientes recomendaciones para terapia hormonal posmenopáusicas.

Terminología

Fuertes recomendaciones se hicieron para dar uniformidad y volver consistente a la terminología para las terapias relacionadas con la menopausia, de acuerdo a lo siguiente:

TE terapia estrogénica

TEP terapia combinada estrógenos progestágenos.

Terapia hormonal (incluye ambos: TE y TEP).

CC-TEP, terapia combinada continua de estrógenos progestágenos (administración diaria de estrógenos y progestágenos).

CS-TEP terapia de estrógenos progestágenos (Estrógenos diarios, con progestágeno en una secuencia).

Progestágeno, incluye progesterona y progestinas continuas y secuenciales.

Evaluación pretratamiento

Antes de considerar cualquier régimen terapéutico, incluyendo TE/TEP, todas las mujeres deben tener una evaluación de salud completa, incluyendo una historia comprensible y examen físico.

La mamografía se debe realizar de acuerdo a las guías y edad nacionales pero preferiblemente dentro de los 12 meses previos a la iniciación de la terapia. Otros exámenes específicos, tales como la densitometría, se deben considerar individualmente.

Síntomas vasomotores

El tratamiento de síntomas vasomotores moderados o severos (fogajes, sudoraciones nocturnas) sigue siendo la principal indicación de TE y TEP sistémicas. Con pocas excepciones, todos los productos sistémicos para TE/TEP han sido aprobados para esta indicación.

Síntomas vaginales

Casi todos los productos sistémicos y vaginales de TE/TEP han sido aprobados para el tratamiento de síntomas moderados a severos de atrofia vulvar y vaginal, tales como sequedad vaginal, dispareunía, y vaginitis atrófica. Cuando la TH se considera solo para esta indicación, se recomienda TE local vaginal (no sistémica).

Indicación de progesterona

La indicación primaria de progesterona relacionada con la menopausia es la protección endometrial de la TE sin oposición. TE sin oposición en mujeres con útero intacto aumenta significativamente el riesgo de cáncer endometrial. Para todas las mujeres con útero intacto que usan TE, los médicos deben percatarse de prescribir un progestágeno adecuado, en un régimen de CC-TEP o CS-TEP. Las mujeres posmenopáusicas sin útero generalmente no se les debe prescribir un progestágeno con los estrógenos sistémicos. Los progestágenos generalmente no están indicados cuando se administran estrógenos a dosis bajas localmente, para atrofia vaginal.

Regímenes de progestágenos

Algunas mujeres con útero intacto que escogen TEP pueden experimentar efectos secundarios por el componente progestacional. Sin embargo, no hay evidencia suficiente acerca de la seguridad endometrial para recomendar el uso no autorizado de progestágeno en ciclo largo (progesterona cada 3-6 meses por 12-14 días), la administración vaginal de progesterona, los anticonceptivos de liberación de levonorgestrel intrauterino, o las bajas dosis de estrógenos sin progestágenos como una alternativa a los regímenes estándar de TEP. Si se usa cualquiera de esos esquemas, se debe vigilar muy de cerca el endometrio, mientras se tiene investigación definitiva al respecto. Hay datos esperanzadores acerca del uso de la eficacia

de dosis más bajas que ofrecen reducir los efectos secundarios.

Enfermedad Cardíaca Coronaria (ECC)

La mayoría de los estudios observacionales y preclínicos apoyan los beneficios potenciales de la TE/TEP sistémica en reducir los riesgos de ECC. La mayoría de los RTCs no. Datos recientes sugieren que esas disparidades en los hallazgos pueden estar relacionados con el tiempo de inicio de la TE/TEP en relación con la proximidad de la menopausia: ni la TE ni la TEP redujeron la incidencia global de la ECV en el Women's Health Initiative (WHI). El papel de la TE/TEP en la prevención primaria de la ECV no es claro cuando se consideran las mujeres perimenopáusicas o menopáusicas tempranas si iniciaron temprano después de alcanzar la menopausia y continuaron por un número de años después. Así, el uso de TE/TEP para prevención primaria necesita evaluación posterior. Los datos actualmente no apoyan recomendaciones de uso de regímenes de TEP en prevención secundaria de ECV. Pendiente de datos adicionales, la TE/TEP no se recomienda como una indicación primaria para protección coronaria en mujeres de ninguna edad.

El análisis de la tendencia en el tiempo de la TEP en el WHI mostró una interacción significativa entre el riesgo de ECV y el tiempo de iniciación de la TEP, con un aumento del riesgo en el primer año de uso y disminución del riesgo de eventos CV en los años posteriores. Los riesgos atribuibles en el WHI bajo la clasificación de CIOMS caen en una categoría rara.

Un patrón similar con TEP se observó en la prevención secundaria en el Heart and Estrogen/ Progestin Replacement study en mujeres posmenopáusicas con ECV coronaria preexistente. No hubo aumento del riesgo de ECV cerca del inicio de la terapia en el brazo de TE del WHI o en otros estudios de TE sola.

Es importante anotar que las mujeres reclutadas en el WHI y HERS iniciaron la TEP más de una década después de la menopausia en promedio, y la mayoría de los eventos que produjeron este patrón ocurrió en las mujeres más viejas. Como en el caso de los efectos globales de la TEP en los eventos CV, estos estudios incluyeron un número insuficiente de mujeres más jóvenes, sintomáticas,

recientemente menopáusicas para determinar si patrones similares de eventos se aplican a estas mujeres. De tal manera permanece no claro si los riesgos de ECV están o no aumentado pronto después de la iniciación de la TEP en mujeres más jóvenes y menopáusicas tempranas, y los resultados de los brazos de TEP del WHI y del HERS podrían ser extrapolados a estas mujeres con mucha cautela.

Los datos muestran una tendencia a la reducción de eventos de ECV en mujeres que iniciaron la TH menos de diez años después de la menopausia y un riesgo mayor de ECV después del inicio de la TE/TEP más de diez años después de la menopausia. Hubo una reducción estadísticamente significativa en el objetivo compuesto final de infarto del miocardio, revascularización coronaria y muerte coronaria en mujeres entre los 50 y 59 años randomizadas a TE en el WHI.

Muy importante, el riesgo absoluto de ECV es considerablemente menor en mujeres jóvenes en menopausia temprana comparadas con las estudiadas en el WHI y el HERS, y, por lo tanto, aún si los patrones de riesgo relativo son similares entre esos grupos, el riesgo atribuible a ECV temprana permanece muy bajo en la cohorte más joven.

Tromboembolismo venoso

Estudios observacionales y RCTs han encontrado un aumento significativo en el riesgo de tromboembolismo (TEV) en mujeres posmenopáusicas que usan TE/TEP sistémica. Los RCTs encontraron un aumento del RR para TEV con el uso TEP y TE. El riesgo de TEV aparece durante 1-2 años después del inicio de la terapia y disminuye con el tiempo. En el WHI, el exceso de riesgo de TEV asociado con TEP y TE fue bajo en general y en la mujeres menores de 60 años aún más bajo cuando se randomizaban a TH. En el WHI, el exceso de riesgo de la TEV fue once casos adicionales por 10.000 mujeres/año de TEP y dos adicionales por 10.000 mujeres/año de TE en mujeres entre 50 y 59 años. Hay limitados datos observacionales pero no datos RCT acerca de las diferencias de riesgo de la TEV entre 17β estradiol transdérmico y las terapias orales. Dosis más bajas de estrógenos pueden ser más seguras que dosis más altas.

ACV

Tanto la TE como la TEP parece que aumentan el riesgo de ACV isquémico en mujeres

posmenopáusicas, pero los datos de los RCT no han sido totalmente contundentes en este aspecto.

Los brazos de TE y TEP del WHI demostraron un aumento del riesgo, mientras otros estudios grandes no. Hubo ocho ACVs adicionales por 10.000 mujeres/año en el brazo de TEP del WHI y doce casos adicionales por 10.000 mujeres/año en el brazo de TE del WHI. El atribuido aumento de riesgo basado en los datos del WHI cae encima de la categoría rara para TE y en la categoría rara para TEP.

El riesgo absoluto de ACV, sin embargo, es más bajo en las mujeres entre 50 y 59 años (un caso adicional por 10.000 mujeres/año de TE) o dentro de cinco años de menopausia (tres casos adicionales de ACV por 10.000 mujeres/año de TEP) que en mujeres mayores más distantes de la menopausia. Aunque TE/TEP puede no influir significativamente en el riesgo de ACV entre mujeres con historia de ECV o enfermedad isquemia cerebral (prevención secundaria), las mujeres con ECV prevalente tienen un alto riesgo basal de ACV. El Panel concluyó que ningún régimen de TH podría ser usado para la prevención primaria o secundaria de ACV y que la TH debe ser particularmente evitada en mujeres que tienen un elevado riesgo basal de ACV.

Diabetes Mellitus

Grandes estudios RCTs sugieren que la TH reduce la aparición de nuevos casos de diabetes Mellitus (DM). Las mujeres que reciben tratamiento activo en el brazo de TEP del WHI tenían una incidencia anualizada de DM, requiriendo tratamiento del 0.61% frente al 0,76% en el grupo de mujeres tratadas con placebo. Esto trasladado en un 21% de reducción (RR, 0.79; IC 95%, 0.676-0.93) en las DM incidencia tratadas o 15 menos casos por 10.000 mujeres/año de terapia. Una reducción similar del riesgo se notó en el estudio HERS (RR, 0.65; IC 95%, 0.48-0.89). En el brazo de TE del WHI, hubo una reducción del 12% (RR, 0.88; IC 95% 0.77-1.01) en grupo incidente de DM o 14 casos menos por 10.000 mujeres/año de TE. Al momento no es claro si el mecanismo de este beneficio es a través de menos ganancia de peso centripeta, reducción de la resistencia a la insulina en mujeres recibiendo TEP o algún otro factor. No hay

evidencia adecuada para recomendar la TEP como una sola indicación de prevención de DM en las mujeres perimenopáusicas. Esta es una promisoriosa área para investigación en el futuro.

Cáncer de mama

El cáncer de mama aumenta después de cinco años de uso de TEP. En términos absolutos, el aumento del riesgo fue raro en el WHI, habiendo cuatro a seis casos adicionales de cánceres invasivos por 10.000 mujeres/año en quienes usaban TEP por cinco años o más. Los estudios no han clarificado si el riesgo difiere entre el uso continuo o secuencial de progestágenos. Las mujeres en el brazo de TE del WHI no demostraron aumento en el riesgo de cáncer de mama después de un promedio de 7.1 años de uso, con ocho casos menos de cáncer invasivo de mama por 10.000 mujeres/año de uso de TE. Aunque la evidencia disponible sugiere que los estrógenos solos por menos de cinco años tienen poco impacto en el riesgo de cáncer de mama, no hay evidencia adecuada que apoye cualquier indicación de la TE para reducción del riesgo de cáncer de mama. Subgrupos específicos pueden ser afectados de diferentes maneras. Hay limitados datos observacionales que sugieren que la TE por más de 15 años puede aumentar el riesgo de cáncer de mama. Hay datos mínimos que reportan cualquier cambio en la mortalidad por cáncer de mama con TH. La TEP y en menor grado la TE aumenta la proliferación celular mamaria, el dolor mamario y la densidad mamográfica, y la TEP puede impedir la interpretación diagnóstica de la mamografía.

Osteoporosis

Hay fuerte evidencia de la eficacia de la TE/TEP en la reducción del riesgo de fractura osteoporótica posmenopáusica. Muchos productos de TE/TEP están aprobados para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica en tratamientos a largo plazo. Para mujeres que requieren droga como tratamiento para reducir el riesgo de osteoporosis (incluyendo mujeres a alto riesgo de fractura durante los próximos cinco a diez años), la TE/TEP puede ser considerada como una opción, pesando los riesgos y beneficios, similar como otros medicamentos aprobados.

Depresión

Para mujeres sin historia de depresión previa, varios estudios longitudinales basados en la comunidad han observado un riesgo aumentado de inicio de depresión mayor durante la perimenopausia comparado con la premenopausia. Algunos estudios prospectivos, aunque no todos, han demostrado un aumento del riesgo de depresión mayor y menor en la posmenopausia temprana comparado con la premenopausia. Dos pequeños RCTs apoyan la eficacia antidepressiva de ET a corto plazo en mujeres perimenopáusicas deprimidas, mientras otro RCT no demostró la eficacia antidepressiva de la TE en mujeres posmenopáusicas mayores.

La perimenopausia puede estar asociada con un aumento del riesgo enfermedad depresiva clínicamente significativa en un subgrupo de mujeres. No hay evidencia suficiente que apoye el uso de TE/TEP para el tratamiento de la depresión en general.

Demencia y disminución cognitiva

La iniciación de la TEP después de los 65 años no se debe recomendar para prevención primaria de demencia o disminución cognitiva como que sí puede aumentar el riesgo de demencia durante los siguientes cinco años en esta población.

La evidencia es insuficiente para apoyar o refutar la eficacia o el daño de la TE/TEP para prevención primaria de demencia cuando la terapia es iniciada durante la transición menopáusica o la posmenopausia temprana.

La TE no parece que confiera un beneficio o daño para el tratamiento de la demencia debido a la enfermedad de Alzheimer.

Menopausia prematura y falla ovárica primaria

La menopausia prematura y la falla ovárica primaria son condiciones asociadas con menor riesgo de cáncer de mama e inicio temprano de osteoporosis y ECV, pero no hay datos claros sobre si la TE o TEP podrían afectar la morbilidad y mortalidad en estas condiciones. La relación riesgo-beneficio para mujeres más jóvenes que

inician terapia a una edad más temprana puede ser más favorable, pero no se conoce actualmente.

Relación riesgo-beneficio

El uso de TE-TEP podría ser consistente con los objetivos del tratamiento, beneficios y riesgos de la mujer individualmente, teniendo en cuenta la causa de la menopausia, el tiempo de menopausia, los síntomas, y aspectos como sexualidad y sueño que puedan tener impacto en la calidad de vida (CDV) y riesgos basales de ECV, ACV, TEV, DM y otras condiciones.

Dosis bajas

Dosis más bajas que las dosis estándar de TE y TEP se deben considerar (es decir, dosis diarias de 0.3 mg de estrógenos conjugados orales, 0.25-0.50 mg de 17 β estradiol micronizado, 0.025 mg de parches de 17 β estradiol transdérmico, o su equivalente). Muchos estudios han demostrado alivio equivalente de los síntomas vasomotores y vulvovaginales y la preservación de la densidad mineral ósea.

Sin embargo, algunas mujeres pueden requerir terapia local adicional para síntomas vaginales persistentes. Dosis más bajas de TE y TEP son mejor toleradas y pueden tener una mejor relación riesgo-beneficios que las dosis estándar. Sin embargo, dosis más bajas no han sido probadas en estudios a largo plazo. Una dosis muy baja de 14 μ g/día de parches de 17 β estradiol transdérmico para la prevención de osteoporosis está disponible en EE. UU., pero el impacto a largo plazo en la incidencia de fracturas óseas se desconoce.

Terapia no oral

Las rutas de administración no orales de TE/TEP pueden ofrecer ventajas y desventajas, pero la relación riesgo-beneficios a largo plazo no se ha demostrado. Las diferencias deben estar relacionadas con el papel del primer paso hepático, la concentración de hormona en la sangre alcanzada en una ruta dada y la actividad biológica de los ingredientes activos del componente. Hay alguna evidencia de que el 17 β estradiol transdérmico se asocia a menos riesgo de TEV que los estrógenos orales. Un estudio observacional grande ha

mostrado un aumento similar del riesgo de cáncer de mama con estrógenos orales y transdérmicos.

Terapia a largo plazo en mujeres sintomáticas

Los efectos de la TE/TEP sobre el riesgo de cáncer de mama, ECV, ACV, ECV total, y fracturas osteroporóticas en mujeres perimenopáusicas con síntomas menopáusicos moderados a severos han sido establecidos en estudios RCTs. Los hallazgos en estudios en diferentes poblaciones podrían ser sin embargo, extrapolados con cuidado.

Por ejemplo datos de estudios grandes como el WHI y el HERS no deben extrapolarse a mujeres sintomáticas menores de 50 años de edad, quienes inician TH en ese tiempo, debido a que estas mujeres no fueron estudiadas en esos estudios. El WHI y el HERS relacionan predominantemente mujeres posmenopáusicas asintomáticas de 50 años o mayores (con edad promedio de 63 y 67 años respectivamente), la mayoría de las cuales tenían más de 10 años de menopausia, y el HERS fue hecho solo en mujeres con enfermedad arterial coronaria conocida. Los datos no se deben extrapolar a mujeres con menopausia prematura (40 años) e inicia TH en ese tiempo.

Indicaciones para el uso extendido

El uso extendido de la dosis efectiva más baja para los objetivos del tratamiento de TE y TEP es aceptable bajo las siguientes circunstancias, asegurándose que la mujer es consciente de los riesgos y beneficios potenciales y que hay supervisión clínica:

- Para la mujer en cuya propia opinión, los beneficios del alivio de los síntomas menopáusicos sobrepasan los riesgos, notablemente, después de fallar en un intento de suspender la TH.
- Para mujeres que están en alto riesgo de fractura osteoporótica y que también tienen síntomas menopáusicos de moderados a severos.
- Para prevención de posterior pérdida de hueso en la mujer con establecida disminución de la masa ósea cuando terapias alter-

nas no son apropiadas para esa mujer o causa efectos secundarios o cuando los objetivos del uso extendido de terapias alter- nas son desconocidos.

Recurrencia de síntomas

Los síntomas tienen el 50% de posibilidad de recurrir cuando se suspende la terapia, independiente de la edad y duración del uso de la TE/TEP. La decisión de continuar la TH debe individualizarse con base en la severidad de los síntomas y la relación actual de consideraciones de riesgos-beneficios consultada con su proveedor de salud que crea que la continuación de la terapia debe estar garantizada.

Calidad de vida

Una mejoría en la CDV relacionada con la salud (CDVS) se puede apreciar con la TH al disminuir los síntomas menopáusicos y la posible elevación del ánimo que lleva a un mejor sentimiento de bienestar. No hay consenso sobre el impacto de la TH en la CDV en general y la CDVS en las mujeres asintomáticas. Esto se debe en parte a la falta de acuerdo en cuál es la mejor manera de obtener una evaluación apropiada de la CDV en mujeres después de la menopausia, incluyendo los campos que deben incluirse en futuros estudios.

Clase vs. productos específicos

El panel reconoce que los agonistas de estrógenos y progesterona comparten algunas características comunes y actúan también con potenciales propiedades diferentes y que la única manera de establecer definitivamente el objetivo clínico neto para cualquier agente dado (solo o en combinación) es a través de RCTs. El panel fue de la opinión de que no es posible extrapolar conclusiones del estudio de un compuesto, dosis y vía de administración directamente a otro. Sin embargo, en la ausencia de datos de estudios clínicos para cada estrógeno y progestágeno, los resultados de estudios clínicos de un agente pueden generalizarse a todos los agentes de la misma familia, teniendo en cuenta la equivalencia de las dosis especialmente relacionadas con los efectos adversos. Cuando los datos sugieran diferencias son reportados al POSITION STATEMENT.

Hormonas bioidénticas

El panel abordó el área de confusión en la práctica clínica de las así llamadas “hormonas bioidénticas”, preparaciones hormonales que son elaboradas para un individuo de acuerdo a la prescripción de un proveedor de salud. Como resultado de la preocupación acerca de temas de seguridad con el uso de productos de TH disponibles comercialmente, hay un uso en aumento de alternativas de formas de dosis farmacéuticas de estrógenos y/o progestágenos, tales como sustancias hormonales preparadas en dosis individuales únicas, que incluyen geles, supositorios, tabletas sublinguales y tabletas orales, que no están disponibles comercialmente. La evidencia científica de estas preparaciones se revisó y se concluyó que en ausencia de datos de seguridad y eficacia por una preparación específica, los datos generalizados de riesgo-beneficio de los productos de TE/TEP se aplicaban de forma igual a este grupo de terapias compuestas.

Más aún, en el panel recomienda tener cuidado en el uso de estos productos ante la falta de controles regulatorios de calidad, pureza y consistencia de ingredientes en cada tanda de producción.

Áreas de evidencia conflictiva o insuficiente que evita el consenso

El panel no alcanzó consenso en los siguientes temas:

¿Cuál es la mejor manera de suspender la terapia? Cuando se toma la decisión de suspender la terapia, los panelistas se dividieron en sus recomendaciones por la suspensión abrupta de la terapia frente a la disminución gradual de la dosis. Parece haber poca diferencia en términos del regreso de los síntomas menopáusicos. Una historia de síntomas severos puede favorecer la disminución gradual, pero no se pueden recomendar protocolos específicos. Algunos proveedores disminuyen gradualmente la dosis, mientras otros aumentan el tiempo entre las dosis. Los datos actuales son inadecuados para sugerir que un método es mejor que el otro. La TH con parches transdérmicos de matriz pueden ser ajustados para dar menos dosis.

¿Tiene el régimen de CC-TEP un efecto diferente que el de estrógenos continuos CS-TEP?

Hay algunas indicaciones de que los progestágenos continuos en dosis administradas en estudios como el WHI y HERS pueden estar relacionados con los efectos adversos de cáncer de mama y objetivos cardiovasculares en esos estudios, pero datos conflictivos impiden el consenso.

Discusión

En el desarrollo de estos comentarios el panel reconoció que la buena voluntad de una mujer para aceptar ciertos riesgos de la TE/TEP puede variar, dependiendo de su situación individual, tal como el uso de terapia para tratar síntomas existentes comparado con el uso a largo plazo para prevenir las fracturas osteoporóticas que pueden ocurrir o no. Mas, se debe reconocer al hecho que la incidencia de objetivos de enfermedad es también dependiente de la edad y tiempo desde la menopausia. Es decir, la TE/TEP puede ser más aceptable para la reducción de síntomas cuando la terapia se planea por tiempos cortos en una población más joven con menor prevalencia de objetivos de riesgo. En contraste, los riesgos absolutos en mujeres mayores con terapia por largo plazo pueden hacer la TE/TEP menos aceptable. Más aún, el hipoestrogenismo prematuro de cualquier causa puede estar asociado con un aumento del riesgo de osteoporosis y ECV basados en estudios epidemiológicos observacionales. Por lo tanto, no se puede asumir que los riesgos y beneficios apliquen a todos los rangos de edad y duración de la terapia.

Compuestos específicos de TE/TEP, dosis y curas de administración pueden tener diferentes resultados en salud. Sin embargo en ausencia de datos de estudios clínicos para cada producto específico, los resultados de los estudios clínicos deben ser generalizados a todos los agentes de una misma familia.

Lo mismo debe ser reconocido en relación con la dosis, cuando diferentes dosis del mismo producto se reportaron en RCTs previos. En el WHI, por ejemplo, la dosis fue de 0.625 mg/día, y dosis más bajas son ahora prescritas en la práctica clínica, particularmente para mujeres que están iniciando el tratamiento. De forma similar esta condición se aplica a la misma droga administrada por diferentes vías.

El panel reconoció que los riesgos absolutos potenciales publicados no hace mucho para el uso

de TE/TEP son pequeños particularmente para el brazo de TE del WHI, el cual mostró evidencia de considerable seguridad para 0.625 mg de EEC/día. Los riesgos y beneficios en el brazo de TEP fueron pequeños y por el criterio de raro de SCIOMS, excepto para ACV, el cual estuvo por encima de la categoría de raro. Para mujeres menores de 50 años o aquellas en bajo riesgo de ECV, ACV, osteoporosis, cáncer de mama o cáncer de colon, el riesgo o beneficio absoluto de la TE o TEP parece ser aún menor que la mostrada en el WHI, aunque el RR a diferentes edades puede ser similar. Un perfil individual de riesgo es esencial para cada mujer, contemplando cualquier régimen de terapia de TE o TEP. Las mujeres deben ser informadas de los riesgos.

Finalmente, el panel concluyó que siempre hay la necesidad de reconocer que aún en ausencia de uso de TH hay riesgo en el desarrollo de todas las enfermedades en consideración. En los RCTs, este antecedente de riesgo inherente está representado por la tasa de ocurrencia de la enfermedad en el grupo placebo. Las diferencias en el riesgo relativo entre el uso de droga activa y placebo puede resultar de una incidencia aumentada o disminuida de eventos en cada grupo de estudio.

Necesidades de investigación futura

Con base en esta revisión el panel identificó las siguientes áreas que necesitan investigación adicional:

- Tiempo de iniciación del TH en relación con la menopausia con miras a los resultados cardiovasculares, cognitivo y otros objetivos de salud.
- Comparación de diferentes formulaciones, regímenes y dosis de estrógenos y progestágenos.
- Determinación de si la dosis de TH puede basarse en la manipulación de niveles hormonales a concentraciones premenopáusicas fisiológicas o a mucho más bajas y aún efectivas, niveles como los sugeridos en estudios que miden el estradiol endógeno, mejor que la simple dosis tradicional para todas las mujeres.
- Efectos de los niveles endógenos de estradiol y/o estrona en resultados clínicos de riesgo y/o beneficios.

- Determinación de si la combinación de TE/TEP y terapia con estatinas puede resultar en disminución del potencial de riesgo de ECV mientras se preservan y posiblemente se aumenten los beneficios de la TH.
- Causa del aumento de ACV con TE/TEP y de aumento de ECV y cáncer de mama con TEP para entender mejor la fisiopatología de esos eventos, para identificar nuevos tratamientos potenciales y maneras de prevenir su ocurrencia, e identificar un subgrupo en quienes la TH podría ser menos tóxica.
- Mecanismos del posible daño temprano de la TEP, incluyendo farmacogenómica, polimorfismos, y protrombosis.
- Riesgos y beneficios a largo plazo de la TE y TEP, incluyendo diferentes preparaciones, menos dosis que las estándar, y diferentes regímenes y rutas de administración diferentes al EEC y AMP oral.
- Resultados en salud de la TH por largo término.
- Análisis de otros objetivos de salud, incluyendo temas de CDV, en la composición del riesgo/beneficio de la TE/TEP.
- Relación riesgo-beneficio de la CS-TEP comparada con la CC-TEP u otros regímenes de TH.
- Efectos endometriales de regímenes alternativos comparados con los estándares de progestágenos, tales como los sistemas intrauterinos de liberación de progestágenos o régimen de ciclos largos de progestágenos.
- Efectos de largo plazo de TE/TEP sobre el riesgo de Alzheimer y otras formas de demencia, particularmente cuando la terapia se inicia antes de los 65 años de edad.
- Efecto a corto y largo plazo de la TE/TEP sobre los desórdenes neuropsiquiátricos con la enfermedad de Parkinson, apnea del sueño, depresión, esquizofrenia y sueño en general.
- Efecto de los estrógenos en el ánimo; interacciones de los estrógenos con las drogas que alteran el ánimo.
- Efectos a largo plazo de la TE/TEP sobre la prevención primaria y secundaria y progre-

sión de pérdida de la audición y problemas oftalmológicos tales como cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, resultados en salud con TE/TEP para mujeres con menopausia prematura.

- Resultados en salud con drogas para osteoporosis a largo plazo.
- Papel de los progestágenos (tipo y régimen) en cáncer de mama y riesgo cardiovascular.
- Eficacia de métodos no farmacológicos en el manejo de síntomas vasomotores.
- Riesgos y beneficios asociados con la suspensión abrupta o escalonada de los regímenes de TH, incluyendo el impacto sobre la densidad ósea en los dos o tres primeros años después de la suspensión.
- Efectos de la suspensión de la TH sobre los resultados en salud influenciados por TH.
- Papel de los estrógenos y los progestágenos en mujeres posmenopáusicas con enfermedades de base, tales como la DM e hipertensión y evaluación de los efectos de la TH sobre los eventos adversos asociados con la enfermedad en sí.
- Determinación de cómo mujeres en riesgo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar pueden ser mejor identificadas; también de cómo la respuesta de hipercoagulabilidad a los estrógenos en general pueden ser medidos.
- Identificación de subgrupos de mujeres para quienes la TE o TEP pueden ser benéficas con relación a los resultados CV, cognitivo o de salud en general.
- Identificación de resultados con diferentes esquemas de suspensión de la TE/TEP (abrupta o gradual) y predictores de efectos adversos de la suspensión de TE/TEP.
- Efectos del uso simultáneo de algunos SERMs con TE para modular la seguridad a largo plazo el perfil de TE.
- Desarrollo de mejores métodos para evaluar el impacto de los síntomas vasomotores, incluyendo la severidad y la incapacidad funcional, y el uso de esas mediciones en el diseño apropiado de estudios para evaluar nuevos tratamientos.

- Determinación del curso (duración de los síntomas e incapacidad asociada) y predictores en las mujeres que desarrollan y no desarrollan depresión clínica significativa durante la perimenopausia.
- Incidencia y curso de la ECV, cáncer de mama, demencia y otros resultados de salud en mujeres con menopausia prematura.
- Evaluación estricta de los campos de CDV a través de la transición menopáusica.
- Determinación de cualquier relación entre la transición menopáusica, la terapia hormonal y varias formas de artritis.

Reconocimientos

NAMS aprecia la contribución de los siguientes miembros del panel de expertos: Wulf H. Utian, MD, PhD (Chair), Arthur H. Bill Professor Emeritus of Reproductive Biology, Case Western Reserve University School of Medicine, Consultant in Obstetrics and Gynecology, The Cleveland Clinic Foundation, Executive Director, The North American Menopause Society, Cleveland, OH; David F. Archer, MD, Professor of Obstetrics and Gynecology, Director, Conrad Clinical Research Center, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA; Gloria A. Bachmann, MD, Associate Dean for Women's Health, Professor of Obstetric/ Gynecology and Reproductive Sciences, University of Medicine and Dentistry of New Jersey-Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ; J. Christopher Gallagher, MD, Professor of Medicine and Endocrinology, Creighton University Medical Center, Omaha, NE; Francine Grodstein, ScD, Associate Professor of Medicine, Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA; Julia R. Heiman, PhD, ABPP, Director, The Kinsey Institute for Research in Sex, Gender, and Reproduction, Indiana University, Bloomington, IN; Victor W. Henderson, MD, MS, Professor of Health Research and Policy (Epidemiology) and of Neurology and Neurological Sciences, Stanford University, Stanford, CA; Howard N. Hodis, MD, Harry J. Bauer and Dorothy Bauer Rawlins Professor of Cardiology, Professor of Medicine and Preventive Medicine, Professor of Molecular Pharmacology and Toxicology, Di-

rector, Atherosclerosis Research Unit, Division of Cardiovascular Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA; Richard H. Karas, MD, PhD, Professor of Medicine, Director, Women's Heart Center, Co-Director, Molecular Cardiology Research Center, Tufts University School of Medicine, Tufts-New England Medical Center, Boston, MA; Rogerio A. Lobo, MD, Professor of Obstetrics and Gynecology, Columbia University, Columbia University Medical Center, New York, NY; JoAnn E. Manson, MD, DrPH, Professor of Medicine and the Elizabeth F. Brigham Professor of Women's Health, Harvard Medical School, Chief, Division of Preventive Medicine, Co-Director of the Connors Center for Women's Health and Gender Biology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA; Robert L. Reid, MD, Professor of Obstetrics and Gynecology, Chair, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Queen's University, Kingston, ON Canada; Peter J. Schmidt, MD, Acting Chief, Behavioral Endocrinology Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD; Cynthia A. Stuenkel, MD, Clinical Professor of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, University of California, San Diego, La Jolla, CA.

La revisión final fue concluida y aprobada por el comité directivo de NAMS 2004: Marilyn L. Rothert, PhD, RN, FAAN (President), Professor, College of Nursing, Michigan State University, East Lansing, MI; Victor W. Henderson, MD, MS (President-elect), Professor, Departments of Health Research and Policy and Neurology and Neurological Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA; JoAnn V. Pinkerton, MD (Treasurer), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Director, The Women's Place, Midlife Health Center, University of Virginia Health Sciences Center, Charlottesville, VA; Leon Speroff, MD (Secretary), Professor of Obstetrics and Gynecology, Oregon Health and Science University, Portland, OR; Thomas B. Clarkson, DVM, Professor of Comparative Medicine, Comparative Medicine Clinical Research Center, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC; Robert R. Freedman, PhD, Professor, Departments of Psychiatry and

Obstetrics and Gynecology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI; J. Christopher Gallagher, MD, Professor of Medicine and Endocrinology, Creighton University Medical Center, Omaha, NE; Steven R. Goldstein, MD, Professor of Obstetrics and Gynecology, New York University School of Medicine, New York, NY; George I. Gorodeski, MD, PhD, Professor of Reproductive Biology, Case Western Reserve University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Case Medical Center, Cleveland, OH; Risa Kagan, MD, Clinical Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, East Bay Physicians Medical Group, Berkeley, CA; Nancy K. Reame, MSN, PhD, FAAN, Mary Dickey Lindsay Professor of Nursing and Director, DNSc Program, Columbia University School of Nursing, New York, NY; Isaac Schiff, MD (Ex Officio), Joe Vincent Meigs Professor of Gynecology, Harvard Medical School, Chief, Vincent Memorial Ob/Gyn Service, Massachusetts General Hospital, Editor-in-chief, Menopause, Boston, MA; Cynthia A. Stuenkel, MD, Clinical Professor of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, University of California, San Diego, La Jolla, CA; Wulf H. Utian, MD, PhD (Ex Officio), Arthur H. Bill Professor Emeritus of Reproductive Biology, Case Western Reserve University School of Medicine, Consultant in Obstetrics and Gynecology, The Cleveland Clinic Foundation, Executive Director, The North American Menopause Society, Cleveland, OH.

Conflicto de interés. Por el panel de expertos el Dr. Archer declara: consultor de Agile, Berlex, Johnson & Johnson, Novo Nordisk, Organon, Ortho McNeil, Pfizer, Solvay TAP, Wyeth; Soporte en Investigación de Barr/Duramed, Berlex, Organon, Solvay, Warner Chilcott, Wyeth; SpeakerVNovo Nordisk, Organon, Wyeth. El Dr. Bachmann declara: soporte en investigación: Berlex, Duramed, Johnson & Johnson, Pfizer, Roche, Wyeth; SpeakerVJohnson & Johnson, Wyeth. El Dr. Gallagher declara: aportes como consultor de investigación de Organon, Pfizer, Wyeth. El Dr. Grodstein reporta: no apoyo financiero significativo. El Dr. Heiman reportó: soporte en investigación de: Bayer, Pfizer; Expert Panel, Eli Lilly. El Dr. Henderson reportó: consultor: Council on Hormone Education, Wyeth.

El Dr. Hodis reportó: relaciones financieras no significantes. El Dr. Karas reportó: consultor de Wyeth. El Dr. Lobo reportó: relaciones financieras no significativas. El Dr. Manson reportó: relaciones financieras no significantes. El Dr. Reid reportó: comité de expertos de Paladin Labs Canada, Wyeth Canada; Speaker Berlex Canada, Wyeth Canada. El Dr. Schmidt reportó: apoyo de investigación de Novogen, Watson. El Dr. Stuenkel reportó: relaciones financieras no significantes. El Dr. Utian reportó: comité asesor de Consultant Barr/Duramed, Berlex, Depomed, Endoceutics, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Merck, Novartis, Organon, Pfizer, Roche/Glaxo-SmithKline; apoyo a investigación de Amylin, Barr, Berlex, Bristol Myers Squibb, Duramed, Eli Lilly, Forest, Galen, Glaxo-SmithKline, Johnson & Johnson, Neurocrine, Novartis, NovoNordisk, Organon, Pfizer, Pharmacia, Procter & Gamble, Roche, Sepracor, Solvay, 3M, Wyeth, Yamanouchi.

For the NAMS Board of Trustees quienes no estaban en el panel del expertos, El Dr. Clarkson reportó: miembro del Council on Hormone Education; conferencista de Wyeth. Dr. Freedman reportó: consultor de Alexza, Duramed, GlaxoSmithKline, Novartis, Organon, Pfizer, Vela, Wyeth; apoyo a investigación de Glaxo-SmithKline, National Institutes of Health, Organon. El Dr. Goldstein reportó: comité asesor de Elli Lilly, GlaxoSmith-Kline, Merck, Pfizer, Procter & Gamble. El Dr. Gorodeski reportó: Director, comité asesor médico de CytoCore. El Dr. Kagan reportó: comité asesor de Merck; Consultor de Merck, Roche/GlaxoSmithKline; financiación de investigación de Amgen, Aventis, Eli Lilly, Novartis, Procter & Gamble, Roche/GlaxoSmithKline, Wyeth; Speaker Merck, Roche/GlaxoSmithKline. El Dr. Pinkerton reportó: consultor de Boehringer Ingelheim, Duramed, Merck; comité ejecutivo de Unrestricted Wyeth fundingv. Council on Hormone Education; Miembro de National Women's Health Resource Center; apoyo a investigación de Solvay, Wyeth. Ayerst; Speaker Merck. El Dr. Reame reportó: consultor de Cypress Bioscience, Procter & Gamble; financiación de investigación de Novo Nordisk, Procter & Gamble. El Dr. Rothert reportó: relaciones financieras no significantes. El Dr. Schiff reportó:

comité asesor de Pause, the consumer magazine of the American College of Obstetricians and Gynecologists; Editor-in-chief Menopause, the official journal of The North American Menopause Society. El Dr. Speroff reportó: consultor de Warner-Chilcott; apoyo a investigación de Berlex, Organon, Wyeth.

Referencias

Las referencias han sido listadas por encabezamientos primarios. Puede existir sobreposición, pero las referencias no se duplican en ninguno de los encabezamientos.

Posiciones y guías sobre Terapia Hormonal

AACE Menopause Guidelines Revision Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocr Pract* 2006; 12: 315-337. Level of evidence: III.

The North American Menopause Society. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2005; 12: 497-511. Level of evidence: III.

The North American Menopause Society. Recommendations for estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: October 2004 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11: 589-600. Level of evidence: III.

Efectos de las hormonas sobre los síntomas relacionados con la menopausia, calidad de vida y morbilidad/mortalidad

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 337: noncontraceptive uses of the levonorgestrel intrauterine system. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1479-1482. Level of evidence: III.

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al, for the Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712. Level of evidence: I.

- Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Menopausal symptoms and treatment related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1063-1073. Level of evidence: I.
- 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: 1209-1218. Level of evidence: I.
- Brunner RL, Gass M, Aragaki A, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on health related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1976-1986. Level of evidence: I.
- Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293: 330-339. Level of evidence: I.
- Danforth KN, Townsend MK, Lifford K, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. Risk factors for urinary incontinence among middle-aged women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 339-345. Level of evidence: II-3.
- Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. The effect of hormone replacement on physical performance in community-dwelling elderly women. *Am J Med* 2005; 118: 1232-1239. Level of evidence: I.
- Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, Arbel R, et al. Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. *Menopause* 2006; 13: 370-376. Level of evidence: I.
- 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.
- Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005; 293: 935-948. Level of evidence: I.
- Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and responses to recent evidence. *JAMA* 2004; 291: 47-53. Level of evidence: III.
- Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 2002; 287: 591-597. Level of evidence: I.
- Holzer G, Riegler E, Honigsmann H, Farokhnia S, Schmidt JB. Effects and side-effects of 2% progesterone cream on the skin of periand postmenopausal women: results from a double-blind, vehicle controlled, randomized study. *Br J Dermatol* 2005; 153: 626-634. Level of evidence: I.
- National Institutes of Health. State-of-the-Science Panel. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med* 2005; 142: 1003-1013. Level of evidence: III.
- Nielsen TF, Ravn P, Pitkin J, Christiansen C. Pulsed estrogen therapy improves postmenopausal quality of life: a 2-year placebo controlled study. *Maturitas* 2006; 53: 184-190. Level of evidence: I.
- Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA* 2005; 294: 183-193. Level of evidence: II-3.
- Ohayon MM. Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1262-1268. Level of evidence: II-3.
- Paganini-Hill A, Corrada MM, Kawas CH. Increased longevity in older users of postmenopausal estrogen therapy: the Leisure World Cohort Study. *Menopause* 2006; 13: 12-18. Level of evidence: II-2.
- Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791-804. Level of evidence: III.
- Utian WH, Janata JW, Kingsberg SA, Schluchter 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.

Waetjen LE, Brown JS, Vittinghoff E, et al. The effect of ultralowdose transdermal estradiol on urinary incontinence in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 946-952. Level of evidence: I.

Wolff EF, Narayan D, Taylor HS. Long-term effects of hormone therapy on skin rigidity and wrinkles. *Fertil Steril* 2005; 84: 285-288. Level of evidence: II-3.

Efectos hormonales en la enfermedad cardiaca coronaria (ECC) tromboembolismo venoso (TEV), ACV y diabetes

Angerer P, Kothny W, Störk 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, Störk 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.

Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, et al, for the WISE Study Group. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 413-419. Level of evidence: II-2.

Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al, for the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-137. Level of evidence: I.

Bonds DE, Lasser N, Qi L, et al. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia* 2006; 49: 459-468. Level of evidence: I.

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.

Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 1056-1062. Level of evidence: I.

Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-1580. Level of evidence: I.

Ferrara A, Quesenberry CP, Karter AJ, Njoroge CW, Jacobson AS, Selby JV, for the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial infarction among women with diabetes: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry, 1995-1998. *Circulation* 2003; 107: 43-48. Level of evidence: II-3.

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: II-2.

Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on stroke in the Women's Health Initiative: a randomized trial. *Circulation* 2006; 113: 2425-2434. Level of evidence: I.

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.

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.

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.

- 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.
- Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357-365. Level of evidence: I.
- Hsia J, Simon JA, Lin F, et al. Peripheral arterial disease in randomized trial of estrogen with progestin in women with coronary heart disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Circulation* 2000; 102: 2228-2232. Level of evidence: I.
- Hu FB, Grodstein F, Hannekens CH, et al. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1061-1066. Level of evidence: II-2.
- 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: II-2.
- Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002; 137: 273-284. Level of evidence: III.
- Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 1-19. Level of evidence: I.
- Lemaitre RN, Weiss NS, Smith NL, et al. Esterified estrogen and conjugated equine estrogen and the risk of incident myocardial infarction and stroke. *Arch Intern Med* 2006; 166: 399-404. Level of evidence: II-2.
- Lobo RA. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy early postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 482-484. Level of evidence: I.
- Mack WJ, Hameed AB, Xiang M, et al. Does elevated body mass modify the influence of postmenopausal estrogen replacement on atherosclerosis progression: results from the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial. *Atherosclerosis* 2003; 168: 91-98. Level of evidence: I.
- Mack WJ, Slater CC, Xiang M, Shoupe D, Lobo RA, Hodis HN. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril* 2004; 82: 391-397. Level of evidence: II-3.
- Makela R, Dastidar P, Jokela H, et al. Relation of myeloperoxidase promoter polymorphism and long-term hormone replacement therapy to oxidized low-density lipoprotein autoantibodies in postmenopausal women. *Scand J Clin Lab Invest* 2006; 66: 371-383. Level of evidence: II-2.
- 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.
- Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1175-1187. Level of evidence: I.
- Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1741-1753. Level of evidence: III.
- Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 589-599. Level of evidence: III.
- Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363-366. Level of evidence: III.
- 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.

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

Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1581-1587. Level of evidence: II-2.

Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-1249. 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: II-2.

Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al, for the Women's Health Initiative 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.

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.

Yosefy C, Feingold M. Continuation of hormone replacement therapy during acute myocardial infarction after the Women's Health Initiative study. Is it the time for change? *Int J Cardiol* 2006; 107: 293-298. Level of evidence: III.

Efectos de las hormonas en cáncer

Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55: 103-115. Level of evidence: I.

Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1739-1748. Level of evidence: I.

Beral V, for the 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.

Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1027-1032. Level of evidence: II-2.

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al, for the Women's Health Initiative 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.

Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 991-1004. Level of evidence: I.

Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 545-560. Level of evidence: III.

Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 606-616. Level of evidence: III.

Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114: 448-454. Level of evidence: II-2.

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.

Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the

- risk of colorectal cancer: a review and metaanalysis. *Am J Med* 1999; 106: 574-582. Level of evidence: III.
- Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer [erratum in: *JAMA* 2002; 288: 2544]. *JAMA* 2002;288:334-341. Level of evidence: II-2.
- 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.
- McTiernan A, Martin CF, Peck JD, et al, for the Women's Health Initiative Mammogram Density Study Investigators. Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1366-1376. Level of evidence: I.
- Olsson HL, Ingvar C, Bladstrom 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.
- Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al, for the WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647-1657. Level of evidence: I.
- Tamimi RM, Hankinson SE, Chen WY, Rosner B, Colditz GA. Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1483-1489. Level of evidence: II-2.
- Varma R, Sinha D, Gupta JK. Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS)Va systematic enquiry and overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125: 9-28. Level of evidence: III.
- von Schoultz E, Rutqvist LE, for the Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 533-535. Level of evidence: III.
- Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Hauger KL, et al. Hormonereplacement therapy regimens and breast cancer risk. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1148-1158. Level of evidence: II-2.
- Efecto de las hormonas en el hueso**
- Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES, et al. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Menopause* 2003; 10: 412-419. Level of evidence: II-2.
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729-1738. Level of evidence: I.
- Chen Z, Bassford T, Green SB, et al. Postmenopausal hormone therapy and body compositionVa substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 651-656. Level of evidence: I.
- Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 443-451. Level of evidence: I.
- 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.
- 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.
- 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, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 875-883. Level of evidence: I.
- Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal

women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 817-828. Level of evidence: I.

The North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2006; 13: 340-367. Level of evidence: III.

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.

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.

Yates J, Barrett-Connor E, Barlas S, Chen YT, Miller PD, Siris ES. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 440-446. Level of evidence: II-2.

Efectos de las hormonas en el cerebro

Almeida OP, Lautenschlager NT, Vasikaran S, Leedman P, Gelavis A, Flicker L. A 20-week randomized controlled trial of estradiol replacement therapy for women aged 70 years and older: effect on mood, cognition and quality of life. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 141-149. Level of evidence: I.

Archer JS, Love-Geffen TE, Herbst-Damm KL, Swinney DA, Chang JR. Effect of estradiol versus estradiol and testosterone on brainactivation patterns in postmenopausal women. *Menopause* 2006; 13: 528-537. Level of evidence: II-1.

Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C, for the PERF Study Group. Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life. *Menopause* 2005; 12: 12-17. Level of evidence: II-3.

Brandes JL. The influence of estrogen on migraine: a systematic review. *JAMA* 2006; 295: 1824-

1830. Level of evidence: III. Bromberger JT, Meyer PM, Kravitz HM, et al. Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *Am J Public Health* 2001; 91: 1435-1442. Level of evidence: II-2.

Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 385-390. Level of evidence: II-2.

Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, et al, for the Women's Health Initiative Memory Study Investigators. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2959-2968. Level of evidence: I.

Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 375-382. Level of evidence: II-2.

Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 62-70. Level of evidence: II-2.

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.

Henderson VW. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 2006; 138: 1031-1039. Level of evidence: III.

Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 103-105. Level of evidence: II-2.

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.
- Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience* 2000; 101: 485-512. Level of evidence: III.
- Kang JH, Weuve J, Grodstein F. Postmenopausal hormone therapy and risk of cognitive decline in community-dwelling aging women. *Neurology* 2004; 63: 101-107. Level of evidence: II-2.
- Lebrun CE, van der Schouw YT, de Jong FH, Pols HA, Grobbee DE, Lamberts SW. Endogenous oestrogens are related to cognition in healthy elderly women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 50-55. Level of evidence: II-3.
- MacLennan AH, Henderson VW, Paine BJ, et al. Hormone therapy, timing of initiation, and cognition in women aged older than 60 years: the REMEMBER pilot study. *Menopause* 2006; 13: 28-36. Level of evidence: II-3.
- Maki PM. A systematic review of clinical trials of hormone therapy on cognitive function: effects of age at initiation and progestin use. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1052: 182-197. Level of evidence: III.
- Meyer PM, Powell LH, Wilson RS, et al. A population-based longitudinal study of cognitive functioning in the menopausal transition. *Neurology* 2003; 61: 801-806. Level of evidence: II-2.
- Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 406-412. Level of evidence: I.
- Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al; Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging Investigators. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1802-1810. Level of evidence: I.
- Schiff R, Bulpitt CJ, Wesnes KA, Rajkumar C. Short-term transdermal estradiol therapy, cognition and depressive symptoms in healthy older women. A randomised placebo controlled pilot crossover study. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 309-315. Level of evidence: I.
- Schmidt PJ, Haq NA, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2238-2244. Level of evidence: II-2.
- Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 414-420. Level of evidence: I.
- Sherwin BB. Surgical menopause, estrogen, and cognitive function in women: what do the findings tell us? *Ann NY Acad Sci* 2005; 1052: 3-10. Level of evidence: III.
- Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al, for the Women's Health Initiative Memory Study Investigators. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2947-2958. Levels of evidence: I.
- Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 529-534. Level of evidence: I.
- Stewart DE, Rolfe DE, Robertson E. Depression, estrogen, and the Women's Health Initiative. *Psychosomatics* 2004; 45: 445-447. Level of evidence: II-3.
- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: results from the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 387-393. Level of evidence: I.
- Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, et al. Effect of raloxifene on the prevention of dementia and cognitive impairment in older women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 683-690. Level of evidence: I.
- 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.

Efectos de las dosis bajas

- 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.
- 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.
- Diem S, Grady D, Quan J, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on postmenopausal symptoms in women aged 60 to 80 years. *Menopause* 2006; 13: 130-138. Level of evidence: I.
- Hashimoto M, Miyao M, Akishita M, et al. Effects of longterm 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.
- Johnson SR, Ettinger B, Macer JL, Ensrud KE, Quan J, Grady D. Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 779-787. 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-T, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate: two-year substudy results. *Fertil Steril* 2003; 80: 1234-1240. Level of evidence: I.
- Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kullendorff M. Ultralowdose micronized 17A-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 low-dose, 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.
- Utian WH, Gass MLS, Pickar JH. Body mass index does not influence response to treatment, nor does body weight change with lower doses of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate in younger, postmenopausal women. *Menopause* 2004; 11: 306-314. 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.
- Yaffe K, Vittinghoff E, Ensrud KE, et al. Effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on cognition and health-related quality of life. *Arch Neurol* 2006; 63: 945-950. Level of evidence: I.
- Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942-944. Level of evidence: III.
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). *Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs*, 2nd ed. Geneva, Switzerland: CIOMS, 1998. Level of evidence: III.
- Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD004143. Level of evidence: III.
- Trussell J, Jordan B. Reproductive health risks in perspective. *Contraception* 2006; 73: 437-439. Level of evidence: III.
- US Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005; 142: 855-860. Level of evidence: III.

Recomendaciones sobre la terapia hormonal posmenopáusica*

POSICIÓN DE LA INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY (IMS). 2007

Emitido por el BOARD OF THE INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY (IMS) por Amos Pines, *Presidente*, David Sturdee, *Secretario General*, Martin Birkhäuser, *Tesorero*, Marco Gambacciani y Nick Panay. *Febrero 27, 2007*

La siguiente declaración expresa los puntos de vista de la International Menopause Society (IMS) sobre los principios de la terapia hormonal (TH) en los períodos de la perimenopausia y la posmenopausia. A través de esta declaración el término TH va a ser usado para cubrir todas las terapias incluyendo estrógenos y progestágenos, terapias combinadas y tibolona.

La declaración anterior de la IMS en el 2004 es aún válida y sirve como base para la actual revisión y actualización.

Somos conscientes de las variaciones geográficas relacionadas con las diferentes prioridades del cuidado médico, las diferentes prevalencias de las enfermedades, y las actitudes del público específicas de cada país, comunidad médica y autoridades de salud hacia el manejo de la menopausia, las cuales pueden tener impacto en la terapia hormonal. Las siguientes recomendaciones, por lo tanto, dan una visión global y simple que sirve como una plataforma básica sobre los temas relacionados con varios aspectos del tratamiento hormonal. Esta posición fue revisada y discutida por representantes de más de 60 Sociedades Nacionales Regionales de Menopausia de todos los continentes. Estas recomendaciones pueden ser fácilmente adaptadas y modificadas de acuerdo a las necesidades locales.

Principios generales

La terapia hormonal debe ser parte de una estrategia que incluye recomendaciones de estilo

de vida como la dieta, el ejercicio, el cigarrillo y el alcohol para mantener la salud de las mujeres posmenopáusicas. La TH debe ser individualizada y hecha de acuerdo a los síntomas, necesidades de prevención, como también a la historia personal y familiar, resultado de las investigaciones relevantes, las preferencias y las expectativas de la mujer. Los riesgos y beneficios de la TH difieren en las mujeres alrededor del tiempo de la menopausia comparada con las mujeres mayores.

La TH incluye un amplio rango de productos hormonales, vías de administración y con riesgos y beneficios potencialmente diferentes. Así el término “efecto de clase” es confuso e inapropiado.

Las mujeres que experimentan una menopausia espontánea o iatrogénica antes de los 45 años de edad y particularmente antes de los 40 están en un riesgo mayor de enfermedad cardiovascular y osteoporosis. Ellas se beneficiarían del reemplazo hormonal, el cual debería ser administrado al menos hasta la edad normal de menopausia.

La consejería debería incluir los riesgos y los beneficios de la TH en términos simples, p. ej. números absolutos en lugar de cambios en porcentajes sobre la línea de base. Esto permite a la mujer y su médico tomar una decisión sobre TH bien informada.

La TH no debería recomendarse sin una indicación clara para su uso.

Las mujeres que toman TH deberían tener al menos una consulta anual que incluya examen físico, actualización de la historia médica, exámenes de laboratorio e imágenes importantes e investigación y discusión sobre el estilo de vida.

No hay razones para hacer mandatoria la limitación sobre la duración del tratamiento.

* Traducido del Inglés: Germán Barón C. MD.

Continuar o no el tratamiento a discreción de una usuaria y un prestador de salud bien informado sobre hormonas, dependiendo de metas específicas y una estimación objetiva de riesgos y beneficios.

La dosis debe ser la dosis efectiva más baja. Dosis de TH más bajas han sido usadas rutinariamente y pueden mantener la calidad de vida en una gran proporción de mujeres. Faltan datos acerca de implicaciones cardiovasculares y riesgo de fractura con dosis bajas a largo plazo.

En general los progestágenos deben ser agregados a los estrógenos sistémicos en todas las mujeres con útero, para prevenir la hiperplasia y el cáncer endometrial. Sin embargo, la progesterona y algunas progestinas tienen efectos benéficos específicos que podrían justificar su uso al lado de su esperada acción benéfica en el endometrio.

Bajas dosis de estrógenos vaginales administradas para aliviar la atrofia urogenital no requieren medicación con progestágenos. La liberación directa de progestágenos en la cavidad uterina desde la vagina o por un sistema intrauterino es lógica y puede minimizar los efectos sistémicos.

El reemplazo con andrógenos se debe reservar para mujeres con signos y síntomas clínicos de deficiencia androgénica. En mujeres con ooforectomía bilateral o falla adrenal, el reemplazo con andrógenos tiene significantes efectos benéficos, en particular los de la salud relacionada con la calidad de vida o función sexual.

Beneficios de la terapia hormonal

General

La TH permanece como la terapia más efectiva para los síntomas vasomotores y de deficiencia estrogénica urogenital. Otros síntomas relacionados con la menopausia, tales como dolores articulares y musculares, cambios de ánimo, disturbios del sueño y disfunción sexual (incluyendo disminución de la libido) pueden mejorar durante la TH.

La calidad de vida y la sexualidad son factores clave para ser considerados en el manejo del envejecimiento individualmente. La administración de TH individualizada (incluyendo preparacio-

nes androgénicas cuando es necesario) mejora la sexualidad y la calidad de vida en general.

Osteoporosis posmenopáusica

La TH es efectiva en prevenir la pérdida ósea asociada con la menopausia y disminuye la incidencia de todas las fracturas relacionadas con osteoporosis, incluyendo las vertebrales y de cadera aun en pacientes con bajo riesgo. Aunque la magnitud de la disminución en el recambio óseo se correlaciona con las dosis de estrógenos, incluso dosis más bajas que las dosis estándar permanecen positivas en su influencia sobre los índices del hueso en la mayoría de las mujeres. Basados en datos actuales de evidencia sobre efectividad, costo y seguridad, la TH es una apropiada terapia de primera línea en las mujeres posmenopáusicas que presentan un riesgo de fractura aumentada, particularmente antes de los 60 años de edad. La continuación de la TH después de la edad de 60 años con el solo hecho de prevención de fracturas debe tomar en cuenta los posibles efectos a largo plazo de la dosis específica y métodos de administración comparada con otras terapias probadas.

Las autoridades regulatorias deberían revisar sus recomendaciones actuales como una prioridad.

Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad de las mujeres posmenopáusicas. Las principales medidas de prevención primaria (al lado de suspender el cigarrillo y controlar la dieta) son pérdidas de peso, reducción de la presión sanguínea, y control de la diabetes y los lípidos. Hay evidencia de que la TH puede ser cardioprotectora si se comienza al rededor del tiempo de la menopausia y se continúa por largo tiempo (a menudo referido como concepto de "venta de oportunidad"). La TH reduce el riesgo de diabetes y tiene un efecto positivo sobre otros factores de riesgo para enfermedad cardiovascular tales como el perfil lipídico y el síndrome metabólico.

En las mujeres con menos de 60 años de edad, con menopausia reciente sin enfermedad cardiovascular prevalente, el inicio de la TH no causa daño temprano y puede reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. La continuación de la TH más allá de los 60 años puede decidirse como parte del análisis de riesgo-beneficio.

Otros beneficios

La TH tiene beneficios en el tejido conectivo, la piel, las articulaciones, los discos intervertebrales. La TH puede reducir el riesgo de cáncer de colon. La TH iniciada alrededor de la menopausia o por mujeres posmenopáusicas más jóvenes está asociada con disminución del riesgo de Enfermedad de Alzheimer.

Efectos adversos potencialmente serios de la terapia hormonal

Los estudios de los riesgos del uso de hormonas en la posmenopausia se han enfocado principalmente en el cáncer de endometrio y de mama, tromboembolismos venosos (embolismo pulmonar o venoso profundo), ACV y eventos coronarios.

Cáncer de mama

La incidencia de cáncer de mama varía en los diferentes países. Por lo tanto, los datos actualmente disponibles no se pueden generalizar necesariamente. El grado de asociación entre cáncer de mama y TH posmenopáusica permanece en controversia.

Las mujeres podrían asegurarse de que el posible riesgo de cáncer de mama asociado con TH es pequeño (menos del 0.1% por año). Para la TH combinada, los datos observacionales del One Million Study sugirieron que el riesgo de cáncer de mama se aumentaba tan temprano como el primer año, dejando serias reservas acerca de los sesgos metodológicos. Por el contrario, los datos de estudios controlados randomizados como el Women's Health Initiative (WHI) indican que no hay un aumento del riesgo en mujeres al inicio de la TH, por más de siete años. Debe anotarse que la mayoría de los sujetos en el WHI fueron mujeres con sobrepeso y obesas.

Los datos del WHI y del Nurse's Health Study sugieren que la administración de estrógenos solos por largo tiempo, de siete y quince años, respectivamente, no aumenta el riesgo de cáncer de mama en mujeres americanas. Estudios europeos observacionales recientes sugieren que el riesgo puede aumentar después de cinco años.

No hay suficientes datos para evaluar las posibles diferencias en la incidencia de cáncer de

mama al usar diferentes tipos o vías de administración de estrógenos, progestinas y andrógenos.

La densidad mamográfica basal se correlaciona con el riesgo de cáncer de mama. Esto no necesariamente se aplica al aumento de densidad mamográfica inducida por la TH.

El aumento de densidad mamaria relacionado con la terapia combinada estrógeno-progestágeno puede impedir la interpretación diagnóstica de la mamografía.

Cáncer de endometrio

Los estrógenos sin oposición inducen una estimulación relacionada con la dosis del endometrio. Las mujeres con útero intacto deben tener un suplemento de progesterona.

Los regímenes combinados de estrógenos-progestágenos están asociados con una incidencia de hiperplasia endometrial y de cáncer menores que los que ocurren en la población general.

Los sistemas de liberación intrauterina pueden tener ventajas. Los regímenes que contienen dosis bajas de estrógenos y progestágenos causan menos estimulación endometrial y menos sangrado.

Tromboembolismo y eventos cardiovasculares

Los riesgos relacionados con eventos tromboembólicos serios aumentan con la obesidad y la trombofilia. Evitando el primer paso hepático, los estrógenos transdérmicos pueden desviar el riesgo asociado con la TH. El inicio tardío de dosis estándar de TH puede tener un pequeño y transitorio riesgo mayor de eventos coronarios. El riesgo de ACV se correlaciona con la edad. La TH puede aumentar el riesgo de ACV isquémico.

Los datos de seguridad de los estudios de dosis bajas y ultra bajas son esperanzadores.

Tratamientos alternativos

La eficiencia y la seguridad de las medicinas alternativas complementarias no han sido demostradas y se necesitarían estudios posteriores.

Los inhibidores de los recaptantes selectivos de serotonina, los inhibidores selectivos de recaptantes de adrenalina y el gabapentina son efectivos en la reducción de los síntomas vasomotores en estudios a corto plazo. Sus efectos a largo plazo deben ser aún evaluados.

No hay razones médicas ni científicas para recomendar las “hormonas bioidénticas” no registradas. La medida de los niveles de hormonas en la saliva no es de utilidad clínica. Estas PREPARACIONES hormonales “CUSTOMIZADAS” no han sido probadas en estudios y su pureza y riesgos son desconocidos.

Investigación

Hay necesidad urgente de investigación posterior especialmente en los méritos relativos de las dosis bajas, regímenes y vía de administración.

La publicación original de este *IMS Position Statement* fue realizada en *Climacteric 2004*; 7: 8-11.

Comunicado acerca del LIBERATE (Livial® Intervention Following Breast Cancer)*

OSS, HOLANDA, MAYO 21, 2007 –ORGANON HA INFORMADO A PACIENTES E INVESTIGADORES DEL ESTUDIO LIBERATE QUE DEBEN DISCONTINUAR LA MEDICACIÓN Y QUE EL ESTUDIO TERMINARÁ A FINALES DE JULIO DE 2007.

LIBERATE (Livial® Intervention Following Breast Cancer; Efficacy, Recurrence and Tolerability Endpoints) es un estudio clínico de selección de pacientes al azar, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de tibolona (Livial®) cuando es usada para el alivio de síntomas menopáusicos en pacientes con antecedente de cáncer de mama. La principal variable de seguridad del LIBERATE era mostrar que Livial®, comparado al placebo, no aumentaba el riesgo de recidiva de cáncer mamario (es decir, mostrar-no inferioridad) en pacientes con síntomas menopáusicos y antecedente de cáncer primario de mama tratado quirúrgicamente en los últimos cinco años, lo cual no es una indicación actual para el producto.

El estudio se inició en mayo de 2002 y fueron ingresadas más de 3.000 pacientes, en 245 centros de 31 países de Europa, Asia, Australia y América Latina. Diciembre de 2007 era la fecha planeada para su finalización. Los resultados se publicarán en cuanto sean analizados los datos finales.

La decisión de detener el estudio antes de la fecha planeada originalmente para su término, se tomó después de que el Comité de Monitoreo y Seguridad de los Datos del estudio, DSMB (siglas en inglés de Data & Safety Monitoring Board) y el Comité Asesor del estudio (Advisory Board), advirtieran que el objetivo primario del mismo, que era mostrar el efecto equivalente entre tibolona y placebo con relación a la recurrencia de cáncer de mama, no se alcanzaría en el tiempo en el que estaba planeado el estudio. Además, el DSMB encontró una diferencia en el

número de recurrencias de cáncer mamario, en el grupo de mujeres que recibieron tibolona, mayor a la necesaria para demostrar estadísticamente la equivalencia.

En la actualidad, no existe ninguna opción hormonal para las mujeres con antecedente de cáncer mamario que padecen de síntomas menopáusicos, aunque la necesidad médica sí está claramente presente en ellas. Organon, el Comité Asesor del LIBERATE y los investigadores se sienten desilusionados por no haber podido mostrar que Livial® puede ser un tratamiento apropiado para ese tipo específico de pacientes.

Organon ratifica que la población estudiada en el LIBERATE no es representativa de la de mujeres sanas que toman Livial® y que las mujeres con antecedente o con sospecha de cáncer de mama tienen contraindicado el uso del producto.

Para más información:

Organon Chile Ltda.
Dirección Médica
Tel: + 56 (2) 350-0100
E-mail: maria-elena.azara@organon.com
www.organon.cl

Declaración de seguridad de Organon**

Este comunicado de prensa puede contener declaraciones referidas a temas importantes como la estrategia de crecimiento de Akzo Nobel, resultados financieros futuros, posiciones de mercado, crecimiento de los productos, productos farmacéuticos en desarrollo y aprobaciones de producto. Tales declaraciones deben ser cuidadosamente

* Según lo acordado en el Acta 1995 de Reforma de Litigio de Valores Privados de EE. UU.

** Nota del editor. Recibido de Chile, por su alto interés, publicamos el siguiente comunicado de Organon®

consideradas y debe entenderse que muchos factores pueden causar que los resultados previstos y los reales difieran de estas declaraciones. Estos factores incluyen, pero no se limitan a: fluctuaciones del precio, fluctuaciones de la moneda, progreso del desarrollo de fármacos, análisis clínicos y aprobaciones regulatorias, desarrollos de materias primas y costos de personal, pensiones, riesgos físicos y medioambientales, asuntos legales y medidas legislativas, fiscales, y otras medidas regulatorias. Las posiciones competitivas declara-

das se basan en estimaciones de gestión apoyadas por información proporcionada por agencias externas especializadas. Para un análisis más integral de los factores de riesgo que afectan nuestro negocio, por favor vea nuestro Informe Anual en el Formulario 20-F archivado en la Comisión de Intercambio y Valores de los Estados Unidos, cuya copia puede encontrarse en la página Web de la compañía www.akzonobel.com. El Formulario 20-F del Informe Anual 2006, estará disponible en el segundo trimestre de 2007.

Suspensión del LIFT (Livial® Intervention Fracture Trial)*

El estudio clínico llamado LIFT, del producto médico Livial® (Tibolona) ha sido suspendido prematuramente debido a razones de seguridad.

La sustancia activa del Livial® es la Tibolona, la cual tiene efecto similar a la de los estrógenos y la progesterona. El Livial® está aprobado para:

1. Tratamiento de las molestias de la menopausia síntomas de falta de estrógenos.

2. Para la prevención de osteoporosis en mujeres menopáusicas con riesgo aumentado de fracturas óseas y quienes no toleran tratamiento preventivo con otros productos médicos o en quienes han sido contraindicados.

El estudio LIFT investiga los efectos del Livial® como terapia preventiva para osteoporosis en mujeres mayores. 4538 mujeres han sido reclutadas para el estudio desde el 2001 y su promedio de edad es de 68 años.

El estudio ha sido suspendido por una mayor ocurrencia de ACV en el grupo de mujeres que usan Livial® comparado con el grupo que no usa Livial® (grupo placebo).

El número de fracturas disminuyó significativamente, pero los efectos positivos sobre osteoporosis no compensan por el aumento del riesgo de efectos adversos. Por lo tanto, el estudio ha sido suspendido.

Los sujetos participantes del estudio LIFT han sido informados de la suspensión del estudio.

En el 2005, aproximadamente 5700 mujeres fueron tratadas con Livial® en Dinamarca. La mayoría de ellas entre los 59 y los 64 años de edad. El uso de Livial® (y otros productos médicos para el tratamiento de las molestias de la menopausia) ha disminuido en los últimos años puesto que diferentes estudios han mostrado aumento del riesgo de cáncer de mama, cáncer de endometrio y tromboembolismo.

Se recomienda a los doctores y a los pacientes que reporten cualquier posible efecto adverso a la Danish Medicine Agency.

Doris Irene Stenver

The Danish Medicines Agency,
16 February 2006

Tel.: +45 4488 9247.

* Nota del Editor. Esta es la única comunicación que recibimos acerca del curso del estudio LIFT y ahora la publicamos junto con la del LIBERATE, para que quede constancia en la historia de la Terapia Hormonal que llevamos secuencialmente desde hace varios años.

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

La NAMS hace recomendaciones sobre el papel de la terapia hormonal*

The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2006; 14: In press.

Nivel de Evidencia: III

La North American Menopause Society (NAMS) ha actualizado su posición basada en la evidencia del 2004, acerca de la posición sobre el uso de estrógenos y progestágenos en las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. La revisión del 2007 intenta hacer recomendaciones a los clínicos y al público laico acerca del papel apropiado de la terapia hormonal (TH).

La NAMS siguió los principios generales establecidos por guías basadas en las evidencias para crear este documento actualizado. Un panel asesor de clínicos e investigadores expertos en el campo de la salud de la mujer se reunió para revisar la posición del 2004, compilar los informes que lo apoyan y alcanzar consenso o recomendaciones. La posición resultante representa el mejor esfuerzo de intentar incorporar la evidencia actual en recomendaciones para la práctica clínica.

El objetivo primario en esta revisión fue evaluar la relación riesgo-beneficio de la terapia estrogénica (TE) y la terapia estrógenos-progestágenos (TEP) tanto para la prevención de la enfermedad como para el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia.

La evidencia actual permitió una distinción clara entre áreas de consenso y áreas en las cuales el panel determinó que no hubo evidencia suficiente

para alcanzar una conclusión. El documento hizo una lista de todas las áreas junto con comentarios explicativos claros. Se dio una lista comprensiva de referencias.

La ausencia de evidencia también se reconoció en la sección de investigaciones posteriores recomendadas por el panel.

La conclusión de la declaración de la posición apoya el uso de TE y TEP para síntomas relacionados con la menopausia y prevención de la enfermedad en una población apropiada de mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas.

Comentario. La North American Menopause Society ha publicado una nueva declaración de la posición sobre el uso de estrógenos y progestágenos en el período perimenopáusico y posmenopáusico. La declaración revisa concisamente la multitud de datos confusos que aparecieron desde la primera publicación del estudio Women's Health Initiative en el 2002. Un grupo de distinguidos expertos usaron la declaración de posición del 2004 como punto de partida. Se alcanzó consenso revisando todos los datos disponibles, enfocándose en los riesgos-beneficios para prevención de la enfermedad y tratamiento de los síntomas menopáusicos. En los resultados del panel prevalece la opinión combinada con la evidencia actual en la recomendación para la práctica clínica.

* Documento completo en pág. 141 de este número.
Traducido del Inglés: Gustavo Gómez T. MD.

Las guías revisan las definiciones prácticas tales como riesgos raros y muy raros, evaluación pretratamiento, indicaciones estándar, y diferentes regímenes. Más importante, los datos recientes de temas controversicos de enfermedad coronaria, cáncer de mama, ACV, demencia, diabetes y depresión que son revisados y puestos en un contexto práctico.

Menos temas controversiales como tromboembolismo venoso y osteoporosis también se discuten. Un importante tema clínico, el tratamiento de la menopausia prematura, fue revisado a la luz de los datos sacados de una población de mujeres mucho mayores. Los datos de diferentes formulaciones (esquemas), incluyendo evidencia para el uso de las dosis bajas, proveen una guía para decisiones en el tratamiento de las mujeres posmenopáusicas.

También se provee información acerca de las indicaciones del uso extendido y la recurrencia de los síntomas lo mismo que la calidad de vida. Finalmente, los temas acerca de hormonas idénticas son explicados.

Algunas áreas donde los datos fueron insuficientes o conflictivos fueron revisadas, como la mejor manera de discontinuar la TH y la seguridad de diferentes regímenes. Las áreas que necesitan investigación posterior fueron enumeradas. La declaración de posición revisó la investigación clínica basada en la evidencia y puso muchos reportes confusos en un contexto útil y práctico.

Estas guías serán extremadamente útiles para los prestadores de salud para dar tratamiento a las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas.

Michelle P. Warren, MD
Professor of Medicine and Ob/Gyn
Medical Director, Center for Menopause, Hormone Disorders, and Women's Health
Wyeth-Ayerst Professor of Women's Health
Columbia University
New York, NY
Chair, 2006-2007 NAMS
Professional Education Committee

MENOPAUSIA AL DÍA

Exposición por largo tiempo a estrógenos endógenos puede reducir el riesgo de ACV

For the PIVE study investigators of the stroke project of the spanish cerebrovascular diseases study group. Risk of ischemic stroke and lifetime estrogen exposure. Neurology 2007; 68: 33-38.

ALONSO DE LECINANA M, EGIDO JA, FERNANDEZ C, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

La exposición más larga a estrógenos endógenos producida por aumento de actividad de los ovarios en años de la menarca a la menopausia puede conferir un efecto protector en la reducción del riesgo de ACV, de acuerdo a este estudio multicéntrico, apareado por edad y caso-control.

El estudio PIVE (Protección frente al Ictus en función de la Vida Estrogénica) fue realizado en 18 hospitales de España. Entre enero de 2001 y marzo de 2004, 1.335 mujeres fueron incluidas; fueron 430 casos y 905 controles. Los casos fueron mujeres posmenopáusicas quienes habían sufrido al menos un episodio de ACV isquémico

o un ataque isquémico transitorio. Los controles se aparearon por edad con mujeres posmenopáusicas quienes no habían sufrido ataques de ACV. La edad promedio de las participantes fue 6.9 años (rango 43-93). Las mujeres fueron entrevistadas por médicos que preguntaron la edad de la menarca y la menopausia para medir la relación entre la exposición a estrógenos endógenos y el riesgo de ACV.

Una duración más larga de la actividad del ovario, se asoció con un más bajo RR de tener ACV. La actividad ovárica de menos de 34 años fue asociada con el más alto RR de ACV (RR, 1.4; IC 95%, 1.07-1.82, $p=0.01$) cuando se comparó con la exposición a estrógenos para 34 o más de 40 años.

La hipertensión, la diabetes y la hiperlipidemia se asociaron con un riesgo más alto de ACV. Aunque exposiciones mayores parecen conferir un efecto protector, la menarca antes de los 13 años se asoció con un aumento del riesgo de ACV (RR 1.49, IC 95%, 1.15-1.92; p=0.002). La exposición más larga durante la vida a estrógenos endógenos puede proteger contra el ACV, pero la exposición más temprana puede ser deletérea.

Comentario. Este artículo agrega una pequeña cantidad de datos interesantes al complicado tópico de la exposición durante la vida a estrógenos y enfermedades. Se sugiere que las mujeres que tienen más años de estrógenos endógenos están de alguna forma protegidas de tener un ACV isquémico. Desde el punto de vista clínico, este estudio agrega razones porque las mujeres que tienen histerectomía durante sus años premenopáusicos no se les debe remover los ovarios, especialmente si están antes de los 45 años de edad. Las mujeres que experimentan menopausia en sus 40 o más temprano podrían caer en este grupo de mayor riesgo, con menos de 34 de exposición a estrógenos endógenos. Si este hallaz-

go puede sostenerse, entonces esto sugiere también que las mujeres que experimenten una menopausia temprana se puedan beneficiar de la adición sistémica de estrógenos, la cual podría iniciarse al tiempo de la menopausia.

Este estudio, sin embargo, adolece de un número de problemas. Primero que todo, el efecto protector de la más larga exposición a estrógenos es menor (RR, 1.5) comparado con el aumento del riesgo de ACV en mujeres con hipertensión (RR, 2.73), diabetes (RR, 3.38) o hipercolesterolemia (RR, 1.31). Uno podría haber esperado la menopausia tardía asociada con riesgo reducido, pero no se encontró. El aumento del riesgo para mujeres que tienen menopausia temprana (menores de 12 años) es difícil de explicar, pero es posiblemente debido al recuerdo no confiable de la edad de la menarca en mujeres de edad promedio de 68 años.

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

MENOPAUSIA AL DÍA

Los suplementos botánicos no alivian los fogajes ni las sudoraciones nocturnas

Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. Ann Intern Med 2006; 145: 869-879.

NEWTON KM, REED SD, LACROIX AZ, GROTHAUS LC, EHRLICH K, GUILTINAN J.

Nivel de Evidencia: I

Ni el Black Cohosh ni compuestos botánicos con black cohosh y otros nueve ingredientes, ni multibotánicos más soya dietaria proveen beneficio sustancial de los síntomas vasomotores, de acuerdo a estudio Herbal Alternatives for Menopause Trial. Este estudio randomizado, doble ciego controlado con placebo considera tres tratamientos botánicos y la terapia hormonal, comparado con placebo. Un total de 351 mujeres, entre 45 y 55 años de edad quienes estaban en perimenopausia tardía o posmenopausia y que tenían dos o más fogajes severos por días en dos semanas, se estudiaron durante un año. El estudio

midió la eficacia de los regímenes botánicos y la terapia hormonal en el alivio de los fogajes comparados con el placebo. El resultado primario fueron el cambio sobre la línea de base a los 3, 6 y 12 meses en la frecuencia e intensidad promedio de los síntomas vasomotores, incluyendo los fogajes de día y las sudoraciones nocturnas, y la subescala Wiklund Vasomotor Symptom y el puntaje total de la Wiklund Menopause Symptom Scale.

Las participantes se asignaron aleatoriamente a los siguientes grupos: 1) Black Cohosh 160 mg/día; 2) multibotánica; 3) multibotánicas más aconsejar soya en la dieta; 4) estrógenos conjugados, 0.625 mg/día con medroxiprogesterona, 2.5

mg; y 5) placebo. Los multibotánicos contenían 200 mg de black cohosh, alfalfa 400 mg, boron 4 mg, Chaste tree 200 mg, dong quai 400 mg, pomegranate 400 mg y ginseng siberiano 400 mg. Las mujeres apuntaron sus síntomas diarios completando las escalas y cuestionarios de Wiklund y volvieron a la clínica a los 3, 6 y 12 meses para reportar sus síntomas y recibir medicaciones.

Se promediaron 6.5 síntomas al día en las mujeres, y 34% promediaban al menos siete síntomas por día de base. Los síntomas por día, la intensidad de los síntomas, los puntajes de la escala de Wiklund no difirieron de los suplementos botánicos y el placebo a los 3, 6 o 12 meses de seguimiento excepto que a los 12 meses la densidad de los síntomas de las que estaban ingiriendo multibotánico más soya eran peores que el placebo ($p=0.016$). La diferencia en los síntomas por día entre el tratamiento botánico y el grupo placebo fue menor que uno a los tres meses y menor que 0.6 en los otros tiempos de seguimiento. En contraste la terapia hormonal tuvo 4.55 menos síntomas vasomotores por día a los tres meses, y 4.06 menos en los otros puntos de seguimiento comparado con el placebo ($p<0.001$).

Los autores creen que este es el estudio más grande y más largo controlado con placebo doble ciego de suplementos botánicos comparados para el alivio de los síntomas vasomotores

Comentario. El estudio de Newton y colaboradores sobre los efectos del Balck Cohosh, multibotánicos, soya y terapia hormonal sobre los síntomas vasomotores es una adición bienve-

nida a este tópico. Muchos de los trabajos previamente publicados fueron muy pequeños, y los resultados a menudo fueron contradictorios. Además, poco fueron doble ciegos aleatorizados y controlados duraron más de un año. Los resultados de este estudio son mucho más convincentes, incorporando placebo, brazos de terapia hormonal estándar y controles.

La esperanza para terapia efectiva de tratamiento no hormonal para los fogajes ha resultado en una cantidad de pequeños estudios sobre varios botánicos u otros enfoques complementarios. Basados en reportes anecdóticos de pequeños estudios, las mujeres han consumido botánicos y han reportado beneficios.

Repetidamente, aprendemos que los beneficios no son diferentes a los vistos con el placebo solo. El estudio de Newton enfatiza en la necesidad de estudios ponderados adecuados de enfoques no farmacológicos. Tales estudios van a ayudar en la consejería de las mujeres sobre opciones complementarias o alternativas para el tratamiento de los síntomas vasomotores en la menopausia.

Wen Shen, MD, MPH
Assistant Professor
Gynecologic Specialties
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, MD
Vered Stearns, MD
Associate Professor of Oncology
Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, MD

MENOPAUSIA AL DÍA

Uso de estrógenos cerca del momento del diagnóstico de cáncer colorrectal mejora la mortalidad

Hormone replacement therapy and survival after colorectal cancer diagnosis. J Clin Oncol 2006; 24: 5680-5686.

CHAN JA, MEYERHARDT JA, CHAN AT, GIOVANNUCCI EL, COLDITZ GA, FUCHS CS.

Nivel de Evidencia: II-2

El uso corriente de terapia hormonal postmenopáusica (TH) antes del diagnóstico de cáncer colorrectal está asociado con una disminu-

ción del riesgo de muerte específicamente por el cáncer, como también muerte por cualquier causa, de acuerdo a los datos de una sub cohorte del

Nurse's Health Study (NHS). Los beneficios están limitados a mujeres que comienzan la TH dentro de los cinco años del diagnóstico de cáncer colorrectal. Se estudiaron un total de 834 mujeres participantes del NHS quienes eran posmenopáusicas y contraían cáncer colorrectal entre 1976 y el 2000. De estas, 370 mujeres nunca usaron TH, 235 eran usuarias corrientes de TH al momento del diagnóstico, y 299 usaron TH anteriormente. La edad promedio de esos grupos fue 62.2, 63.8 y 65.7, respectivamente. La muerte por cáncer de colon de acuerdo a la categoría de uso de TH fue examinada para medir la influencia de los estrógenos en la sobrevida.

La información con relación al uso de TH se obtuvo de un cuestionario administrado como parte del NHS en los dos años anteriores y posteriores al diagnóstico de cáncer.

Comparadas con las no usuarias, las usuarias corrientes antes del diagnóstico tenían un riesgo relativo (RR) de 0.64, IC 95%, 0.47-0.88 para mortalidad específicamente por el cáncer, y 0.74, IC 95%, 0.56-0.97 para mortalidad global. Las reducciones en mortalidad no aumentan con el uso por más tiempo de TH.

Comparadas con las no usuarias, el RR fue de 0.39, IC 95%, 0.23-0.67 para mortalidad específica por cáncer para las usuarias corrientes quienes usaron hormonas menos de cinco años y 0.83, IC 95%, 0.58-1.18 para las usuarias de más de cinco años. El RR para mortalidad específica por cáncer 0.89, IC 95%, 0.58-1.36 para mujeres que usaron por más de 10 años.

La sobrevida se midió también en las usuarias de TH inmediatamente después del diagnóstico de cáncer colorrectal. Las usuarias corrientes después del diagnóstico se asociaron con un RR de 0.56, IC 95%, 0.34-0.92 para mortalidad específica por cáncer y 0.69, IC 95%, 0.47-1.03 para causas globales de mortalidad. La reducción en mortalidad se limitó a las usuarias corrientes que

habían usado hormonas por menos de cinco años. El uso más allá de eso no confiere beneficios. En general, la sobrevida por más de cinco años de cáncer colorrectal en usuarias corrientes de TH fue de 78%, de 70% para usuarias anteriores, y 64% para las que nunca usaron TH.

Comentario. La población de este estudio es sacada del Nurse's Health Study, una cohorte nacional grande que está corriendo hace tiempo. Los hallazgos de que el uso de estrógenos reduce la mortalidad del cáncer colorrectal, como también la mortalidad general, tiene explicaciones biológicas. La investigación clínica futura midiendo los resultados de la mortalidad del cáncer colorrectal debe ser considerada ajustándola al uso reciente de estrógenos.

Con relación a las implicaciones clínicas, los niveles de evidencia en este estudio observacional no son tales que pudiera ser apropiado cambiar la rutina en la práctica clínica. Dado el aumento del riesgo de la enfermedad cardiovascular y el cáncer de mama asociados con la TH, no parece haber ningún beneficio en establecer que la mortalidad por cáncer colorrectal podría compensar esos riesgos en la población general.

Una excepción importante pueden ser mujeres con síndromes familiares de cáncer de colon, tales como poliposis adenomatosa familiar (FAP), que tiene un sustancial aumento de riesgo de incidencia de mortalidad por cáncer colorrectal. En estudios futuros de químico-prevención se deben considerar como poblaciones en alto riesgo y que se beneficiarían de la TH.

David A. Haggstrom, MD, MAS
Assistant Professor, Department of Medicine
Indiana University School of Medicine
Research Scientist, Regenstrief Institute
IU Center for Health Services and Outcomes
Research
VA Center for Implementation of Evidence-
Based Practice
Indianapolis, IN

La ganancia de peso en algunas etapas de la vida aumenta el riesgo de cáncer de mama en la posmenopausia

Lifetime adult weight gain, central adiposity, and the risk of pre- and postmenopausal breast cancer in the Western New York exposures and breast cancer study. In J Cancer 2006; 119: 2931-2937.

HAN D, NIE J, BONNER MR, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

La ganancia de peso en ciertas etapas de la vida así como la adiposidad central y otros factores aumentan el riesgo de cáncer de mama posmenopáusicos, de acuerdo a este estudio poblacional de casos y controles. El Western New York Exposures and Breast Cancer Study incluyó 1.166 mujeres con cáncer primario de mama confirmado histológicamente y 2.105 controles, entre 35 y 79 años de edad. Los datos fueron obtenidos por entrevista dentro de un año del diagnóstico, cuestionarios, mediada de las participantes y reportes de patología. Los controles fueron apareados por edad, raza y país de residencia. El estudio examinó los cambios de peso entre cada década y en períodos importantes de cambios hormonales, principalmente al tiempo del primer embarazo y la menopausia, para examinar la asociación de ganancia de peso con cáncer de mama premenopáusicos y posmenopáusicos y el papel de la ganancia de peso con el riesgo de cáncer de mama. La relación entre la obesidad central y la ganancia de peso y su asociación con el riesgo también se examinó. Por último, el estudio evaluó si los efectos de ganancia de peso en el riesgo de cáncer de mama difieren por el estado de receptores de estrógenos y progesterona en los tumores.

Entre las mujeres premenopáusicas, el índice de masa corporal (IMC) y la ganancia de peso durante la vida no estuvieron asociados con riesgo. Pero en las mujeres posmenopáusicas, hubo un aumento del riesgo de cáncer de mama asociado con la ganancia de peso durante la vida adulta con un 4% de aumento en el riesgo para cada 11 libras (5 Kg) de peso ganado. Las mujeres con peso corporal relativamente mayor, estatura e IMC un año antes de la entrevista tenían un aumento del riesgo de 1.61 (IC 95%, 1.19-2.20; $p=0.002$), 1.58; IC 95%, 1.20-2.09; $p=0.001$, y

1.57; IC 95%, 1.18-2.10; $p=0.02$, respectivamente, comparando los cuartiles más altos y más bajos. La mayor circunferencia de la cintura también se asoció con mayor riesgo (RR 1.76; IC 95%, 1.33-2.32).

Las mujeres en el percentil más alto de peso corporal en el primer embarazo y en la menopausia tenían el riesgo más alto de cáncer de mama posmenopáusicos con RR 1.61, IC 95%, 1.08-2.04 y 1.98, IC 95%, 1.36-2.88, respectivamente, comparado con mujeres en el percentil más bajo. El IMC en el primer embarazo o menopausia, sin embargo, no se asoció con un aumento del riesgo.

Las mujeres posmenopáusicas que ganaron más de 60 libras (27.3 kg) tenían un aumento del riesgo comparado con mujeres que ganaron de 0 a 20 libras (0-9.1 kg) (RR, 1.71; IC 95%, 1.23-2.37). Hubo una asociación positiva de ganancia de peso durante ciertas décadas de vida de cáncer de mama posmenopáusicos, grupo de edad 30-39, 40-49 y 60-69. La ganancia de peso entre el primer embarazo y la menopausia fue fuertemente asociada con aumento del riesgo para cáncer de mama posmenopáusicas (RR, 1.91; IC 95%, 1.26-2.88), comparando el percentil más alto con el más bajo. La ganancia de peso en el adulto se asoció fuertemente con el aumento de riesgo de cáncer de mama entre mujeres posmenopáusicas cuyos tumores fueron positivos para receptores de estrógenos (RE) o de progesterona (RP).

No se encontró asociación entre las medidas del tamaño corporal a la menarca, peso a los 20 años, o ganancia de peso durante el primer embarazo y el riesgo de cáncer de mama posmenopáusicas.

Comentario. El cáncer de mama es la mayor causa de mortalidad entre las mujeres. Dado el aumento del problema del sobrepeso y la obesidad

en los EUA y otros países occidentales, estos hallazgos de Han y sus colegas de aumento del riesgo de cáncer de mama con la ganancia de peso en el adulto, sugiere un factor modificable de gran interés para la salud pública. Estudios previos han mostrado un aumento del riesgo de cáncer de mama en pacientes obesas y con ganancia de peso^{1,2}. Y también es importante el hecho de que se ha visto un riesgo más bajo con mantener el peso o perder peso entre las edades de 18 y 30, pérdida de peso entre los 30 y la menopausia, como también pérdida de peso después de la menopausia². El hallazgo clave de este estudio es el tiempo de asociación significativa entre la ganancia de peso en la edad adulta y el aumento de riesgo de cáncer de mama después de la menopausia.

Hubo también alguna sugerencia en cuanto a que la ganancia de peso durante los 30 y los 40, la ganancia de peso desde el primer embarazo de la mujer, y la ganancia de peso desde la menopausia fueron de importancia en relación con el riesgo de cáncer de mama posmenopáusico.

Este estudio agrega al monto de evidencia que la ganancia de peso en el adulto es más predictiva de riesgo de mama que el peso corporal absoluto. Se ha encontrado un aumento de riesgo de cáncer de mama de casi el 70% entre mujeres posmenopáusicas que ganan más de 60 libras entre los 20 años y la posmenopausia, comparado con mujeres que ganaron menos de 20 libras, con un aumento de riesgo de cáncer de mama de 4% por cada incremento de 11 libras de peso en el adulto. Los resultados también sugieren que hay períodos de ganancia de peso que tienen un “mayor impacto” en el riesgo de cáncer que otros. Y un hallazgo clave fue que la ganancia significativa de peso en el adulto o después de la menopausia aumentó el riesgo de cáncer de mama, sin importar el peso inicial.

Resultados similares se han encontrado previamente por Eliassen y colaboradores¹ usando datos del Nurse's Health Study, en 87.000 mujeres posmenopáusicas sin cáncer de mama quienes fueron seguidas por 26 años, en 50.000 de las cuales se documentó ganancia de peso desde la menopausia. La ganancia de peso durante la vida adulta y particularmente desde la menopausia aumentó el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas¹. Una ganancia de peso de 4.4 libras o más desde la edad de 18 años aumentó el riesgo de desarrollar

cáncer de mama en un 15 por ciento después de la menopausia y un aumento de peso de 4.4 libras o más desde la menopausia también aumentó el riesgo de desarrollar cáncer de mama en un 4.4% después de la menopausia¹. Antes del estudio de Han, Feigelson y colaboradores³ mostraron que la ganancia de peso estaba asociada con aumento del riesgo de tumores RE y RP positivos ($p < 0.0001$), pero no en tumores RE/RP. Ellianseen¹ como Harvie² encontraron que la pérdida de peso después de la menopausia se asoció con disminución de riesgo de cáncer de mama.

Evitar ganar peso en la edad adulta y después de la menopausia parece ser una contribución importante a la prevención del cáncer de mama. Este estudio refuerza la importancia de mantener hábitos sanos de comer y ejercicio regular durante la vida. Hay mucho que nosotros no sabemos acerca de la causa de cáncer de mama, pero podemos instruir a nuestros pacientes en cómo reducir el peso y enfatizar que el aumento de peso aumenta el riesgo de cáncer de mama. El mensaje clave de este estudio es que nunca es demasiado tarde para bajar de peso y reducir el riesgo de cáncer de mama.

JoAnn V. Pinkerton, MD
Medical Director, Midlife Health Center
Professor of Obstetrics and Gynecology
University of Virginia Health Sciences Center
Charlottesville, VA
Member, NAMS Board of Trustees
Credentialed NAMS Menopause Practitioner

Referencias

1. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006; 296: 193-201.
2. Harvie M, Howell A, Vierkant RA, et al. Association of gain and loss of weight before and after menopause with risk of postmenopausal breast cancer in the Iowa women's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 3: 656-661.
3. Feigelson HS, Patel AV, Teras LR, et al. Adult weight gain and histopathologic characteristics of breast cancer among postmenopausal women. *Cancer* 2006; 107: 12-21.

Se mantiene menor riesgo de fractura después de cinco años de suspender el alendronato

For the FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA 2006; 296: 2927-2938.

BLACK DM, SCHWARTZ AV, ENSRUD KE, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Cinco años después de suspender el bifosfonato alendronato, las mujeres tenían una moderada disminución en la densidad mineral ósea (DMO) en la cadera y la columna y un aumento gradual en los marcadores bioquímicos de recambio óseo. Sin embargo, no tenían un mayor riesgo de fractura, excepto para fracturas vertebrales clínicas, comparadas con mujeres que permanecían con alendronato por otros cinco años, encontró este estudio randomizado doble ciego, multicéntrico de mujeres que habían participado en el estudio FIT (Fracture Intervention Trial). Este estudio llamado Long-term Extensión of FIT (FLEX) pensó evaluar los efectos sobre la DMO de la continuación de alendronato por un total de 10 años o la suspensión de la droga después de cinco años de uso para tener información de la duración óptima del tratamiento.

Un total de 1.099 mujeres que participaron en el FIT y que tomaban alendronato los anteriores cinco años se randomizaron a alendronato 5 mg/día (n=329) o 10 mg/día (n=333) o placebo (n=437). Todas las mujeres tomaron también 500 mg de calcio y 250 m UI de vitamina D. El FIT estudió mujeres posmenopáusicas entre 55 y 81 años con DMO baja en cuello femoral (<0.68 g/cm²). El promedio de edad de las participantes del FLEX fue de 73 años. El resultado primario medido fue la DMO de la cadera, el secundario de la DMO de otros sitios y los marcadores bioquímicos del remodelado óseo. La incidencia de fracturas también se examinó. Las mujeres que permanecieron con alendronato mantuvieron alta su DMO de la cadera y la columna comparadas con las mujeres con placebo, pero todos los niveles se mantuvieron en o sobre los niveles de pretratamiento de diez años antes. El grupo de alendronato tenía un promedio de disminución de DMO de cadera de 1.02% comparada con

3.38% de las mujeres que discontinuaron la droga (diferencia promedio, 2.36%; IC 95%, 1.81%-2.90%; p<0.001). Para el grupo de alendronato, la DMO de la columna lumbar aumentó 5.26%; el grupo placebo tuvo un aumento también de 1.52% (p<0.001). Hubo cambios similares en la DMO del cuello femoral y trocánter entre los grupos de alendronato y placebo (diferencias promedio de 1.94% y 3.17%, respectivamente, p<0.001. Las diferencias promedio fueron similares entre los dos grupos para DMO de cuerpo total y antebrazo (1.28% y 2.01% respectivamente; p<0.001).

Las mujeres que permanecieron en alendronato mantuvieron más bajos niveles de marcadores de remodelado óseo, mientras que quienes suspendieron tenían un aumento gradual en los niveles. Sin embargo, todos los niveles permanecieron debajo de los niveles pretratamiento de 10 años antes. Los que discontinuaron la droga tenían un aumento de 55.6% (p<0.001) para C-telopéptido de colágeno tipo 1, y 28.1% (p<0.001) para fosfatasa alcalina. El riesgo acumulativo para fracturas no vertebrales no difiere entre los dos grupos (19% para placebo, 18.9% para alendronato, RR, 1.00; IC 95%, 0.76-1.32). Hubo un más bajo riesgo para fracturas vertebrales reconocidas clínicamente en las mujeres quienes continuaron alendronato (5.3% para placebo y 2.45 para alendronato, RR 0.45; IC 95%, 0.24-0.85), pero no una reducción significativa en las fracturas vertebrales morfométricas.

Este estudio valida la teoría de la continuación de la eficacia clínica de alendronato, como que la suspensión de la droga a los cinco años no parece que aumente el riesgo de fractura de manera significativa. El efecto acumulativo de cinco años de alendronato seguido de cinco años de placebo es positivo comparado con el 5% a 10% de pérdida de masa ósea esperada para mujeres sin tratamiento, dicen los autores.

Comentario. El estudio FLEX, una extensión del estudio FIT, es uno de los primeros estudios que evalúan los efectos de prolongado uso “de la droga de los festivos” sobre la DMO y el remodelado óseo.

Los dos objetivos examinados en los sujetos del estudio, cambios en la DMO y marcadores de recambio óseo, permanecieron arriba de los niveles pretratamiento del FIT después de cinco años de placebo y no hubo aumento acumulativo del riesgo de fracturas en el grupo placebo, diferente a fracturas clínicas vertebrales evidentes.

El estudio da información importante a los clínicos enfrentados a la decisión de cuándo suspender los alendronatos y confirma, como otros lo han hecho, la seguridad y tolerabilidad de la terapia con bisfosfonatos a largo plazo. La osteonecrosis de la mandíbula, una alta preocupación reciente para muchos pacientes que toman bisfosfonatos, no se aumentó en el grupo de tratamiento de alendronato de diez años. La seguridad, la tolerabilidad y el ahorro en los costos, además de la ganancia sostenida de DMO y remodelado óseo, son causa para que los clínicos reconsideren la terapia a largo plazo con bisfosfonatos.

Clínicamente, las decisiones del tratamiento con bisfosfonatos se deben basar en el riesgo individual de fracturas y en la media de la relación riesgo/beneficio del tratamiento.

Se requiere diligencia en la monitoría de la DMO en aquellos pacientes en quienes se consi-

dera apropiado discontinuar la terapia. Además se debe dar un reforzamiento agresivo relacionado con el mantenimiento de la DMO con una ingesta adecuada de calcio y vitamina D y frecuente ejercicio de peso.

Con los datos del FLEX, los clínicos pueden comenzar a reevaluar el beneficio continuado de los bisfosfonatos después de cinco años de tratamiento en una población específica, principalmente mujeres en quienes la DMO de base no es muy baja y/o están en bajo riesgo de fractura no traumática. Permanecen muchas preguntas y se necesitan estudios rigurosos antes de aplicar este enfoque a diferentes poblaciones tales como mujeres más jóvenes, hombres, grupos étnicos diferentes, y aquellos que usen otros bisfosfonatos. Este estudio no se aplica de ninguna manera a tratamientos alternativos de anti-resortivos aprobados por el gobierno.

Se necesitan más datos acerca de este enfoque y de la meta final de la terapia, de la osteoporosis, reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.

Marjorie R. Jenkins, MD
Associate Professor
Director, TTUHSC Center for Women's Health and
Gender-Based Medicine
Co-Director, TTUHSC Women's Health
Research Institute
Texas Tech University Health Sciences Center
Amarillo, TX

MENOPAUSIA AL DÍA

Elevado riesgo de cáncer de mama después de uso por cinco años de algunos tipos de terapia con estrógenos solos

Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. Obstet Gynecol 2006; 108: 1354-1360.

LYYTINEN H, PUKKALA E, YLIKORKALA O.

Nivel de Evidencia: II-2

El uso de estradiol oral o transdérmico por menos de cinco años no aumentó el riesgo para cáncer de mama, pero el riesgo ocurre después de cinco años de uso y aumentó con mayor duración

y dosis de acuerdo a este estudio finlandés de una cohorte representando la nación entera de la población menopáusica. El estudio evaluó el riesgo de cáncer de mama con terapia de solo estrógenos y si variaban las dosis, la constitución del produc-

to y la vía de administración. Todas las mujeres por encima de 50 años (n=283.680), quienes habían usado un régimen de estrógenos solos (estradiol oral o transdérmico (n=84.729), estradiol oral (7.941), o estrógenos vaginales (n=18.314) por seis meses o más desde 1994 hasta 2001, fueron identificadas. Las mujeres que usaron estrógenos conjugados se excluyeron. Todas las mujeres que usaban un régimen particular fueron identificadas en el Finnish National Reimbursement Register, el cual contiene datos sobre terapia hormonal posmenopáusica comparada desde 1994. Se siguieron para cáncer de mama hasta el final del 2002 o la muerte. Un total de 2.171 casos de cáncer se identificaron del Finnish Cancer Registry, el cual recibe notificación de cánceres de los médicos, los hospitales y laboratorios y por lo tanto cubre el 100%.

Después de cinco años de uso, el estradiol fue asociado con un aumento del riesgo de cáncer. El estradiol oral y los estrógenos vaginales no se asociaron con ningún aumento de riesgo. El ratio de incidencia para cáncer de mama con estradiol sistémico de menos de cinco años de uso fue 0.93, IC 95%, 0.80-1.04; y para cinco años o más, 1.44, IC 95%, 1.29-1.59 con riesgo similar para formulaciones orales o transdérmicas. El ratio de incidencia estandarizada relacionado con los estimados de uso de estradiol de 5 a 10 años fue 1.34, IC 95%, 1.16-1.54; para 10 a 20 años, 1.57, IC 95%, 1.31-1.86, y para más de 20 años, 1.75, IC 95%, 1.16-2.55. El riesgo fue significativamente elevado cuando la dosis media de estradiol oral fue mayor de 1.9 mg/día y se usó por más de cinco años. La tendencia por la dosis, sin embargo, no fue estadísticamente significativa (tendencia $p=0.27$). Para la vía transdérmica, el riesgo no fue asociado con la dosis. Los autores notaron que el riesgo asociado con el uso de estradiol de 5 a 10 años resultó en dos o tres casos adicionales de cáncer de mama por 1.000 mujeres en 10 años de seguimiento.

Comentario. Varias publicaciones recientes han confirmado los datos observacionales previos de que después de cinco años de uso de estrógenos en la posmenopausia no aumenta y puede disminuir el riesgo de cáncer de mama. El estudio LYYTINEN captura datos observacionales de todas las mujeres del FINNISH mayores de 50 años quienes tuvieron una prescripción de estradiol

(tabletas, parches, geles), basados en el registro nacional (110.984 mujeres y 648.022 mujeres año). Esta población da datos de particular importancia sobre el uso a corto y a largo plazo de estradiol sin un progestágeno.

Para el uso a corto plazo (menos de cinco años), los resultados son confirmatorios con una relación de incidencia estandarizada de 0.93, IC 95%, 0.80-1.04 en el subgrupo quienes nunca usaron estrógenos antes de entrar en el estudio, es decir estrógenos (naive). Este estudio está en concordancia con el Women's Health Initiative (WHI), brazo de estrógenos solos, un estudio aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego (RR 0.77, IC 95%, 0.59-1.01)¹ y el estudio observacional Nurse's Health Study (NHS), (RR, 0.96, IC 95%, 0.75-1.22)² similar a las pacientes sin estrógenos.

Es interesante notar que LYYTINEN, la actualización del WHI sobre cáncer de mama³, y el NSH todos reportaron tendencias hacia la reducción de riesgo de cáncer de mama en mujeres recibiendo estrógenos solos por menos de cinco años. Los resultados fueron estadísticamente significantes en el WHI para subgrupos con uso previo de hormonas (RR, 0.65, IC 95%, 0.46-0.95) y con aceptación de droga (RR 0.67, IC 95%, 0.47-0.97). Esta reducción del riesgo a corto plazo con estrógenos orales en particular pueden reflejar un efecto de estrógenos en la reducción de la hiperinsulinemia, un factor de riesgo de cáncer de mama, que se ha estimado que 50% de las participantes en el WHI rama de estrógenos solos podría haber tenido el síndrome metabólico^{4,5}. Esta reducción paradójica en el riesgo puede reflejar también un efecto proapoptótico de los estrógenos en una reservorio de tumores preexistentes expuestos a bajas concentraciones de estrógenos desde la menopausia, dando un particular significado a la reducción en el número de quienes nunca han tomado hormonas en el WHI (Santen, datos no publicados).

LYYTINEN indica que las usuarias a largo plazo de estrógenos solos pueden aumentar el riesgo relativo (RR) de cáncer de mama (RR 1.44, IC 95%, 1.29-1.59 por más de cinco años de uso). Notablemente un aumento del riesgo fue observado con preparaciones orales, transdérmicas y en gel. El NHS, por el contrario, reportó que este riesgo comienza a incrementarse

solamente después de más de 15 años de terapia oral predominantemente.

Con la tasa de tumores RE+/RP+ estadísticamente significativa y aumentada después de 15 años de uso corriente de RR, 1.48, IC 95%, 1.05-2.07, que si se confirma en estudios adicionales, estos datos sugieren que el mecanismo del efecto de los estrógenos, cuando se usan a corto plazo (antiinsulínicos, proapoptóticos), pueden diferir de aquellos que ocurren con el uso a largo plazo (inicio, promoción).

Como con otros estudios observacionales, este estudio sirve para puntualizar posibles factores de confusión en la interpretación, tales como: la presencia o ausencia de ovarios después de la histerectomía, colocar juntas las mujeres sin estrógenos y las mujeres pre expuestas, la falta de distinción entre delgadas y gordas, la identificación de mujeres con el síndrome metabólico/resistencia a la insulina, y el uso de grupos de control compuestos de usuarias y no usuarias de estrógenos. Tomando estos temas en consideración, los datos actuales sugieren un no aumento y tal vez disminución del riesgo de cáncer de mama con el uso de estrógenos solos por menos de cinco años en mujeres sin estrógenos y un aumento del riesgo si se toman por largo tiempo, particularmente por más de cinco años en mujeres con un índice de masa corporal normal, mayor en mujeres obesas.

Richard J. Santen, MD
Professor of Medicine,
University of Virginia Health Science Center
Charlottesville, VA

Visiting Professor, Monash University
Prince Henry's Institute of Medical Research
Melbourne, Australia
Henry G. Burger, MD, FRACP
Emeritus Director
Prince Henry's Institute of Medical Research
Clayton, Victoria, Australia

Referencias

1. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
2. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1027-1032.
3. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647-1657.
4. Kuhl H, Stevenson J. The effect of medroxyprogesterone acetate on estrogen-dependent risks and benefits—an attempt to interpret the Women's Health Initiative results. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 303-317.
5. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.

Efectos de las vitaminas E o B en la función cognitiva (dos estudios)

A randomized trial of vitamin E supplementation and cognitive function in women. Arch Intern Med 2006; 166: 2462-2468.

KANG JH, COOK N, MANSON J, BURING JE, GRODSTEIN F.

Nivel de Evidencia: I

Un subestudio del estudio Women's Health Initiative encontró que no hay mejoría o disminución en la función cognitiva o disminución en mujeres más viejas después de un promedio de suplementación con vitamina E de 9.6 años. El estudio doble ciego, controlado con placebo, randomizó 39.876 mujeres norteamericanas sanas a recibir vitamina E (600 UI de acetato de alfatocoferol en días alternos) o placebo entre 1992 y 1995. El subestudio siguió a 6.377 de esas mujeres (de 65 años o más) por cuatro años comenzando en 1998, un promedio de 5.6 años después de la randomización, para cambios de función cognitiva.

Estado cognitivo general, memoria verbal y fluencia se midieron usando cinco test conducidos por teléfono a la iniciación del estudio, y luego con dos años de intervalo. Los test fueron adaptados del Mini-Mental State Examination y del East Boston Memory Test. La medición objeto primaria fue la composición global del puntaje de los cinco tests; un objetivo secundario medido fue el puntaje compuesto de la memoria verbal.

En la primera medida, los puntajes en los cinco tests no difieren en los dos grupos de tratamiento (5.6 años después de la randomización: la diferencia promedio, 0.01; IC 95%, -0.04-0.03). Además no hubo diferencia en los puntajes globales entre los grupos de vitamina E y placebo en las dos mediciones de seguimiento (después de 9.6 años

de tratamiento la diferencia media, 0.00; IC 95%, -0.03-0.05). No hubo diferencia en los cambios promedio en la realización cognitiva en ninguna de las mediciones entre los grupos de tratamiento.

Hubo una sugerencia de un posible efecto en las mujeres quienes previamente tenían una dieta baja en ingesta de vitamina E (<6.1 mg/día). Para estas mujeres, los recipientes de vitamina E tenían menos disminución cognitiva comparada con el grupo placebo. La diferencia en los cambios promedio en el puntaje global en el tiempo entre los dos grupos fue de 0.05 (IC 95%, 0.01-0.09). Para cada mujer con previa ingesta de vitamina E alta, los grupos tenían similares cambios adversos cognitivos. Entre las mujeres que hacían ejercicio menos de una vez a la semana, el grupo de vitamina tenía cambios cognitivos favorables, comparadas con el placebo; el cambio promedio en el puntaje global en el tiempo fue de 0.06 (IC 95%, 0.03-0.10). Entre las mujeres que hacían ejercicio al menos una vez a la semana, no hubo diferencia en los cambios de la función cognitiva en el tiempo entre los dos grupos.

Mientras el estudio no mostró beneficios cognitivos globales o reducción de la disminución cognitiva, los autores especulan que la iniciación del tratamiento a edad más temprana o por mayor duración, usando dosis mayores de vitamina E o una mezcla de tocoferoles, podría mostrar un efecto positivo.

Vitamin B6, B12, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. Arch Intern Med 2007; 167: 21-30.

BALK EM, RAMAN G, TATSIONI A, CHUNG M, LAU J, ROSENBERG IH.

Nivel de Evidencia: III

No existe evidencia adecuada en este momento para efectos benéficos del suplemento de las

vitaminas B6, B12 o ácido fólico en la función cognitiva en adultos ancianos normales o aquellos con desórdenes de la función cognitiva, encontró esta revisión sistemática de estudios que examina-

ron el efecto de esas vitaminas en el estado cognitivo. Los estudios actuales utilizaron la búsqueda en la literatura de MEDLINE para identificar en lengua inglesa estudios randomizados controlados en los cuales un tipo específico de vitamina, dosis y vía de administración fue reportado. Todos fueron ensayos de participantes adultos con objetivos relacionados con función o desorden cognitivo. Se revisaron un total de 14 ensayos. Los ensayos fueron considerados ser de claridad variable o en su mayor parte de baja calidad, con pequeños números de participantes y gran heterogeneidad en dosis, vía de administración y duración del tratamiento.

Tres estudios de vitamina B6 y seis estudios de vitamina B12 no encontraron efecto en la función cognitiva. Un estudio pequeño encontró una mejoría con suplementación de folato en pacientes con niveles bajos de folatos. Seis estudios de suplemento con combinaciones de vitaminas no encontraron efectos en la función cognitiva. La conclusión del estudio fue que, dado lo escaso de los estudios que clasificaron a la inclusión, el bajo número de participantes, y la heterogeneidad de los datos y los resultados, existe evidencia inadecuada por un efecto benéfico de los suplementos de vitamina B en la función cognitiva.

Comentario. La disminución cognitiva asociada con la edad se caracteriza por una disminución progresiva de la función cognitiva comenzando en la cuarta o quinta década de la vida y representa los efectos acumulativos de diversos factores. El desafío de los ensayos de intervenciones es que los objetivos no son un evento definido, como una fractura de cadera, por ejemplo. El resultado es la disminución de la trayectoria natural de la disminución cognitiva, en el orden de uno a dos por ciento por década. Para detectar un efecto de un 50% de efecto, uno debería ser capaz de medir un cambio del 1% por 10 años. Así, aun al estudio de Kang y colaboradores con 6.000 participantes seguidas por casi 10 años le falta poder.

Es también importante apreciar que esos ensayos clínicos involucran poblaciones sin evidencia de un déficit de vitaminas usadas en la intervención a dosis suprafisiológicas. En estudios observacionales, la población referente es deficiente, con exposición medida en décadas. En los pocos estudios clínicos en los cuales la población fue deficiente, se observaron efectos sobre la función cognitiva^{1,2}. Esto es debido

en parte al hecho que sujetos deficientes fueron experimentando una disminución en la función a una tasa mayor.

¿Qué podemos concluir de esos estudios? Los beneficios de la suplementación en individuos sanos no deficientes con el fin de disminuir la pérdida cognitiva son inciertos. Sin embargo, los riesgos de la suplementación no son mucho menores. Algunos estudios han demostrado un aumento en la mortalidad cardiovascular con vitamina E en exceso de 400 UI por día, es decir no beneficio³. Con vitamina B diseñada para disminuir la homocisteína y los resultados cardiovasculares, al menos un estudio ha demostrado un posible aumento de eventos cardiovasculares: de nuevo no beneficio⁴. Ensayos de betacarotenos y vitamina A para reducir los cánceres aumentaron el riesgo de esos cánceres y la mortalidad⁴. En conclusión, aunque hay insuficiente evidencia de que la suplementación de las necesidades fisiológicas con vitaminas en exceso es benéfica en individuos sanos, hay evidencia en aumento de que esta suplementación es dañina. Mas puede no ser mejor.

Stanley J. Birge, MD
Associate Professor of Medicine
Division of Geriatrics and Nutritional Sciences
Washington University School of Medicine
St. Louis, MO

Referencias

1. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomized, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 208-216.
2. Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Improvement of cognitive functions after cobalamin/folate supplementation in elderly patients with dementia and elevated plasma homocysteine. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 609-614.
3. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 297: 842-857.
4. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1578-1588.

El gabapentin con un antidepresivo no es mejor para los fogajes que el gabapentin solo

Phase III trial of gabapentin alone or in conjunction with an antidepressant in the management of hot flashes in women who have inadequate control with an antidepressant alone: NCCTG N03C5. J Clin Oncol 2007; 25: 308-312.

LOPRINZI CL, KUGLER JW, BARTON DL, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

El gabapentin alivia los fogajes en mujeres que tienen una respuesta pobre al tratamiento de ellos con antidepresivos, y continuar un antidepresivo junto con gabapentin no tiene un efecto aditivo. Este estudio prospectivo randomizado conducido en la clínica Mayo y otros centros médicos (referidos para tratamiento de cáncer en la oficina de randomización) midieron la combinación de los agentes que podrían ser más efectivos para aliviar los fogajes frente al gabapentin solo. En un ensayo de cinco semanas, 118 mujeres, quienes estaban usando un antidepresivo para tratar los fogajes (edad media, 53.5 años) sin disminución satisfactoria de los síntomas, se randomizaron a recibir gabapentin y antidepresivos o ser lavadas del antidepresivo y recibir gabapentin solo. Las mujeres guardaron un diario de la frecuencia y severidad de los fogajes y otros síntomas en el curso de las cinco semanas del estudio. Aproximadamente las tres cuartas partes de las participantes tenían una historia personal de cáncer de mama; las restantes fueron reacias a recibir terapia hormonal debido al miedo del cáncer de mama. Aproximadamente dos tercios estaban usando tamoxifeno o un inhibidor de aromatasas, y la mayoría de las mujeres estaban usando venlafaxina o paroxetina al entrar al estudio.

Durante la primera semana, se observaron para establecer los niveles basales de síntomas vasomotores. Todas las participantes comenzaron gabapentin, inicialmente 300 mg al acostarse por tres días, luego tres veces diarias por tres días y luego tres veces diarias por veintidós días. La aleatorizadas a continuar terapia antidepresiva continuaron con dosis y esquema actual; las randomizadas a discontinuar disminuyeron su dosis a la mitad por una semana y luego la discontinuaron. Un total de 91 mujeres dieron datos completos las cinco semanas. Independiente de si los antidepresivos se continuaron, las

participantes reportaron una reducción del 50% ($p < 0.05$) en la frecuencia de los fogajes (54%; IC 95%, 34%-70% para tratamiento combinado frente a 49%, IC 95%, 26%-58%) para gabapentin solo, como también para puntajes de fogajes (56%, IC 95%, 26%-71%) para tratamiento combinado frente a 60%; IC 95%, 33%-73% para gabapentin solo. En la semana 2, la tendencia hacia estado de ánimo negativo y nerviosismo se vio en pacientes que habían discontinuado los antidepresivos. En general, los parámetros de la calidad de vida auto-reportada fueron similares a través del estudio en los dos grupos de participantes.

Comentario. Debido a que los síntomas vasomotores son comunes en la perimenopausia y la posmenopausia temprana en las mujeres y que muchas mujeres sintomáticas se preocupan por los riesgos de la terapia hormonal, se ha puesto mucho interés en el tratamiento no hormonal de los fogajes identificando tratamientos no hormonales que son efectivos, comparados con el placebo. La acupuntura, el yoga, las hierbas Chinas, el dong quai, el aceite de primeros de la tarde, el ginseng, el kava, el extracto del trébol rojo y el black cohosh no se han encontrado consistentemente ser mejores que el placebo. De la misma manera los antidepresivos citalopram y sertralina no se han encontrado efectivos y los resultados para fluoxetina y venlafaxina han sido inconsistentes. Aunque la paroxetina se ha encontrado que tiene un modesto efecto benéfico en las mujeres sobrevivientes de cáncer de mama, en la mayoría de los estudios de mujeres sintomáticas sin esta historia no ha demostrado eficacia¹.

La necesidad de tres dosis diarias es una desventaja del tratamiento de los síntomas vasomotores con el gabapentin. Los más frecuentes cambios negativos del estado de ánimo y el nerviosismo en aquellas randomizadas a discontinuar los antidepresivos refleja el impacto

positivo que los antidepresivos habían tenido en aquellas que descontinuaron esa medicación. En general, estos hallazgos indican que el uso fuera de marca de gabapentin puede ser útil en las sobrevivientes de cáncer de mama que no responden a los antidepresivos. Los autores sugieren que, en este grupo, el retardo de la suspensión de los antidepresivos podría ser útil para que cualquier cambio indeseable en el estado de ánimo no sea inapropiadamente atribuido al gabapentin.

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

Referencias

1. Grady D. Clinical Practice. Management of menopausal symptoms. *N Engl J Med* 2006; 355: 2338-2347.

MENOPAUSIA AL DÍA

Menopausia tardía relacionada con reducción de riesgo de cáncer pancreático

Pancreatic cancer incidence in relation to female reproductive factors: Iowa Women's Health Study. JOP 2007; 8: 16-27.

PRIZMENT AE, ANDERSON KE, HONG CP, FOLSOM AR.

Nivel de Evidencia: II-2

Variables relacionadas con edad temprana de menopausia influyen en el riesgo de cáncer pancreático y variables asociadas con edad tardía de la menopausia y reducción del riesgo es lo que presenta el Iowa Women's Health Study, un estudio prospectivo poblacional diseñado para examinar factores de riesgo para cáncer de mama y otros cánceres. La cohorte de 37.459 de mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas dieron la información en 1986 y fueron seguidas hasta 2003.

El cuestionario de base preguntó acerca de tamaño corporal, estilo de vida, factores sociodemográficos, dieta e historia. Esta porción del estudio evaluó la asociación entre incidencia de cáncer pancreático y características reproductivas. La hipótesis para una asociación se basó en los hechos de que el cáncer pancreático es más común en hombres que en mujeres, que hay receptores esteroideos en el páncreas y que los agentes antiestrogénicos inhiben el crecimiento del cáncer pancreático en modelos humanos.

Se usó un modelo multivariable ajustado para estudiar la asociación entre el cáncer pancreático y la edad al primer parto, número de nacimientos, edades de la menarca y menopausia y uso de terapia hormonal (TH). También se estudió la

menopausia natural en lugar de la menopausia médicamente y mujeres con ovarios intactos comparadas con mujeres ooforectomizadas.

Los casos de cánceres pancreáticos fueron identificados a través de registro del Iowa State Health y solamente se incluyeron casos de cáncer pancreático exocrino. En el curso de 18 años, ocurrieron 228 casos de cáncer pancreático (edad promedio al diagnóstico, 73 años).

No se encontró asociación entre el cáncer pancreático y la edad de la menarca, número de nacidos vivos, edad del primer nacimiento, uso de TH o uso de anticonceptivos orales. La incidencia de cáncer pancreático se redujo en mujeres con quienes experimentaron menopausia a edades tardías. El RR para cáncer pancreático para mujeres que tuvieron la menopausia entre las edades de 45 a 49 años fue de 0.61 (IC 95%, 0.40-0.94) comparadas con mujeres que habían tenido la menopausia antes de los 45 años. Para aquellas que tuvieron menopausia entre las edades de 50 y 54 años el RR fue de 0.75 (IC 95%, 0.51-1.09); y para mujeres que experimentaron la menopausia después de los 55 años el RR fue de 0.35 (IC 95%, 0.18-0.68); $p=0.005$).

El riesgo disminuyó en mujeres que optaron por un período mayor de su vida y quienes no tenían ooforectomía total. Para mujeres con ova-

rios intactos comparadas con mujeres ooforectomizadas, el RR fue 0.70 (IC 95%, 0.50-0.99). Por lo tanto, solo las variables reproductivas relacionadas con la menopausia (edad de la menopausia, tiempo de ovulación, ooforectomía, e histerectomía sin ooforectomía total) están asociadas con cáncer pancreático.

Comentario. Este estudio llama la atención al hecho de que la extensión de la exposición endógena a los esteroides sexuales en las mujeres posmenopáusicas puede tener efectos importantes en estado de enfermedades diferentes a aquellas que normalmente hacen las noticias, principalmente enfermedad cardiovascular, cáncer de mama, y osteoporosis. Desde el punto de vista clínico, esto puede reforzar posteriormente la importancia de no remover arbitrariamente los ovarios de apariencia normal al momento de la histerectomía en la premenopausia o posmenopausia, si, de hecho, una edad tardía de la menopausia y períodos de ovulación más largos están

relacionados con una menor incidencia de cáncer pancreático, que tiene una pobre tasa de supervivencia de cinco años.

Si los estrógenos u otros esteroides sexuales tienen efectos anticarcinogénicos en humanos, permanece sin ser determinado. Sin embargo, los estrógenos han mostrado que inhiben el crecimiento de lesiones preneoplásicas en el laboratorio.

El hecho de que el cáncer pancreático esté relacionado con factores de riesgo modificables tales como fumar, dieta, y diabetes posterior al estrés, nuestro papel como proveedores primarios de salud es alentar a todos los pacientes a seguir un estilo de vida sano.

David A. Hutchins, MD
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Arkansas for Medical Sciences
Little Rock, AR
Credentialed NAMS Menopause Practitioner

MENOPAUSIA AL DÍA

La dieta de Atkins produce más pérdida de peso y un perfil metabólico favorable

Comparison the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women. The A to Z Weight Loss Study: a randomized trial. JAMA 2007; 297: 969-977.

GARDNER CD, KIAZAND A, ALHASSAN S, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Cuatro dietas para pérdida de peso, representando un espectro de bajo a alto consumo de carbohidratos, se compararon para pérdida de eficacia en peso y mejoría metabólica en mujeres premenopáusicas con sobrepeso en un estudio randomizado a doce meses. Un total de 311 mujeres sanas, entre 25 y 50 años de edad con un índice de masa corporal (IMC) de 27 a 40, se asignaron aleatoriamente a la dieta de Atkins (la de más bajitos carbohidratos), la dieta ZONE (una dieta de rango medio de carbohidratos), la dieta LEARN (una dieta con cambios en estilo de vida que sigue las guías dietarias de US, con carbohidratos moderadamente altos), o la dieta Omish (una dieta alta en carbohidratos). Junto con la pérdida de peso, los resultados medidos incluyeron medida

del perfil lipídico (lipoproteínas de baja densidad, LDL, colesterol, lipoproteínas de alta densidad, HDL, colesterol no HDL y triglicéridos), porcentajes de grasa corporal, relación cintura, cadera, insulina en ayunas, y niveles de glucosa y presión sanguínea. Estos fueron medidos a los meses 0, 2, 5 y 12.

El grupo de Atkins (n=77) propuso 20 g/día de carbohidratos (CH) por los primeros meses y luego 50 g/día o menos de CH por el resto del estudio. El grupo ZONE (n=79) propuso 40%-30% distribución de CH, proteínas y grasas. El grupo LEARN (n=79) se fijó el 55% a 60% de calorías de los CH, menos del 10% de energía de las grasas saturadas, aumento del ejercicio y modificaciones del comportamiento. El grupo Omish se fijó por no más de 10% de energía de las grasas.

Todas las participantes atendían clases con una dietista por ocho semanas y seguían libros de guía.

Aunque todas las dietas produjeron una modesta disminución de peso, las mujeres de la dieta de Atkins perdieron la mayor cantidad de peso en 12 meses (-14.7 kg; IC 95%, -6.3/ -3.1 kg), lo cual fue significativamente diferente solamente comparado con el grupo de la dieta ZONE (-1.6 kg; IC 95%, -2.8/-0.4; $p < 0.05$). El grupo de dieta LEARN produjo una pérdida de 2.6 kilos de peso (IC 95%, -3.8/-1.3) y el grupo Omish produjo una pérdida de 2.2 kg (IC 95%, -3.6/-0.8). Aunque hay preocupación de que dietas bajas en CH afectan adversamente los niveles de lípidos en el plasma y el riesgo cardiovascular, este estudio encontró que los triglicéridos, HDL, presión sanguínea y las medidas de resistencia a la insulina no fueron significativamente diferentes ni fueron más favorables con la dieta Atkins que con las otras dietas. Una excepción fue la concentración de LDL que a los dos meses favoreció la dieta de LEARN y Omish sobre la dieta de Atkins. Sin embargo, esas diferencias no fueron significantes a los seis y doce meses.

Los autores especulan que la baja de los triglicéridos en la dieta de Atkins posiblemente redujo la aterogenosidad de las partículas de LDL en las participantes de la dieta de Atkins y a medida que bajaban los triglicéridos tendían a aumentar el tamaño de las partículas de LDL.

Aunque las recomendaciones actuales sugieren una dieta baja en CH y grasas para pérdida de peso, estos hallazgos sugieren que una dieta baja en CH, alta en grasa y alta en proteínas, puede ser considerada segura y una alternativa al menos a corto plazo.

Comentario. En estudios previos, la dieta de Atkins resultó significativamente en mayor pérdida de peso a los primeros seis meses, pero no hubo diferencia estadísticamente reveladora al año. En este estudio, el grupo de Atkins tuvo un efecto modesto pero significativo de mayor pérdida de peso después de un año, comparado con la dieta ZONE, pero una diferencia no significativa comparada con las dietas LEARN y Omish.

El perfil metabólico también mejoró en todos los grupos, pero fue más significativo en el grupo de Atkins. Como en los estudios previos, los triglicéridos séricos fueron una mayor disminución en el grupo de la dieta de Atkins. Sin embargo, en los primeros dos meses los niveles de LDL aumentaron en este grupo. Aunque el aumento de LDL fue neutralizado a los seis meses, podría actuar como para advertir a los médicos a monitorear los lípidos y otros índices metabólicos periódicamente siempre que el paciente intente una dieta restrictiva.

Sabiendo que una pérdida de peso del 5% al 10% hace una diferencia significativa en el perfil de salud, el modesto éxito del grupo de la dieta de Atkins (5.4% de pérdida de peso) después de un año puede justificar que el médico la indique. Sin embargo, parece prudente recordar este principio establecido: es la habilidad del paciente de adherirse a la dieta lo que hace exitosa cualquier dieta.

Cathy Nonas, MS, RD, CDE
Director, Diabetes & Obesity Programs
North General Hospital
Assistant Clinical Professor
Mount Sinai School of Medicine
New York, NY

El gen CYP1B1 se asocia con el inicio de la menopausia

Evalúan el impacto del gen del citocromo P450 1B1 (CYP1B1) en el inicio y cese de la menstruación.

Fuente: Maturitas 2006; 55: 238-246.

Polimorfismos del gen del citocromo P450 1B1 (CYP1B1) podrían estar asociados con el inicio natural de la menopausia, dicen investigadores.

Se identificaron cuatro polimorfismos de nucleótidos simples (SNPs) de CYP1B1 que dieron como resultado alteración de la actividad enzimática en la hidroxilación de estrógeno, y por ende con la menopausia: Arg48Gly, Ala119Ser, Leu432Val, y Asp449Asp.

Para explorar más este tema, los investigadores genotipificaron a 1958 mujeres de dos estudios de casos y controles de base poblacional de cáncer de mama y cáncer endometrial, recientemente completados.

Sin embargo, entre las mujeres que experimentaron menopausia natural, portar los tres polimorfismos no-sinónimos SNPs Arg48Gly, Ala119Ser, y Leu432Val se asoció significativamente con la edad

menopáusica, los años de menstruación, y el número total de ciclos menstruales.

Específicamente, las mujeres que poseían los alelos Gly y Ser de Arg48Gly y de Ala119Ser tuvieron una menopausia más tardía, más años de menstruación y más ciclos menstruales que las que no tenían estos alelos.

Además, las mujeres con el alelo Val en Leu432Val tuvieron la menopausia 0.9 años antes, un período reproductivo un año más corto, y 12.6 ciclos menstruales menos que las mujeres que no tenían este alelo.

Ji-Rong Long, de la Vanderbilt University en Nashville, Tennessee, EE. UU., y colaboradores concluyen: “Los resultados de este estudio sugieren que los polimorfismos genéticos de CYP1B1 podrían estar asociados con el inicio natural de la menopausia”.

Menopausia no asociada con densidad de tejido mamario

Evalúan cambios en la densidad mamaria durante la menopausia.

Fuente: Menopause 2006; Advance online publication.

La densidad del tejido de las mamas de las mujeres no parece verse afectada por los cambios hormonales durante la menopausia, informan investigadores australianos.

“La asociación de los factores hormonales y de otro tipo con la densidad mamográfica es de importancia debido a la relación entre la densidad mamográfica y el riesgo de cáncer de mama”, subrayan investigadores.

“Sin embargo, la relación exacta de la densidad mamográfica con los factores hormonales y de otro tipo durante este período no ha sido esclarecida”, dicen los investigadores.

Por ende, el equipo investigador examinó los mamogramas de 129 mujeres que tomaron parte en el proyecto Melbourne Women’s Midlife Health Project –un estudio longitudinal de base poblacional. Las mujeres tenían en promedio 56 años de edad y nunca habían recibido TH.

Los análisis mostraron que el área promedio de tejido mamario no-denso aumentó significativamente durante la menopausia, y el área promedio del tejido mamográficamente denso disminuyó significativamente.

El aumento en el área de tejido no denso se asoció con una edad o índice de masa corpo-

ral (IMC) mayor que el promedio, tener hijos, o tener niveles de testosterona libre más elevados que el promedio, comentan los investigadores.

Además, un área de tejido mamográficamente denso menor que el promedio se relacionó con

una edad mayor que el promedio o tener un IMC más elevado que el promedio.

“Luego de controlar la edad, no hubo efecto evidente de cambio menopáusico en el área de tejido mamario denso”, concluyen Janet Guthrie, de la Universidad de Melbourne en Victoria, y colaboradores.

PERLAS

Las mujeres en edad menopáusica usan comúnmente medicinas complementarias

Examinan el uso nacional de medicina complementaria y alternativa en Estados Unidos por razones que incluyen a la menopausia.

Fuente: Menopause 2006; 108: 1200-1207.

El uso de medicina complementaria y alternativa (MCA) es elevado entre las mujeres maduras en Estados Unidos, aunque no es usada generalmente en forma específica por temas menopáusicos, revelan los resultados de un sondeo.

El uso de MCA es más común entre mujeres, personas en la madurez, personas con niveles más elevados de educación e ingresos, y quienes padecen enfermedades crónicas o peor salud general, dicen los investigadores.

“Sin embargo, no sabemos si las mismas covariantes demográficas se asocian con el uso de MCA entre las mujeres estadounidenses alrededor del momento de la menopausia natural”, agregan.

Los resultados revelaron que el 45 por ciento de las mujeres de 45 a 57 años de edad habían usado alguna forma de MCA en el curso del último año.

Aproximadamente el 25 por ciento de estas mujeres usó productos biológicos tales como terapias herbáceas, o tratamientos mentales-corporales, mientras que el 15 por ciento utilizó terapias tales como masajes y quiropraxia.

Cabe destacar que la razón más común para usar MCA fue el alivio del dolor, y solamente el tres por ciento de las participantes usó MCA para aliviar síntomas menopáusicos.

A pesar de ello, los datos mostraron que las mujeres que habían experimentado síntomas menopáusicos el año anterior eran casi dos veces más propensas a usar MCA que las mujeres sin síntomas.

“Los resultados de este sondeo deberían recordar a los profesionales que tratan los síntomas menopáusicos así como otros temas de salud que consulten acerca del uso de MCA”, concluyen los investigadores.

PERLAS

Dieta asociada con riesgo menopáusico de cáncer de mama

Describen la relación entre variables dietarias y la densidad mamográfica en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas hispánicas y no hispánicas blancas.

Fuente: Menopause 2006; Advance online publication.

Los hallazgos preliminares de un estudio sugieren que la asociación entre la ingesta dietaria y el porcen-

taje de densidad mamográfica difiere entre las mujeres hispánicas y las no hispánicas blancas (NHB).

Se han asociado factores dietarios con la densidad mamográfica, un marcador de riesgo de cáncer de mama, aunque la relación entre estos factores no ha sido suficientemente explorada, particularmente en poblaciones diversas.

Para abordar este desequilibrio, los investigadores examinaron la dieta y la densidad mamográfica entre 238 mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas hispánicas y NHB.

Se detectó una asociación inversa entre la densidad mamaria y las ingestas de lácteos, calcio, y vitamina D entre las mujeres premenopáusicas hispánicas, mientras que una densidad mamográfica menor entre las mujeres premenopáusicas NHB se asoció con una elevada ingesta de vegetales y una densidad mayor se asoció con una ingesta de frutas mayor.

Entre las mujeres posmenopáusicas hispánicas, el consumo elevado de grasas poli-insaturadas en relación con las grasas saturadas se asoció con una densidad mamográfica reducida.

“La densidad mamográfica es un factor de riesgo independiente de cáncer de mama”. “La dieta también podría serlo”, comentan Cynthia Thomson, de la Universidad de Arizona en Tucson, EE. UU., y colaboradores.

“Aquí hemos investigado si la dieta contribuye a la densidad mamográfica y de este modo influye indirectamente en el riesgo de cáncer de mama. Si es así, los cambios dietarios podrían potencialmente alterar la densidad mamaria y así reducir indirectamente el riesgo de cáncer de mama”.

PERLAS

Factores de riesgo de osteoartritis

Issue 23: 21 nov 2006

Fuente: Bone 2006; 39: 1149-1155.

Un nuevo estudio ha traído esclarecimiento sobre los factores que influyen en la prevalencia de osteoartritis (OA) en las mujeres maduras.

Investigadores de centros de Australia analizaron los datos del estudio longitudinal Melbourne Women's Midlife Health Project, en el que 438 mujeres habían sido controladas anualmente a lo largo de once años. Un total de 224 de estas mujeres acordaron que se tomaran radiografías de sus rodillas y manos en el seguimiento de once años, y formaron el grupo final de estudio.

La media etaria en la base fue poco menos de los 50 años, y su edad promedio al momento de tomar las radiografías fue apenas menor a los 60 años.

En total, 128 (el 56 por ciento) de las mujeres presentaron evidencia radiológica de OA en rodilla y/o mano: en total, 49 (el 21.6 por ciento) de las mujeres presentaron evidencia radiológica de OA en rodilla y/o mano: en comparación con la base, las mujeres al undécimo año de seguimiento fue-

ron más propensas a informar actividad física diaria (40 por ciento en comparación con el 25 por ciento en la base). La proporción de mujeres que informaron falta de actividad física descendió del 20 por ciento en la base al 13 por ciento.

Los investigadores dicen, en la última edición de la revista Bone, que la edad en aumento, el índice de masa corporal, y una actividad física más frecuente a edad más joven (20 a 29 años de edad) fueron importantes factores de riesgo de OA en rodilla determinada radiológicamente.

Contrariamente, el hábito de fumar redujo significativamente el riesgo OA en rodilla: entre las mujeres que nunca habían fumado la prevalencia fue del 61 por ciento, en comparación con una prevalencia del 39 por ciento entre las mujeres que habían fumado.

Las que nunca habían utilizado terapia hormonal también fueron más propensas a desarrollar OA de rodilla y/o mano que las mujeres que habían usado terapia hormonal.

Los investigadores sugieren que la ausencia de efectos significativos del índice de masa corporal, actividad física, y hábito de fumar en la OA de mano podría explicarse por la naturaleza de no soportar peso de las articulaciones de la mano que dieron como resultado diferentes esfuerzos bioquímicos.

Al discutir el efecto observado del uso de terapia hormonal, los investigadores comentan que ha habido informes conflictivos en la literatu-

ra publicada. Sin embargo, agregan que los recientes estudios de IRM sugieren que las usuarias de terapia hormonal tienen mayor volumen de cartílagos, lo que sustentaría un efecto protector contra la OA.

En conclusión, los investigadores instan a realizar más estudios para determinar si la modificación de los factores de riesgo observados pueden prevenir el desarrollo de OA.

PERLAS

Reducir a la mitad los sofocos es aceptable para las mujeres menopáusicas

Miden la diferencia mínima en la frecuencia y severidad de los sofocos que las mujeres posmenopáusicas esperan de un agente no-hormonal.

Fuente: Menopause 2006; Advance online publication.

Las mujeres menopáusicas que sufren sofocos parecen deseosas de aceptar una intervención que reduzca sus síntomas al menos en un 50 por ciento, informan investigadores.

“Los sofocos son fenómenos difíciles de identificar y cuantificar porque no existe una herramienta aceptada como el patrón oro de diagnóstico. Los sofocos son fenómenos inherentemente subjetivos”, dicen los investigadores.

Para ayudar a la creación de una medida estándar de los sofocos, Debra Butt y equipo, de la Universidad de Toronto en Canadá, interrogaron a diecisiete mujeres posmenopáusicas mediante el Cuestionario de Calidad de Vida Específica de la Menopausia (MENQoL).

Las mujeres dijeron que experimentaban sofocos en promedio siete veces por día.

Además, aproximadamente el 69 por ciento de las participantes que dijeron que sus sofocos eran moderados a severos manifestaron que querían un agente no hormonal para tratar sus síntomas que proporcionara como mínimo una reducción del 50 por ciento en promedio de la frecuencia de los sofocos.

“Las mujeres están deseosas de aceptar una intervención que diera como resultado una reducción del 50 por ciento como mínimo de sus sofocos”, concluyen los investigadores.

Y agregan: “Esta estimación puede proporcionar la base para calcular la dimensión de la muestra en ensayos clínicos de agentes anti-sofocos y para seleccionar posibles dianas de investigación”.

CHALVER (TIBONELLA

Marcadores clínicos mejores para predecir recurrencia de cáncer mamario

Comparan la capacidad de las mediciones de microseries de ADNc frente a factores clínicos estándares para predecir la posibilidad de recurrencia de enfermedad luego de tratamiento adyuvante en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama.

Fuente: European Journal of Cancer 2006; 42: 2729-2737.

Las variables clínicas convencionales son tan útiles como los marcadores basados en la expresión génica para predecir el resultado clínico en las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama tratadas con ciclofosfamida, metotrexato, y 5-fluoruracilo (CMF), informan investigadores.

“Hasta el momento, no se han identificado marcadores útiles de resistencia y/o sensibilidad a la quimioterapia (regímenes basados en CMF y/o antraciclinas)”, dicen Mårten Fernö, del Instituto de Ciencias Médicas, del Hospital Universitario de Lund, en Suecia, y colaboradores, al comentar sobre las investigaciones previas.

Por lo tanto, el equipo investigador comparó la fuerza de predicción de las variables clínicas estándares tales como el tamaño tumoral, el grado histológico, la edad, y el estado de estrógeno y progesterona, con análisis de microarrays de ADNc,

para distinguir entre 29 mujeres con recurrencia de cáncer de mama y 56 mujeres sin recurrencia.

Los resultados revelaron que aunque el principal conjunto de 10 genes de mejor rendimiento separó efectivamente los dos grupos, con coeficientes de probabilidad (OR) de 6.5 y un área bajo la curva característica operante del receptor (ROC) de 0.70, los datos de la expresión génica no pudieron mejorar a incrementos las predicciones de los marcadores convencionales, en un OR de 1.5 y un área ROC de 0.78.

“Hemos confirmado la fuerza de los marcadores convencionales comparados con perfiladores de expresión génica para consideraciones pronósticas, demostrada por un rendimiento similar para predecir el resultado clínico luego de terapia con CMF adyuvante”, dicen Fernö y colaboradores.

Tableta de estrógeno promisorio para alivio de atrofia vaginal

Evalúan el potencial del estrógeno conjugado para mejorar los síntomas de atrofia vaginal.

Fuente: American Society for Reproductive Medicine 62nd Annual Meeting; New Orleans, Louisiana: 21-25 October 2006.

La atrofia vulvo-vaginal en las mujeres posmenopáusicas podría ser tratada efectivamente con estrógeno sintético conjugado B (SCE-B), informan investigadores.

El investigador principal, James Simón, presentó los hallazgos en la 62ª Reunión Anual de la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva en Nueva Orleans, Louisiana, EE. UU.

El equipo designó al azar a 310 mujeres con una edad promedio de 59 años para que recibieran

placebo (n = 125) o una dosis diaria de SCE-B de 0.3 mg (n = 123), durante 12 semanas. Cada mujer informó como mínimo un síntoma de atrofia vaginal, como por ejemplo sequedad vaginal, dolor, dispareunia, o dificultad para orinar.

Las mujeres que recibieron SCE-B exhibieron cambios mayores en los puntajes del índice de maduración vaginal que las mujeres controles. El grupo de tratamiento también mostró un aumento significativo en el porcentaje de células mucosas

superficiales y una disminución en el porcentaje de células parabasales, en comparación con las mujeres controles.

Se informó sequedad vaginal, o dispareunia, como el síntoma más molesto (SMM) de atrofia vaginal tanto en el grupo de tratamiento como en el de control, pero las mujeres que recibieron

SCE-B experimentaron una importante disminución de más del doble en la severidad de los SMM, en comparación con las mujeres controles.

Simón concluyó: “Una tableta de 0.3 mg de SCE-B por día es efectiva para tratar la atrofia vulvo-vaginal en las mujeres posmenopáusicas sintomáticas”.

PERLAS

Exposición prenatal a DES aumenta riesgo de menopausia precoz

Examinan si la exposición prenatal al dietilestilbestrol se relaciona con la edad al momento de la menopausia.

Fuente: American Journal of Epidemiology 2006; 164: 682-688.

Las mujeres expuestas al dietilestilbestrol (DES) in útero son más propensas a transitar una menopausia temprana que las no expuestas, de acuerdo con los hallazgos de un estudio.

“El DES, un estrógeno no esteroide ampliamente prescrito durante las décadas de 1950 y 1960, se relaciona con anormalidades del tracto reproductor, infertilidad, y cáncer vaginal en las hijas expuestas prenatalmente, pero no ha sido estudiado en relación con la edad al momento de la menopausia”, dicen los investigadores.

Elizabeth Hatch, de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Boston en Massachusetts, EE. UU., y colaboradores estimaron el riesgo de menopausia precoz en 4210 mujeres expuestas a DES y 1829 no expuestas.

Luego de controlar los factores que afectan la edad a la menopausia, los investigadores descubrieron que,

en comparación con las mujeres que no estuvieron expuestas a DES, las que estuvieron expuestas prenatalmente al agente eran un 50% más propensas a experimentar menopausia natural a cualquier edad.

Además, las mujeres que estuvieron expuestas a más de 10.000 mg prenatales de DES tuvieron un riesgo doble de entrar en la menopausia a cualquier edad en comparación con los individuos no expuestos.

“Esto se traduce en una menopausia natural aproximadamente nueve meses antes, en promedio”, dijo Hatch a Medwire News.

“Por lo que sabemos, este estudio es el primero en sugerir que una exposición in útero podría afectar la duración de la vida reproductiva de una mujer, por lo que podría proporcionar conocimientos sobre los mecanismos causales de la ocurrencia de la menopausia natural”, agregó la investigadora.

PERLAS

Hallan posible vinculación entre el consumo de vino tinto y el inicio de la menopausia

Bosquejan una asociación entre el consumo de alcohol y el inicio de la perimenopausia.

Fuente: Maturitas 2006; Advance online publication.

El consumo general de alcohol no parece estar asociado con el inicio de la perimenopausia, aunque beber vino tinto podría retrasar el inicio

de esta etapa, particularmente entre las mujeres que nunca fumaron, dicen investigadores estadounidenses.

Ghasi Phillips, de la Escuela de Salud Pública de Harvard en Boston, Massachusetts, y colaboradores evaluaron los síntomas perimenopáusicos y el consumo de alcohol informados por las pacientes a lo largo de un período de cinco años entre 502 mujeres.

Los datos mostraron que el consumo general de alcohol no influyó en la edad al inicio de la perimenopausia en las mujeres.

Sin embargo, en comparación con las mujeres que consumieron menos de una bebida alcohólica por mes, las que bebieron en cualquier momento de una a tres copas y dos o más copas de vino tinto cada semana presentaron una tasa levemente reducida de ingreso a la menopausia.

La asociación inversa entre beber vino tinto y el inicio de la perimenopausia fue más evidente entre las mujeres que nunca habían fumado, comentan los investigadores.

“Nuestros resultados son consistentes con la hipótesis de que el vino tinto tiene efectos antioxidantes y pro-estrogénicos”, comentaron Phillips y colaboradores.

“Esperamos que nuestro informe haga un aporte al conocimiento existente de los factores que podrían influir en el comienzo de la perimenopausia”, dijo Phillips a MedWire News.

No obstante, advirtió: “La elección respecto de la ingesta de alcohol debería tomar como base mucho más que los hallazgos de un solo estudio”.

PERLAS

Las mujeres mayores embarazadas enfrentan un elevado riesgo de complicaciones obstétricas

Examinan la influencia de la edad materna avanzada en el resultado perinatal.

Fuente: Obstetrics & Gynecology 2006; 108: 1084-1088.

Las mujeres embarazadas de 50 años o más están en riesgo elevado de complicaciones obstétricas, informan investigadores israelíes.

Es bien conocido que el riesgo de aborto aumenta con la edad, pero las investigaciones previas no han determinado el riesgo de complicaciones obstétricas en las mujeres que conciben a través de fertilización artificial a partir de los 50 años, dicen los investigadores.

Para tratar el tema, los investigadores compararon los resultados obstétricos de 5162 mujeres de la población general, de una edad de 30 años en promedio, con los de 123 mujeres de más de 45 años, 24 de las cuales tenían 50 años o más.

Todas las mujeres que tenían más de 50 años concibieron vía FIV con donación de ovocitos. Estas mujeres fueron mucho más proclives a ser

hospitalizadas durante el embarazo que las mujeres de 45 a 49 años, en un 63 por ciento frente a un 22 por ciento.

Las mujeres en el grupo de más edad fueron también más propensas a dar a luz bebés de bajo peso al nacer que las mujeres menores de 50 años de edad, en un 61 por ciento frente a un 32 por ciento, respectivamente.

“Nuestros hallazgos en el presente estudio fueron un tanto perturbadores”, dicen Michal Simchen, del Sheba Medical Center en Tel Hashomer, y colaboradores.

“Esta información podría ser utilizada para consultas más puntuales con las mujeres que están contemplando quedar embarazadas luego de los 50 años de edad”, advierten los investigadores.

TH podría reducir progresión de fibrosis hepática en hepatitis C

Evalúan la influencia de la menopausia y la TH en la fibrosis hepática en mujeres con infección del virus de hepatitis C.

Fuente: Gut 2006; Advance online publication.

Las mujeres posmenopáusicas con infección del virus de hepatitis C (HCV) presentan mayor severidad de fibrosis hepática que otras mujeres, dicen investigadores, quienes también hallaron que la TH podría reducir esta severidad.

“Estos resultados refuerzan la hipótesis de un probable rol antifibrogénico de los estrógenos”, comentan Patrick Marcellin, del Hospital Beaujon en Clichy, Francia, y colaboradores.

Marcellin y su equipo evaluaron la severidad de la infección de HCV en 251 mujeres, de acuerdo con el estado menopáusico, la presencia de estatois, y si estaban recibiendo TH o no.

La edad promedio de las participantes era de 47 años, con el 52 por ciento de las mujeres posmenopáusicas y el 32 por ciento que recibían TH.

Se detectó fibrosis moderada o severa en el 24 por ciento de las participantes, y fue más común en las mujeres posmenopáusicas que en otras mujeres, en un 67 por ciento y 47 por ciento, respectivamente.

Cabe destacar que las mujeres posmenopáusicas que recibieron TH fueron menos propensas a presentar fibrosis hepática moderada o severa que las mujeres posmenopáusicas que no recibían dicho tratamiento.

“La menopausia parece tener un rol negativo en la aceleración de la progresión de la fibrosis”, concluyen Marcellin y colaboradores.

“Además, un gran número de mujeres menopáusicas con TH presentó fibrosis leve, lo que sugiere un efecto beneficioso de la TH, particularmente de los estrógenos”.

El riesgo de recurrencia afecta la rentabilidad del tratamiento contra el cáncer

Comparan la rentabilidad de la terapia adyuvante inicial con inhibidor de aromatasas con terapia secuencial con inhibidor de aromatasas-tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con riesgos variables de recurrencia de cáncer de mama.

Fuente: Annals of Oncology 2006; Advance online publication.

La opción terapéutica más rentable para las mujeres posmenopáusicas en muy alto riesgo de recurrencia de cáncer de mama es la terapia con inhibidores de aromatasas (IA) inicial, mientras que el tratamiento secuencial con tamoxifeno (TAM) es más rentable para las mujeres con riesgo promedio o bajo, revelan los hallazgos de un estudio.

Tallal Younis, de la Universidad Dalhousie en el Centro de Ciencias de la Salud Queen Elizabeth II en Halifax, Canadá, y colaboradores construyeron un modelo de Markov para calcular los costos acumulativos y las ganancias anuales con ajuste a la calidad de vida (QALY, su acrónimo inglés)

para IA inicial y TAM-IA en una cohorte hipotética de mujeres posmenopáusicas de 60 años de edad con cáncer de mama.

Se obtuvieron tasas anuales de recurrencia de cáncer para reflejar estimaciones de recurrencia a 10 años del 25 por ciento (bajo riesgo), 35 por ciento (riesgo promedio), 50 por ciento (alto riesgo), y 75 por ciento (muy alto riesgo).

Los coeficientes de riesgo de las dos estrategias terapéuticas se aplicaron a un riesgo de recurrencia (RR) de cáncer basal para determinar las estrategias rentables en el umbral de ganancia de \$50.000/QALY (léase: dólares estadounidenses).

Los resultados revelaron que TAM-IA es la estrategia más rentable en un RR bajo y promedio, mientras que IA inicial es rentable en un RR muy alto.

“Este modelo podría ayudar a los médicos a seleccionar las estrategias de IA adyuvantes renta-

bles hasta que se disponga de más evidencias directas y un seguimiento más prolongado provenientes de ensayos clínicos aleatorios”, concluyen Younis y colaboradores.

PERLAS

El insomnio menopáusico podría tratarse con eszopiclona

Evalúan la eficacia de 3 mg de eszopiclona para el tratamiento del insomnio en mujeres perimenopáusicas y al inicio de la posmenopausia.

Fuente: Obstetrics & Gynecology 2006; 108: 1402-1410.

Las mujeres perimenopáusicas y al principio de la posmenopausia podrían hallar que el fármaco eszopiclona las ayuda a dormir y que mejora positivamente su estado de ánimo y calidad de vida, a la vez que reduce los síntomas relacionados con la menopausia, dicen investigadores canadienses.

Claudio Soares, de la McMaster University en Hamilton, Ontario, y colaboradores estudiaron el efecto de 3 mg de eszopiclona o placebo cada noche durante cuatro semanas entre 410 mujeres perimenopáusicas o al principio de la posmenopausia. Cada mujer había referido insomnio, con una ocurrencia de al menos tres noches por semana a lo largo del mes previo.

Se definió que las mujeres padecían insomnio si les tomaba como mínimo 45 minutos quedarse dormidas, y si tenían un tiempo total de sueño menor que o igual a seis horas por noche.

Las 201 mujeres que recibieron eszopiclona informaron mejorías en la inducción del sueño, mantener el sueño, la duración del sueño, la calidad del sueño, y el funcionamiento al día siguiente, en comparación con las 209 mujeres que recibieron placebo.

Además, el tratamiento con eszopiclona dio como resultado menos ocasiones de despertarse en total, y ocasiones de despertarse debido a sofocos, que el placebo.

Las mujeres que recibieron el fármaco también experimentaron una mejoría mucho mayor en las mediciones tales como la Escala de Valoración de la Depresión de Montgomery-Asberg, y en la Escala Climatérica de Greene total.

Los futuros estudios deberían “investigar los beneficios del uso a largo plazo de eszopiclona para el tratamiento del insomnio en las mujeres menopáusicas en la presencia de ansiedad y depresión comórbidas”, concluyen los investigadores.

PERLAS

Delinean la dinámica de la pérdida ósea menopáusica

Determinan el momento en el que comienza la aceleración de la pérdida ósea en mujeres perimenopáusicas.

Fuente: Maturitas 2006; 55: 317-324.

Las mujeres comienzan a experimentar una aceleración de la pérdida ósea antes del inicio de la menopausia, según han demostrado investigadores alemanes.

“Los recientes hallazgos han sugerido que la aceleración de la pérdida ósea comienza antes de la menopausia”, dicen los investigadores.

“A pesar de numerosos estudios transversales sobre la densidad ósea relacionada con la menopausia, los datos longitudinales sobre la densidad ósea perimenopáusica son escasos”, agregan.

Con este fin, los investigadores midieron la densidad ósea trabecular de columna lumbar en 34 mujeres premenopáusicas, perimenopáusicas y al principio de la posmenopausia sin uso previo de hormonas externas, a los 0, 2, y 6 años.

Agruparon a las mujeres de acuerdo con su actual clasificación menopáusica válida para analizarlas prospectivamente (clasificación en la base), transitoria (2 años) y retrospectiva (clasificación de 6 años).

Todos los análisis revelaron que la mayor reducción de la densidad mineral ósea trabecular, que llegó a una pérdida del 6.3 por ciento anual en columna lumbar, se daba en las mujeres en la fase

perimenopáusica, en las que los niveles de estrógeno aún eran adecuados.

Por el contrario, la tasa promedio de pérdida fue más lenta al principio de la posmenopausia; la pérdida ósea total difirió según el patrón de la transición menopáusica.

“Los datos presentados por primera vez muestran el curso perimenopáusico de la pérdida ósea trabecular”, comentan V Seifert-Klauss, de la Universidad Tecnológica de Munich en Alemania, y colaboradores.

“La aceleración de la pérdida ósea durante la perimenopausia llegó a la mitad de los valores máximos de la pérdida ósea total medida cerca de la menopausia, a pesar de contar con niveles de estradiol adecuados”.

PERLAS

Ecografía transvaginal sola insuficiente para diagnosticar cáncer endometrial

Determinan si se puede o no establecer el diagnóstico en mujeres con sangrado posmenopáusico más eficiente y exactamente teniendo en cuenta sus características y su historia clínica.

Fuente: BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2006; Advance online publication.

Las características individuales de las mujeres que buscan diagnóstico para su sangrado posmenopáusico deberían ser tomadas en cuenta del mismo modo que los resultados de la ecografía transvaginal (ETV), recomiendan investigadores.

El informe se basa en los resultados de su estudio en el que llevaron a cabo ETV en 540 mujeres con sangrado posmenopáusico anormal para determinar el grosor de su recubrimiento endometrial. También registraron las características de cada mujer conocidas por estar asociadas con la presencia de carcinoma endometrial, tales como el tiempo desde el inicio de la menopausia, obesidad, e hipertensión.

El equipo investigador descubrió que usar los datos de la ETV solos para predecir la presencia de carcinoma endometrial clasificó incorrectamente el 0.7 por ciento de las mujeres como carentes de malignidad. Este método tuvo un 97 por ciento de sensibilidad y un 56 por ciento de especificidad.

Contrariamente, el equipo concluye que una estrategia que integrara la ETV con las características de las mujeres podría dar lugar a menos resultados tranquilizantes falsos que si se usa la ETV exclusivamente, con sólo un aumento menor de falsos reaseguros, y con una sustancial reducción (15-20 por ciento) del número de procedimientos invasivos.

B. Opmeer, de la Universidad de Ámsterdam en Holanda, y colaboradores hallaron que el área bajo la curva característica operante del receptor asociada con estas estrategias mejoró del 0.76 para la ETV sola al 0.90 para la estrategia integrada.

“Si los futuros estudios de validación producen hallazgos consistentes, las actuales directrices para la práctica deberían ser modificadas de modo tal de representar estas diferencias para proporcionar a las mujeres que se presentan con sangrado posmenopáusico una atención óptima”, concluyen los investigadores.

Identifican moduladores de densidad mineral ósea en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas

Evalúan determinantes ambientales de la densidad mineral ósea, específicamente hábitos dietarios, utilizando múltiples modelos de regresión en una población rural china.

Fuente: Maturitas 2007; 28: 1-11.

Las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas que tienen una dieta rica en mariscos y frutas tienen una elevada densidad mineral ósea (DMO), demuestran los hallazgos de un estudio.

Xiping Xu, de la Universidad de Illinois en Chicago, EE. UU., y colaboradores midieron la densidad mineral ósea de cadera y cuerpo total en 5848 hombres y 6207 mujeres, de 25 a 64 años de edad.

Los resultados revelaron que las mujeres premenopáusicas y las posmenopáusicas que consumían más de 250 gramos de mariscos por semana tenían una DMO mucho mayor de cuerpo total y cadera que quienes consumían esta cantidad de mariscos o menos por semana.

De modo similar, las mujeres que consumían más de 250 gramos de fruta por semana tenían una DMO mucho más elevada de cuerpo total y cadera que quienes consumían esta cantidad de fruta o menos por semana. Sin embargo, el consumo de vegetales no tuvo un impacto positivo en la DMO.

“Nuestros resultados destacan la importancia de diversas variables dietarias como determinantes significativos de la DMO. Esto también subraya el rol de la ingesta dietaria en general y muestra que determinados alimentos, tales como las frutas y los mariscos, pueden producir un impacto positivo en la DMO”, concluyen los investigadores.

Amenorrea común en mujeres infectadas con VIH

Caracterizan la falla ovárica y la amenorrea prolongada en mujeres con infección de VIH.

Fuente: Obstetrics & Gynecology 2006; 108: 1423-1431.

Las mujeres con infección de VIH tienen una prevalencia más elevada que lo esperado de amenorrea prolongada, la que a menudo es causada por factores distintos a la falla ovárica, revelan investigadores estadounidenses.

“La menopausia no ha sido bien descrita en las mujeres infectadas con VIH”, comentan los investigadores, y agregan que sería difícil establecerla en dichas pacientes porque podría ser una consecuencia de la infección de VIH misma.

Para explorar estos temas, Helen Cejtin, del John H. Stroger Hospital del Condado de Cook en Chicago, Illinois, y colaboradores intentaron

establecer la causa de la amenorrea prolongada en 1139 mujeres cero positivas y 292 mujeres no infectadas.

La amenorrea prolongada durante el año anterior fue mucho más común entre las mujeres infectadas con VIH que en las no infectadas, según lo informado por 120 (el 10.5 por ciento) de 1139 mujeres VIH-positivas en comparación con 16 (el 5.5 por ciento) de 292 mujeres no infectadas.

Se detectaron niveles séricos de hormona folículo estimulante (FSH) superiores a las 25 unidades internacionales/ml, los que cuando ocurren en conjunción con amenorrea son indica-

tivos de falla ovárica, en 11 (68.8 por ciento) de las mujeres no infectadas, pero sólo en 56 (46.7 por ciento) de las que tenían VIH.

Por último, las mujeres infectadas con VIH fueron más de tres veces más propensas a experimentar amenorrea prolongada por cau-

sas distintas a la menopausia que las mujeres no infectadas.

“Luego de excluir otras causas posibles de amenorrea... deberían realizarse análisis para captar los niveles de FSH antes de asumir que dicha mujer está menopáusica”, concluyen los investigadores.

PERLAS

Polimorfismos genéticos relacionados con sofocos menopáusicos

Estudian si los niveles de hormonas esteroides sexuales y polimorfismos genéticos en la biosíntesis hormonal se asocian con el riesgo de sofocos.

Fuente: Maturitas 2007; Advance online publication.

Investigadores han identificado una serie de polimorfismos genéticos que aumentarían la posibilidad de una mujer de sufrir sofocos menopáusicos.

“Aunque los sofocos son una preocupación del ámbito de la salud pública, poco se sabe acerca de los factores de riesgo que predisponen a las mujeres a los sofocos”, señalan los investigadores.

Para abordar este tema, Jodi Flaws, de la Universidad de Illinois en Estados Unidos, y colaboradores entrevistaron a 639 mujeres de 45 a 54 años de edad.

El equipo investigador halló que las mujeres que portaban un polimorfismo del gen que codifica para el citocromo P450 1B1 tenían niveles más bajos de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S) y de progesterona que las mujeres sin este alelo.

Adicionalmente, los individuos que portaban una variante del gen CYP19 aromatasas tenían niveles más elevados de testosterona y de DHEA-S que las que carecían de esa variante.

Además, las mujeres que sufrían sofocos eran más propensas a tener niveles más bajos de progesterona y globulina de unión a hormonas sexuales, un índice menor de estradiol libre, y una proporción mayor de andrógenos totales respecto de estrógenos totales que las mujeres que no experimentaban estos síntomas.

“Algunos polimorfismos genéticos podrían estar asociados con niveles alterados de hormonas en las mujeres maduras”, sugieren Flaws y colaboradores.

“Determinados polimorfismos genéticos y la alteración de los niveles hormonales podrían estar asociados con el riesgo de sofocos en las mujeres maduras”, concluyen los investigadores.

PERLAS

La terapia de estrógeno no tiene impacto en la cognición

Examinan el efecto de síntomas menopáusicos y el alivio de los síntomas inducido por la terapia de estrógeno en la cognición de mujeres con menopausia de estadio inicial.

Fuente: Menopause 2006; Advance online publication.

La severidad de los síntomas menopáusicos no se relaciona con el desempeño en las pruebas verbal, visual, y de memoria emocional, y la

terapia de estrógeno (TE) no tiene efecto en dichas habilidades, afirman investigadores estadounidenses.

Erin LeBlanc, de la Oregon Health and Science University en Portland, y colaboradores designaron al azar a 14 mujeres al inicio de la posmenopausia para que recibieran TE y a 18 para que recibieran placebo durante 8 semanas.

Antes del tratamiento y a las semanas 4 y 8, las mujeres completaron cuestionarios de estado de ánimo y sueño. También se sometieron a pruebas cognitivas que exploraban la memoria verbal, visual, emocional y la fluidez verbal.

Los resultados en la base indicaron que no había asociación entre la severidad de los síntomas menopáusicos y la capacidad cognitiva.

Además, aunque las mujeres que recibieron TE experimentaron mayores mejorías en los síntomas menopáusicos y el sueño en comparación con los controles, la TE no pareció dar como resultado ningún aumento de la capacidad cognitiva en comparación con el placebo.

Los investigadores concluyen que, sobre la base de sus resultados, “los síntomas menopáusicos no deterioran la cognición”.

Además, dicen que “la TE no mejora la cognición a pesar de aliviar los síntomas y mejorar el sueño en las mujeres reciente y naturalmente menopáusicas con diversos síntomas menopáusicos”.

PERLAS

Intervención con lácteos supera suplementación de calcio en aumentos de DMO

Examinan si la suplementación de calcio o el consumo de productos lácteos fortificados con calcio y vitamina D3 pueden prevenir la pérdida ósea en las mujeres posmenopáusicas.

Fuente: British Journal of Nutrition 2007; 96: 1140-1148.

Los beneficios de los productos lácteos para la densidad mineral ósea (DMO) podrían tener más que ver con sus efectos holísticos que la suma de sus partes individuales, demuestra un estudio que comparó la suplementación de calcio con una dieta rica en lácteos en mujeres posmenopáusicas.

El equipo investigador designó al azar a 101 mujeres posmenopáusicas para que recibieran aproximadamente 1200 miligramos de calcio por día y 7.5 microgramos de vitamina D3 por día a través de productos lácteos fortificados (n = 39), o para recibir 600 miligramos por día de suplementos de calcio (n = 26), durante un año. Las restantes mujeres simplemente continuaron con su dieta habitual por la misma cantidad de tiempo.

En comparación con las mujeres en los grupos con suplementación de calcio y control, las que recibieron la intervención con lácteos exhibieron

cambios mucho más favorables en la DMO de cuerpo total, con un cambio promedio de 1.5 g por cm², versus 0.6 y -1.5 g por cm², respectivamente.

De modo similar, las mujeres que recibieron la intervención de la dieta con lácteos mostraron importantes aumentos de DMO en pelvis y columna total, en comparación con los grupos con calcio y control.

“La aplicación de un enfoque holístico que combine una intervención dietaria y el consumo de productos lácteos fortificados por un período de 12 meses puede inducir cambios favorables en la DMO de pelvis, columna total, y cuerpo total de las mujeres posmenopáusicas”, concluyen los investigadores George Moschonis y Yannis Manios, de la Universidad Harokopio de Atenas, en Grecia.

La oxibutinina se muestra promisorio contra los sofocos

Esclarecen el efecto de la oxibutinina para tratar los sofocos y observan los efectos secundarios de la droga en pacientes que la reciben.

Fuente: Menopause 2006; Advance online publication.

La mayoría de las mujeres con sofocos experimentan alivio de los síntomas con el fármaco para la incontinencia urinaria oxibutinina, con efectos secundarios tolerables, muestran los resultados de un estudio canadiense.

“Se dispone de muy poca información sobre el tratamiento de los sofocos en las pacientes refractarias a las intervenciones farmacológicas habituales, incluyendo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina”, dicen Jawaid Younus, del London Regional Cancer Program en London, Ontario, y colaboradores.

Para abordar esta escasez de información, los investigadores analizaron retrospectivamente datos de 52 pacientes, 48 de las cuales (el 92 por ciento) se habían hecho refractarias al tratamiento previo para sus sofocos. Consecuentemente, se

recetó a estas mujeres el fármaco para la incontinencia urinaria oxibutinina.

La duración del uso de oxibutinina varió de dos semanas a cinco años, con más de la mitad de las mujeres que recibieron el agente por más de seis meses. Cuarenta y siete de las mujeres recibieron a lo sumo 5 mg de oxibutinina dos veces al día.

El setenta por ciento de las pacientes mostró una respuesta parcial o excelente a la oxibutinina, y de éstas, el 12 por ciento suspendió el régimen de tratamiento debido a los efectos secundarios relacionados con la oxibutinina en el curso de las cuatro semanas, comentan los investigadores.

“La oxibutinina parece promisorio en el tratamiento de los sofocos con efectos secundarios tolerables en la mayoría de las pacientes refractarias”, concluyen Younus y colaboradores.

CONGRESOS DE GINECOLOGÍA, MENOPAUSIA Y REPRODUCCIÓN

JUNE 02, 2007 - JUNE 05, 2007
15TH ANNUAL CONGRESS ON WOMEN'S HEALTH
HILTON HEAD ISLAND, SC, UNITED STATES

JUNE 03, 2007 - JUNE 05, 2007
PEDIATRICS, OB-GYN, & UROLOGY CODING &
REIMBURSEMENT CONFERENCE
LAS VEGAS, NV, UNITED STATES

JUNE 05, 2007 - JUNE 09, 2007
WORLD CONGRESS ON HYPERHOMOCYSTEINEMIA -
6TH CONFERENCE ON HOMOCYSTEINE METABOLISM
SAARBRUECKEN, GERMANY

JUNE 06, 2007 - JUNE 09, 2007
30ÈME CONGRÈS DE LA SIFUD PP
PERPIGNAN, FRANCE

JUNE 06, 2007 - JUNE 07, 2007
INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL REGULATORY AND
COMPLIANCE CONGRESS
BRUSSELS, BELGIUM

JUNE 06, 2007 - JUNE 09, 2007
THE FUTURE OF MEDICAL SCIENCES. INTERNATIONAL
CONFERENCE ON NEW PROGRESS IN BIOMEDICINE
MILAN, ITALY

JUNE 07, 2007 - JUNE 08, 2007
GYNAECONGRESS
MAASTRICHT, NETHERLANDS

JUNE 07, 2007 - JUNE 09, 2007
THE 1ST KOSOVAR CONGRESS OF DIAGNOSTIC
ULTRASOUND IN MEDICINE WITH INTERNATIONAL
PARTICIPATION
PRIZREN, YUGOSLAVIA

JUNE 07, 2007 - JUNE 09, 2007
ADVANCES IN UROGYNECOLOGIC &
RECONSTRUCTIVE PELVIC SURGERY
CHICAGO, IL, UNITED STATES

JUNE 07, 2007 - JUNE 09, 2007
ANTEPARTUM AND INTRAPARTUM MANAGEMENT
SAN FRANCISCO, CA, UNITED STATES

JUNE 07, 2007
BREAST CANCER EVALUATION & TREATMENT
WASHINGTON, DC, UNITED STATES

JUNE 07, 2007
OBSTETRIC EMERGENCIES: POSTPARTUM
HEMORRHAGE, SHOULDER DYSTOCIA,
MALPRESENTATION, PREGNANCY-INDUCED
HYPERTENSION
AHOSKIE, NC, UNITED STATES

JUNE 08, 2007
AGING/INFECTIOUS DISEASES: NEW FRONTIERS AND
MIGRATION PATHOLOGIES
MILAN, ITALY

JUNE 09, 2007
MICROINVASIVE SURGERY AND ENDOSCOPY
MILAN, ITALY

JUNE 13, 2007 - JUNE 15, 2007
2ND NATIONAL MEDICAL CONGRESS
WASHINGTON, DC, UNITED STATES

JUNE 14, 2007 - JUNE 16, 2007
SURGICAL PATHOLOGY UPDATE
LEIPZIG, GERMANY

JUNE 15, 2007 - JUNE 16, 2007
CURRENT ISSUES AND CONTROVERSIES IN OBSTETRICS
AND GYNECOLOGY
NEW YORK, NY, UNITED STATES

JUNE 15, 2007 - JUNE 16, 2007
WELL AGING, ANDROPAUSE, MENOPAUSE
LUXEMBOURG, LUXEMBOURG

JUNE 16, 2007 - JULY 30, 2007
CARDIOLOGY & WOMEN'S HEALTH CRUISE
ST. PETERSBURG, RUSSIA

JUNE 16, 2007 - JUNE 21, 2007
UC DAVIS WOMEN'S HEALTH CONFERENCE AND
OB/GYN
BIG ISLAND OF HAWAII, HI, UNITED STATES

JUNE 17, 2007 - JUNE 22, 2007
3RD INTERNATIONAL CONFERENCE ON BIRTH
DISEASES AND DISABILITIES
RIO DE JANEIRO, BRAZIL

JUNE 17, 2007 - JUNE 22, 2007
CLINICAL REVIEWS AND PRIMARY CARE UPDATE
AMELIA ISLAND, FL, UNITED STATES

JUNE 19, 2007 - JUNE 21, 2007
5TH AMSTERDAM MENOPAUSE SYMPOSIUM
AMSTERDAM, NETHERLANDS

JUNE 19, 2007 - JUNE 20, 2007
CLINICAL TRIALS RESULTS OF GASTROENTEROLOGICAL
PRODUCTS, PRACTICAL VALUE FROM THE POINT OF
VIEW OF EVIDENCE MEDICINE
KIEV, UKRAINE

JUNE 19, 2007
SECOND ANNUAL CONFERENCE ON MEDICAL
MANAGEMENT SYSTEM INNOVATIONS - «AN
ABQAURP QUALITY AND PERFORMANCE SEMINAR»
DENVER, CO, UNITED STATES

JUNE 19, 2007 - JUNE 20, 2007
MEDICAL MANAGEMENT SYSTEM 2007
KIEV, UKRAINE

JUNE 19, 2007 - JUNE 20, 2007
NEUROLOGY: CLINICAL TRIALS-2007
KIEV, UKRAINE

JUNE 21, 2007
2007 UPDATE ON BREAST CANCER: COVERAGE OF
THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY
ANNUAL MEETING
PHILADELPHIA, PA, UNITED STATES

JUNE 22, 2007 - JUNE 24, 2007
ICD-9-CM AND CPT CODING WORKSHOP
BALTIMORE, MD, UNITED STATES

JUNE 27, 2007 - JUNE 28, 2007
INTEGRATED CARE PATHWAYS 2007
LONDON, ENGLAND, UNITED KINGDOM

JUNE 28, 2007 - NOVEMBER 30, 2007
2ND INTERNATIONAL MEDICAL
CONGRESS OF ARMENIA
YEREVAN, ARMENIA

JUNE 28, 2007 - JUNE 30, 2007
PRACTICAL OB-GYN ULTRASOUND: SPOTLIGHT ON
CHRONIC PELVIC PAIN
ORLANDO, FL, UNITED STATES

JUNE 29, 2007 - JULY 01, 2007
CLINICAL APPROACHES TO OB/GYN
SAVANNAH, GA, UNITED STATES

JULY 01, 2007 - JULY 13, 2007
WOMEN'S HEALTH/INFECTIOUS DISEASE/
DERMATOLOGY - *ROME, ITALY*

JULY 01, 2007 - JULY 06, 2007
ESSENTIALS OF WOMEN'S HEALTH: AN INTEGRATED
APPROACH TO PRIMARY CARE AND OFFICE
GYNECOLOGY
BIG ISLAND, HI, UNITED STATES

JULY 02, 2007 - JULY 13, 2007
WOMEN'S HEALTH, DERMATOLOGY & INFECTIOUS
DISEASE
ROME, ITALY

JULY 02, 2007 - JULY 13, 2007
INTERNATIONAL SUMMER UNIVERSITY - PHD IN
HEALTH SCIENCES - COURSE IN ADVANCED
RESEARCH METHODS
VIAREGGIO, ITALY

JULY 02, 2007 - JULY 13, 2007
INTERNATIONAL SUMMER UNIVERSITY - CERTIFICATE
IN PERSON CENTERED CLINICAL METHOD
VIAREGGIO, ITALY

JULY 02, 2007 - JULY 20, 2007
INTERNATIONAL SUMMER UNIVERSITY - MASTER
TEACHER CERTIFICATE IN PERSON CENTERED
CLINICAL METHOD TEACHING
VIAREGGIO, ITALY

JULY 02, 2007 - JULY 07, 2007
INTERNATIONAL SUMMER UNIVERSITY - ADOLESCENT
HEALTH AND CREATIVITY: THE KAIROS METHOD
VIAREGGIO, ITALY

JULY 04, 2007 - JULY 06, 2007
31ST BRITISH CONGRESS OF OBSTETRICS AND
GYNAECOLOGY
LONDON, ENGLAND, UNITED KINGDOM

JULY 10, 2007 - JULY 14, 2007
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY-CORE COURSE
PHILADELPHIA, PA, UNITED STATES

JULY 13, 2007 - JULY 15, 2007
ICD-9-CM AND CPT CODING WORKSHOP
SEATTLE, WA, UNITED STATES

JULY 13, 2007 - JULY 13, 2007
3D/4D ULTRASOUND IN OB/GYN
PHILADELPHIA, PA, UNITED STATES

JULY 14, 2007 - JULY 15, 2007
GENOMICS AND ONCOLOGY-2007
KIEV, UKRAINE

JULY 14, 2007 - JULY 17, 2007
IN VITRO FERTILIZATION AND EMBRYO TRANSFER
SANTA BARBARA, CA, UNITED STATES

JULY 16, 2007 - JULY 19, 2007
TECHNIQUES & APPLICATIONS OF MOLECULAR
BIOLOGY
COVENTRY, ENGLAND, UNITED KINGDOM

JULY 16, 2007 - JULY 20, 2007
2ND ANNUAL MAMMO IN MAUI
MAUI, HI, UNITED STATES

JULY 21, 2007 - JULY 24, 2007
PEDIATRICS, OB-GYN, & UROLOGY CODING &
REIMBURSEMENT CONFERENCE
NAPLES, FL, UNITED STATES

JULY 21, 2007
SECOND ANNUAL GENITOURINARY CANCER
SYMPOSIUM
CINCINNATI, OH, UNITED STATES

JULY 28, 2007 - JULY 29, 2007
INTERNATIONAL CONFERENCE ON DEMENTIA
KIEV, UKRAINE

JULY 29, 2007 - AUGUST 03, 2007
BREAST IMAGING IN HAWAII: CURRENT STRATEGIES,
FUTURE FRONTIERS
KAMUELA, HI, UNITED STATES

AUGUST 01, 2007 - AUGUST 31, 2007
AUDIO CD - 40-CREDIT COMPREHENSIVE REVIEW
COURSE PRIMARY CARE MEDICINE:
PART 1 AND PART 2
SARASOTA, FL, UNITED STATES

AUGUST 09, 2007 - AUGUST 12, 2007
OFFICE GYNECOLOGY/WOMEN'S HEALTH FOR
PRIMARY CARE
ANAHEIM, CA, UNITED STATES

AUGUST 10, 2007 - AUGUST 12, 2007
ICD-9-CM AND CPT CODING WORKSHOP
ATLANTIC CITY, NJ, UNITED STATES

AUGUST 12, 2007 - AUGUST 19, 2007
PHYSICIAN HEALTH, AND ONCOLOGY CRUISE
KETCHIKAN, AK, UNITED STATES

AUGUST 16, 2007 - AUGUST 19, 2007
XI COLOMBIAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY
MEDELLÍN, COLOMBIA

AUGUST 16, 2007 - AUGUST 18, 2007
THE ART OF CLINICAL OBSTETRICS
SAN ANTONIO, TX, UNITED STATES

AUGUST 18, 2007 - AUGUST 19, 2007
ONCOLOGY MEDICINE 2007
KIEV, UKRAINE

AUGUST 24, 2007 - AUGUST 29, 2007
ICD-9-CM AND CPT CODING WORKSHOP
CHARLOTTE, NC, UNITED STATES

AUGUST 25, 2007
ASPEN PERINATAL BIOLOGY SYMPOSIUM
CINCINNATI, OH, UNITED STATES

AUGUST 25, 2007 - AUGUST 26, 2007
W. H. POOL SOCIETY FALL MEETING: FOCUS ON
BREAST CANCER
AUGUSTA, GA, UNITED STATES

AUGUST 25, 2007 - AUGUST 26, 2007
HYSTERECTOMY MADE EASY
NAGPUR, INDIA

AUGUST 25, 2007 - AUGUST 26, 2007
ANDROPAUSE, MENOPAUSE -2007
KIEV, UKRAINE

AUGUST 25, 2007 - AUGUST 28, 2007
ASPEN PERINATAL BIOLOGY SYMPOSIUM
ASPEN, CO, UNITED STATES

AUGUST 29, 2007 - SEPTEMBER 01, 2007
7º CONGRESO IBEROAMERICANO DE OSTEOLÓGIA Y
METABOLISMO MINERAL
SANTIAGO, CHILE

AUGUST 29, 2007 - AUGUST 31, 2007
3RD ASIA PACIFIC CONGRESS IN MATERNAL FETAL
MEDICINE
NANJING, CHINA

AUGUST 31, 2007 - SEPTEMBER 01, 2007
1. BERNER TAGUNG FÜR KLINISCHE RECHTSMEDIZIN
BERN, SWITZERLAND

SEPTEMBER 01, 2007 - SEPTEMBER 03, 2007 NESA DAYS 2007: THE SECOND ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF THE NEW EUROPEAN SURGICAL ACADEMY - <i>ISTANBUL, TURKEY</i>	SEPTEMBER 15, 2007 - SEPTEMBER 16, 2007 INTERVENTIONAL ULTRASOUND IN NEW MILLENNIUM-2007 - <i>KIEV, UKRAINE</i>
SEPTEMBER 02, 2007 - SEPTEMBER 07, 2007 WANAKA MEDICAL CONFERENCE <i>WANAKA, NEW ZEALAND</i>	SEPTEMBER 17, 2007 - SEPTEMBER 29, 2007 28TH ANNUAL AUGS SCIENTIFIC MEETING <i>HOLLYWOOD, FL, UNITED STATES</i>
SEPTEMBER 05, 2007 - SEPTEMBER 08, 2007 9TH CONGRESS OF EUROPEAN ASSOCIATION OF CLINICAL ANATOMY <i>PRAGUE, CZECH REPUBLIC</i>	SEPTEMBER 19, 2007 - SEPTEMBER 21, 2007 2ND CONGRESS INTERNATIONAL IVI FOUNDATION <i>BARCELONA, SPAIN</i>
SEPTEMBER 05, 2007 - SEPTEMBER 06, 2007 3RD INTERNATIONAL MULTI-DISCIPLINARY SYMPOSIUM ON CONGENITAL MALFORMATIONS IN FETUS AND CHILD <i>JERUSALEM, ISRAEL</i>	SEPTEMBER 21, 2007 - SEPTEMBER 25, 2007 AOCOG 2007: THE XX ASIAN AND OCEANIC CONGRESS OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY <i>TOKYO, JAPAN</i>
SEPTEMBER 07, 2007 - SEPTEMBER 09, 2007 ICD-9-CM AND CPT CODING WORKSHOP <i>HOUSTON, TX, UNITED STATES</i>	SEPTEMBER 21, 2007 - SEPTEMBER 22, 2007 9TH SEMINAR OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CONTRACEPTION <i>BUCHAREST, ROMANIA</i>
SEPTEMBER 08, 2007 - SEPTEMBER 09, 2007 "NO FRILLS" NEW SURGICAL APPROACHES TO INCONTINENCE AND PROLAPSE <i>ATLANTA, GA, UNITED STATES</i>	SEPTEMBER 22, 2007 - SEPTEMBER 23, 2007 OBESITY TREATMENT-2007 <i>KIEV, UKRAINE</i>
SEPTEMBER 09, 2007 - SEPTEMBER 13, 2007 8TH WORLD CONGRESS OF PERINATAL MEDICINE <i>FLORENCE, ITALY</i>	SEPTEMBER 23, 2007 HEALTH IT CERTIFICATION <i>ASHEVILLE, NC, UNITED STATES</i>
SEPTEMBER 09, 2007 PROGRESS OF FERTILITY PRESERVATION IN MALIGNANT DISEASE <i>HOBART, AUSTRALIA</i>	SEPTEMBER 23, 2007 - SEPTEMBER 26, 2007 3RD INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS SYMPOSIUM <i>SYDNEY, NSW, AUSTRALIA</i>
SEPTEMBER 13, 2007 - SEPTEMBER 15, 2007 ON OVULATION INDUCTION 2007 <i>ROME, ITALY</i>	SEPTEMBER 26, 2007 - SEPTEMBER 29, 2007 7. DEUTSCHER ENDOMETRIOSE KONGRESS <i>BERLIN, GERMANY</i>
SEPTEMBER 14, 2007 - SEPTEMBER 16, 2007 11TH AUSTRALASIAN MENOPAUSE SOCIETY CONGRESS <i>ADELAIDE, SA, AUSTRALIA</i>	SEPTEMBER 26, 2007 - SEPTEMBER 29, 2007 53RD ANNUAL MEETING OF THE CANADIAN FERTILITY AND ANDROLOGY SOCIETY (CFAS) <i>HALIFAX, NS, CANADA</i>
SEPTEMBER 15, 2007 - SEPTEMBER 22, 2007 WOMEN'S HEALTH <i>HONOLULU, HI, UNITED STATES</i>	SEPTEMBER 26, 2007 - SEPTEMBER 28, 2007 REPRODUCTIVE HEALTH 2007 <i>MINNEAPOLIS, MN, UNITED STATES</i>
SEPTEMBER 15, 2007 - SEPTEMBER 21, 2007 THE 5TH LEGAL & MEDICAL CONFERENCE <i>KOS, GREECE</i>	SEPTEMBER 27, 2007 - SEPTEMBER 28, 2007 MAMMOGRAPHY UPDATE 2007 <i>MADISON, WI, UNITED STATES</i>

SEPTEMBER 27, 2007 - SEPTEMBER 30, 2007
AMERICAN ACADEMY OF PAIN MANAGEMENT ANNUAL
CONFERENCE
LAS VEGAS, NV, UNITED STATES

SEPTEMBER 27, 2007 - SEPTEMBER 30, 2007
9TH ANNUAL LYNN SAGE BREAST CANCER SYMPOSIUM
CHICAGO, IL, UNITED STATES

SEPTEMBER 28, 2007 - SEPTEMBER 29, 2007
2007 FALL CODING & REIMBURSEMENT WORKSHOP
CHICAGO, IL, UNITED STATES

SEPTEMBER 28, 2007 - SEPTEMBER 30, 2007
ICD-9-CM AND CPT CODING WORKSHOP
ST. LOUIS, MO, UNITED STATES

SEPTEMBER 29, 2007 - SEPTEMBER 30, 2007
EMERGENCY MEDICINE -2007
KIEV, UKRAINE

SEPTEMBER 29, 2007 - SEPTEMBER 06, 2007
ERICH SALING WORLD SCHOOL
OF PERINATAL MEDICINE
SPLIT, CROATIA

SEPTEMBER 30, 2007 - OCTOBER 18, 2007
WOMEN'S HEALTH, SEXUAL HEALTH AND HEALTHY
AGING SOUTHEAST ASIA AND CHINA CRUISE
HONG KONG, CHINA

SEPTEMBER 30, 2007 - NOVEMBER 05, 2007
WOMEN'S IMAGING IN WINE COUNTRY: THE BASICS
AND BEYOND
SONOMA, CA, UNITED STATES

OCTOBER 04, 2007 - OCTOBER 06, 2007
INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY CONFERENCE
EUROGIN 2007: NEW STRATEGIES OF CERVICAL
CANCER PREVENTION DISCOVER THE VALUE OF HPV
VACCINES
MONTE CARLO, MONACO

OCTOBER 04, 2007 - OCTOBER 06, 2007
4TH MULTIDISCIPLINARY CONGRESS «A CLINICAL AND
REHABILITATIVE APPROACH TO RHEUMATOLOGY»
MANTOVA, ITALY

OCTOBER 06, 2007 - OCTOBER 07, 2007
PLASTIC, RECONSTRUCTIVE AND AESTHETIC
SURGERY-2007
KIEV, UKRAINE

OCTOBER 07, 2007 - OCTOBER 11, 2007
17TH WORLD CONGRESS ON ULTRASOUND IN
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
FLORENCE, ITALY

OCTOBER 10, 2007 - OCTOBER 13, 2007
7TH CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF
GYNECOLOGY / 7ÈME CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ
EUROPÉENNE DE GYNÉCOLOGIE
PARIS, FRANCE

OCTOBER 11, 2007 - OCTOBER 14, 2007
23RD IUSTI (INTERNATIONAL UNION AGAINST
SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS) EUROPE
CONFERENCE ON SEXUALLY TRANSMITTED
INFECTIONS AND HIV/AIDS
DUBROVNIK, CROATIA

OCTOBER 11, 2007 - OCTOBER 14, 2007
THE 7TH ROMANIAN CONGRESS ON PERINATAL
MEDICINE
BUCHAREST, ROMANIA

OCTOBER 13, 2007 - OCTOBER 17, 2007
AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
63RD ANNUAL MEETING
WASHINGTON, DC, UNITED STATES

OCTOBER 13, 2007 - OCTOBER 14, 2007
THORACIC SURGERY -2007
KIEV, UKRAINE

OCTOBER 17, 2007 - OCTOBER 21, 2007
4TH INTERNATIONAL CONGRESS ON MENOPAUSE &
OSTEOPOROSIS
ANTALYA, TURKEY

OCTOBER 17, 2007 - OCTOBER 19, 2007
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY UPDATE: WHAT
DOES THE EVIDENCE TELL US?
SAN FRANCISCO, CA, UNITED STATES

OCTOBER 17, 2007 - OCTOBER 19, 2007
BRCA: NEW FRONTIERS IN RESEARCH
AND PRACTICE – *MONTREAL, QC, CANADA*

OCTOBER 18, 2007 - OCTOBER 21, 2007
WORLD CONGRESS ON FALLOPIAN TUBES
KOLKATA, INDIA

OCTOBER 20, 2007 - OCTOBER 21, 2007
PAIN AND HEADACHE -2007
KIEV, UKRAINE

OCTOBER 22, 2007 - OCTOBER 27, 2007
20TH ANNUAL TECHNIQUES IN ADVANCED
GYNECOLOGIC, ENDOSCOPIC & LAPAROSCOPIC
SURGERY

MAUI, HI, UNITED STATES

OCTOBER 25, 2007 - OCTOBER 27, 2007
2007 INTERNATIONAL DOCTOR'S HEALTH
CONFERENCE

SYDNEY, NSW, AUSTRALIA

OCTOBER 25, 2007 - OCTOBER 26, 2007
FETAL ECHOCARDIOGRAPHY

PHILADELPHIA, PA, UNITED STATES

OCTOBER 27, 2007 - OCTOBER 28, 2007
INTERNATIONAL VASCULAR CONFERENCE-2007

KIEV, UKRAINE

OCTOBER 28, 2007 - NOVEMBER 01, 2007
15TH INTERNATIONAL MEETING OF THE EUROPEAN
SOCIETY OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY – ESGO

BERLIN, GERMANY

OCTOBER 31, 2007 - NOVEMBER 02, 2007
PACIFIC ASCLEPIOS GYNAECOLOGY OBSTETRICS
PERINATOLOGY PAEDIATRICS & MIDWIVES
INTERNATIONAL CONGRESS

NOUMEA, NEW CALEDONIA

NOVEMBER 01, 2007 - NOVEMBER 03, 2007
LIMITED OB/GYN ULTRASOUND

PHILADELPHIA, PA, UNITED STATES

NOVEMBER 05, 2007 - NOVEMBER 09, 2007
BREAST IMAGING

PALM SPRINGS, CA, UNITED STATES

NOVEMBER 06, 2007 - NOVEMBER 07, 2007
30TH ANNUAL HEALTH CARE QUALITY & PATIENT
SAFETY CONFERENCE

LAS VEGAS, NV, UNITED STATES

NOVEMBER 07, 2007 - NOVEMBER 09, 2007
8TH ANNUAL PHARMACEUTICAL REGULATORY AND
COMPLIANCE CONGRESS

WASHINGTON, DC, UNITED STATES

NOVEMBER 07, 2007 - NOVEMBER 10, 2007
CHEMOTHERAPY FOUNDATION SYMPOSIUM XXV
INNOVATIVE CANCER THERAPY FOR TOMORROW

NEW YORK, NY, UNITED STATES

NOVEMBER 08, 2007 - AUGUST 09, 2007
GYNAECONGRESS

ARNHEM, NETHERLANDS

NOVEMBER 08, 2007 - NOVEMBER 11, 2007
THE 2ND ASIA PACIFIC CONGRESS ON
CONTROVERSIES IN OBSTETRICS, GYNECOLOGY &
INFERTILITY (COGI)

SHANGHAI, CHINA

NOVEMBER 08, 2007 - NOVEMBER 10, 2007
2ND SGI INTERNATIONAL SUMMIT:

REPRODUCTIVE MEDICINE

VALENCIA, SPAIN

NOVEMBER 09, 2007 - NOVEMBER 13, 2007
7TH INTERNATIONAL CONGRESS ON OBSTETRICS AND
GYNECOLOGY

TEHRAN, IRAN

NOVEMBER 09, 2007 - NOVEMBER 10, 2007
SELECTIVE SENTINEL LYMPHADENECTOMY AND
BREAST ULTRASOUND

SAN FRANCISCO, CA, UNITED STATES

NOVEMBER 10, 2007 - NOVEMBER 11, 2007
ASTHMA, PULMONARY HYPERTENSION-2007
INTERNATIONAL CONFERENCE

KIEV, UKRAINE

NOVEMBER 13, 2007 - NOVEMBER 17, 2007
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY-CORE COURSE

PHILADELPHIA, PA, UNITED STATES

NOVEMBER 15, 2007 - NOVEMBER 17, 2007
OB-GYN PEARLS – *LAS VEGAS, NV, UNITED STATES*

NOVEMBER 16, 2007 - NOVEMBER 17, 2007
ICD-9-CM AND CPT CODING WORKSHOP

LOS ANGELES, CA, UNITED STATES

NOVEMBER 16, 2007
3D/4D ULTRASOUND IN OB/GYN

PHILADELPHIA, PA, UNITED STATES

NOVEMBER 24, 2007 - NOVEMBER 25, 2007
MEDICAL BIOLOGY AND BIOCHEMISTRY-2007

KIEV, UKRAINE

NOVEMBER 25, 2007 - NOVEMBER 28, 2007
10TH CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR
SEXUAL MEDICINE

LISBON, PORTUGAL

NOVEMBER 26, 2007 - NOVEMBER 29, 2007
MEDICINAL CHEMISTRY 2007
KOLOLI, GAMBIA

NOVEMBER 29, 2007 - NOVEMBER 30, 2007
PROSPECTS OF NEW ANTIBIOTICS ACCORDING TO THE
NEWEST CLINICAL TRIALS RESULTS
KIEV, UKRAINE

NOVEMBER 29, 2007 - DECEMBER 01, 2007
PRACTICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
NEW YORK, NY, UNITED STATES

NOVEMBER 29, 2007 - NOVEMBER 30, 2007
INFLUENZA, RESPIRATORY VIRUSES 2007
KIEV, UKRAINE

NOVEMBER 29, 2007 - NOVEMBER 30, 2007
ANTIBIOTICS IN PEDIATRICS-2007
KIEV, UKRAINE

NOVEMBER 30, 2007 - DECEMBER 02, 2007
ICD-9-CM AND CPT CODING WORKSHOP
ATLANTA, GA, UNITED STATES

DECEMBER 01, 2007 - DECEMBER 02, 2007
WOMEN'S HEALTH-2007
KIEV, UKRAINE

DECEMBER 03, 2007 - DECEMBER 06, 2007
MINIMALLY INVASIVE TECHNIQUES IN GYNAECOLOGY
NORDERSTEDT, GERMANY

DECEMBER 06, 2007 - DECEMBER 08, 2007
THE MATURE WOMAN: FROM PERIMENOPAUSE TO
THE ELDERLY YEARS
CHICAGO, IL, UNITED STATES

DECEMBER 06, 2007 - DECEMBER 08, 2007
4TH PAN ARAB CONTINENCE SOCIETY CONGRESS
DOHA, QATAR

DECEMBER 06, 2007 - DECEMBER 07, 2007
CONTROVERSIES IN WOMEN'S HEALTH
SAN FRANCISCO, CA, UNITED STATES

DECEMBER 08, 2007 - DECEMBER 09, 2007
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY-2007
KIEV, UKRAINE

DECEMBER 15, 2007 - DECEMBER 16, 2007
HOMEOPATHY - 2007
KIEV, UKRAINE

JANUARY 19, 2008 - JANUARY 21, 2008
PAN-PACIFIC SURGICAL ASSOCIATION 28TH CONGRESS
HONOLULU, HI, UNITED STATES

JANUARY 24, 2008 - JANUARY 26, 2008
12TH ANNUAL UPDATE IN GYNECOLOGIC UROLOGY
2008
DAWN BEACH, NETHERLANDS ANTILLES

FEBRUARY 03, 2008 - FEBRUARY 06, 2008
15TH INTERNATIONAL UNION AGAINST SEXUALLY
TRANSMITTED INFECTIONS (IUSTI) - ASIA PACIFIC
CONGRESS ON SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS
AND HIV/AIDS
DUBAI, UNITED ARAB EMIRATES

FEBRUARY 06, 2008 - FEBRUARY 09, 2008
ASIAN AMERICAN MULTISPECIALTY SUMMIT III,
LAPAROSCOPY & MINIMALLY INVASIVE SURGERY
HONOLULU, HI, UNITED STATES

FEBRUARY 16, 2008 - MARCH 01, 2008
WOMEN'S HEALTH CME CRUISE
SYDNEY, NSW, AUSTRALIA

FEBRUARY 29, 2008 - MARCH 03, 2008
14TH ANNUAL CONFERENCE CURRENT TOPICS AND
CONTROVERSIES IN PERINATAL AND NEONATAL
MEDICINE
CORONADO, CA, UNITED STATES

MARCH 09, 2008 - MARCH 12, 2008
SGO 39TH ANNUAL MEETING ON WOMEN'S
CANCER
TAMPA, FL, UNITED STATES

MARCH 12, 2008 - MARCH 15, 2008
9TH ANNUAL ADVANCES IN BREAST IMAGING AND
INTERVENTION
LAS VEGAS, NV, UNITED STATES

MARCH 21, 2008 - MARCH 23, 2008
BREAST IMAGING UPDATE
SAN FRANCISCO, CA, UNITED STATES

APRIL 03, 2008 - APRIL 04, 2008
REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY AND INFERTILITY
SAN FRANCISCO, CA, UNITED STATES

APRIL 04, 2008 - APRIL 06, 2008
OB/GYN AND ABDOMINAL SONOGRAPHY UPDATE
SAN FRANCISCO, CA, UNITED STATES

APRIL 23, 2008 - APRIL 26, 2008
XX CLAHT GROUP CONGRESS-VIII CAHT
CONGRESS
BUENOS AIRES, ARGENTINA

APRIL 30, 2008 - MAY 03, 2008
10TH CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF
CONTRACEPTION. NON-CONTRACEPTIVE IMPACT OF
CONTRACEPTION AND FAMILY PLANNING.
PRAGUE, CZECH REPUBLIC

APRIL 30, 2008 - MAY 04, 2008
40TH ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY FOR
OBSTETRIC ANESTHESIA AND PERINATOLOGY
CHICAGO, IL, UNITED STATES

MAY 02, 2008 - MAY 04, 2008
3RD INTERNATIONAL ROMANIAN CONGRESS OF ANTI-
AGING MEDICINE
BUCHAREST, ROMANIA

MAY 19, 2008 - MAY 23, 2008
XII WORLD CONGRESS ON THE MENOPAUSE
MADRID, SPAIN

MAY 28, 2008 - MAY 30, 2008
33TH GYNAECONGRES NVOG TOGETHER WITH
VVOG
HAARLEM, NETHERLANDS

JUNE 05, 2008 - JUNE 07, 2008
ANTEPARTUM AND INTRAPARTUM MANAGEMENT
SAN FRANCISCO, CA, UNITED STATES

JUNE 28, 2008 - JULY 05, 2008
ESSENTIALS OF WOMEN'S HEALTH: AN INTEGRATED
APPROACH TO PRIMARY CARE AND OFFICE
GYNECOLOGY
MAUI, HI, UNITED STATES

SEPTEMBER 04, 2008 - SEPTEMBER 06, 2008
29TH ANNUAL AUGS SCIENTIFIC MEETING
CHICAGO, IL, UNITED STATES

SEPTEMBER 17, 2008 - SEPTEMBER 20, 2008
17TH SLS ANNUAL MEETING AND ENDO EXPO
2008
CHICAGO, IL, UNITED STATES

OCTOBER 16, 2008 - OCTOBER 18, 2008
7TH ANNUAL ADVANCES IN BREAST MRI
LAS VEGAS, NV, UNITED STATES

OCTOBER 22, 2008 - OCTOBER 24, 2008
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY UPDATE: WHAT
DOES THE EVIDENCE TELL US?
SAN FRANCISCO, CA, UNITED STATES

DECEMBER 04, 2008 - DECEMBER 05, 2008
CONTROVERSIES IN WOMEN'S HEALTH
SAN FRANCISCO, CA, UNITED STATES

JUNE 04, 2009 - JUNE 06, 2009
ANNUAL SCIENTIFIC MEETING OF AUSTRALIAN
GYNAECOLOGICAL ENDOSCOPY SOCIETY
MELBOURNE, VIC, AUSTRALIA

SEPTEMBER 24, 2009 - SEPTEMBER 26, 2009
30TH ANNUAL AUGS SCIENTIFIC MEETING
HOLLYWOOD, FL, UNITED STATES

INDICACIONES A LOS AUTORES

SUSCRIBASE

AVISO TOTELLA

AGRADECIMIENTOS

La Junta Directiva de la Asociación Colombiana de Menopausia, el Editor Jefe y el Director Financiero de la Revista, agradecen a sus Anunciadores y Colaboradores el apoyo que han brindado para el éxito de su publicación.

Nuestros Anunciadores en este número:

- **GRUPO FARMA DE COLOMBIA S.A.**
- **SCHERING COLOMBIANA S.A.**
ANGELIQ - GYNODIAN
- **ORGANON DE COLOMBIA LTDA.**
LIVIAL
- **HEEL COLOMBIA LTDA.**
KLIMAKT - HEEL
- **SANOFI AVENTIS**
ACTONEL
- **PRODUCTOS ROCHE S.A.**
BONVIVA
- **GYNOPHARM S.A.**
IBONE
- **PFIZER S.A.**
DIFLUCAN - DOSTINEX - PROVERA
- **EUROETIKA LTDA.**
FITOFILAVONA
- **BIOPAS LABORATOIRES**
ANDROGEL
- **ZAMBON COLOMBIA S.A.**
FISIOGEN FEM - ISOFLAVONAS DE SOYA
- **LABORATORIOS CHALVER DE COLOMBIA S.A.**
TIBONELLA
- **LABORATORIOS WYETH INC.**
TOTELLE