

- 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-contrroles, preferiblemente realizado por más de un centro o grupo de investigación.
- Nivel II-3: Series múltiples con o sin intervención (Ej. estudios cross seccional e investigaciones sin controles); experimentos no controlados con resultados dramáticos. También se incluyen este tipo de evidencia.
- Nivel III: Opiniones de autoridades respetables, basadas en experiencia clínica. Estudios descriptivos y reporte de casos. Reporte del Comité Experto.

Terapia Hormonal con estrógenos solos e incidencia reducida de cáncer de mama*

Un reporte reciente del Simposio de Cáncer de San Antonio dice que es importante el uso de estrógenos sin oposición “estrógenos solos” usados en mujeres postmenopáusicas ya que reduce el cáncer de mama. Estos datos colocan el papel de los estrógenos en perspectiva para médicos y pacientes. Los datos, basados en el reanálisis del Women’s Health Initiative (WHI), indican que hay un subgrupo de mujeres que previamente tenían histerectomía y que no tienen un aumento de la incidencia de cáncer de mama mientras usan estrógenos para los síntomas menopáusicos. La posición de la International Menopause Society es que asesore la decisión acerca del uso de cualquier terapia hormonal que debe basarse en una determinación de riesgo-beneficio individual de la mujer por parte de su médico. Este es un importante calificador, porque la terapia hormonal puede tener efectos positivos en los síntomas menopáusicos y en la calidad de vida en muchas mujeres postmenopáusicas. Publicaciones previas del WHI han indicado un aumento de la incidencia de cáncer de mama en mujeres con útero intacto que usan terapia de estrógenos más progestinas. Los datos actuales indican que hay mujeres que pueden usar estrógenos sin aumentar el riesgo de cáncer de mama.

Factores de riesgo y la incidencia de cáncer de mama son importantes en el conocimiento

de quienes pueden o no utilizar terapia hormonal. Los factores de riesgo son usados por los médicos para determinar el uso de muchos medicamentos. La relación riesgo-beneficio para mujeres que son candidatas a usar terapia hormonal es uno de esos. Factores de riesgo para cáncer de mama son bien conocidos e incluyen historia de cáncer de mama en familiares de primera y segunda línea (madre o hermanas, tías paternas o abuelas) especialmente con evidencia de mutaciones BRCA-1/2 densidad mamaria aumentada a la mamografía, biopsia previa con hiperplasia atípica, radioterapia torácica, obesidad, alcohol e inactividad física. Factores que reducen el riesgo de cáncer de mama en las mujeres es considerado en estas discusiones. Edad temprana de un embarazo a término, lactancia prolongada, ejercicio, no historia de enfermedad fibroquística de la mama, están asociados con un riesgo reducido de cáncer de mama. Los médicos tienen en cuenta estos hallazgos cuando prescriben o consideran terapia hormonal en mujeres postmenopáusicas. Hay mujeres que no tienen factores de riesgo de cáncer de mama y que no incrementan su riesgo de cáncer de mama mientras usan terapia de estrógenos orales sin oposición. Reaseguran médicos y pacientes que el reciente reanálisis de los datos del WHI, no aumenta el riesgo de incidencia de cáncer de mama en mujeres bajo

* Press release by the International Menopause Society, con permiso. 14 de diciembre de 2010.

riesgo para cáncer de mama mientras usan terapia de estrógenos conjugados solos.

La International Menopause Society aconseja a toda las mujeres postmenopáusicas a tener un examen físico anual, el uso de técnicas de salud preventivas tales como el auto examen de la mama, la utilización de mamografía para tamizaje, y discutir con su médico acerca del riesgo individual y los beneficios relacionados con el cáncer de mama y la terapia hormonal.

Comentario. El reanálisis de los datos del WHI reasegura a médicos y pacientes que las mujeres bajo riesgo para cáncer de mama no aumentan la incidencia de cáncer de mama mientras usan terapia de estrógenos conjugados solos. Este hallazgo apoya la posición de la International Menopause Society, que cualquier decisión de uso de terapia hormonal debe ser

basada en la determinación individual de riesgos y beneficios. Estos son diferentes en cada mujer, y por lo tanto la decisión debe ser tomada después de evaluar los riesgos y beneficios, y la subsecuente discusión entre la mujer y su médico.

Professor David F. Archer, MD
(Norfolk, VA, USA)

Referencia

1. Ragaz J, et al. Dual estrogen effects on breast cancer: endogenous estrogen stimulates, exogenous estrogen protects. Further investigation of estrogen chemoprevention is warranted. Presented at the 2010, San Antonio, *Breast Cancer Symposium*, abstract number 1410.

Dos comentarios acerca de vitamina D y cáncer de mama

Mammographic density, plasma vitamin D levels and risk of breast cancer in postmenopausal women. Int J. Cancer 2010;127:667-674.

GREEN AK, HANKINSON SE, BERTONE-JOHNSON ER, TAMIMI RM.

Nivel de evidencia: II-2

Resumen. El estudio de casos y controles dentro de la investigación de cohortes Nurse's Health estudio conformado por 463 mujeres posmenopáusicas y 497 controles; examinó la asociación entre dicho estudio densidad mamográfica y niveles plasmáticos de 25-hidrovitamina D-25(OH)D- y 1.25-dihidroxivitamina D-1.25(OH)2D. Los investigadores no encontraron asociación cruzada entre niveles circulantes de 25(OH)D o 1.25(OH)(2)D y densidad mamaria.

Las mujeres en el tercil más alto de densidad mamográfica y más bajo de plasma 25(OH)D tenía cuatro veces más riesgo de cáncer de mama que las mujeres con la más baja densidad mamográfica y más alto nivel plasmático de 25(OH)D (RR, 3.8; IC 95%, 2.0-7.3). La interacción global entre densidad mamográfica y 25(OH)D plasmática no fue significativa ($p = 0.20$). Los investigadores concluyeron que la asociación entre densidad mamográfica y cáncer de mama es independiente de los niveles de metabolitos plasmáticos de vitamina D en mujeres posmenopáusicas.

Comentario 1

Debido a la asociación de la vitamina D con el metabolismo del calcio, ha habido una multitud de reportes implicando a la vitamina D con el aumento del riesgo de calcificaciones, incluyendo cálculos renales y calcificaciones vasculares^{1,2}. La mama, como muchos otros tejidos en el cuerpo no relacionados con el metabolismo del calcio, tiene receptores de vitamina D y es capaz de metabolizar 25(OH)D a 1,25(OH)2D^{3,4}. Ha habido varios estudios epidemiológicos que sugieren que las concentraciones más altas de 25(OH)D y un aumento en la exposición al sol

temprano en la vida reducen el riesgo de desarrollar cáncer de mama tanto de un 50% a un 70%⁵⁻⁷.

Debido a que la densidad mamaria es uno de los más fuertes factores de riesgo para cáncer de mama, varios estudios han investigado la relación entre esta vitamina D y la ingesta de calcio. Mientras tres estudios reportaron una asociación inversa entre densidad mamográfica e ingesta de vitamina D dietaria, otros estudios no sugirieron asociación con la ingesta dietaria de vitamina D o con niveles séricos de 25(OH)D^{8,9}.

Hay observaciones interesantes que sugieren que las mujeres que viven en el noreste tienen una tasa de mortalidad 25% más alta comparadas con las mujeres que viven en suroeste¹⁰. Mujeres que fueron diagnosticadas con cáncer de mama en el verano u otoño tenían mejores tasas de supervivencia que las diagnosticadas en invierno o primavera, similar a lo que se observó en el cáncer de pulmón¹¹.

Un reporte reciente del Institute of Medicine (IOM) recomienda que todos los niños y los adultos por encima de los 70 años reciban 600 UI de vitamina D diarios, lo cual, se concluyó, es fácilmente obtenido de la exposición al sol y la dieta¹². También se recomendó que los niveles sanguíneos de 25(OH)D solo necesitan ser de 20 ng/ml para ser considerados vitamina D suficiente, y que por encima de 50 ng/dl eran potencialmente dañinos, por el sugerido aumento de riesgo de desarrollar algunos cánceres. Como se ha reportado previamente, enfermeras que tenían niveles sanguíneos en promedio de 48 ng/ml redujeron su riesgo de cáncer de mama en aproximadamente un 50%¹³.

Green y col. reportaron que las mujeres en el más alto tercil para 25(OH)D circulante, el cual era de 39 a 76 ng/ml, redujeron el riesgo relativo de cáncer de mama en un 380%. Por cada 100 UI de vitamina D ingerida, los niveles de 25(OH)D se aumentan en aproximadamente 0.6 a 1 ng/ml^{14,15}. Es verdad que cuando los niveles sanguíneos de 25(OH)D son menores de 15 ng/ml, una ingesta de aproximadamente 600 UI de vitamina D puede aumentar los niveles a 20 ng/ml pero no más allá¹⁶. Este y otra multitud de estudios epidemiológicos han sugerido que los niveles sanguíneos de 25(OH)D por encima de 30 ng/ml reducen el riesgo de una variedad de cánceres en un 50%. Green y col. confirman previos estudios acerca de una asociación inversa entre riesgo de cáncer de mama y niveles de 25(OH)D. Ellos observaron disminución continua en el riesgo de cáncer de mama con el incremento de los niveles de 25(OH)D. No encontraron evidencia de que niveles sanguíneos por encima de 50 ng/ml (en más alto tercil estudiado) hubieran ocasionado un aumento de riesgo de cáncer de mama.

El mensaje es alto y claro: no hay razón para aumentar la ingesta de vitamina D (a menos que Ud. tenga sarcoidosis u otra enfermedad granulomatosa) y mantener niveles sanguíneos de 25(OH)D por encima de 30 ng/dl. Debido a la preocupación de la variabilidad del ensayo de 25(OH)D¹², es razonable mantener los niveles de 25(OH)D entre 40 y 60 ng/ml. Esto puede ser acompañado con la ingesta de 2.000 a 3.000 UI/día junto con una sensible exposición al sol.

Ahora que el nivel superior tolerable (UL) de ingesta ha sido doblado a 4.000 UI/día de vitamina D por la IOM,¹² no debe haber preocupación acerca de esta ingesta recomendada.

Michael F. Holick, MD, PhD
Department of Medicine
Section of Endocrinology, Nutrition, and Diabetes
Vitamin D, Skin and Bone Research Laboratory
Boston University Medical Center
Boston, MA

Referencias

1. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:684-696.
2. Freedman BI, Wagenknecht LE, Hairston KG, et al. Vitamin D, adiposity, and calcified atherosclerotic plaque in African-Americans. *J Clin Endo Metab* 2010;95:1076-1083.
3. Colston KW, Berger U, Coombes RC. Possible role for vitamin D in controlling breast cancer cell proliferation. *Lancet* 1989;1:188-191.
4. Saez S, Falette N, Guillot C, et al. 1,25(OH)2D3 modulation of mammary tumor cell growth in vitro and in vivo. *Breast Cancer Res Treat* 1993;27:69-81.
5. Berube S, Diorio C, Masse B, et al. Vitamin D and calcium intakes from food or supplements and mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1653-1659.
6. Brisson J, Berube S, Diorio C, et al. Synchronized seasonal variations of mammographic breast density and plasma 25-hydroxyvitamin D. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:929-933.
7. Knight JA, Vachon CM, Vierkant RA, et al. No association between 25-hydroxyvitamin D and mammographic density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1988-1992.
8. Tseng M, Byrne C, Evers KA, Daly MB. Dietary intake and breast density in high-risk women: a crosssectional study. *Breast Cancer Res* 2007;9:R72.
9. Vachon CM, Kushi LH, Cerhan JR, Kuni CC, Sellers TA. Association of diet and mammographic breast density in the Minnesota breast cancer family cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:151-160.
10. Sturgeon SR, Schairer C, Gail M, McAdams M, Brinton LA, Hoover RN. Geographic variation in mortality from breast cancer among white women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1846-1853.
11. Røksahm TE, Tretli S, Dahlback A, Moan J. Vitamin D3 from sunlight may improve the prognosis of breast-, colon- and prostate cancer (Norway). *Cancer Causes Control* 2004;15:149-158.

12. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
13. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:708-711.
14. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77:204-210.
15. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D₂ is as effective as vitamin D₃ in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:677-681.
16. Holick MF, Chen TC, Sauter ER. Vitamin D and skin physiology: a D-Lightful story. *J Bone Miner Res* 2007;22(2):V28-V33.

Comentario 2

El comité de IOM establece en sus conclusiones que la totalidad de evidencia apoya el papel de la vitamina D en la salud del hueso pero que, para resultados no esqueléticos tales como cáncer, enfermedad cardiovascular, diabetes y enfermedad autoinmune, la evidencia para beneficios es inconsistente y no es aún concluyente como causalidad^{1,2}. La mayoría de las investigaciones relacionan la vitamina D con la reducción del riesgo de cáncer y otros objetivos no esqueléticos han sido ecológicos u observacionales; estudios clínicos randomizados (RCT) rigurosos, diseñados para estudiar estos efectos, han sido escasos. Una revisión sistemática reciente de vitamina D y enfermedad crónica llegó a conclusiones similares³.

Basada en la salud ósea, la IOM concluyó que las recomendaciones dietarias (RDA; cubriendo el requerimiento de más del 95,5% de la población norteamericana) para vitamina D son de 600 UI/día para edades entre 1 y 70 años y de 800 UI/día para personas mayores de 70 años. Estas RDA corresponden a un nivel sérico de vitamina 25(OH)D mayor o igual a 20 ng/ml, nivel sanguíneo que la IOM concluyó, podrían satisfacer los requerimientos de más del 97,5% de la población. La IOM establece el

límite superior (UL) para vitamina D como 4.000 UI/día para edades de 9 años o mayores que corresponden a un nivel sérico de 25(OH)D de 50 ng/ml. El UL se define como el nivel por encima del cual hay riesgo de eventos adversos. Sin embargo, el UL no se debe intentar interpretar como un objetivo de ingesta recomendado; no hay evidencia consistente de mayores beneficios al ingerir niveles que excedan la RDA y los riesgos pueden ocurrir a niveles por encima de la UL.

Más no es necesariamente mejor, si se refiere a ingesta de vitamina D. Evidencia emergente sugiere una curva en U para vitamina D y varios resultados de salud, incluyendo algunas formas de cáncer, con el más bajo riesgo a niveles moderados y aumento del riesgo a niveles bajos o altos de 25(OH)D. Mientras investigaciones futuras puedan elucidar claros beneficios de niveles de ingesta por encima de la RDA, en este momento la evidencia no está disponible. Más aún, estudios observacionales de 25(OH)D sérico y resultados de salud pueden ser susceptibles a sesgos de confusión y deben ser interpretados con cautela. Factores específicos que pueden confundir la relación entre 25(OH)D y cáncer incluyen obesidad (debido al secuestro de vitamina D en el tejido adiposo), actividad física (correlacionada con el tiempo de ejercicio y la exposición al sol) raza/pigmentación de la piel y estado nutricional. Así, correlaciones encontradas en estudios “asociativos” no dan una relación causa-efecto. En este aspecto, se debe anotar que muchos otros micronutrientes que en estudios observacionales parecían tener un papel promisorio en prevenir el cáncer (p. ej. beta carotenos, vitamina C, ácido fólico y selenio) no se encontró que redujeran el riesgo de éste en RCT y algunos habían encontrado que causaban daño a altos niveles de suplementación^{4,5}. Nuevos estudios que miden el papel de dosis moderadas y altas de suplementos de vitamina D en prevención de cáncer, incluyendo el estudio Vitamina D and Omega-3 (VITAL, www.vitalstudy.org) están en progreso y podrán dar información en algunos años.

Finalmente, es importante reconocer que las recomendaciones del IOM son significantes para la población general y representan valores que

van a minimizar los riesgos (de defecto o exceso) con ingesta crónica. Así, estas son guías de salud pública y no intentan reemplazar la decisión clínica individual especialmente en el caso de pacientes con condiciones médicas que afectan el metabolismo de la vitamina D o el calcio.

JoAnn E. Manson, MD, DrPH
Professor of Medicine, Harvard Medical School
Chief, Division of Preventive Medicine
Brigham and Women's Hospital
Principal Investigator, Vitamin D and
Omega-3 Trial (VITAL)
President-Elect, NAMS

Referencias

1. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
2. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamina D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-58.
3. Chung M, Balk EM, Brendel M, et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. Evidence Report No. 183 (Prepared by the Tufts Evidence-based Practice Center). AHRQ Publication No. 09-E015. Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2009.
4. Byers T. Anticancer vitamins du jour—the ABCED's so far. *Am J Epidemiol* 2010;172:1-3.
5. Toner CD, Davis CD, Milner JA. The vitamin D and cancer conundrum: aiming at a moving target. *J Am Diet Assoc* 2010;110:1492-1500.

Vitamina D y hueso

Relationship between vitamin D, parathyroid hormone and bone health. J Clin Endocrinol Metab 2010 Dec 15. [Epub ahead of print]

SAI AJ, WALTERS RW, FANG X, GALLAGHER JC.

Nivel de evidencia: II-3

Resumen. En un esfuerzo para definir la polémica definición de “Insuficiencia de vitamina D,” este análisis transversal de 488 ancianas caucásicas (edad media 71 años) analizó la evidencia para un valor de umbral de D 25-hidroxivitamin (25[OH]D) sérica y la relacionó con salud ósea. El análisis incluyó una revisión de la literatura de 70 estudios sobre la relación paratohormona (PTH) sérica a 25 (OH) D sérica. Los investigadores encontraron una correlación inversa entre PTH y 25 (OH) D séricas. Ningún umbral (es decir, la supresión de suero PTH) se encontró dentro del rango de 6 a 60 ng/ml de 25 (OH) D sérica. Se encontró un umbral para marcadores de hueso, osteocalcina sérica y N-telopeptides en orina que sólo se aumentó por debajo de un nivel de 25 (OH)D de aproximadamente 18 ng/ml. No se encontró ninguna correlación o umbral entre la absorción de calcio, PTH y 25 (OH) D séricos. Los investigadores llegaron a la conclusión de que la insuficiencia de vitamina D debe definirse como niveles séricos de 25 (OH) D inferiores a 20 ng/ml (50 nmol/L), en lo que se refiere a los huesos.

Comentario

La Organización Mundial de la Salud definió la insuficiencia de vitamina D en 2003 como un nivel de 25 (OH) D inferior a 20 ng/ml. Sin embargo, con base en las actas de una mesa redonda de expertos de renombre mundial en vitamina D publicado en 2005¹, la opinión prevaleciente en América del Norte se convirtió en que la insuficiencia de vitamina D se define más adecuadamente como un nivel de menos de 30 ng/ml de 25 (OH)D. Un reporte reciente de la IOM dijo que la insuficiencia de vitamina D

debe definirse como un nivel inferior a 20 ng/ml 25 (OH)D.

¿Mientras que cualquier punto de corte es claramente superior a la antigua práctica de describir como normal cualquier 25 (OH) D nivel mayor que 10 ng/ml, ¿cuál punto es el objetivo más apropiado en la práctica clínica? Parafraseando al Dr. Robert Heaney, de la Universidad de Creighton, quien dijo esto mucho más elocuente que yo, hay tres niveles de decisión que pueden invocarse aquí: el personal, los profesionales y el nivel de decisión política. En el nivel de decisión personal, el médico decide lo que él o ella personalmente harán. En el nivel de decisión profesional, el médico decide qué recomendar a su paciente. En el nivel de decisión política, se formulan recomendaciones para toda la población. Cuando uno pasa de lo personal a lo profesional para el nivel de decisión política, las recomendaciones se vuelven adecuadamente más conservadoras. Es en este último nivel, es decir, el nivel de decisión política, en el que se formulan las recomendaciones de la IOM para vitamina D y, del mismo modo, es a nivel político que los hallazgos del reporte de Sai et al. son realmente más aplicables. Sai et al. concluyeron como lo hizo la IOM, que la deficiencia de vitamina debe ser definida como niveles de 25 (OH) D menos de 20 ng/ml, con base en la relación entre 25 (OH) D y PTH. Quizás no es sorprendente que la conclusión de los autores y la IOM sean similares, ya que uno de los autores fue miembro de la Comisión de la IOM. Sai et al. también son bastante cuidadosos de señalar que su recomendación para un punto de corte de 20 ng/ml se aplica a la definición de la insuficiencia de vitamina D en lo que se refiere al hueso solamente, lo cual es totalmente apropiado, basado en el ámbito de su investigación y revisión. Sus conclusiones

son ciertamente compatibles con gran parte de la literatura pertinente que precede a su artículo.

En el nivel de decisión profesional, aunque está claro que debe obtenerse un nivel de 25 (OH) de al menos 20 ng/ml, ¿no sería mejor y razonable empujar al alza a por lo menos 30 ng/ml? Incluso si se desea un nivel de 20 ng/ml, el médico en la práctica no debe estar satisfecho con un informe de laboratorio de 20 ng/ml. En la mayoría de los laboratorios, se produce un error de ± 4 ng/ml. Esto significa que el nivel reportado de 20 ng/ml realmente puede ser sólo 16. Así, un nivel de mediados de los años veinte sigue siendo un objetivo mejor para el paciente individual. Pero, sin duda, hay datos que más que sugerir la mejora de la absorción de calcio fraccionado, muestran la disminución de las tasas de fractura y del riesgo de algunos cánceres con niveles de 30 ng/ml y más de 25(OH)D. Y mientras algunos de esos estudios no alcanzan los niveles de evidencia que requieren ciertos revisores para considerarlos, hay abundancia de esos estudios. Cuando esto se combina con

incuestionados niveles de seguridad de 30 ng/ml de 25(OH)D, para la salud global y bienestar de nuestros pacientes, un punto de corte de 30 ng/ml parece ser, de lejos, la meta más apropiada para una decisión a nivel profesional, sin importar cómo se define la insuficiencia de vitamina D con relación al hueso.

Sydney Lou Bonnick, MD, FACP
Medical Director
Clinical Research Center of North Texas
Denton, Texas

Referencias

1. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-716.
2. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC. The National Academies Press, 2011.

Riesgo de carcinoma de células renales después de histerectomía

Risk of renal cell carcinoma after hysterectomy. Arch Intern Med 2010;170:2011-2016

ALTMAN D, YIN L, JOHANSSON A, LUNDHOLM C, GRÖNBERG H.

Nivel de evidencia: II-2

Resumen. La investigación indica que la histerectomía está asociada con carcinoma de células renales (RCC). Datos de 184.945 mujeres en un estudio de cohorte poblacional de mujeres que tuvieron histerectomía se compararon con 657.288 que no se habían histerectomizado y se examinaron los efectos de la histerectomía en la incidencia y riesgo de RCC juntando los registros de salud suizos de toda la nación. Se usaron los modelos regresionales de Cox con RR e IC 95%, para medir el riesgo de RCC con el estatus de histerectomía.

Tasas crudas de incidencia de RCC fueron 17.4 casos por 100.000 personas-año en mujeres con histerectomía y 13.1 casos por 100.000 personas año en mujeres sin histerectomía.

Los resultados corresponden a un RR global de 1.50 (IC 95%, 1.33-1.69) para RCC en mujeres con histerectomía frente a mujeres sin histerectomía. El riesgo de RCC fue dependiente de la edad; mujeres que fueron a histerectomía a la edad de 44 años o menos (RR, 2.36; IC 95%, 1.49-3.75) tenían el riesgo más alto dentro de los 10 años después de la cirugía. Después de la histerectomía, el riesgo global de RCC aumentó consistentemente y fue similar en magnitud en el tiempo: dentro de 10 años el RR fue 1.50; IC 95%, 1.26-1.78; entre 11-20 años, RR fue 1.49; IC 95%, 1.22-1.82); y después de 20 años, RR fue 1.51; IC 95%, 1.05-2.16. El estudio concluyó que había una asociación significativa entre la histerectomía por indicaciones benignas y RCC. Especialmente en riesgo estuvieron las mujeres que tenían histerectomía a edad temprana.

Comentario. Este trabajo epidemiológico bien hecho es el más reciente de una serie de investigaciones; una posible conexión entre tener una histerectomía y una subsecuente apari-

ción de un RCC. Casi todos los estudios observaron una asociación positiva, con un 50% de aumento del riesgo visto en el estudio suizo, muy cercano a los promedios en todos los estudios. Los factores de confusión por factores de riesgo conocidos para RCC (p. ej. obesidad y fumar) no parece que sean responsables de muchos, y tal vez ninguno, del exceso de incidencia asociado con histerectomía.

Sin embargo, no se sabe si la histerectomía juega un papel causal, o es simplemente una consecuencia de la patología pélvica (o de los antecedentes de tal patología) que predispone a RCC. Una ayuda potencial para entender la naturaleza de la asociación entre la histerectomía y el RCC puede ser un examen de la asociación entre ooforectomía bilateral (que a veces se acompaña de histerectomía) y RCC. Sin embargo, solo algunos de los estudios, han sido capaces de hacer tal análisis, y hasta el momento los datos son equívocos.

Los resultados de Altman y col., seis predecesores, son de interés a los epidemiólogos y otros preocupados con las causas del RCC. Pero los resultados son de poca importancia para las mujeres y sus cuidadores de salud porque el riesgo adicional de RCC por la histerectomía es muy pequeño en este estudio: cerca de cuatro por 100.000 mujeres cada año. Aun si la relación con histerectomía fuera causal, este pequeño riesgo agregado debe tener poco peso en la decisión de la mujer para remover o conservar su útero.

Noel S. Weiss, MD, DrPH
Department of Epidemiology
University of Washington
Division of Public Health Sciences
Fred Hutchinson Cancer Research Center
Seattle, WA

Pólipos endometriales y riesgos de cáncer

The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis.
Obstet Gynecol 2010;116:1197-1205

LEE SC, KAUNITZ AM, SANCHEZ-RAMOS L, RHATIGAN RM.

Nivel de evidencia: III

Objetivo. Revisar sistemáticamente y hacer un resumen de la literatura acerca de la asociación del estatus menopáusico, sangrado uterino y tamaño del pólipo y riesgo de malignidad entre mujeres que van a resección de un pólipo.

Origen de los datos. Suplementamos una búsqueda de entradas con base en datos electrónicos con referencias citadas en el primer estudio y artículos de revisión para identificar estudios que investiguen el riesgo de malignidad en pacientes que van a polipectomía. La palabras claves de la investigación de búsqueda fueron: “pólipo endometrial”, “malignidad”, “ultrasonido”, “sonohisterografía salina”, “histeroscopia” e “histopatología”.

Métodos de selección. Evaluamos datos sacados y realizamos análisis cuantitativos en estudios observacionales que examinaban los efectos de la menopausia, sangrado vaginal, tamaño del pólipo y riesgo de malignidad en pacientes que van a resección de pólipo (n= 1.552). Por cada estudio con resultados binarios, se calcularon los riesgos relativos con índice de confianza del 95% (IC). Los estimados en riesgos relativos se calcularon usando modelos de efectos fijos y al azar. Se midió la homogeneidad en los estudios. Se realizó análisis de sensibilidad para determinar los efectos de estudios individuales en el estimado de los efectos globales. Los sesgos de publicación se determinaron usando el test de Egger.

Tabulación, integración, resultados. Diecisiete estudios llenaron los criterios de inclusión en esta revisión. Entre mujeres que se encontraron con pólipos endometriales la prevalencia de pólipos pre o malignos fue de 5.42%

(214 de 3.946) en mujeres posmenopáusicas comparadas con 1,7% (68 de 3.997) en mujeres en edad reproductiva (RR 3.86; IC 95% 2.92-5.11). La prevalencia de neoplasia endometrial dentro de los pólipos en mujeres con sangrado sintomático fue de 4.15% (195 de 4.697) comparado con 2.16% (85 de 3.941) para aquellas sin sangrado (RR, 1.97; IC 95%, 1.24-3.14). En mujeres posmenopáusicas sintomáticas con pólipos endometriales, 4.47% (88 de 1.968) tenían un pólipo maligno en comparación con 1.51% (25 de 1.654) de mujeres posmenopáusicas asintomáticas (RR 3.36, IC 95% 1.45-7.80).

Conclusión. Con base en datos de estudios observacionales, se concluye que el sangrado vaginal asintomático y el estatus menopáusico en mujeres con pólipos endometriales están asociados con un aumento del riesgo de cáncer endometrial.

Comentario. La etiología de crecimiento de los pólipos del endometrio y factores que tienen papel en su desarrollo permanecen desconocidos. Lo más importante: no hay consenso en cómo manejar el caso de pólipos endometriales en crecimiento. La dimensión de este problema ha aumentado dramáticamente en décadas recientes con la introducción de técnicas de imágenes que proveen un diagnóstico temprano de “estructuras polipoides” en la práctica clínica rutinaria. Los médicos en la práctica hacen numerosas preguntas clínicas y costo efectivas tales como:

- ¿Qué tan segura es la evaluación por imágenes de estructuras polipoides uterinas? (p. ej. ¿deberían los hallazgos ser hechos por el radiólogo?).
- ¿Debería una mujer asintomática ser observada después o evaluarse quirúrgicamente?.

- ¿Debería la lesión ser biopsiada, y cómo? (p. ej. ¿histeroscopia operatoria o legrado?).
- ¿Cuál sería el manejo secundario de mujeres con diagnóstico de pólipo uterino con atipia?

Los autores utilizan una revisión sistemática y técnica de meta-análisis para explorar algunas de esas preguntas. Su artículo resume y reanaliza los datos de publicaciones existentes acerca de la asociación entre pólipos y malignidad endometrial en mujeres que van a resección de pólipos. Usando criterios rigurosos para evitar la heterogenidad de las publicaciones, los autores seleccionaron 17 estudios entre 1.552 publicaciones, con un total de 10.572 pacientes que fueron a polipectomía (incluyendo 377 pólipos malignos). El meta-análisis sugiere una prevalencia del doble más alta de neoplasia endometrial en mujeres con sangrado sintomático que en las sin sangrado; una prevalencia tres veces mayor de pólipos premalignos/malignos en mujeres posmenopáusicas comparadas con mujeres en edad reproductiva. Interesantemente, a pesar del gran número de publicaciones revisadas, los datos acerca de tamaño y

riesgo de malignidad del pólipo no fueron susceptibles del meta-análisis.

Mientras la mayoría del material en el artículo ha sido conocida y previamente discutida, la novedosa cuantificación puede ser útil para los que manejan menopausia para medir el riesgo potencial de malignidad. Actuando de acuerdo, los autores determinaron que en mujeres posmenopáusicas asintomáticas, solamente el 1.51% de los pólipos endometriales estuvieron asociados a cambios de malignidad, mientras en las mujeres posmenopáusicas con sangrado y pólipos endometriales, la tasa correspondiente fue del 4.47%. El aumento del riesgo relativo de malignidad, por cerca de tres veces más, apoya la práctica común de que el sangrado uterino después de la menopausia, particularmente en presencia de un pólipo endometrial, debe ser evaluado para malignidad.

George I. Gorodeski, MD, PhD
Professor Emeritus
Case Western Reserve University School of Medicine
Cleveland, OH

Artículos escogidos por el editor de la revista *Menopause* en febrero-2011

- **Lerner MA, Morra A, Moineddin R, Manson J, Blake J, Tierney MC.** Somatic and affective anxiety symptoms and menopausal hot flashes. *Menopause* 2011;18:129-132.

La asociación positiva entre el más alto índice de ansiedad de Zung y de fogajes en mujeres posmenopáusicas recientes puede ser el resultado de una superposición de manifestaciones somáticas, y no un disturbio afectivo de ansiedad.

- **van Altena AM, Holtsema H, Hendriks JC, Massuger LF, Hullu JA.** Cancer antigen 125 level after a bilateral salpingo-oophorectomy: what is the contribution of the ovary to the cancer antigen 125 level? *Menopause* 2011; 18:133-137.

La influencia de los niveles de CA 125 se examinó midiendo CA 125 antes y después de salpingo-ooforectomía en portadoras de la mutación del gene BRCA. Del grupo total, un 18% de disminución solo se vio interactuando en el estado meno-

páusico con CA125 antes y después de cirugía.

- **Yang YS, Hur MH, Kim SY, Oh KY.** Correlation between sonographic and endocrine markers of ovarian aging as predictors for late menopausal transition. *Menopause* 2011;18:138-145.

La hormona antimülleriana sola o en combinación con hormona folículoestimulante puede ser de utilidad como indicadora de transición menopáusica tardía.

- **Gast GCM, Pop VJM, Samsioe GN, et al.** Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. *Menopause* 2011;18:146-151.

Las mujeres con síntomas menopáusicos de sudoraciones nocturnas tienen un aumento moderado de riesgo de enfermedad coronaria, lo cual podría no ser completamente explicado por los niveles de riesgos cardiovasculares.

Cimt y estatus menopáusico

The relationship of menopausal status and rapid menopausal transition with carotid intima-media thickness progression in women: a report from the Los Angeles Atherosclerosis Study. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4432-4440

JOHNSON BD, DWYER KM, STANCZYK FZ, ET AL.

Nivel evidencia: II-3

La investigación los Angeles Atherosclerosis Study examinó si la progresión de la tasa de grosor de la intima media de la carótida (cIMT) difería de acuerdo con el estatus menopáusico y la rapidez de la transición menopáusica en 203 mujeres de comunidades entre 45 y 60 años de edad. En los tres años del estudio, las mujeres que no habían sido diagnosticadas previamente con enfermedad cardiovascular (ECV) tuvieron tres mediciones repetidas de cima y una edición preclínica de ECV. El estatus menopáusico fue determinado en cada visita: 21 mujeres permanecieron premenopáusicas, 51 en transición a través de la menopausia, 131 fueron posmenopáusicas a través del periodo observacional. En las 51 mujeres en transición menopáusica, la edad no se relacionó con la tasa de progresión de la cima pero las mujeres que pasaron de premenopausia a posmenopausia en un periodo de tres años tenían una tasa más alta de progresión de Cimt, comparadas con una transición más lenta. Los hallazgos no se alteraron por ajustes estadísticos para presión arterial sistólica, índice de peso corporal, raza, fumar o uso de terapia hormonal.

Los investigadores concluyeron que una transición menopáusica más rápida estaba asociada con una tasa mayor de progresión preclínica de ECV entre mujeres sanas que tenían mediciones repetidas de cima.

Comentario. En este provocativo artículo, una transición menopáusica rápida se asoció con una mayor tasa de progresión preclínica de ECV. Como lo anotan los autores, en su discusión de las limitantes del estudio, (sin embargo, ellos no pueden distinguir el huevo de la gallina) la tasa de transición menopáusica refleja o determina la tasa de ECV por envejecimiento. ¿Y qué determina las tasas de transición menopáusica?

Los autores sostienen la hipótesis de que los niveles elevados de cima en las mujeres con rápida transición menopáusica podrían reflejar una historia de disrupción ovárica que resulta en los niveles de estrógenos durante la premenopausia (extremos en nutrición, ejercicio, estrés).

En su práctica, ¿deberían medir la Cimt durante la perimenopausia? Se podría decir que solamente si la información que reciba va a alterar su decisión acerca de recomendar estrategias preventivas cardiovasculares. En el 2010 las guías del American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association establecieron “la medición de la IMT de la arteria carótida es razonable para medir el riesgo cardiovascular en adultos asintomáticos en riesgo intermedio”. Y si Ud. elige ordenar el test, esté seguro que sea en un laboratorio acreditado experto en la técnica.

Mientras tanto, nos gustaría otros estudios longitudinales con cuidadosa categorización de la transición menopausia y determinaciones de Cimt seriado, para seguir el camino de este estudio de Jonson y col., y corroborar o refutar estos intrigantes hallazgos.

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

Referencia

Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guidelines for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report from the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122:2748-2764.

Contenido de proteínas e índice glicémico en la dieta para pérdida de peso

For the Diet, Obesity, and Genes (Diogenes) Project. Diets with high or low protein content and glycemic index for weightloss maintenance. N Engl J Med 2010;363:2102-2113

LARSEN TM, DALSKOV SM, VAN BAAK M, ET AL

Nivel de evidencia: I

Antecedentes. Estudios de dietas para control de peso que son altas en proteínas y bajas en índice glicémico han llegado a conclusiones diversas, probablemente debido al hecho de que tales estudios tienen insuficiente poder.

Métodos. Nosotros reclutamos adultos con sobrepeso de ocho países europeos; ellos habían perdido al menos 8% de su peso inicial con dieta 3.3-MJ (800 calorías) baja en calorías. Los participantes fueron randomizados, en un diseño factorial dos por dos, a una de cinco dietas *ad limitum* para evitar que volvieran a ganar peso por un periodo de 26 semanas: una dieta baja en proteínas y bajo índice glicémico; una dieta baja en proteínas y alto índice glicémico; una dieta alta en proteínas y bajo índice glicémico; una dieta alta en proteínas y alto índice glicémico, y una dieta de control.

Resultados. Un total de 1.209 adultos fueron tamizados (media de edad, 41 años; IMB-peso en kilos dividido por el cuadrado de la estatura en metros, 34), de los cuales 938 entraron a la fase de dieta baja en calorías del estudio. Un total de 773 participantes que completaron esta fase fueron randomizados a uno de los cinco grupos de dietas de mantenimiento; 548 completaron la intervención (71%). Menos participantes en el grupo de altas proteínas y bajo índice hiperglicémico que en el grupo de bajas proteínas y alto índice hiperglicémico salieron del estudio (26.4% y 25.6% respectivamente frente a 37.4%, $p = 0.02$ y $p = 0.01$ para la respectiva comparación). El promedio inicial de pérdida de peso con la dieta de baja caloría fue de 11 kg. En el análisis de los participantes que completaron el estudio, solo el de baja proteína y alto índice hiperglicémico fue

asociado con subsecuente y significativa reganancia de peso (1.67 kg, IC 95%, 0.48-2.87). En un análisis de intención de tratar la ganancia de peso fue de 0,93 kg menos (IC 95%, 0.31 a 1.55) en el grupo asignado a dieta de alta proteína que en aquellos asignados a baja proteína ($p = 0.003$) y 0,95 kg menos (IC 95% 0.33-1.57) en los grupos asignados a dieta de bajo índice glicémico que en los asignados a dieta de alto índice glicémico ($p = 0.003$). El análisis incluyó participantes que completaron la intervención produciendo resultados similares. El grupo no difiere significativamente con respecto a los eventos adversos relacionados con la dieta.

Conclusiones. En este estudio grande europeo, un modesto aumento en el contenido proteico y una modesta reducción en el índice glicémico llevan a una mejoría en la complexión y mantenimiento de la pérdida de peso.

Comentario. El mantenimiento después de una pérdida intencional de peso es un factor clave para el tratamiento de la obesidad. De este estudio internacional grande, parece que las dietas moderadamente altas en proteínas y ligeramente bajas en índice glicémico son más efectivas para el mantenimiento del peso. Sin embargo, como los autores anotan, solo el 5,4 de puntos de porcentaje de proteína dietaria separada de los grupos de proteínas, y solo cinco unidades de índice glicémico separado de los grupos de índice glicémico. Antes de la semana 26 de la fase de mantenimiento del comienzo del estudio, todos los participantes consumían 800 a 100 calorías por día a través de productos Modifast y vegetales por ocho semanas. Aun en el grupo más motivado, solo el 71% completó la fase del estudio.

Interesantemente, este estudio solo incluyó como participantes a niños entre 5 y 17 años de edad. La tasa de abandono fue mayor que la esperada. Por esto, la investigación reconoce el papel de la unidad familiar en el control de peso también sabe de la importancia de que los padres compartan estilo y hábitos de vida sanos con sus hijos.

Este estudio refuerza que la pérdida de peso es solo el comienzo de la solución de la obesidad. Aumentando la proteína y bajando el índice glicémico en la dieta se puede ayudar a

mantener el peso. No obstante, se necesita más investigación en factores que influyen en obesidad, pérdida y mantenimiento de peso.

Joanna D. Wilson, DO

Assistant Professor, Department of Internal Medicine

Division Chief of Women's Health

Director, Center for Women's Health and Gender-Based Medicine

Texas Tech University Health Science Center
Amarillo, TX

Tasas de disfunción sexual en una clínica de menopausia de una ciudad

Sexual dysfunction, depression, and anxiety among patients of an inner-city menopause clinic. J Womens Health (Larchmt) 2010;19:1843-1849

SCHNATZ PF, WHITEHURST SK, O'SULLIVAN DM.

Nivel de evidencia: II-2

Schnatz y col. examinaron la prevalencia de la disfunción sexual (FSD) en una muestra de 102 mujeres en el Women's Life Center at Hartford Hospital (2004-2008) en Connecticut.

Las mujeres eran de más o menos 52.9 años de edad, 80% hispanas y 47.8% estaban desempleadas. Un total de 92,8% ganaban menos de \$25.000, y 95.8% no tenían un grado de estudio. Los investigadores definieron FSD como disminución del deseo sexual, dispareunia o sequedad vaginal, depresión y ansiedad. Así, FSD fue identificada en el 75,6% de las participantes; la prevalencia de depresión fue 80,9% en mujeres con disminución del deseo sexual frente a 52.8% ($p = 0.01$) en las que no; ansiedad fue identificada en 76,6% en mujeres con disminución del deseo sexual frente a 45.7% ($p = 0.01$) en las que no. La prevalencia de depresión fue de 83.3% entre mujeres que reportaban frente a 55.9% ($p = 0.03$) entre las que no. Ansiedad fue identificada en 76.7% entre las que reportaban dispareunia frente a 52.9% ($p = 0.07$) entre las que no. La única variable asociada con la posibilidad estadísticamente más alta de FSD fueron problemas de sueño (RR, 5.57, IC 95% 1.22-25.33, $p = 0.03$) y no hubo diferencias significativas cuando se comparó FSD entre hispanas y no hispanas.

Comentario. Schnatz y col. demuestran una asociación entre sueño pobre, ansiedad, depresión y FSD en mujeres hispanas con bajo estatus socioeconómico. Como lo informa el reporte, establecer una relación causa-efecto en este tipo de estudio, no es posible.

Sin embargo, los investigadores sugieren que los clínicos busquen causas de insomnio para asistir a sus pacientes, quienes al tener pobre calidad de sueño tienen una disfunción sexual. Una prevalencia más alta de apnea del sueño se encontró también en mujeres perimenopáusicas de de edad mediana^{1,2}.

Si la pobre calidad de sueño persiste después de que la mujer ha reducido su consumo de cafeína y alcohol y mejorado su régimen de dormir, los médicos pueden considerar recomendar un estudio de sueño para detectar apnea del sueño, particularmente si no hay mejoría con medicamentos o cambios en el estilo de vida. Donde el seguimiento adicional es posible, debe ser interesante determinar si esas mujeres diagnosticadas y tratadas para apnea del sueño tienen una más baja prevalencia de ansiedad, depresión y disfunción sexual.

Julia Schlam Edelman, MD, FACOG, NCMP
Private Practice
Middleboro, MA
Member, NAMS Professional Education Committee

Referencias

1. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H-M, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:608-613.
2. Young T, Finn L, Austin D, et al. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1181-1185.

Artículos escogidos por el editor de la Revista *Menopause*

- Goldstein SR, MD, Neven P, Cummings S, et al. Postmenopausal evaluation and risk reduction with lasofoxifene (PEARL) trial: 5-year gynecological outcomes. *Menopause* 2011;18:17-22.

En un estudio randomizado en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, estas recibieron por cinco años tratamiento con lasofoxifeno o placebo. El tratamiento con lasofoxifeno resultó en cambios endometriales benignos que no parecen incrementar el riesgo para cáncer de endometrio o hiperplasia en mujeres posmenopáusicas.

- Kurtz EG, Ridker PM, Rose LM, et al. Oral postmenopausal hormone therapy, C-reactive protein, and cardiovascular outcomes. *Menopause* 2011; 18: 23-29.

La proteína C reactiva predice eventos cardiovasculares entre mujeres del Women's Health Study en una relación logarítmica lineal entre mujeres usuarias de terapia hormonal y no usuarias. La proteína C reactiva de 3 mg/L más parece indicar un mayor riesgo cardiovascular tanto en usuarias como no usuarias de terapia de reemplazo hormonal.

- Labrie F, Martel C, Balser J. Wide distribution of the serum dehydroepiandrosterone and sex steroid levels in postmenopausal women: role of the ovary? *Menopause* 2011;18:30-43.

La medición de 11 metabolitos de hidroepiandrosterona en mujeres ooforectomizadas y mujeres intactas indica que el ovario posmenopáusico no secreta cantidades significantes de estradiol o testosterona pero secreta cerca del 20% de DHEA circulante y el restante 80% es de origen adrenal en este grupo de edad.

- Bea JW, Zhao Q, Cauley JA, et al. Effect of hormone therapy on lean body mass, falls, and fractures: 6-year results from the Women's Health Initiative hormone trials. *Menopause* 2011;18:44-52.

Una evaluación de seis años de terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas reclutadas en el Women's Health Initiative demostró que la preservación de masa corporal baja por más de tres años no persiste a través de seis años de terapia hormonal. Caídas y tasa de fracturas no se alteraron por esta temprana preservación de baja masa ósea.

- Davis SR, Kirby C, Weekes A, Lanza-fame A, Piterman L. Simplifying screening for osteoporosis in Australian primary care: the Prospective Screening of Osteoporosis; Australian Primary Care Evaluation of Clinical Tests (PROSPECT) study. *Menopause* 2011;18:53-59.

La herramienta PROSPECT se desarrolló para facilitar tamizaje dirigido y, por lo tanto, reduce la necesidad de test radiológicos innecesarios a nivel de cuidado primario.

- Wiacek M, Hagner W, Zubrzycki IZ. Measures of menopause driven differences in levels of blood lipids, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone in women aged 35 to 60 years: National Health and Nutrition Examination Survey III and National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002 study. *Menopause* 2011;18: 60-66.

La mayoría de los cambios lipídicos se deben a una combinación de menopausia y envejecimiento.

Dos comentarios acerca de FSH, E2 y FUM

Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period J Clin Endocrinol Metab 2010 Dec 15. [Epub ahead of print]

RANDOLPH JF, ZHENG SOWERS MR, ET AL.

Nivel de evidencia: II-3

Resumen. Los patrones de cambio en los niveles séricos de hormona folículo estimulante FSH y estradiol E2 a través de transición menopáusica están asociados con la edad de la mujer al último periodo menstrual FUM?.

El estudio Women's Health Across the Nations (SWAN) (un estudio en desarrollo en siete sitios, multiétnico, longitudinal de la transición menopáusica) es realizado en 3.302 mujeres menstruando aún, con edades entre 42 y 52 años de base. El suero se recolecta anualmente y se mide E2 y FSH. En 1.215 con FUM documentada, los investigadores evaluaron patrones de cambio de hormonas usando un modelo semiparamétrico. A través de la transición, los patrones de FSH comienzan a aumentar 6.10 años antes de la FUM, y se aceleran 2.05 años antes de la FUM, y presentan una desaceleración a los 0.20 años de la FUM, con niveles estables 2.00 años después de la FUM. La obesidad atenua el aumento de FSH, demorando el aumento inicial a 5.45 años antes de la FUM. Las concentraciones medias de E2 comienzan a disminuir 2.03 años antes de la FUM, con una tasa máxima de cambio en la FUM, luego se desacelera estabilizándose a 2.17 años después. Los investigadores concluyen que la longitud y patrones seriados generales de FSH y E2 no se relacionan con la edad a la FUM o al cigarrillo.

El tiempo transcurrido del cambio de niveles de FSH y E2, pero no de los patrones globales, se encontraron relacionados con obesidad también con raza y etnicidad.

Comentario 1. El estudio SWAN es una fuente increíble de datos longitudinales generados vía monitoría anual de mujeres antes, du-

rante y después de la transición menopáusica. En este informe, los investigadores del SWAN ofrecen una elegante presentación de los cambios fundamentales de FSH y E2 en los años antes e inmediatamente después de FUM. Ellos establecen que aun mujeres a edad tardía de FUM experimentan un patrón consistente de cambios hormonales.

Mientras se aprecia la consistencia de este proceso biológico, la exclusividad de las manifestaciones individuales en la edad de la FUM como lo determina el tamaño inicial del pool de oocitos, variación de la atresia de oocitos o ambos. Las diferencias genéticas, efectos ambientales y cambios metabólicos pueden, todos, contribuir.

Desde el punto de vista teleológico, encuentro este artículo muy satisfactorio. Mientras todas las mujeres ciertamente no experimentan los mismos síntomas menopáusicos, todas las mujeres, al menos todas las mujeres en esta muestra del estudio SWAN, demuestran fisiológicamente más o menos la misma marcha hormonal a través de la transición menopáusica. La excepción son mujeres obesas quienes demuestran más bajos niveles de E2 antes de la FUM y más altos niveles después, consistente con otro reporte reciente¹. Estos hallazgos pueden darnos pistas de diferencias clínicas emergentes en la experiencia menopáusica de mujeres obesas.

Cynthia A. Stuenkel, :MD, NCMP
Clinical Professor of Medicine, Endocrinology,
and Metabolism
University of California, San Diego La Jolla, CA
Member, NAMS Board of Trustees

Referencia

1. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR. Obesity and reproductive hormone levels in the transition to menopause. *Menopause* 2010;17:718-726.

Comentario 2. Los puntos de aceleración y desaceleración en FSH y E2 examinados en este estudio, replicando los hallazgos de Sowers y col¹, son importantes como el hallazgo de marcadores de eventos que continúan en la transición menopáusica. En el 2001 Soules y col. propusieron un modelo para clasificar la edad reproductiva basado en los patrones del ciclo menstrual y los niveles hormonales². Este paradigma fue propuesto como base a una futura investigación y como medio de ayuda a los investigadores y clínicos de adoptar terminología que podría apoyar las comparaciones de mujeres que experimenten similares estados de envejecimiento reproductivo. El debate acerca de la utilidad de usar niveles de FSH como un marcador para la transición menopáusica (entre estado tardío de envejecimiento reproductivo y la FUM) ha continuado con resultados del estudio ReSTAGE indicando que los cambios en el ciclo menstrual son marcadores más útiles que los niveles de FSH³. Estos resultados sugieren que la tasa de cambio, no los niveles de FSH, pueden ser más importantes indicadores.

Alinear los cambios endocrinos identificados por Randolph y col. con los estados de la transición menopáusica será el próximo paso para entender los eventos endocrinos relacionados con la perimenopausia y la postmenopausia temprana. Los cambios iniciales y persistentes en la ciclicidad, indicados por la diferencia de siete días o más en ciclos subsecuentes, han sido identificados como un marcador de la transición temprana y una ruptura de la ciclicidad de 60 días o más, un marcador de la transición tardía en un análisis reportado por el estudio ReSTAG³. El

estudio Seattle Midlife Women's Health Study (MWHs) reportó criterios de estadios similares para los estados tempranos y tardíos que correlacionan bien con los resultados del análisis del ReSTAGE. Los datos del MWHs indican que el estado de transición temprana ocurre en un promedio de 2.8 años y el de transición tardía en un promedio de 2.5 años, con un tiempo total en ambos estadios promediando los 5.3 años. Va a ser importante repensar la definición provisional de "postmenopausia temprana", estimada como los cinco años del tiempo de la FUM de acuerdo con los criterios de STRAW. Nosotros podemos haber desestimado la complejidad de los cambios endocrinos durante este periodo y sus consecuencias para el envejecimiento saludable de las mujeres.

Nancy Fugate Woods, PhD, RN, F AAN
Dean, School of Nursing
University of Washington
Seattle, WA

Ellen Sullivan Mitchell, PhD, RN
Associate Professor Emerita University of
Washington Seattle, WA

Referencias

1. Sowers MR, Zheng H, McConnell D, Nan B, Harlow S, Randolph JF. Estradiol rates of change in relation to the final menstrual period in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;92:3847-3852.
2. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001; 76:874-878.
3. Harlow SD, Crawford S, Dennerstein L, Burger HG, Mitchell ES, Sowers MF, for the ReSTAGE Collaboration. Recommendations from a multi-study evaluation of nonosed criteria for staging reproductive aging.