

Escitalopram para los fogajes

Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. JAMA 2011;305:267-274.

FREEMAN EW, GUTHRIE KA, CAAN B, ET AL.

Nivel de evidencia: I

Resumen. Este estudio multicéntrico randomizado controlado doble ciego paralelo de 205 mujeres (95 afroamericanas, 192 blancas, 8 otras etnias) examinaron la eficacia y tolerabilidad de 10 a 20 mg/día de escitalopram, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, (SSRI), para aliviar la frecuencia, severidad y molestias de los fogajes entre julio 2009 y junio 2010. La frecuencia y severidad de los fogajes fue el objetivo primario, mientras los objetivos secundarios fueron fogajes molestos y mejoría clínica. Los resultados fueron registrados en diarios. La frecuencia promedio de los fogajes fue de 9.78 basalmente. Entre las mujeres tomando escitalopram la diferencia de reducción de fogajes en promedio fue 1,41 / (IC 95% 0,13-2,69) fogajes por día en el grupo de escitalopram y 3,20 (IC 95%, 2,24-4,15) en el grupo placebo.

A las 8 semanas de seguimiento, 55% de mujeres en el grupo de escitalopram versus 36% en el grupo placebo, reportaron una disminución de al menos 50% en la frecuencia de fogajes (p 0.009), con reducción en los puntajes de severidad significativamente mayor en el grupo de escitalopram. La raza no modifica significativamente los efectos del tratamiento (p 0.62). El uso de escitalopram comparado con el placebo resultó en menos, fogajes severos en mujeres sanas después de 8 semanas de seguimiento.

Comentario. Los SSRI y los inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina ha sido extensamente estudiados para el manejo de los fogajes con resultados diversos¹.

En este estudio bien diseñado, el escitalopram a dosis de 10 o 20 mg/día reduce significan-

temente el número y severidad de los fogajes. Similar a otros SSRI/SNRI, la respuesta fue rápida, dentro de una semana. Los únicos aspectos del estudio fueron la inclusión de mujeres peri y postmenopáusicas, también como la inclusión de diferencias raciales. Un número similar de mujeres afroamericanas y mujeres blancas fueron incluidas; sin embargo la raza no afecta la respuesta. Fortalezas del estudio incluyen alta tasa de adherencia y muy baja tasa de abandono.

En mujeres que no responden a 10 mg/día de escitalopram, responden bien a 20 mg/día a las 4 semanas. En general no todos los estudios con SSRI/SNRI han mostrado un aumento de respuesta con el aumento de la dosis².

Adicionalmente, las mujeres tenían un retorno a los fogajes después de discontinuar el escitalopram (que no fue visto en el grupo placebo), destacando la acción de escitalopram.

La acción a este medicamento fue independiente de los efectos sobre la depresión o ansiedad, y los autores anotan que estos hallazgos implican que los mecanismos de SSRI/SSNRs sobre los síntomas vasomotores pueden diferir de su efecto general sobre el ánimo.

Prescripción de terapias no hormonales no son en general tan efectivas como la terapia hormona (TH) en el tratamiento de los fogajes, aunque hay falta de estudios comparativos. Similarmente, la respuesta al escitalopram para los fogajes en este estudio fue reportado mas bajo que en estudios con TH³ además, el estudio duró solo 8 semanas; esto es consistente, sin embargo con el tiempo de otros estudios con SSRI/SSNI².

Freeman y col. proveen evidencia que apoya el uso escitalopran como fórmula para aliviar

los fogajes en las mujeres peri y postmenopáusicas, especialmente cuando la TH no es una opción.

En general la escitalopram fue bien tolerada, con pocos abandonos por efectos adversos. Los clínicos deben iniciar con 10mg/día inicialmente y considerar aumento a 20 mg/día si la respuesta es inadecuada en 4 semanas.

Está pendiente la aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) para el uso en el tratamiento de los fogajes.

Nesé Yuksel, BScPharm, PharmD, FCSHP, NCMP
Associate Professor
Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences
University of Alberta
Edmonton, Alberta, Canada

Referencias

1. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009;27:2831-2837.
2. Carroll DG, Kelley KW. Use of antidepressants for management of hot flashes. *Pharmacotherapy* 2009;29:1357-1374.
3. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004;291:1610-1620.

Síntomas menopáusicos y riesgo de cáncer de mama

Relationship between menopausal symptoms and risk of postmenopausal breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011;20:379-388.

HUANG Y, MALONE KE, CUSHING-HAUGEN KL, DALING JR, LI CL.

Nivel de evidencia: II-2

Resumen. Con datos de estudio casos-contróles poblacional, los investigadores examinaron la asociación entre síntomas menopáusicos y riesgo de diferentes tipos histológicos de cáncer de mama. Fue calculado RR ajustados usando regresión logística entre las mujeres postmenopáusicas y se evaluaron varios potenciales modificantes de los efectos.

Las mujeres que experimentaron síntomas menopáusicos tenían más bajos riesgos de carcinoma ductal invasivo (RR 0,5; IC 95%, 0,3-0,7), carcinoma lobular invasivo (RR 0,5, IC 95%, 0,3-0,8), y cáncer ductal-lobular invasivo (0,7; IC 95%, 0,4-1,2). Estas reducciones de riesgo fueron independientes de cuándo y cuánto tiempo tomaron TH, edad de la menopausia e índice de masa corporal. Un aumento de la intensidad de los síntomas vasomotores (SVM) se asoció con la disminución del riesgo de tres subtipos de cáncer de mama (para tendencia $p = 0,017$).

Comentario. Los síntomas vasomotores o fogajes son considerados uno de los marcadores de la transición menopáusica. Aunque no hay consenso de la patofisiología de los SVM, la teoría más común involucra un pequeño aumento en la temperatura central dentro de la zona hipotalámica “termoneutral”. Ha sido visto que los estrógenos reducen los fogajes aumentando el umbral de sudoración y ampliando esta zona¹.

Como las mujeres perimenopáusicas experimentan una disminución gradual de los niveles endógenos de estrógenos, los SVM tienden a empeorar. Los SVM también tienden a ser más frecuentes y severos en las mujeres con menopausia quirúrgica, reforzando de nuevo el papel

de la disminución de los niveles de estrógenos en los SVM.

Reportes han sugerido los SVM como un marcador subrogado de un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)².

Un nuevo estudio mostró que los SVM que ocurrían temprano en la menopausia reducían el riesgo de ECV pero los sin SVM de inicio tardío están asociados con aumento del riesgo de ECV³. De igual manera, ha sido reportada una asociación con baja densidad ósea, reforzando, de nuevo, el bien establecido papel de los estrógenos en la biología del hueso⁴.

Ahora, en este nuevo estudio de Huang y col del Fred Hutchinson Cáncer Center en Seattle, ha sido reportado una asociación entre SVM y cáncer de mama. Este es el primer estudio que sugiere que la frecuencia y la intensidad de los SVM dan más de un 50% de reducción en el riesgo de cáncer de mama. La evidencia prevalente es que los estrógenos juegan un papel importante en la patogénesis del tipo de cáncer de mama más común (la “hipótesis de los estrógenos”). Más bajos niveles de estrógenos que causan SVM pueden reducir el riesgo de cáncer de mama.

En este estudio poblacional de casos y controles, 978 mujeres (entre 55-74 años de edad) con cáncer invasivo de mama apareadas con 449 controles se compararon utilizando entrevistas personales. Hay limitaciones intrínsecas con este tipo de estudios, el cual incluye sesgos de selección y repetición, el efecto de parámetros no reconocidos y falla de compensación adecuada para factores modificantes reconocidos.

Sin embargo, los hallazgos son interesantes, consistentes con la hipótesis de los estrógenos, y abren la puerta para estudios posteriores nece-

sarios para validar esta asociación y elucidar los mecanismos.

Hung y col. nos dan otro “flash” de interés acerca de lo notorio de los SVM como un importante marcador de la salud de las mujeres. Es posible que las mujeres sean ahora más tolerantes de sus molestos fogajes, sabiendo que ellos posiblemente le confieren un bajo riesgo de cáncer de mama.

Risa Kagan, MD, NCMP
Clinical Professor
Department of Obstetrics, Gynecology, and
Reproductive Sciences
University of California, San Francisco
East Bay Physicians Medical Group
Berkeley, CA
Member, NAMS Board of Trustees

MENOPAUSIA AL DÍA

Genética de la amenorrea hipotalámica

A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med 2011;364:215-225.

CARONIA LM, MARTIN C, WELT CK, ET AL.

Nivel de evidencia: III

Resumen. ¿Hay una predisposición genética a la amenorrea hipotalámica? Los investigadores hipotetizan que mutaciones en los genes relacionados con el hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático están relacionados con la amenorrea hipotalámica. Ellos analizaron la secuencia de los genes asociados con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático y, en 7 de 55 mujeres con amenorrea hipotalámica, hubo 6 mutaciones heterocigóticas: dos variantes en el gen receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FCFR1), dos en el receptor del gen prokineticin 2 (PROKR2), uno en el gen del receptor de la hormona liberadora de gonadotropinas (GNRHR), y una en la secuencia del gen del síndrome de Kallmann 1 (KAL1).

Referencias

1. Freedman RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med* 2005;23:117-125.
2. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 2008;118:1234-1240.
3. Szmuiłowicz ED, Manson JE, Rossouw JE, et al. Menopausal vasomotor symptoms and cardiovascular disease. *Menopause* 2011 Feb 19. [Epub ahead of print].
4. Crandall CJ, Zheng Y, Crawford SL, et al. Presence of vasomotor symptoms is associated with lower bone mineral density: a longitudinal analysis. *Menopause* 2009;16:239-246.

No se encontraron mutaciones en la cohorte de 422 controles con ciclos menstruales regulares. Estudios in vitro han mostrado que estas son mutaciones de falta de función, como se ha mostrado para PROKR2L173R Y GNRHR R262O. Así, estas mutaciones pueden contribuir a la susceptibilidad de la mujeres a cambios funcionales en secreción de GnRH que caracteriza la amenorrea hipotalámica.

Comentario. Este es un importante y elegante estudio científico. Demuestra que algunos pacientes con amenorrea hipotalámica tienen mutaciones en genes que regulan la GnRH. La importancia es fisiológica. Los clínicos no necesitan buscar por mutaciones en esos genes, excepto en caso de clara herencia familiar, que es rara.

El mensaje clínico es profundo: las niñas adolescentes y mujeres en edad reproductiva tienen un único signo vital femenino. El eje hipotálamo pituitaria ovario en humanos y en primates no humanos es sensible a la inhibición por sobrecargas tales como enfermedad crónica, restricción calórica, exceso de ejercicio, desordenes de la ingesta y estrés emocional. La presencia de menstruaciones regulares y predecibles, presentes cada 21 a 35 días, es un signo vital. Las menstruaciones regulares señalan que los efectos combinados de estas sobrecargas están en un rango manejable. Y las condiciones para la reproducción son favorables.

Visto desde esta perspectiva, el ciclo menstrual es un signo vital femenino que refleja la salud en general. Muy importante, es que este signo vital puede ser alterado no solo por sobrecargas que suprimen la actividad hipotalámica, sino también por disfunción de la función ovárica como en el síndrome de ovario poliquístico (PCOS) y la insuficiencia ovárica primaria (FOP; o menopausia prematura).

El PCOS en efecto es un desorden metabólico, llevando riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular. El FOP es también un desorden metabólico, llevando a densidad ósea reducida. Estos riesgos metabólicos requieren un cuidado integral.

Pero este importante signo vital es frecuentemente ignorado. Más del 50% de las mujeres con amenorrea secundaria ven 3 o más médicos antes de que se les haga un diagnóstico¹. Yo veo aquí una invitación a los menopausólogos. Su percepción acerca de la fisiología de la menstruación y el cuidado integral puede aplicar a un más amplio campo y se podrían certificar como “practicantes (o especialistas) del ciclo menstrual”?

Lawrence M. Nelson, MD, CAPT US Public Health Service
Head, Integrative Reproductive Medicine Group
Intramural Research Program on Reproductive and Adult Endocrinology
The *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)
National Institutes of Health
Bethesda, MD

Referencias

1. Alzubaidi NH, Chapin HL, Vanderhoof VH, Calis KA, Nelson LM. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 2002;99:720-725.

Vacuna de herpes zoster en adultos mayores

Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. JAMA 2011;305:160-166.

TSENG HF, SMITH N, HARPAZ R, BIALEK SR, SY LS, JACOBSEN SJ.

Nivel de Evidencia: II-2

Resumen. Este estudio examina el riesgo de herpes zoster (HZ) después de la administración de vacuna con un estudio retrospectivo de cohorte.

Una comunidad inmunocompetente de adultos de 60 años o más del plan de salud de Kaiser Permanente Southern California del 2007 al 2009. Un total de 75.761 pacientes vacunados se aparearon (1:3) a 227.283 pacientes no vacunados. Esos pacientes vacunados tendieron a ser más mujeres blancas con más consultas ambulatorias y menos enfermedades crónicas.

Entre las personas vacunadas, el número de casos de HZ fue 828 en 130.415 personas año (6.4/1.000 personas año; IC 95%, 5.9-6.8); entre los individuos no vacunados hubo 4.606 casos en 355.659 (13.0/ 1.000 personas año; IC 95%, 12.6-13.3) La vacunación fue asociada con riesgo menor de HZ (RR, 0.45; IC 95%, 0.42-0.48) en todas las edades y personas con enfermedad crónica. Entre los recipientes de vacunas, HZ oftálmico (RR, 0.37; IC 95%, 0.23-0.61) y hospitalizaciones por HZ (RR, 0.35; IC 95%, 0.24-0.51) fueron menos comunes.

Comentario. HZ o herpes, en un doloroso brote con ampollas debido al virus de varicela-zoster que causa la varicela. Desde que inicié mi trabajo en una institución de cuidado de ancianos, estoy viendo el impacto significativo del herpes.

Tseng y col confirman en un plan de salud comunitario lo que estudios anteriores han mostrado: un 50% de reducción de herpes con la vacunación^{1,2}. La vacuna (lanzada en EUA en el 2006 para adultos inmunocompetentes mayores de 60 años) también se precia de una tasa de

70% de reducción de neuralgia post herpética (PHN), una dolorosa, incurable y costosa complicación a largo plazo^{1,2}. Menos del 3% de los adultos elegibles en los USA, Canadá y Reino Unido fueron vacunados en el 2007.

Diferente al costo, la baja tasa de vacunación es debida posiblemente a la falta de conocimiento en las comunidades de salud.

- Solo una tercera parte de los adultos con herpes reportan historia de varicela.
- Hay una reducción de varicela de más del 70% si se vacuna antes de los 50.3 años de edad.
- Hay una tasa de recurrencia de al menos 6%, principalmente en mujeres adultas debajo de los 50 años con recurrencias que duran más de 30 días e incrementan el riesgo de PHN.
- El rango de costo es entre \$150 y \$300 y esta cubierto por Medicare parte D y pronto Parte B (comienza en el verano 2001) y Medicaid, dependiendo del estado.
- Se mostró costo-efectividad en Italia, el Reino Unido, y los USA, ahorrando cientos de millones de dólares en el cuidado de la salud al año, con protección de 7 años a la fecha⁴.

De interés para NAMS es el hecho que la perimenopausia esta acompañada por un aumento de los marcadores proinflamatorios que causan un aumento de citoquinas en las células corporales y una disminución de linfocitos CD⁴ y linfocitos B también como en la actividad citotóxica de las células “natural killers”⁵. La respuesta normal es importante para moléculas efectoras en la extin-

ción de la infección por el herpes simple tipo 2. Esto puede explicar el aumento de muchas enfermedades en mujeres alrededor de la menopausia, incluyendo la varicela.

Hay estudios que muestran regreso de esas alteraciones con el uso de terapia hormonal⁶.

También, la depresión en la población mayor aumenta la severidad y riesgo de varicela debido cambios celulares y humorales similares.

Staff Physician
Genesis Health Care
Etna, NH

Referencias

1. Gilden D. Efficacy of live zoster vaccine in preventing zoster and postherpetic neuralgia. *J Intern Med* 2011 Feb 5. [Epub ahead of print].
2. Sanford M, Keating GM. Zoster vaccine (Zostavax): a review of its use in preventing herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Drugs Aging* 2010;27:159-176.
3. Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, St Sauver JL, Saddier P. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. *Mayo Clinic Proc* 2011;86:88-93.
4. Pellissier JM, Brisson M, Levin MJ. Evaluation of the cost-effectiveness in the United States of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Vaccine* 2007;25:8326-8337.
5. Gameiro C, Romao F. Changes in the immune system during menopause and aging. *Front Biosci (Elite Ed.)* 2010;2:1299-1303.
6. Porter VR, Greendale GA, Schocken M, Zhu X, Effros RB. Immune effects of hormone replacement therapy in post-menopausal women. *Exp Gerontol* 2001;36:311-326.

- Stram DO, Liu Y, Henderson KD, et al.

Age-specific effects of hormone therapy use on overall mortality and ischemic heart disease mortality among women in the California Teachers Study. *Menopause* 2011; 18:253-261.

Estos resultados dan evidencia de la reducción de riesgo de mortalidad asociados con el uso la terapia hormonal entre usuarias mas jóvenes pero no para mujeres postmenopáusicas mayores, aun aquellas que comienzan la terapia cerca al tiempo de la menopausia

- Bueno de Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY.

Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2011;18:262-266.

Este estudio provee una medida de la función sexual de mujeres con falla ovárica prematura (FOP) usándole índice de Female Sexual Function. Las mujeres con FOP tienen una prevalencia mayor de disfunción sexual comparada con mujeres con función gonadal normal y más dificultades en relación con satisfacción, lubricación, orgasmo, dolor y excitación.

- D'haeseleer E, Depypere H, CLaey S, Wuyts FL, De Ley S, Van Lierde KM.

The impact of menopause on vocal quality. *Menopause* 2011;18: 267-272.

El propósito de este estudio fue medir el efecto de la menopausia en las características locales comparando las mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas. Las postmenopáusicas mostraron una frecuencia fundamental mas baja comparadas con las mujeres premenopáusicas.

- Cagnacci A, Cannoletta M, Caretto S, Zanin R, Xholli A, Volpe A.

Increased cortisol level: a possible link between climacteric symptoms and cardiovascular risk ctors. *Menopause* 2011;18: 273-278.

Síntomas vasomotores y sicológicos están asociados con aumento del cortisol urinario de 24 horas, el cual esta asociado con disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumento de la resistencia a la insulina. Aumento del cortisol puede representar una conexión entre síntomas de menopausia temprana y aumento del riesgo cardiovascular.

Bifosfonatos y fractura

Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. JAMA 2011;305:783-789.

PARK-WYLLIE LY, MAMDANI MM, JUURLINK DN, ET AL.

Nivel de evidencia: II-2

Resumen. Se estudió si la terapia prolongada de bisfosfonatos esta asociada con un aumento del riesgo de fracturas atípicas de fémur y subtrocanteréas en este estudio poblacional, con nichos casos y controles de mujeres de 68 años de edad o más de Ontario, Canadá. Durante el curso del estudio, los investigadores encontraron 716 mujeres con una fractura femoral o subtrocanterea atípica después de iniciar la terapia con bisfosfonatos y 9.723 mujeres con fracturas osteoporóticas típicas de la región intertrocanterea y cuello femoral.

El tratamiento por 5 años o más fue asociado con un aumento de riesgo de fracturas atípicas subtrocanteréas y femorales (RR ajustado, 2,74; IC 95%, 1,25-6,02) comparado con el uso transitorio de bisfosfonatos. En mujeres con más de 5 años de terapia con bisfosfonatos, se encuentra un riesgo reducido de fracturas osteoporóticas atípicas (RR 0,76; IC 95%, 0,63-0,93). Una fractura atípica subtrocanterea y femoral se encuentra en 71 (0,13%) mujeres en los siguientes 2 años y 117 (0,22%) en los otros siguientes 2 años entre 52.595 mujeres con al menos 5 años de terapia con bisfosfonatos.

Comentario. Recientemente se ha despertado interés en temas de seguridad del uso de bisfosfonatos. Es común en nuestros pacientes hacer preguntas acerca de los riesgos asociados con el uso de este popular e importante medicación para osteoporosis. En Ontario, los servicios de salud y de beneficios de prescripción publica están centralizados, creando una situación única en la cual cuantificar los riesgos son una condición rara, fracturas atípicas también como una condición común (fractura de cadera típica) en una población de mujeres mayores

usando bisfosfonatos. Comparados con el uso transitorio, el uso a largo plazo (5 o mas años) se asoció con un riesgo elevado de fracturas atípicas, lo cual es trasladado a un riesgo absoluto, de 1.000 mujeres con uso de bisfosfonatos a largo plazo, 2 desarrollaron una fractura atípica durante los 2 años subsecuentes.

En contraste, el uso de bisfosfonatos se asoció con un riesgo reducido de fracturas osteoporóticas típicas. Más importante, las fracturas osteoporóticas típicas de cadera fueron casi 14 veces más frecuentes que las fracturas atípicas en esta población mayor.

El mensaje para llevar a casa es que mujeres que tengan un riesgo a 10 años de desarrollar fracturas osteoporóticas (FRAX1) que justifiquen el uso de terapia, los beneficios (menor fracturas osteoporóticas típicas) exceda el riesgo (un ligero aumento de más alto riesgo de fracturas atípicas). Al mismo tiempo, este importante estudio canadiense clarifica que para mujeres de bajo riesgo (p. ej. aquellas con masa ósea baja y bajo riesgo de fractura a 10 años que no llenan los criterios para prescripción de terapia anti fractura) el riesgo de los bisfosfonatos pueden exceder los beneficios.

Finalmente, reconocer el riesgo asociado con la terapia con bisfosfonatos nos debe recordar que 5 a 10 años de tal terapia, se debe considerar suspenderla y valorar el riesgo de fractura del paciente individualmente².

Andrew M. Kaunitz, MD
Professor and Associate Chairman
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Florida College of Medicine-
Jacksonville
Jacksonville, FL

Referencias

1. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK FRAX: WHO Fracture Risk Assessment Tool. Available at: <http://www.shef.ac.uk/FRAX>. Accessed April 18, 2011.
2. NB Watts, DL Diab. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1555-1565.

SHBG, hormonas sexuales e inflamación

SHBG, sex hormones, and inflammatory markers in older women. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1053-1059.

MAGGIO M, CEDA GP, LAURETANI F, ET AL.

Nivel de evidencia: II-3

Resumen. Este estudio examinó la relación entre globulina fijadora de las hormonas sexuales (SHBG), testosterona total, E2 total y marcadores inflamatorios en un estudio cortado cruzado retrospectivo de 433 mujeres de 65 años o más del estudio italiano CHIANTI. Las mujeres no usaban terapia hormonal (TH). Se usó un análisis multivariable de regresión ajustado por edad, índice de masa corporal (IMC), fumar, insulina, actividad física, y enfermedad crónica y examinó las relaciones entre hormonas sexuales y marcadores inflamatorios. La SHBG se asoció negativamente con proteína C reactiva (PCR; p 0.007) interleukina 6 (IL-6; p 0.008), y receptor soluble de IL-6 (sIL-6r; 0-02), mientras la testosterona se asoció positivamente con PCR (p 0.008), OL-6 (p 0.001) y factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α ; p 0.0002). Sin embargo, la relación negativa entre testosterona y sIL-6r en el modelo ajustado por edad (p 0.02) no fue significativamente en un modelo ajustado totalmente (p 0.12). E2 se asoció positivamente con PCR (p 0.002) pero no con OL-6 en modelos ajustados totalmente. En un modelo final de E2, testosterona, SHBG, y todos los factores de confusión previamente considerados, SHBG (0.23 ± 0.08 ; p 0.006) y E2 (0.21 ± 0.08 ; p 0.007) fueron aun asociados significativamente con PCR pero no con testosterona (p 0.21).

Los investigadores concluyeron que la SHBG se correlaciona negativa e independientemente y E2 se correlaciona positivo y significativamente con estado proinflamatorio en mujeres postmenopáusicas tardías que no usan TH.

Comentario. Los factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC) incluyen una variedad de marcadores inflamatorios. Este

estudio presenta datos acerca de la relación de hormonas sexuales endógenas y SHBG y algunos de esos marcadores inflamatorios con un análisis seccionado cruzado en mujeres postmenopáusicas mayores (promedio de edad, 76 años).

Una publicación previa de datos de esta cohorte, en la cual se incluyen hombres, reportaron que más altos niveles de PCR fueron documentados en 31% de los participantes con síndrome metabólico y que el factor más altamente significativo relacionado con niveles más altos de PCR fue la circunferencia abdominal de la mujer¹.

Magguio y col no dieron ningún dato acerca de la circunferencia de cintura o síndrome metabólico, en cambio documentó relación cintura/cadera. Como en muchos estudios previos, cuando otros riesgos usuales son medidos, (p ej IMC, edad, fumar), niveles más altos de SHBG están asociados con más bajos niveles de PCR, más bajo IL-6 y más bajo sIL-6r pero no más bajo TNF- α . Los niveles endógenos de E2 se asociaron con PCR e IL-6 elevados pero no con otros marcadores inflamatorios. Otro estudio encontró que niveles más altos de testosterona están asociados con resistencia a la insulina, síndrome metabólico, y aumento de riesgo de EAC².

En contraste, testosterona total, cuando se corrige para algunos factores, no eleva ninguno de los factores inflamatorios en un grado significativo. La diferencia es debida posiblemente a la dificultad de la medida de muy bajos niveles de testosterona visto en Maggio y col. Los niveles de testosterona en este rango fue notoriamente difícil³, lo cual puede explicar la diferencia.

Alternativamente, los sujetos en el grupo de los más mayores en Maggio y col pueden tener niveles de testosterona más bajos, lo que explicaría la falta de efectos significantes en los marcadores inflamatorios.

Los datos cortados cruzados de Maggio y col. hace difícil estar seguro si cualquier nivel hormonal una relación directa con los hallazgos. Sería preferible en un estudio longitudinal ver los niveles en el tiempo para niveles de marcadores inflamatorios y hormonas. Falta ver si niveles altos de estradiol tienen significancia clínica para EAC.

Niveles altos de testosterona protegen contra inflamación? Mientras se ha visto que la PCR está asociada con riesgo de EAC, no es claro como los niveles hormonales hacen la diferencia (hígado versus tres tejidos).

Es interesante los hallazgos de Crandall y col del estudio Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) en el que la SHBG esta asociada con bajos niveles de otros marcadores inflamatorios, aunque la testosterona en este estudio tiene un efecto inverso⁴. Las mujeres del estudio PEPI fueron al menos 20 años menores que las del presente estudio y vivieron en un país diferente. Joffe y col encontraron similares resultados que Maggio y col: altos niveles de PCR asociados con altos niveles de estradiol y bajos niveles de PRC con aumento de SHBG⁵. De interés en ese estudio fue el hallazgo de que el E2 se mitigaba cuando la mujer estaba en TH. Maggio y col. no es la última palabra en el aumento del riesgo de ECC en la mujer postmenopáusica.

Ruth Freeman, MD

Professor of Medicine and Obstetrics and Gynecology and Women's Health

Albert Einstein College of Medicine

Montefiore Medical Center

Bronx, NY

Member, NAMS Professional Education Committee

Referencias

1. Zuliani G, Volpato S, Galvani M, et al. Elevated C-reactive protein levels and metabolic syndrome in the elderly: The role of central obesity data from the InChianti study. *Atherosclerosis* 2009;203:626-632.
2. Patel SM, Ratcliffe SJ, Reilly MP, et al. Higher serum testosterone concentration in older women is associated with insulin resistance, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4776-4784.
3. Demers LM. Androgen deficiency in women; role of accurate testosterone measurements. *Maturitas* 2010;67:39-45.
4. Crandall C, Palla S, Reboussin B, et al. Crosssectional association between markers of inflammation and serum sex steroid levels in the postmenopausal estrogen/progestin interventions trial. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15: 14-23.
5. Joffe HV, Ridker PM, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Rexrode KM. Sex hormone-binding globulin and serum testosterone are inversely associated with C-reactive protein levels in postmenopausal women at high risk for cardiovascular disease. *Ann Epidemiol* 2006;16:105-112.

Dos comentarios acerca de riesgo de cáncer de mama y tiempo de inicio de TH

For the million women study collaborators. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. J Natl Cancer Inst 2011;103:296-305.

BERAL V, REEVES G, BULL D, GREEN J,

Nivel de evidencia: II-2

Resumen. Afecta el uso de terapia de estrógenos progesterona, (TEP) y estrógenos solos, (TE) la incidencia de cáncer de mama?

Los investigadores examinaron el uso de terapia hormonal TH en un total de 129.025 mujeres postmenopáusicas del Reino Unido usando la regresión de Cox para estimar los RRs ajustados de cáncer de mama en usuarias de TH versus no usuarias. La incidencia de cáncer de mama se aumentó en usuarias de TH, pero retornó a niveles de las no usuarias unos pocos años después de suspender su uso. Comenzar la TH antes o muy cerca después de la menopausia resultó en un mayor RR de cáncer de mama en usuarias actuales, contrario a esperar mas para iniciar la terapia ($p < 0.001$ para TE y TEP).

En usuarias actuales de TH, el aumento del riesgo fue más pequeño o nulo si su uso comienza 5 años o más después de la menopausia (RR, 1.05, IC 95%, 0.89-1.24), pero, estadísticamente significativa, se aumenta si se comienza antes de o menos de 5 años después de la menopausia (RR, 1.43; IC 95%, 1.38-1.70, y RR, 2.04; IC 05% 1.95-2.14), respectivamente. Entre las nunca usuarias de TH las tasas de incidencia anual estandarizadas de cáncer de mama en la mujeres entre 50 -59 años de edad fueron 0.30% (IC 95%, 0.29%-0.31%) mientras en las usuaria corrientes de TE y TEP quienes iniciaron el uso de TH menos de 5 años antes de la menopausia, las tasas de cáncer de mama fueron 0.43% (IC 95%, 0.42%-0.45%) y 0.61% (IC 95%, 0.59%-0.64%). Los investigadores concluyeron que el riesgo de cáncer de mama fue heterogéneo en usuarias actuales de TH, con mayor riesgo en usuarias de TEP que en usuarias de TE, y más grande riesgo cuando se inicia cerca de la menopausia.

Comentario 1. Mientras la TH se ha asociado con un aumento del riesgo de cáncer de mama, hay pocos datos explorando si el tiempo de inicio en relación con la menopausia modifica esta asociación.

Como se ha reportado en otros estudios, Beral y col encontraron que el riesgo de cáncer de mama depende del tipo de TH usada (TEP con el riesgo más alto), la duración de uso, y el tiempo de inicio. Lo más novedoso fue el hallazgo que las mujeres quienes comienzan TH menos de 5 años después de la menopausia fueron mas propensas a tener diagnostico de cáncer de mama, comparadas con aquellas que comenzaron TH 5 años después de la menopausia. Aunque otros estudios han mostrado algo similar^{1,2}, los datos presentados en este reporte parecen más robustos. La asociación persiste para diferentes formas de TH, duración de uso, y en varios subgrupos de participantes.

Este estudio se agrega a la literatura existente que soporta la teoría de que el tiempo puede ser un factor importante en la relación riesgo-beneficio de la TH.

Puesto que el pico de síntomas vasomotores es en la transición menopáusica tardía y postmenopausia temprana, la TH casi siempre se inicia dentro de los 5 años postmenopáusicos. De acuerdo a este reporte de Beral y col., este es exactamente el grupo a más alto riesgo de desarrollar cáncer de mama.

El estudio desestima la necesidad para aconsejar al paciente acerca de los riesgos y beneficios específicos de la TH. Los clínicos deberían involucrar al paciente en la decisión acerca de uso de TH y deben individualizar el cuidado con el fin de optimizar la salud y la calidad de vida.

Clarisa Gracia, MD, MSCE
Assistant Professor of Obstetrics & Gynecology
University of Pennsylvania
Philadelphia, PA

Referencias

1. Prentice RL, Manson JA, Langer, et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009;170:12-23.
2. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestogen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009;27:5138-5143.

Comentario 2. Las indicaciones actuales de TH incluye síntomas relacionados con menopausia, muchos de los cuales ocurren durante el estado de transición menopáusica y la postmenopausia temprana. Sin embargo, permanece mucha controversia sobre el riesgo y beneficio del inicio de la TH pronto después de la menopausia. La hipótesis del momento de inicio postula que los riesgos de resultados adversos tales como cáncer de mama depende de a duración del tiempo entre la menopausia y el inicio de TH. Recientemente, un análisis secundario de los datos del Women's Health Initiative (WHI) combinando el estudio randomizado controlado y la cohorte observacional del los datos del estudio French E3N sugieren un aumento de las tasas de cáncer de mama en mujeres que inician TEP después de tiempos cortos (< 3 o 5 vs. > de 3 o 5 años)^{1,2}. Con TE no hay una evidencia clara de una disminución o aumento global en el riesgo de cáncer de mama en aquellas que iniciaron TH menos de 5 años de la menopausia³.

Beral y col. examinaron la hipótesis del tiempo de inicio usando los datos del Million Women Study. Las usuarias corrientes de TE o TEP tenían significativamente más alto riesgo de cáncer de mama que las nunca usuarias. Este aumento en el riesgo parece mayor si la terapia se inicia antes de los 5 años después de la menopausia. Por ejemplo las usuarias de TEP tenían un riesgo de 2,04 (IC 95%, 1.97-2.12), si

la TH se iniciaba menos de 5 años de la menopausia comparada con un RR de 1.53 (IC 95%, 1.38-1.69), si la TH se iniciaba más de 5 años después de la menopausia (p heterogeneidad 0.001). Esos estimados fueron similares a los datos de TEP del WHI y E3N.

Mientras esos datos son sugestivos, el incremento absoluto de aumentos de casos de cáncer de mama son pequeños (3.1 casos adicionales por 10.000 mujeres año para usuarias actuales de TEP y 1.3 casos adicionales para TE).

Además, todos los 4 estudios tienen bajo poder para determinar el riesgo, afinar el estrato de tiempo desde la menopausia (p ej < 1 año, 1-2 años) y la duración de exposición. Por lo tanto, es difícil generalizar los resultados a escenarios clínicos actuales en los cuales las mujeres tienden a tener duración de exposición y duración de tiempo más corta que en estos estudios. Más aun, solo un subgrupo de estos son datos del WHI y otros son observacionales y sujetos a factores de confusión. Finalmente, es uno de los muchos resultados a considerar cuando se miden los riesgos- beneficios de la TH. Mientras estos resultados son interesantes para hacer una hipótesis, requieren evaluación posterior antes de un uso clínico.

H. Irene Su, MD, MSCE
Assistant Professor of Reproductive Medicine
University of California, San Diego
La Jolla, CA

Referencias

1. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009;27:5138-5143.
2. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2008;167:1207-1216.
3. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Conjugated equine estrogens and breast cancer risk in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Am J Epidemiol* 2008;167:1407-1415.

ECC y calcificaciones arteriales de mama

The association of breast arterial calcification and coronary heart disease. Obstet Gynecol 2011;117:233-241.

SCHNATZ PF, MARAKOVITS KA, O'SULLIVAN DM.

Nivel de evidencia: II

Resumen. Para investigar si la mamografía puede predecir el desarrollo de enfermedad cardíaca coronaria, (ECC), en mujeres, los investigadores recolectaron datos basales incluyendo factores de riesgo, historia familiar de enfermedad cardíaca y eventos cardíacos en el paciente. Las mamografías de base se correlacionaron con datos de seguimiento y tamizaje para calcificaciones arteriales de mama (BAC). Se encontró ECC en 20,8% de mujeres con tamizaje positivo para BAC y en un 5.4% de aquellas que el tamizaje fue negativo para BAC ($p < 0.001$) durante 5 años de seguimiento. En mujeres sin ECC de base, aquellas que tenían BAC fueron más propensas a desarrollar ECC o ACV que aquellas quienes no tenían BAC (6.3% vs 2.3%, $p 0.003$; y 58.3% vs 13.3%, $p < 0.001$).

Los investigadores concluyeron que BACs en la mamografía indicaban un aumento significativo de riesgo de ECC o ACV, sugiriendo que esas calcificaciones deben ser reportadas y consideradas marcadores para ECC.

Comentario. Consistente con investigaciones previas en aquellas calcificaciones de las arterias de la mama, está asociado con mayores riesgos de ECC, este artículo intenta definir la controversia previa de que la edad era un factor determinante para una asociación entre BAC y ECC. Los autores intentan comparar mamografías calcio positivas y calcio negativas y entonces determinar la incidencia en el seguimiento. Ellos encontraron que la presencia de calcio fue un predictor significativo en su grupo de datos, teniendo la edad como un factor de confusión.

Los hallazgos no son una sorpresa considerando que el calcio en las arterias es un factor de

riesgo bien conocido para ECC, particularmente en las arterias coronarias o localizaciones que rigen órganos vitales.

El calcio significa un proceso de arterioesclerosis maduro y una carga aterogénica. Sin embargo, la presencia de calcio no identifica efectivamente lesiones tendientes a la ruptura de la placa, lo cual es un peligro más inminente y un precursor inmediato de trombosis vascular.

Aunque el estudio tiene una muestra relativamente pequeña, los métodos son bien descritos como que son posibles amenazas. Muchos de los datos son auto reportados y por lo tanto con posibilidad de mal interpretación.

La diferencia de riesgo fue de 6,6% en el grupo calcio positivo versus 1% en el calcio negativo. Predictores univariados fueron hipertensión, hipercolesterolemia, historia familiar, menopausia y estatus de terapia hormonal.

BAC, hipertensión, hipercolesterolemia, e historia positiva fueron los más importantes predictores de ECC. Otros riesgos bien conocidos son fumar, relación apolipoproteína B y apolipoproteína A1, inactividad y falta de frutas y vegetales.

Los autores sugieren que cuando se presente y reporte (dado peligros de inconsistencia reportados por radiólogos o falta de entrenamiento unificado), no debe ser ignorado y puede ser un útil recordatorio de que su paciente está en un alto riesgo.

Sin embargo, nuestro trabajo como especialistas en menopausia es tamizar para todos los factores de riesgo de ECC en cada mujer como un punto antes de individualizar el riesgo de

prevención¹. No debemos confiar en los BACs monográficos como subrogados o próximos a otros factores de riesgo, que necesitan ser medidos rutinariamente y corregir a niveles normales cuando se encuentran anormales².

Robert A. Wild, MD, PhD, MPH, NCMP
Professor of Ob/Gyn & Clinical Epidemiology
& Biostatistics
Oklahoma University Health Sciences Center
Chief of Gynecology, VA Medical Center
Oklahoma City, OK
Member, NAMS Professional Education and
Research Affairs committees

Referencias

1. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectivenessbased guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1243-1262.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952.

Artículos escogidos por el editor de la revista *Menopause* Abril 2011

- **Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Powell LH, Matthews KA.**

Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause* 2011;18:352-358.

Las mujeres que reportan fogajes por 6 o mas días en un periodo de semanas tenían mayor grosor de la intima media carótida, cuando se controlaban por factores de riesgo para ECV, comparadas con mujeres que reportaban menos o ningún fogajes. La relación fue mas fuerte entre las mujeres con sobrepeso u obesas.

- **Low DA, Hubing KA, Coso JD, Crandall CG.**

Mechanisms of cutaneous vasodilation during the postmenopausal hot flash. *Menopause* 2011;18: 359-365.

Los mecanismos responsables de la vasodilatación cutánea durante los fogajes posmenopáusicos no están aun bien entendidos. Los presentes hallazgos sugieren que esta respuesta esta mediada neuralmente a través de los nervios sensibles a la toxina botulínica, presumiblemente simpático colinérgicos.

- **Naser B, Schnitker J, Minkin MJ, de Arriba SG, Nolte K-U, Osmer R.**

Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. *Menopause* 2011;18:366-375.

Este meta-análisis de 5 estudios randomizados doble ciegos controlados provee evidencia de los extractos isopropanólicos del black cohosh no tienen ningún efecto adverso en la función hepática.

Tres comentarios acerca de la reducción de riesgo por cirugía en portadores de BRCA

Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA 2010;304:967-975.

DOMCHEK SM, FRIEBEL TM, SINGER CF, ET AL.

En portadoras de mutaciones BRCA1 o BRCA2 la mastectomía reductora de riesgo (RRM) y la salpingo-ooforectomía reductora de riesgo (RRSO) han sido usadas para reducir el riesgo de cáncer de mama y de ovario. Este estudio prospectivo, multicéntrico de cohorte de 2.482 mujeres con mutaciones BRCA1 y BRCA2 estimaron el riesgo y reducción de mortalidad de estas cirugías por mutación y cáncer previo. El estudio valoró la relación entre RRM y RRSO con resultados de cáncer en 22 centros de genética clínica y de investigación en Norteamérica y Europa, con seguimiento continuo hasta finales del 2009. El objetivo principal medido fue el riesgo de cáncer de ovario y mama, mortalidad específica por cáncer, y mortalidad global.

En las 247 mujeres que fueron a RRM, no hubo diagnósticos de cáncer de mama (comparadas con 98 mujeres de las 1.372 diagnosticadas con cáncer de mama que no tenían RRM). Las mujeres que fueron a RRSO tenían un menor riesgo de cáncer de ovario, incluyendo aquellas con cáncer de mama previo (6% versus 1%; RR, 0.14; IC 95%, 0.04-0.59), sin previo cáncer de mama (6% vs 2%; RR, 0.28; IC 95%, 0.12-0.69) y un más bajo riesgo de primer diagnóstico de cáncer de mama en portadoras de mutación BRCA1 (20% vs 14%; RR 0.63; IC 95%, 0.41-0.96) y portadoras de mutaciones BRCA2 (23% vs 7%; RR 0.36; IC 95% 0.16-0.82). Comparada con mujeres que no fueron a RRSO, la realización de RRSO se asoció con más baja mortalidad por todas las causas (10% vs 3%; RR 0.40; IC 95%, 0.26-0.61), mortalidad específica por cáncer de mama (6% vs 2%; RR, 0.44; IC 95%, 0.26-0.76), y mortalidad específica por cáncer de ovario (3% vs 0.4%; RR, 0.21; IC 95%, 0.06-0.80). El uso de RRM se

asoció con más bajo riesgo de cáncer de mama en una cohorte de mujeres con mutaciones BRCA1 y BRCA2; RRSO se asoció con un más bajo riesgo de cáncer de ovario, primer diagnóstico de cáncer de mama, mortalidad por todas las causas, mortalidad específica por cáncer de mama y mortalidad específica por cáncer de ovario.

Comentario 1. Aunque ha sido claro por algún tiempo que la RRM efectivamente reduce el riesgo de cáncer de mama y la RRSO efectivamente reduce ambos riesgos de cáncer ginecológico y de cáncer de mama en portadoras de mutaciones de BRCA1 y BRCA2¹, el impacto de tales cirugías profilácticas en la sobrevida no han sido determinadas adecuadamente hasta la publicación de estos importantes hallazgos. La observación de que la RRSO reduce no solo la mortalidad por cáncer de ovario y de mama sino por todas las causas de mortalidad es particularmente notable. Valorando los beneficios de la cirugía solo el 10% de las participantes en el estudio fueron a RRM y 38% fueron a RRSO.

Mejoría en las técnicas de la cirugía profiláctica y mejor información acerca de la seguridad de la terapia hormonal (TH) después de la RRSO puede alentar a más portadoras de mutaciones de BRCA1 y BRCA2 a considerar la cirugía.

La RRSO puede a menudo hacerse usando técnica laparoscópicas de mínima invasión y la RRM puede realizarse usando un abordaje sin prescindir de piel, reduciendo la morbilidad asociada con estas cirugías profilácticas.

Sabemos que RRSO antes de los 45 años esta asociada con mayores riesgos de mortalidad cardiovascular también como deterioro de la

calidad de vida si no se usa TH^{2,3} en el manejo de la mujer joven con mutaciones BRCA y muchos médicos y portadoras asumen que el uso de TH no es segura. Afortunadamente, dos estudios han encontrado que el uso de la TH en tales mujeres no aumenta el riesgo de cáncer de mama^{4,5}. La información acerca esos avances quirúrgicos y la seguridad de la TH debe ser compartido con las portadoras de mutaciones para hacer la decisión acerca de la cirugía.

Aunque la cirugía de reducción de riesgo claramente salva vidas en portadoras de mutaciones, BRCA1 y BRCA2 esta información no beneficiara a portadoras a menos que ellas identifiquen su estatus genético. Por lo tanto, estos nuevos datos de Domchek y col. aumentan la importancia de tomando historias familiares apropiadas, animarlas y facilitarles test genéticos cuando se identifique que estén a alto riesgo individual.

Andrew M. Kaunitz, MD
Professor and Associate Chairman
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Florida College of Medicine-
Jacksonville
Jacksonville, FL

Referencias

1. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:80-87.
2. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009;16:15-23.
3. Parker WH, Manson JE. Oophorectomy and cardiovascular mortality: Is there a link? *Menopause* 2009;16:1-2.
4. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al, for the PROSE Study Group. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7804-7810.
5. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, et al, for the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1361-1367.

Comentario 2. Este importante estudio de cohorte prospectivo con mutaciones BRCA1 BRCA2 confirma los beneficios sorprendentes de la RRM y RRSO. La baja mortalidad asociada con RRSO fue más notable.

Una historia cada vez más creciente indica que los cánceres serosos ováricos se originan en la fimbria de las trompas de Falopio. Por esta razón, RRSO e histerectomía son recomendables después de completar la familia, preferiblemente antes de la edad de 35 años y puntualmente a la edad de 40 años. La evidencia epidemiológica también indica que el uso de contraceptivos con estrógenos-progestinas puede disminuir el riesgo de cáncer de ovario en portadoras de mutaciones BRCA. Un estudio caso control indicó que el uso de anticonceptivos orales (OCs) en mujeres con mutaciones BRCA1 y BRCA2 se asociaron con una reducción del riesgo de cáncer de ovario (que se aumenta con la duración de uso, (de 20% por menos de 3 años, a más de 60% con 6 o mas años de uso).¹ En un estudio caso controles grande, el uso de OCs reduce el riesgo de cáncer de ovario en 44% en portadoras de mutaciones BRCA1 y 61% en portadoras de BRCA2.

En otro estudio casos controles concluyeron que el uso de OCs reduce el riesgo de cáncer de ovario en 5% con cada año de uso en portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2³.

En contraste a los efectos sobre riesgo de cáncer de ovario, el impacto de los OCs sobre cáncer de mama en portadoras de mutaciones de BRCA no están del todo claros.

Los datos con OCs en portadoras de mutaciones de BRCA son todas observacionales y no tan robustas. Hasta que haya una mejor información parece razonable informar a las portadoras de mutaciones BRCA que el uso de OCs puede reducir el riesgo de cáncer de ovario, pero el efecto sobre cáncer de mama es incierto

El efecto de quimoprevención por tamoxifeno y raloxifeno o inhibidores de aromatasas no han sido probadas en portadoras de mutacio-

nes de BRCA en estudios randomizadas. Sin embargo, en análisis de subgrupos de estudios americanos midiendo los efectos del tamoxifeno para prevención, el tamoxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama en un 62% en portadoras de BRCA2, pero no tiene impacto en portadoras de BRCA1^{4,5}.

Esto es consistente con el hecho de que las mujeres con mutaciones BRCA2 tienen predominantemente tumores con receptores de estrógenos positivos y mujeres con mutaciones BRCA1 tienen principalmente tumores con receptores de estrógenos negativos

Aunque no hay datos disponibles, parece que el raloxifeno y los inhibidores de aromatasas pueden alcanzar resultados similares al del tamoxifeno. Dos de los efectos asociados con esas drogas, la decisión de usar uno de esos agentes para quimoprevención es difícil para el clínico y el paciente. RRSO permanece la escogencia mejor para protección de riesgo, un procedimiento que puede en la mayoría de los casos, aun con una inspección cuidadosa de la superficie peritoneal y lavado peritoneales, se hacen fáciles con laparoscopia. Secciones seriadas de los ovarios y las trompas es mandatorio para detectar cánceres microscópicos. Aunque la histerectomía concurrente es una escogencia es recomendado ganar una ventaja teórica de remover la porción cornual de la trompas.

Las mujeres que son portadoras de BRCA tienen una decisión difícil acerca de TH para los síntomas menopáusicos. El estudio de cohorte y estudio caso controles referidos en este nuevo reporte de JAMA por Domchek y col indica que la TH puede ser usada con seguridad por varios años.

Seguimiento continuo de estos pacientes puede extender este periodo de seguridad aún más largo.

Leon Speroff, MD
Professor Emeritus of Obstetrics and Gynecology
Oregon Health & Science University
Portland, Oregon

Referencias

1. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary

ovarian cancer. *N Engl J Med* 1998;339:424-428.

2. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007;8:26-34.
3. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer* 2004;91:1911-1915.
4. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-1388.
5. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-1662.

Comentario 3. Parece lógico que la RRM podría reducir el riesgo de cáncer de mama en portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2, pero el presente estudio prospectivo representa los mejores datos observacionales de los cuales se deriva los objetivos estimados de los beneficios de RRM y RRSO. No sorprende que RRSO ofrece más beneficios en reducción de riesgo de cáncer de mama entre portadoras de mutaciones BRCA2, que entre mujeres quienes son portadoras de BRCA1, probablemente relacionado con el hecho que aproximadamente el doble de muchos cánceres de mama invasivos ocurren entre mujeres con mutaciones BRCA2 son encontradas que expresan la proteína del receptor de estrógenos.

Tal vez sorprende que el seguimiento promedio en el estudio fue ligeramente mayor que 3.5 años, pero hubo 4.255 mujeres incluidas y el número de cáncer de mama observados fue relativamente grande entre aquellas mujeres con mamas intactas, dado los riesgos asociados con las mutaciones. Lo más impresionante fue el hecho que hubo una reducción en la mortalidad de cánceres de ovario y de mama observado en seguimiento a corto plazo entre las mujeres que fueron a RRSO. Es también reafirmado que el riesgo de cáncer de ovario disminuyó por RRSO aun entre mujeres con cáncer de mama previo.

Es ahora claro que portadoras conocidas de mutaciones BRCA1 y BRCA2 deben ser avisadas que tanto RRM como RRSO pueden reducir la incidencia y la mortalidad de cánceres de mama y ovario. Para las mujeres que decidan no tener RRM o RRSO se les pueden ofrecer tan pronto como hayan completado su familia. Desafortunadamente, no hay datos en este estudio que midan la seguridad de la TH después de RRSO, ni datos acerca de los posibles beneficios agregados al uso de agonistas/antagonistas de estrógenos (como tamoxifeno o raloxifeno) después de RRSO para reducir más el riesgo de cáncer de mama. Tampoco hay datos acerca de la calidad de vida en las mujeres que han tenido

cirugía profiláctica para reducción de riesgo, que otros estudios han examinado este tema¹.

Victor G. Vogel, MD, MHS, FACP
Director, Cancer Institute
Geisinger Medical Center
Danville, PA

Referencia

1. van Roosmalen MS, Verhoef LCG, Stalmeier PFM, et al. Decision analysis of prophylactic surgery or screening for BRCA1 mutation carriers: a more prominent role for oophorectomy. J Clin Oncol 2002;8:2092-2100.

Cáncer de pulmón y terapia hormonal

Reproductive factors, hormone use and risk of lung cancer in postmenopausal women, the Nurses' Health Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19:2525-2533

BAIK CS, STRAUSS GM, SPEIZER FE, FESKANICH D.

Este estudio evaluó la asociación entre factores reproductivos, el uso de terapia hormonal exógena e incidencia de cáncer de pulmón en 107.171 mujeres del estudio Nurses' Health (NHS) de mujeres postmenopáusicas. Los investigadores analizaron la edad de la menopausia, edad de la menarquia, tipo de menopausia, paridad, edad del primer parto, terapia hormonal postmenopáusica (TH) y uso de anticonceptivos. Los RRs para cada variable se estimaron usando los modelos de COX, ajustados para fumar y otras covariables.

Un total de 1.729 cánceres de pulmón fueron identificados durante el seguimiento desde 1984 al 2006. El inicio de la menopausia menos de los 44 años (RR, 1,39; IC 95%, 1.14-1.70) y el uso previo de anticonceptivos orales por 5 años (RR, 1.22; IC 95%, 1.05-1.42) se asociaron con aumento del riesgo de cáncer de pulmón, más fuertemente en mujeres fumadoras y con histología de células pequeñas.

El aumento de la paridad se asoció con disminución de riesgo entre mujeres con hijos (p para tendencia 0.03) entre nunca fumadoras. En fumadoras, edad avanzada y primer parto se asoció con aumento del riesgo (p para tendencia 0.02).

El uso de TH no fue asociado con incidencia global de cáncer de pulmón, pero resultados no significantes de aumento de riesgo de adenocarcinoma fueron vistos con su uso.

Los investigadores concluyen que los estrógenos pueden influir en la carcinogénesis de pulmón pero los efectos son probablemente modestos, variando por el subtipo histológico y alterado por el uso de cigarrillo. Se necesita más investigación de la fisiopatología de las hormonas femenina en el cáncer de pulmón y su interacción con el hábito de fumar.

Comentario. El tema de hormonas femeninas y cáncer de pulmón es muy oportuno. Estudios previos usando líneas de células y modelos animales han indicado que el estradiol puede llevar al desarrollo de cáncer de pulmón pero ninguno se ha valorado por los efectos interactivos de los carcinógenos relacionados con el tabaco. Se han hecho varios estudios humanos sobre los factores femeninos hormonales y el riesgo de cáncer de mama, la mayoría de ellos retrospectivos por diseño reportando resultados conflictivos. Este estudio ha intentado clarificar el conocimiento con cuatro resultados clave:

1. La incidencia global de cáncer de pulmón ajustada por edad en esta cohorte de mujeres postmenopáusicas fue aproximadamente 100 en 100.000 (1/1.000) personas años.
2. Temprana edad de menopausia (antes de los 44 años) se encontró que aumenta el riesgo de cáncer de pulmón.
3. De no fumadoras, la paridad o mayor número de hijos se encontró que disminuía el riesgo de cáncer de pulmón.
4. En fumadoras, se encontró que la edad mayor al primer parto aumentaba el riesgo de cáncer de pulmón.

Las magnitudes del aumento o disminución del riesgo fueron entre 20% y 40%, similar a los efectos exposición pasiva al cigarrillo. El tipo específico de cáncer de pulmón que estas mujeres tenían con el inicio de la menopausia antes de los 44 años de edad fue carcinoma de células pequeñas, un tipo más relacionado con el cigarrillo.

Tres tópicos críticos que aun necesitan ser estudiados son:

1. El impacto de exposición pasiva al cigarrillo sobre la asociación entre factores hormonales femeninos y riesgo de cáncer de pulmón, particularmente en nunca fumadoras.
2. La incidencia estimada de cáncer de pulmón (y los subtipos) por estatus de fumador.

3. Un test formal de interacción entre factores hormonales y efectos del cigarrillo para ver si son sinérgicos, antagónicos o nulos.

Ping Yang, MD, PhD
Professor of Epidemiology
Mayo Clinic
Rochester, MN

Ejercicio de músculos de piso pélvico para el prolapso genital

Pelvis floor muscle training reverse pelvic organ prolapsed and reduce prolapsed symptoms? An assessor-blinded, randomized, controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2010;203:170.e1-7.

BRAEKKEN IH, MAJIDA M, ENGH ME, BO K. CAN

Un nuevo estudio ASSESOR BLINDED, con grupo paralelo, randomizado y controlado investigó la efectividad del ejercicio de músculos de piso pélvico para revertir el prolapso de los órganos y aliviar los síntomas. Un total de 109 mujeres con prolapsos estados I, II, y III se asignaron al ejercicio de piso pélvico (n 59) o controles (n 50), además de recibir asistencia en estilo de vida y a aprender a contraer los músculos del piso pélvico antes y durante el aumento de la presión intra abdominal.

La comparación de grupos fue hecho con test de t de Student, test de U Mann-Whitney, RR y efecto de tamaño. Hubo 11 mujeres (19%) en el grupo de ejercicios de piso pélvico quienes mejoraron el estado del Pelvic Organ Prolapse Quantification System versus 4 controles (8%; p 0.035). El entrenamiento de músculos del piso pélvico elevó la vejiga (3.00 mm; IC 95%, 1.4-7.3; p 0.022) y redujo la frecuencia de síntomas molestos comparado con los controles.

Los investigadores concluyeron que los ejercicios musculares de piso pélvico no tenían efectos adversos y pueden ser usados como tratamiento del prolapso.

Comentario. Cuando un paciente se presenta con prolapso de piso pélvico, las más comunes opciones de tratamiento incluyen observación, ejercicios musculares de piso pélvico, necesarios de intervención quirúrgica. Muchos pacientes están inicialmente en tratamiento conservador cuando buscan cuidado para este desorden de su calidad de vida. A pesar del hecho que el entrenamiento muscular del piso pélvico es a menudo para incontinencia urinaria de estrés, la evidencia que apoya su uso en el prolapso de órganos pélvicos es limitada.

Este es el estudio más grande y comprensivo al respecto hasta el día de hoy. En este bien diseñado estudio, 74% de los sujetos sintomáticos tratados con entrenamiento muscular de piso pélvico mostró mejoría en el prolapso, vejiga y síntoma intestinales, lo cual es el objetivo último en el tratamiento. Adicionalmente, en el grupo de los sujetos con prolapso mas allá del himen (cuando la mayoría de las mujeres se vuelven sintomáticas y consideran la cirugía) , la frecuencia de síntomas del prolapso se redujo en 56% de los sujetos.

El éxito del entrenamiento muscular del piso pélvico requiere terapistas físicos especializados, pacientes motivados y adherencia al plan de tratamiento. El grupo de estudio, el cual fue tratado por terapistas especializados, incluyó una baja tasa de abandono y una alta adherencia al protocolo de tratamiento; si esos hallazgos pueden realizarse al promedio de los pacientes con prolapsos, es incierto.

Adicionalmente, el estudio incluyó pacientes sin síntomas de prolapso y, generalmente hablando, esta población de pacientes no busca ayuda o desea intervención.

Finalmente, si los beneficios encontrados en este estudio persiste una vez el paciente termina las sesiones de terapia física es una pregunta sin respuesta.

Sin embargo, como el entrenamiento muscular del piso pélvico tiene muy pocos riesgos, los hallazgos en este estudio justifican su uso para el tratamiento del prolapso.

Beri M. Ridgeway, MD

Department of Obstetrics & Gynecology and Urology - Center for Geriatric Medicine
Cleveland Clinic - Cleveland, Ohio