

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

El metabolismo de los sofocos

Vasomotor symptoms related to insulin resistance in women in the SWAN Study. Vasomotor symptoms and insulin resistance in the Study of Women's Health Across the Nation. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:3487-3494.

THURSTON RC, EL KHOUDARY SR, SUTTON-TYRRELL K, ET AL.

Nivel de evidencia: I

Resumen. Aunque investigaciones recientes sugieren que existe una asociación entre la menopausia, los sofocos y la enfermedad cardiovascular (ECV), el mecanismo subyacente no es claro porque la fisiología de los bochornos no es totalmente entendido. Los autores examinaron las asociaciones entre los sofocos/sudores nocturnos y la glucosa y la resistencia a la insulina por más de 8 años, controlando los factores de riesgo cardiovascular y las hormonas reproductivas. Los 3.075 participantes del Estudio Women's Health Across the Nation (SWAN) tenían edades entre 42 a 52 a la entrada al estudio. Las mujeres completaron un cuestionario (sofocos y sudores nocturnos: ninguno, 1-5 d, ≥ 6 d, las 2 últimas semanas), medidas físicas (presión arterial, altura, peso) y una muestra de sangre en ayunas para (glucosa, insulina, E2, FSH) anualmente. Los sofocos y sudores nocturnos fueron examinados con relación a la glucosa y la evaluación del modelo homeostático (HOMA) -una estimación de la resistencia a la insulina en modelos mixtos-, ajustando los datos demográficos, cardiovasculares, factores de riesgo, los medicamentos y E2/FSH. Los autores concluyeron que los

sofocos se asocian con un índice HOMA superior y a un nivel de glucosa en menor medida más alto, lo que indica que factores metabólicos pueden ser relevantes para la comprensión del vínculo entre los sofocos y el riesgo de ECV.

Comentario. La prevalencia y la presencia de los síntomas vasomotores menopáusicos son bien conocidos, pero es menos ampliamente reconocido que estos síntomas pueden tener consecuencias para la salud más allá de su impacto en la calidad de la vida de una mujer. En particular, una creciente cantidad de literatura ha examinado las relaciones entre síntomas vasomotores sistémicos y salud cardiovascular. Los análisis de Women's Health Initiative (WHI) Hormone Therapy Clinical Trials¹ and the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study² sugieren que el aumento del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) observado con la terapia hormonal tardía se amplificó entre las mujeres que habían experimentado síntomas vasomotores.

Varios estudios han encontrado aumento de marcadores, de riesgo de ECV subrogados entre mujeres con síntomas vasomotores.^{3,5} En contraste, anteriormente encontramos que entre las

mujeres participantes en el estudio WHI observacional, el riesgo de accidente cerebrovascular, eventos cardiovasculares y la mortalidad por todas las causas se redujo entre las mujeres que reportaron la aparición de los síntomas vasomotores alrededor del momento de la menopausia, con un mayor riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica y por todas las causas observadas solo entre el grupo mucho más pequeño de las mujeres que² experimentaron la aparición de los síntomas vasomotores en los años de menopausia tardía.⁶ Thurston et al. han aportado una valiosa contribución a esta área de investigación mediante la detección de las relaciones entre los síntomas vasomotores y la resistencia a la insulina en las mujeres que participan en SWAN. En este estudio, tanto los sofocos y los sudores nocturnos se asociaron con un aumento del índice HOMA. Los síntomas vasomotores fueron también asociados con mayor nivel de glucosa en ayunas, en menor grado.

Actualmente no está claro cuál puede ser el posible mecanismo fisiopatológico de estas interesantes asociaciones.

La dirección de la causalidad, también desconocida (son los síntomas vasomotores predisponentes a la resistencia a la insulina, o viceversa). La comprensión más profunda de los mecanismos causales que subyacen a estas asociaciones es obstaculizado por las limitaciones intrínsecas de los estudios observacionales.

Dado que todos los estudios que examinan las asociaciones entre los síntomas vasomotores y los resultados son de observación (como las mujeres que tengan o no síntomas vasomotores). Estas limitaciones son inevitables.

Mientras que la naturaleza de las relaciones entre los síntomas vasomotores y la resistencia a la insulina no se entienden completamente en este momento, los estudios futuros serán útiles para explorar más a fondo estas relaciones y la influencia de potenciales factores modificadores tales como el tiempo y la duración de los

síntomas vasomotores. También debemos tener presente la necesidad de modificaciones en el estilo de vida y las terapias dirigidas a la prevención de la diabetes y ECV en todas las mujeres, independientemente de si experimentan síntomas vasomotores o no.

Emily D. Szmulowicz, MD
 Profesor Asistente de Medicina,
 Endocrinología
 Universidad del Noroeste
 Facultad de Medicina Feinberg
 Chicago, IL

Referencias

1. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, et al. La terapia hormonal postmenopáusica y el riesgo de enfermedades cardiovasculares enfermedad por edad y años desde la menopausia. *JAMA* 2007; 97:1465-1477.
2. Huang AJ, Sawaya, GF, Vittinghoff, E, F Lin, Grady D. Los sofocos, la enfermedad coronaria y la hormona terapia en mujeres posmenopáusicas. *Menopausia* 2009;16: 639-643.
3. Gast GC, DE Grobbee, VJ Pop, JJ Keyzer, et al. Quejas de la menopausia están asociados con factores de riesgo cardiovascular. *Hipertensión* 2008; 51:1492-1498.
4. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes y subclínica enfermedad cardiovascular: resultados del Estudio de Salud de la Mujer Across the Heart Study Nación. *Circulación* 2008;118:1234-1240.
5. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, R Hess, Powell LH, Matthews KA. Hot flashes y carótida íntima-media de espesor entre las mujeres de mediana edad. *Menopausia* 2011;18:352-358.
6. Szmulowicz ED, Manson JE, JE Rossouw, et al. Los síntomas vasomotores y los eventos cardiovasculares en las mujeres postmenopáusicas. *Menopausia* 2011; 18:603.

La ventana crítica de TH & enfermedad de Alzheimer

Use of unopposed HT within 5 years of onset menopause was associated with a 30% Reduced risk of Alzheimer's disease, but use 5 Following years or more was menopause onset not. Hormone dementia and Alzheimer disease therapy: New Findings from the Cache County Study. Neurology 2012;79:1846-1852

SHAO H, BREITNER JC, WHITMER RA, ET AL.

Resumen. Este estudio de cohorte prospectivo de Cache County, Utah, hizo seguimiento a 1.768 mujeres por un promedio de siete años y evaluó la incidencia de la enfermedad de Alzheimer (EA). En total, 176 mujeres tuvieron diagnósticos de EA probable o definitivo. El uso de la terapia hormonal (TH), incluyendo fecha, duración y tipo, se evaluó en un cuestionario de Salud de la Mujer. Los resultados indicaron que el 63% de las mujeres habían usado alguna forma de TH. La mayoría de las mujeres (93%) utilizaron terapias orales así que todos los tipos de terapia se consideraron en conjunto.

37% utilizaron un progestágeno. En general, el uso de TH no se asoció con una reducción del riesgo de AD, ni la utilización de TH cinco años o más después de la menopausia fue asociado con un menor riesgo.³

Sin embargo, cabe destacar, que la TH iniciada dentro de los primeros cinco años de aparición de la menopausia, se asoció con un riesgo 30% menor de la EA. Hubo algunas pruebas de un efecto de duración; cuando se continuó durante diez o más años, la TH temprana se asoció con un riesgo 37% menor de EA. Para el tipo de TH, tanto terapias con oposición y sin oposición se asociaron con una magnitud similar de menor riesgo, aunque solo TH sin oposición alcanzó significancia estadística.

Comentario. Un informe de 2003 del condado de Cache fue fundamental para aportar pruebas como apoyo de la hipótesis de la ventana crítica al señalar un nuevo hallazgo de “una aparente ventana limitada de tiempo du-

rante el cual la exposición sostenida a TH parece reducir el riesgo de Alzheimer.¹ Esta conclusión se basó en los resultados de examen del articulado efecto del uso corriente o pasado de la TH y su duración. Específicamente, la anterior utilización de TH fue asociada con una reducción significativa en la EA, pero el uso actual se asoció con una reducción de riesgo solo si las mujeres habían usado TH por diez o más años. La publicación actual de esta cohorte refleja la nueva información recopilada en el tipo, momento y duración de la TH para probar más directamente la hipótesis de ventana crítica. Según el informe, se apoyó la hipótesis y ofreció nuevos conocimientos sobre los factores que podrían conferir protección, incluyendo el uso dentro de los cinco años de la menopausia, el uso prolongado y el uso de solo TE.

A primera vista, muchos podrían pensar que los nuevos datos van en contra de los resultados del estudio (Women's Health Initiative Memory Study WHIMS).^{2,3}

En su lugar, un examen detallado de los nuevos hallazgos del Condado de Cache revela notable coherencia del WHIMS con respecto a los efectos de la TH sobre la demencia en las mujeres que inician TH en edades más avanzadas.

Shao y col. encontraron que el inicio de TH con oposición pero no TH sin oposición poco antes de que el estudio de referencia se iniciara se asoció con casi el doble de riesgo de la EA, aunque este efecto no alcanzó significancia estadística.

La edad media de los usuarios de TH al inicio del estudio fue de 73 años. En comparación, el

WHIMS también encontró que TH con oposición pero no TH sin oposición fue asociada con una duplicación del riesgo de todas las causas de demencia, y la edad media fue al inicio de los 70 años de edad. El WHIMS no evaluó las mujeres menores de 65 años al inicio del estudio y por lo tanto, no puede abordar la ventana crítica de la TH y EA. Sin embargo, la consistencia de los resultados entre las mujeres que iniciaron más tarde en la etapa de su vida, sugiere que tanto las conclusiones del WHIMS y los hallazgos del estudio Cache County podrían ser válidos y que el momento de inicio es un factor crítico en la comprensión de los efectos de la TH en el riesgo de EA.

En general, dada la naturaleza observacional del estudio Caché County, sin embargo, los resultados no garantizan un cambio en las pautas acerca de TH y prevención de demencia. Ninguna mujer debería iniciar TH únicamente para la prevención de la demencia. En su lugar, estos hallazgos pueden ser útiles en el asesoramiento a los pacientes sobre los efectos adversos de la iniciación de TH para otras indicaciones, en particular síntomas vasomotores, tempranos en las perimenopáusicas. Específicamente, estos nuevos hallazgos sugieren que el riesgo de la EA observado en el WHIMS no puede generalizarse en las mujeres más jóvenes y que la TH puede conferir algo de menos riesgo de EA cuando se inicia temprano.

Pauline M. Maki, Ph.D.
Profesor de Psiquiatría y Psicología
Director de Investigación
en Salud Mental de la Mujer
Director de Investigación,
Centro de Investigación de la UIC
en Mujeres y Género
Universidad de Illinois en Chicago
Chicago, IL

Referencias

1. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al. Hormona La terapia de reemplazo y la incidencia de Alzheimer enfermedad en las mujeres mayores: el Cache County Study. *JAMA* 2002;288:2123-2129.
2. Shumaker S, Legault C, Kuller L, et al. Conjugado estrógenos equinos y la incidencia de demencia probable y el deterioro cognitivo leve en mujeres postmenopáusicas mujeres: Iniciativa de Salud Femenina Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947-2958.
3. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al. Estrógeno más progestinas y la incidencia de la demencia y suave deterioro cognitivo en mujeres posmenopáusicas: La Iniciativa de Salud Femenina estudio de la memoria: un ensayo controlado aleatorizado. *JAMA* 2003;289: 2651-2662.

Buen estado físico en edad temprana en la vida se asocia con menos enfermedades crónicas en edad tardía

Midlife fitness and the development of chronic conditions in later life. Arch Intern Med 2012;172:1333-1340. Nivel de evidencia: II-2

WILLIS BL, GAO A, LEONARD D, DEFINA LF, BERRY JD.

Resumen. Con el fin de estudiar la asociación entre el estado físico y la enfermedad en la edad adulta, crónica no mortal los resultados de 18.670 participantes del estudio Cooper Center Longitudinal Study fueron relacionados con las reclamaciones de Medicare del 1 de enero de 1999 al 31 de diciembre de 2009.

El estado físico estimado por la caminadora de Balke fue analizado como una variable continua en equivalentes metabólicos (MET) de acuerdo con la edad y quintiles sexo-específicas. Ocho condiciones crónicas comunes fueron definidas utilizando algoritmos validados, y asociaciones entre estado físico en la mitad de la vida y se evaluaron un número de condiciones utilizando los modelos de peligros proporcionales de Cox modificados que se estratificó en la población a riesgo por el número de condiciones y se ajustó por edad, índice de masa corporal, presión sanguínea, colesterol y los niveles de glucosa, alcohol, y cigarrillo. Los autores encontraron que, después de 120.780 personas-año de exposición en Medicare, el estado físico era significativamente asociado con un menor riesgo de desarrollo de enfermedades crónicas durante 26 años de seguimiento. Estos hallazgos sugieren que el estado físico en la mediana edad puede estar asociado con la disminución de la morbilidad en la edad avanzada.

Comentarios. La práctica clínica nos enseña que todos los pacientes se preocupan por algo. Muchos simplemente desean envejecer mejor que sus padres. El envejecimiento saludable puede ser difícil de lograr, y, como señaló en 2011 Mosca et al¹, la lista de barreras incluye a los profesionales de la salud con tiempo limitado y agotado, y las “intervenciones ineficaces unidimensionales” que demasiado a menudo

despachamos al paciente con una mano en la puerta diciéndole “lo que Ud. necesita es para bajar su colesterol”. Este artículo de Willis et al proporciona información que se puede compartir con nuestros pacientes para fomentar metas realistas.

En este estudio, los datos de la aptitud de los participantes en el estudio de Cooper Center se comparó con la cantidad de enfermedades crónicas después de los 65 años obtenida a través de informes de reclamaciones de Medicare.

Los niveles de condición física se dividieron en quintiles, y cada quintil se comparó con la suma de los ocho diagnósticos de condiciones crónicas como enfermedad cardíaca isquémica, apoplejía, y diabetes mellitus. Los resultados fueron controlados para cigarrillo, el IMC, la presión arterial, los niveles de glucosa, y consumo de alcohol. Un nivel más alto de aptitud en la mediana edad se asoció con menos condiciones crónicas en mujeres, así como en los hombres. Además, en los participantes en los quintiles de mayor aptitud, sus curvas de vida eran más rectangulares, con menos tiempo en declive poco saludable.

Un “MET” es el costo energético de la actividad física.² Incluidos como ejemplos fueron: ver TV (1 MET), caminar a paso ligero (3 METs), y trote promedio (7 METs). Los participantes del estudio, con una edad media de 49 años, fueron evaluados con una prueba en una caminadora que mide el estado físico en METs. Cuando se analiza, los datos demostraron que por cada MET adicional que los participantes fueron capaces de obtener, su carga de morbilidad crónica se redujo en un 6%. De ello se desprende que si nuestros pacientes aumentan

su actividad en la mediana edad hasta 1 MET, caminar o andar en bicicleta más rápidamente, tienen más probabilidades de envejecer de manera que sus hijos quisieran imitar. El riesgo de enfermedad cardiovascular y la diabetes sería menor, y la longitud de tiempo de una enfermedad al final de la vida sería menor. Aunque este estudio estaba limitado a una población de blancos no hispanos sanos, este considerable esfuerzo por Willis y col nos ha dado información útil para los pacientes que desean envejecer con vitalidad.

Diana L. Bitner, MD
Médico Asistente Cirujano
División de Obstetricia / Ginecología
y Salud de la Mujer
Medical Director, Red de Salud de las Mujeres
Spectrum Health Medical Group
Profesor Clínico Adjunto
Michigan State University Medical School
Grand Rapids, MI

Referencias

1. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Basada en la evidencia directrices para la prevención de las enfermedades cardiovasculares enfermedad en las mujeres: 2011 American Heart Association de actualización. *Circulación* 2010; 123:1243-1262. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/109/5/672.full>. Consultado el 26 de octubre 2012.
2. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al. 2011 Compendio de Actividades Físicas: un segundo actualización de los códigos y los valores de MET. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43:1575-1581.

Mamografía: ¿El sobrediagnóstico cubrirá con su sombra la prevención de cáncer de mama avanzado?

Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. N Engl J Med 2012;367:1998-2005.

BLEYER A, WELCH HG.

Análisis de los datos de Estados Unidos que abarca 30 años sugiere que muchos tumores detectados por mamografía son destinados a ser inofensivos.

Resumen. El tamizaje para bajar la mortalidad por cáncer debería permitir la detección temprana de los tumores malignos destinado a causar la muerte al tiempo que facilitar el tratamiento de los cánceres detectados por el tamizaje. Los investigadores en EE.UU., analizaron tres décadas de datos federales para evaluar los efectos a largo plazo de la detección mamográfica. Las tasas de cáncer de mama a partir de 1976 y a través de 1978 (cuando la mamografía fue infrecuente) fueron utilizadas para estimar incidencia basal, los datos de 2006 a 2008 fueron utilizados para estimar la incidencia actual. Para minimizar los efectos de confusión de la terapia hormonal de la menopausia, el aumento transitorio de la incidencia del cáncer de mama desde 1990 hasta 2005 no fue incluido. Modelos para la determinación del exceso de cáncer de mama no detectado por tamizaje en etapa temprana, así como la reducción en los diagnósticos de la etapa tardía del cáncer incluyó la “mejor estimación” en el que la incidencia de cáncer de mama subyacente se asumió que aumente en un 0.25% anual (el conocido cambio porcentual en las mujeres que eran menores de 40).

La incidencia de cáncer de mama en la fase inicial pasó de 112 (línea de base) a 234 (actual) casos por 100.000 mujeres. Durante el mismo intervalo de 30 años, la incidencia de la enfermedad en etapa tardía disminuyó en 8 casos por cada 100.000 habitantes. Sobrediagnóstico (es decir, la identificación de tumores no destinados a avanzar a una fase de enfermedad avanzada) atribuible al tamizaje por mamografía afecta alrededor de 1.3

millones mujeres (incluidas > 70.000 mujeres en solo el 2008, cuando los sobrediagnósticos representaron el 31% de los tumores identificados en las mujeres de 40 años o más).

Durante el período de estudio, la mortalidad por cáncer de mama cayó un 28% entre las mujeres de 40 años o más y por 42% en mujeres menores de 40 años, un grupo en el cual el tamizaje no fue prevalente.

Comentario. El promover el diagnóstico temprano de cáncer de mama, el tamizaje monográfico puede salvar vidas. Sin embargo y consistente con otros reportes^{1,2} este estudio sugiere que la contribución del tamizaje a la disminución en la mortalidad del cáncer de mama es sobrepasado por la mejoría en el tratamiento, y que los beneficios del tamizaje monográfico son menores que los peligros asociados con el mayor sobrediagnóstico que previamente ha sido apreciado. Este punto de vista apoya las recomendaciones del UPSTF del 2009 en el que las mujeres comienzan una mamografía bianual a la edad de 50 años.³ En el futuro, el análisis genético comprensivo de los tumores de mama podrían permitir que los cánceres sean distinguidos de acuerdo a su potencial para causar una enfermedad avanzada.⁴ mientras tanto, los pro y los contras de la mamografía deben ser incorporados en la consejería que las mujeres reciban y que ellas decidan si y cuando deben ser tamizadas.

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

References

1. Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: Trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2011;343:d4411.
2. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med* 2010; 363:1203-1210.
3. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2009;151:716-726.
4. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490:61-70.

Artículos escogidos por el Editor Jefe de “Menopause”

- BLEIL ME, NEADLER, PASCUALA, ET AL.

Depressive symptomatology, psychological stress, and ovarian reserve: a role for psychological factors in ovarian aging? *Menopause* 2012;19:1176-1185.

La sintomatología depresiva, el estrés psicológico, y la reserva ovárica: papel de factores psicológicos en el envejecimiento de los ovarios.

Evidencia transversal sugiere que las mujeres con bajo afecto positivo pueden experimentar disminución del conteo de folículos antrales (CFA) acelerado y el bajo afecto positivo puede ser un factor de vulnerabilidad, o, alternativamente, un afecto alto positivo puede ser protector, en la moderación de los efectos negativos del estrés psicológico en la disminución del CFA.

- LA TSENG, EL KHOUDARY SR, YOUNG EA, ET AL.

The association of menopause status with physical function: the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2012;19:1186-1192.

La asociación del estatus de la menopausia con la función física: el Estudio de Women's Health Across the Nation.

Las mujeres con menopausia quirúrgica o natural tienen casi cuatro veces más altas probabilidades de reportar unas mayores limitaciones en la función física que las mujeres premenopáusicas, independientemente de su edad, solo explicado en parte por el mayor índice de masa corporal y los síntomas depresivos.

Esto sugiere que cambios fisiológicos de la menopausia pueden contribuir directamente a las limitaciones en la función física.

- BARO F, CANO A, BORREGO RS, ET AL, FOR THE FROSPE STUDY GROUP

Frequency of FRAX risk factors in osteopenic postmenopausal women with and without history of fragility fracture. *Menopause* 2012;19:1193-1199.

La frecuencia de los factores de riesgo de FRAX en mujeres posmenopáusicas osteopénicas con y sin historia de fracturas por fragilidad.

El objetivo de este estudio fue comparar la frecuencia de los factores de riesgo de fracturas incluidas en el algoritmo FRAX, así como otros, en las mujeres posmenopáusicas con osteopenia con y sin fracturas previas por fragilidad en España.

- JANE A. CAULEY, DRPH, MICHELLE E. DANIELSON, PHD, GAIL GREENDALE A., MD JOEL S. FINKELSTEIN, MD, YUE-FANG CHANG, PHD, JOAN C. LO, MD, CAROLYN J. CRANDALL, MD, MS, ROBERT M. NEER, MD, KRISTINE RUPPERT, DRPH, LESLIE MEYN, MS, BETH A. PRAIRIE, MD, MS, Y MARYFRAN R. SOWERS, PHD.

Bone resorption and fracture across the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2012;19:1200-1207.

La resorción del hueso y la fractura a través de la transición menopáusica: el Estudio Women's Health Across the Nation.

Mayor excreción de colágeno N-telopéptido de tipo 1 (NTX) medido antes de la menopausia y mayores incrementos en NTX en toda la menopausia están asociados con un mayor riesgo de fracturas a través de la transición de la menopausia.

Riesgo de cáncer de mama antes y después de la Menopausia

Un análisis de la relación de la longitud de los años reproductivos y diferentes tipos de cáncer de mama

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological Studies. Lancet oncol 2012;13:141-151.

Nivel de evidencia: III

Resumen. Tanto la menarca como la menopausia afectan el riesgo de cáncer de mama. El objetivo de este meta-análisis de estudios epidemiológicos examina como se relaciona el tipo de tumor y la longitud de la vida reproductivo en las mujeres.

Se incluyeron datos de 117 estudios, los cuales incluyeron 118.964 mujeres con cáncer invasivo y 306.091 sin la enfermedad. Los autores calcularon los riesgos relativos ajustados (RRs) asociados con la menarca y la menopausia para cáncer de mama en general, y por la histología del tumor y la expresión de receptores de estrógenos (RE) Ninguna de las mujeres usaba terapia hormonal menopáusica.

El riesgo de cáncer de mama se incrementó por un factor de 1.050 (IC 95%, 1044-1057 $p < 0.0001$) por cada año menor de menarca y por una pequeña cantidad (1.029, 1.025-1.032, $p < 0.0001$), para cada año de posmenopausia.

Las mujeres premenopáusicas tenían un riesgo mayor de cáncer de mama que las mujeres posmenopáusicas de la misma edad (RR a edades de 45 a 54: 1.43, 1.33-1.52, $p < 0.001$). Todas las tres asociaciones fueron debilitadas por un aumento en la adiposidad entre mujeres posmenopáusicas, pero no varió sustancialmente por año de nacimiento de las mujeres, origen étnico, historia de embarazos, fumar, consumo de alcohol o uso de anticonceptivos orales.

Todas las tres asociaciones fueron más fuertes para tumores lobulares que para tumores ductales ($p < 0.006$ para cada comparación). Los

efectos de la menopausia para una idéntica edad y la tendencia por edad de la menopausia fueron más fuertes para enfermedad RE+ que para RE- ($p < 0.01$ para ambas comparaciones).

La conclusión de esta revisión es que la longitud de los años reproductivos de la mujer no fue la única causa de riesgo de cáncer de mama. Los autores dicen que las hormonas ováricas endógenas son más relevantes para enfermedad RE+ que para RE- y para tumores lobulares que para ductales.

Comentario. Este bien empoderado estudio de estatus hormonal/exposición y subsecuente riesgo de cáncer de mama, usó el poder de meta-análisis para confirmar lo que sabemos hace treinta años basado en otra poderosa herramienta estadística: análisis multivariado.

En 1989, Mitchell Gail y sus colegas del National Cancer Institute, publicaron una revisión retrospectiva de factores asociados con el desarrollo de cáncer de mama en un estudio longitudinal prospectivo de cerca de 280.000 mujeres.^{1,2} El modelo de Gail demostró que factores como edad, historia familiar y biopsia, previas de mama pueden ser usadas para predecir riesgo de cáncer de mama.

Pero lo más relevante de este artículo es que la menarca temprana y la menopausia tardía fueron identificados como factores de riesgo de subsecuente desarrollo de cáncer de mama en el modelo Gail, pero tal vez no también cuantificado como en este estudio.

Este estudio mostró que por cada año que la mujer es más joven en su menarca, hay un

aumento del RR por un factor de 1.05 para cáncer de mama; por cada año después de la menopausia, hay un aumento de RR por un factor de 1.029. Las implicaciones de este hallazgo son importantes, a saber que la exposición a niveles de estrógenos (NE) es un factor de riesgo cuantificable, para subsecuente desarrollo de cáncer de mama.

Otros hallazgos asociados son: el aumento del riesgo para cánceres RE+ sobre los RE- y aumento de riesgo de cáncer lobular sobre cáncer ductal.

Nosotros previamente hemos reportado la línea de tiempo para la disminución de NE en la posmenopausia.³

Pensamos que este estudio confirma el papel de los estrógenos periféricos en los riesgos de cáncer de mama.

Mientras el riesgo de cáncer de mama disminuye en los años de posmenopausia, la magnitud de la disminución fue menos en mujeres con un IMC sobre 25.

Estas mujeres presumiblemente tenían nivel de estradiol mayor que sus contrapartes delgadas, pero nosotros hemos mostrado que los NE no bajan inmediatamente en la posmenopausia; tal vez explicando porque la incidencia de cáncer de mama no disminuye inmediatamente en los años de la posmenopausia. Los NE permanecen elevados, pero disminuyen despacio hasta que la mujer supera más de 65 años, y hemos descrito esos años como la geripausia.

Un mínimo de NE está siempre presente por fuentes diferentes al ovario. De acuerdo a los datos presentados aquí, parece que a medida que pasa el tiempo desde el inicio de la menopausia, el riesgo de cáncer de mama disminuye. Sin embargo, datos de la Sociedad Americana de Cáncer, muestran que la incidencia de cáncer de mama en

los EE.UU. permanece tan alto como en la sexta o séptima década.⁴

Es probable que la fuente periférica de NE sea responsable por los niveles de malignidad. Este estudio representa un gran salto en la medida del riesgo cuantitativo, pero claramente hay pocos factores de riesgo que necesitamos medir.

Bernard A. Eskin, MS, MD
Professor of Obstetrics and Gynecology
Drexel University College of Medicine
Philadelphia, PA
Ari D Brooks, MD
Associate Professor of Surgery
Drexel University College of Medicine
Philadelphia, PA

References

1. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879-1886.
2. National Cancer Institute. Breast cancer risk assessment tool. Available at: www.cancer.gov/bcrisktool/Default.aspx. Accessed December 17, 2012.
3. Eskin BA, Juhas EA, Brooks AR. Confirmation of 17 α estradiol serum levels in all phases of a woman's lifetime. In: Eskin BA, ed., *The Menopause: Endo-crinologic Basis and Management Options*, 5th ed. United Kingdom, Informa UK Ltd, 2007:89-92.
4. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2011-2012. Available at: www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-030975.pdf. Accessed December 17, 2012.

TH para prevención de condiciones crónicas

The USPSTF recommends against the use of EPT for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women Moyer VA; on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Terapia Hormonal Menopáusica para la prevención primaria de condiciones crónicas: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2012 Oct 23. [Epub ahead of print]

Nivel de evidencia: III

Resumen. La USPSTF comisionó una revisión de la literatura para actualizar la evidencia acerca de los beneficios y peligros del uso de la terapia hormonal menopáusica (TH) para prevenir las condiciones crónicas; también si los beneficios y riesgos de la TH difiere por subgrupos de población definidos por edad; la presencia de comorbilidades de condiciones médicas; y el tipo, dosis y métodos de la administración hormonal.

Estas recomendaciones se aplican a mujeres posmenopáusicas que estén considerando TH para el manejo de los síntomas menopáusicos, tales como fogajes y sequedad vaginal. No aplica para mujeres menores de 50 años quienes tengan menopausia quirúrgica.

La USPSTF recomienda el no uso de terapia combinada de estrógenos progestágenos (TEP) para la prevención de condiciones crónicas en las mujeres posmenopáusicas (Recomendación D).

La USPSTF no recomienda el uso de estrógenos para la prevención de condiciones crónicas en mujeres posmenopáusicas que han tenido histerectomía (Recomendación D).

Comentario. Todos los que trabajan en menopausia se van a beneficiar de esta síntesis y resumen de información de TH. Por favor tenga en cuenta que las recomendaciones son grado D. Esto significa que la USPSTF recomienda en contra de la TH como prevención primaria de enfermedades crónicas.

Hay certeza de moderada a alta de que la TH no tenga beneficios netos sobre las enfermedades crónicas o que los riesgos sobrepasen los

beneficios y por lo tanto, la USPSTF desalienta la TH para este propósito.

Esta declaración de recomendaciones solamente aplica al uso de TH en mujeres posmenopáusicas, para la prevención primaria de enfermedades crónicas como enfermedad cardíaca coronaria o fracturas. Las preguntas acerca del tratamiento de las condiciones sintomáticas, van más allá del propósito de este trabajo. La USPSTF ha clarificado la forma específica, la dosis, y la ruta de administración de los estrógenos – progestágenos y la terapia de estrógenos solos usada en el estudio Women's Health Initiative estrógenos equinos conjugados 0.625mg/d con o sin acetato de medroxi-progesterona 2.5 mg/d y anota que los estimados absolutos de los riesgos y beneficios descritos aquí son derivados primariamente de ese estudio. No hay evidencia convincente que afirme que el balance final de beneficio y riesgos pueda ser alterado sustancialmente por el uso de diferentes enfoques; sin embargo los datos disponibles son limitados y se necesita investigación adicional para revelar si existe alguna diferencia.

Algunos comentaristas solicitaron a USPSTF que diera información acerca del uso de hormonas bioidénticas en menopausia.

De acuerdo a la FDA “el remplazo hormonal con hormonas “bioidénticas” es un término de mercado más que una clasificación hormonal definida. Hasta el momento la FDA no ha aprobado ningún tipo o clase de TH bioidéntica para la prevención de enfermedades crónicas en las mujeres posmenopáusicas, y la seguridad y efectividad de esos productos no han sido evaluados a través de un proceso de aprobación de la FDA.

En esta revisión de la evidencia, la USPTF no identificó ningún estudio randomizado que haya estudiado los potenciales beneficios o riesgos de las hormonas bioidénticas para la prevención de condiciones crónicas en las mujeres posmenopáusicas.

La USPSTF está de acuerdo con la declaración de posición de la NAMS 2013 acerca de la TH. La indicación para el uso es el alivio de los síntomas vasomotores y para mejorar la calidad

de vida si esto es pertinente, y cada decisión clínica para usar TH debe pesar riesgos y beneficios contra terapias alternativas o el no uso de nada.

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

ECV y el efecto de la dieta

Una dieta de alta calidad se asocia a más bajo riesgo de eventos CV recurrentes entre personas de 55 años o más con ECV o DIABETES

On behalf of the ongoing telmisartan alone and in combination with Ramipril global end point trial (ontarget)/telmisartan randomized assessment study in acei intolerant subjects with cardiovascular disease (transcend) trial investigators. Relationship between healthy diet and risk of cardiovascular disease among patients on drug therapies for secondary prevention: a prospective cohort study of 31 546 high-risk individuals from 40 countries. Circulation 2012;126:2705-2712.

DEHGHAN M, MENTE A, TEO KK, ET AL

Nivel de evidencia: II-2

Resumen. Aunque es bien conocido que hay una fuerte relación entre dieta y enfermedad cardiovascular (ECV), no se conoce mucho acerca de su impacto en gente mayor con alto riesgo de ECV quienes están tomando medicación para prevención secundaria.

Dehghan y col. midieron la relación entre calidad de dieta y eventos de ECV en una amplia población de 40 países con ECV y diabetes mellitus (DM) con daño endorgánico que son drogas ya probadas.

De dos estudios randomizados (ONTARGET) y TRANSCEND), se estudiaron un total de 31.546 mujeres y hombres de edades entre 66.5 ± 6.2 años. Se usó el Alternative Healthy Eating Index and the Diet Risk Score modification. Se utilizó el método Cox de riesgo proporcional para edad, sexo, lugar de incorporación, la región, y otros factores de confusión buscando una asociación entre calidad de dieta y resultado compuesto primario de muerte CV, infarto del miocardio (IM), ACV o falla cardíaca congestiva. Hubo 5.190 eventos durante los 50 meses de seguimiento. Los pacientes en los quintiles más sanos del Eating Index Score modificado tenían mucho más bajo riesgo de ECV (RR, 0.78, IC 95% 0.71-0.87, el quintil más alto versus el más bajo quintil). La reducción en riesgo de muerte CV, IM y ACV fue de 35%, 14%

y 19% respectivamente. La asociación protectora persiste a pesar de si los pacientes recibían o no medicación. Una dieta de mayor calidad fue asociada con un menor riesgo de eventos de ECV recurrentes entre personas mayores de 55 años o mayores con ECV o Diabetes Mellitus. Los autores urgen a que los profesionales de la salud recomienden comer dieta sana para inducir la reducción de ECV y salvar vidas.

Comentario. Se han encontrado que la dieta y las modificaciones del estilo de vida reducen sustancialmente la mortalidad y morbilidad en la prevención primaria de ECV.¹ El presente estudio reporta que las modificaciones sanas del estilo de vida son también importantes en la prevención secundaria de eventos incluyendo infarto del miocardio y ACV.

El papel de la nutricionista y educación del paciente, es a veces subestimado en el manejo de la ECV y la adherencia de los pacientes a las recomendaciones puede ser menor que lo esperado secundario a la insuficiente recuperación de información, necesidad de soporte adicional y falta de fuerza de voluntad.^{2,3}

La educación nutricional efectiva y el soporte pueden mejorar los lípidos sanguíneos, el peso corporal y la resistencia a la insulina a través de la ingesta de alimentos, restricción calórica y mejores niveles de actividad física, aún en pacientes con obesidad y síndrome metabólico.^{4,5}

El ensayo post CABG⁶ notó que el bajo agresivo de los lípidos con medicación disminuye la progresión arterioesclerótica con una disminución subsecuente en el infarto del miocardio y muerte. Sin embargo pocos estudios han mirado el impacto de las modificaciones de la dieta como una estrategia de prevención secundaria en individuos con conocida ECV midiendo resultados tales como infarto del miocardio, ACV y mortalidad.⁷

Aunque este estudio no abordó tamaños de la muestra, si lo hizo con los tipos de comidas consumidas, que puede ser más útil para los clínicos para hacer ajustes de la evaluación en el consultorio.

Una fortaleza adicional es la participación de varios países, llevando a una mayor aplicabilidad aunque no necesariamente en países de bajos ingresos.

Lo más notable fue el consistente beneficio de una dieta saludable, sin importar la terapia con droga u otros cambios en el estilo de vida, aún en pacientes diabéticos.

Como clínicos, una vez nuestros pacientes han sido diagnosticados con ECV nos podemos enfocar en regímenes de tratamiento con drogas y sus efectos secundarios, con menos énfasis en el asesoramiento de modificaciones en la dieta o el estilo de vida.

Este estudio confirma otros anteriores que recomiendan participación a largo plazo de consejería nutricional hasta que se alcancen las metas, tal vez con la participación de una nutricionista, en el cuidado de pacientes con ECV.⁵

Los pacientes deben ser motivados para continuar haciendo cambios en la dieta cuando conocen el potencial de la reducción de 35% de riesgo de muerte por ECV entre los más altos quintiles de comedores sanos.

Los que proveen salud a cargo de pacientes con ECV deben animarse a guardar un foco sostenido en este aspecto de la prevención de la salud.

Rebekah J. McCurdy, MD, Ob/Gyn Resident
Department of Ob/Gyn
The Reading Health System
Reading, PA

Peter F. Schnatz, DO, FACOG, FACP, NCMP
Department of Ob/Gyn and Internal Medicine
The Reading Health System
Reading, PA
Department of Ob/Gyn and Internal Medicine
Jefferson Medical College of Thomas Jefferson University
Philadelphia, PA
Member, NAMS Board of Trustees

Referencias

1. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, et al, for the American Heart Association Committee of the Council on Cardiovascular Nursing. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk reduction in adults: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:406-441.
2. Sofi F, Fabbri A, Marcucci R, et al. Lifestyle modifications after acute coronary syndromes in a subset of the AMI-Florence 2 Registry. *Acta Cardiol* 2011;66:791-796.
3. Doyle B, Fitzsimons D, McKeown P, McAloon T. Understanding dietary decision-making in patients attending a secondary prevention clinic following myocardial infarction. *J Clin Nurs* 2012;21:32-41.
4. Fletcher B, Berra K, Ades P, et al. Managing abnormal blood lipids: a collaborative approach. *Circulation* 2005;112:3184-3209.
5. Karwacki-Marugg C, Schnatz JD. Consultation and management of patients with lipid disorders: Importance of life-style changes and intensive follow-up. *Connecticut Medicine* 2006;70:133-139.
6. Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, et al. Longterm effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial. Post CABG investigators. *Circulation* 2000; 102:157-165.
7. De Lorgeril M, Salen P. Mediterranean diet in secondary prevention of CHD. *Public Health Nutr* 2011;14:2333-2337.

Tratamiento no médico de los síntomas menopáusicos para sobreviviente de cáncer de mama

Ambas terapias cognitivas y comportacional, y ejercicio físico mejoran los síntomas endocrinos y urinarios pero no disminuyen la frecuencia de los fogajes

Efficacy of cognitive behavioral therapy and physical exercise in alleviating treatment-induced menopausal symptoms in patients with breast cancer: Results of a randomized, controlled, multicenter trial. J Clin Oncol 2012;30:4124.

DUIJTS SF, VAN BEURDEN M, OLDENBURG HS, ET AL.

Nivel de evidencia: I

Resumen. La calidad de vida en mujeres jóvenes sobrevivientes de cáncer de mama, se puede ver afectada por los síntomas menopáusicos inducidos por el tratamiento.

La terapia hormonal es a menudo contraindicada, y los tratamientos farmacológicos no hormonales están disponibles pero son menos efectivos.

Las intervenciones no farmacológicas ofrecen un enfoque alternativo. Investigadores alemanes randomizaron 422 sobrevivientes libres de enfermedad de cáncer de mama (edad < 50 años; premenopáusicas al momento del diagnóstico) quienes experimentaron síntomas menopáusicos en 4 grupos: terapia cognitiva-comportacional (CGT; 6 semanas de 90 minutos de sesiones de grupo seguidas de una actualización 6 semanas después), ejercicio físico (PE; 12 semanas de ejercicio personalizado 2.5-3.0 horas semanales de sesiones en casa) CBT más PE, e intervención no estructurada.

Los síntomas urinarios y endocrinos generales relacionados con la menopausia (incontinencia urinaria, sus consecuencias y síntomas específicos de fogajes, incluyendo percepción que les interfiere con su vida diaria) se midieron con escalas estandarizadas.

Menos de la mitad de las mujeres en cada grupo de intervención se adherieron a los requerimientos mínimos del protocolo; muchos citaron problemas de agenda como un factor, sin embargo, los resultados del per-protocolo y el análisis de intención de tratar fue similar: a 12

semanas y 6 meses, la mujeres en todos los grupos de intervención mostraron una pequeña pero significativa mejoría en los síntomas endocrinos, urinarios y en la función física. Los grupos CBT y CBT más PE también reportaron disminución del impacto de los fogajes y sudoraciones nocturnas en la calidad de vida, aunque los síntomas en si no disminuyeron.

Comentario. La poca adherencia y la falta de un grupo placebo en el grupo de comparación limitan la confiabilidad de esos resultados. Sin embargo, ellos están de acuerdo con la literatura cada vez más, ya que demuestran que la terapia cognitiva-comportacional, ejercicio físico y otras intervenciones no farmacológicas pueden mejorar la calidad de vida en mujeres con condiciones crónicas de salud oral o en conjunto con otros tratamientos.

Necesitamos ampliar nuestro conocimiento de evidencia para (o en contra) todas las modalidades que puedan beneficiar a nuestros pacientes, no solo aquellas en las que hemos siendo entrenados.

Diane E. Judge, APN/CNP
Nurse practitioner
Planned Parenthood of Illinois,
Heartland Health
Outreach, Heartland Alliance
for Human Needs and Human Rights
Chicago, IL
Originally published in *Journal
Watch Women's Health* at
[http://womens-health.jwatch.
org/](http://womens-health.jwatch.org/) December 13, 2012

Artículos escogidos por el editor jefe de “Menopause”

- **IGASE M, KOHARAK, TABARA Y, ET AL.**

Low-dose rosuvastatin improves the functional and morphological markers of atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women with dyslipidemia. *Menopause* 2012;19:1294-1299.

Bajas dosis de rosuvastatin mejoran los marcadores funcionales y morfológicos de la arteriosclerosis en mujeres asintomáticas posmenopáusicas con dislipidemias.

Este estudio demostró el potencial del tratamiento a corto plazo con estatinas para mejorar la rigidez arterial en mujeres posmenopáusicas con dislipidemias.

El valor de este estudio radica principalmente en la población estudiada de mujeres sanas con dislipidemias

- **SAYAKHOT P, VINCENT A, TEEDE H.**

Cross-cultural study: experience, understanding of menopause, and related therapies in Australian and Laotian women. *Menopause* 2012;19: 1300-1308.

Estudio transcultural: experiencia, conocimiento de la menopausia, y terapias relacionadas en mujeres australianas y laosianas.

Este estudio observacional investigó los síntomas menopáusicos, actitudes, entendimiento y terapias menopáusicas en mujeres australianas y laosianas.

- **BLUMSTEINT, BENYAMINI Y, HOURVITZ A, ET AL.**

Cultural/ethnic differences in the prevalence of depressive symptoms among middle-aged women in Israel: the Women's Health at Midlife Study. *Menopause* 2012;19:1309-1321.

Diferencias culturales/étnicas en la prevalencia de síntomas depresivos entre mujeres de edad mediana en Israel: el estudio the Women's Health at Midlife.

En este estudio, las mujeres inmigrantes judías de la anterior Unión Soviética y de Arabia, estuvieron en un riesgo significativamente mayor de síntomas depresivos, comparados con nativas o residentes judías a largo tiempo, después de tomar en cuenta diferencias de estados socio demográficos y de salud entre los grupos culturales.

Los niveles de evidencia indicados para cada estudio están basados en un sistema de grados que evalúa el rigor científico del diseño del estudio, que fue desarrollado por la US Preventive Services Task.

La aspirina no está asociada con cáncer de mama posmenopáusico

Use of aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and acetaminophen and postmenopausal breast cancer incidence. J Clin Oncol 30:3468-3477.

ZHANG X, SMITH-WARNER SA, COLLINS LC, ET AL.

Nivel de evidencia: II-3

Resumen. Este estudio examinó la asociación entre cáncer de mama y el uso analgésicos en 84.602 mujeres posmenopáusicas entre 1980 y 2008. Las mujeres estaban libres de cáncer al comienzo del estudio.

Los investigadores usaron cuestionarios bianuales para recolectar los datos sobre el uso de aspirina, NSAIDs y acetaminofén, como también su historia reproductiva y otros factores de estilo de vida.

Se usaron modelos de peligros proporcionales para estimar RRs multivariantes e ICs 95%.

Un total de 4.734 casos de cáncer invasivo de mama fueron documentados.

Comparado con el no uso de aspirina, los RRs multivariantes de uso regular de aspirina (± 2 tableta/semana) por más de 20 años fue de 0.91 para cáncer de mama total (IC 85%, 0.81-1.01, tendencia=0.17), y 0.90 para cáncer de mama RE+/RP+ (IC 95% 0.77-1.06; tendencia 0.7), y 0.91 para RE-/RP- (IC 95%, 0.68-1.22; tendencia=0.97).

Los resultados mostraron que ni la dosis ni el tiempo de uso afectaron los resultados; NSAID y el acetaminofén no afectaron significativamente el riesgo de cáncer de mama, ni las altas dosis de cada analgésico (= de 6 tab/semana) por más de 10 años. Tampoco hubo asociaciones sustanciales para subtipos moleculares de cáncer de mama.

El estudio concluyó que la aspirina, otros NSAIDs y el acetaminofén no están significativamente asociados con el riesgo de cáncer de mama, en general o por subtipo específico.

Comentario

La inflamación está asociada a dos modernos flagelos: enfermedad cardiovascular (ECV) y cáncer. Ambas condiciones son más prevalentes en las sociedades más obesas y más sedentarias.

Debido a que la inflamación en la obesidad juega un papel en la ECV y algunos cánceres tales como el cáncer de mama, se plantea como razón para que interrumpiendo farmacológicamente la vía inflamatoria se pueda tener efectos antineoplásicos.

El descubrimiento reciente de un proceso inflamatorio en el tejido adiposo de la mama ha agregado combustible a esta hipótesis.¹

Estoy seguro que sus pacientes como los míos, han preguntado frecuentemente: “si puedo tomar aspirina para reducir el cáncer, por qué el doctor Oz dice que debería hacerlo²: Al tomar dos aspirinas o ibuprofenos a la semana, usted va a reducir el chance de cáncer de mama entre 21% y 28”.

Las propiedades antiinflamatorias de esas drogas son excelentes para la salud de su corazón.²

Sin embargo, en el estudio actual de 4.700 casos de cáncer de mama invasivo incidente de Zhang y col. concluyen que la aspirina, NSAIDs y el acetaminofén no están asociados de manera importante con el riesgo de cáncer de mama.

Entonces, ¿qué es importante? Es importante asesorar a nuestros pacientes sobre intervenciones en el estilo de vida para reducir la inflamación y reducir el abanico de eventos adversos en salud haciendo ejercicio regular, evitar la ganancia de peso, parar de fumar, moderar la ingesta de alcohol, comer una dieta

sana mediterránea, evitando las grasas trans, e ingiriendo adecuadas cantidades de vitamina D3 (una hormona pro-esteroles).

Además en pacientes interesados en reducir farmacológicamente su riesgo al ser diagnosticados con cáncer de mama RE+, los clínicos deben discutir los dos agentes farmacológicos aprobados por la FDA para reducir el diagnóstico de cáncer de mama RE+: tamoxifeno y raloxifeno. Estos son agentes subutilizados³. Además mujeres con muy alto riesgo para cáncer de mama, con mutaciones de BRCA identificadas, carcinoma lobular *in situ* o fuerte historia familiar de cánceres de mama/ovario, se les debe advertir acerca de la opción de reducción de riesgo con mastectomía bilateral (con o sin reconstrucción) y /o reducción de riesgo con ooforectomía bilateral después de la edad de 40 años.

Finalmente, nosotros como clínicos necesitamos desalentar completamente el inapropiado apretón de manos relacionado con el erróneo y exagerada preocupación que el uso de estrógenos en mujeres histerectomizadas cause cáncer de mama. Holly L. Thacker, MD, FACP, CCD, NCMP

Director, Women's Health Center
Cleveland Clinic
Associate Professor Cleveland Clinic Lerner
College of
Medicine Case Western Reserve University
Cleveland, OH

References

1. Subbaramaiah K, Morris PB, Zhou XK, et al: Increased levels of COX-2 and prostaglandin E2, contribute to elevated aromatase expression in inflamed breast tissue of obese women. *Cancer Discov* 2012;2:356-365.
2. The Dr. Oz Show. *Dr. Oz's Ultimate Guide to Preventing Breast Cancer*. Available at: <http://www.doctoroz.com/videos/dr-ozs-ultimateguide-preventing-breast-cancer? page=3>. Accessed January 30, 2013.
3. Waters EA, McNeel TS, Stevens WM, et al. Use of tamoxifen and raloxifene chemoprevention for breast cancer in 2010. *Breast Cancer Res Treat*, 2012;134:875-880.

La nuliparidad no modifica el riesgo de cáncer de endometrio

An aggregated analysis of hormonal factors and endometrial cancer risk by parity. Cancer 2012 Dec 20. doi:10.1002/cncr.27909. [Epub ahead of print]

SCHONFELD SJ, HARTGE P, PFEIFFER, RM, ET AL.

Nivel de evidencia: III

Resumen. Es claro que la nuliparidad está asociada con un aumento del riesgo de cáncer endometrial. Es menos claro si la nuliparidad modifica la asociación entre otros factores de riesgo establecidos, relacionados con hormonas.

Aunque la proporción de mujeres nulíparas ha aumentado desde la mitad de los años 70, los estudios realizados a la fecha han sido muy pequeños para probar la hipótesis, de que los factores de riesgo de cáncer endometrial son más comunes en nulíparas que en mujeres multíparas.

Schonfeld y col. condujeron un análisis de datos grandes y agrupados en 26.936 mujeres caucásicas nulíparas posmenopáusicas (360 cánceres endometriales) y 146.583 mujeres caucásicas posmenopáusicas multíparas (1.378 cánceres endometriales) de 4 estudios prospectivos en EE. UU. (Entre 1979 y 2006). Se estimaron RRs e IC 95% en análisis estratificados.

El cáncer endometrial fue mayor entre mujeres nulíparas como se esperaba: RR, 1.42; IC 95%, 2.26-1.60). Las asociaciones estratificadas entre cáncer endometrial y factores de riesgo relacionados con hormonas no difirieron entre mujeres nulíparas versus multíparas. Para ambos grupos los anticonceptivos orales y la menopausia temprana se asociaron con riesgo reducido. El factor de riesgo mayor fue la obesidad; un IMC de 50 kg/m² (versus < 25 kg/m²) aumentó el riesgo de cáncer endometrial tres veces entre mujeres nulíparas (RR, 3.04; IC 95%, 2.34-3.94) y multíparas (RR, 2.88; IC 95%, 2.52-3.29).

Los autores concluyeron que la nuliparidad no modifica los riesgos de cáncer endometrial

asociado con factores de riesgo relacionados con hormonas ya establecidas.

Comentario. El hallazgo importante de este estudio fue el aumento estadísticamente significativo del RR de 41% de desarrollar cáncer de endometrio, a pesar de otros factores tales como IMC, uso de TH posmenopáusica o uso de anticonceptivos orales.

Los mecanismos por los cuales la paridad puede disminuir el riesgo, no está completamente entendido pero existen varias hipótesis. Uno piensa que es el aumento de la progesterona durante el embarazo el que inhibe la estimulación dada por los estrógenos y la proliferación celular endometrial. A su vez esto podría promover la diferenciación y apoptosis de las células endometriales.¹

Otra sería, que el parto vaginal por sí mismo y tal vez la involución posparto del útero, el cual podría contener ya células hiperplásicas o malignas.²

Una última posibilidad es que algunas pacientes nulíparas son infértiles porque tienen desórdenes anovulatorios crónicos, y los periodos más prolongados de estrógenos sin oposición que ellas experimentan, puede contribuir a más altas tasas de cáncer de endometrio.³

La fortaleza de Schonfeld y col. es que combina cuatro estudios prospectivos grandes que incluyen un buen número de pacientes y cánceres.

Una limitación es que aunque las mujeres fueron parte de estudios prospectivos, el diagnóstico de malignidad reside en recuperación retrospectiva de auto reportes médicos o patológicos, relacionados con el registro de cáncer del estado y la National Death Index para identificar los cánceres.

El tipo histológico fue disponible en solo el 50% de los cánceres y los autores comentaron que “la mayoría fueron adenocarcinomas endometrioides”.

Es importante esto porque tradicionalmente se enseña que la nuliparidad es un gran factor de riesgo para cáncer endometrial y está ligado a este tipo de células, lo cual cuenta para un 80% a 85% de cánceres uterinos.

Actualmente la conclusión es también de gran significancia clínica porque la incidencia de nuliparidad entre mujeres americanas con un promedio de cuarenta años se ha doblado en los últimos treinta años del 10% en la mitad de 1970 hasta 18% en el 2008.⁴

Steven R. Goldstein, MD, FACOG, CCD,
NCMP
Professor of Obstetrics and Gynecology
New York University School of Medicine
Director of Gynecologic Ultrasound
Co-Director of Bone Densitometry
New York University Medical Center
New York, NY

Referencias

1. Kim JJ, Chapman-Davis E. Role of progesterone in endometrial cancer. *Semin Reprod Med* 2010;28:81-90.
2. Baird DD, Dunson DB. Why is parity protective for uterine fibroids? *Epidemiology* 2003;14:247-250.
3. Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B, et al. Causes of infertility as predictors of subsequent cancer risk. *Epidemiology* 2005;16:500-507.
4. Dye JL. *Fertility of American Women, 2008. Current Population Reports*. Washington, DC: US Census Bureau; 2010.

Aspirina & TEV (Trombo Embolismo Venoso)

Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2012;367:1979-1987

BRIGHTON TA, EIKELBOOM JW, MANN K, MISTER R, GALLUS A, OCKELFORD P, GIBBS H, HAGUE W, XAVIER D, DIAZ R, KIRBY A, SIMES J; ASPIRE INVESTIGATORS

Nivel de evidencia: I

Resumen. ¿Es la aspirina efectiva en la prevención de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con un primer episodio de TEV no provocado?

Un total de 822 pacientes quienes habían completado la terapia anticoagulante después de un primer episodio de TEV no provocada, recibieron aspirina (100 mg/d) y placebo por cuatro años con un resultado primario de TEV recurrente.

Durante el seguimiento, la TEV recurrió en 73 de 411 de las pacientes placebo y 57 de 411 en pacientes recibieron aspirina (RR con aspirina 0.74; IC 95%, 0.52-1.05; $p=0.09$).

La aspirina redujo la tasa de resultados secundarios compuestos: redujo en 34%, la TEV, infarto del miocardio (IM), ACV, o muerte cardiovascular; y 33%, la aspirina redujo la TEV, IM, ACV, sangrado mayor y muerte por todas las causas.

La aspirina no redujo significativamente la tasa de recurrencia de TEV pero si una reducción significativa en la tasas de eventos vasculares mayores, con mejoría neta de beneficios clínicos, haciendo eco de estudios anteriores que hallaron un beneficio terapéutico con la administración de aspirina después de terapia anticoagulante por un primer episodio de TEV no provocada.

Comentario. La TEV abarca la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar, que es común y ocurre en una tasa anual de 2 a 3 casos por 1.000 personas en la población general.¹ En paciente quienes

presentan TEV en el ámbito de una cirugía, trauma o embarazo (una TEV “provocada”), el riesgo de recurrencia después de seguimiento, al menos de tres meses de terapia anticoagulante, es aproximadamente de 1% por año.

El riesgo de TEV recurrente en pacientes con tromboembolismo “no provocado” o espontáneo es mucho mayor, con un 10% de recurrencia anual una vez la terapia anticoagulante se suspende.

La disminución del riesgo de TEV recurrente asociada con terapia anticoagulante prolongada, a menudo recomendada en esta población, debe ser balanceada contra el riesgo aumentado de sangrado e inconveniencia para los pacientes.

Por cerca de dos décadas, el potencial de aspirina (ASA) de reducir el riesgo inicial de TEV ha sido reconocido. Este beneficio fue confirmado en el 2000, en un estudio clínico de pacientes que iban a cirugía por una fractura de cadera y una artroscopia electiva.²

La terapia con ASA previene el IM y el ACV en pacientes de alto riesgo y también ha sido bien aceptada. Se ha revisado recientemente, específicamente con las mujeres.³

En este estudio, el ASPIRE (Aspirin to Prevent Recurrent Venous Thromboembolism) randomizado, controlado con placebo examina si una baja dosis durante varios años de ASA (100 mg/día de terapia con aspirina) reduce la TEV recurrente en pacientes con historia de TEV recurrente no provocada, quienes habían completado un tiempo de terapia con anticoagulantes. El estudio no demostró una reducción significativa de TEV recurrente con terapia

de aspirina, aunque el resultado secundario compuesto de eventos vasculares mayores que incluyeron TEV, IM, ACV, o muerte cardiovascular se redujo en un 34% sin un aumento del sangrado.

Como se planeó prospectivamente los resultados del estudio ASPIRE fueron entonces combinados con un estudio anterior de terapia con ASA (The Warfarin and Aspirin - WARFASA), el cual había mostrado que el ASA era efectivo en la reducción de TEV recurrente en personas con una historia de TEV no provocada.⁴

Cuando los datos de los dos estudios se evaluaron en un meta análisis, la terapia con bajas dosis de aspirina mostró una reducción significativa de TEV recurrente y de eventos arteriales tales IM y ACV.

Varios mensajes para llevar a casa se desprenden de esos estudios. Primero, el riesgo de recurrencia de un TEV no provocado es mucho mayor que el de un TEV provocado. Por lo tanto, una cuidadosa identificación de pacientes con TEV no provocado y la consideración de una terapia antiocoagulante prolongada está indicada.

Segundo, la transición a una terapia con ASA siguiendo un tiempo recomendado de terapia antiocoagulante, puede reducir la TEV recurrente como también los eventos CV en la población potencialmente con alto riesgo.

Tercero, estos hallazgos no aplican a la prevención o manejo de la TEV en mujeres que toman terapia hormonal (TH). En estos dos estudios de baja dosis de terapia con ASA, el porcentaje de mujeres estuvo entre 35% y 45%; el promedio de edad fue entre 55 y 62 años. Las mujeres fueron cuidadosamente interrogadas, para asegurar que ninguna de ellas se incorporara o considerara tener un TEV no provocado, habiendo usado TH dentro de los últimos dos meses.

Sería de importancia práctica para la toma de decisiones, un estudio prospectivo randomizado que evalúe formalmente los efectos de TH, ASA y terapia con estatinas sobre la incidencia de TEV en mujeres jóvenes con menopausia reciente.

Los resultados de estudios hasta el momento han sido contradictorios.

En el Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS), las mujeres que tomaron ASA o terapia con estatinas tenían de base 50% menos riesgo de TEV que las mujeres que no reportaban el uso de esas drogas.⁵

Todas las mujeres en el HERS tenían enfermedad cardíaca coronaria confirmada de base, y el uso de ASA y terapia con estatinas se había iniciado por su personal médico para la prevención secundaria de ECV.

Los resultados del Women's Health Initiative en ambos brazos, estrógenos sin oposición, y estrógenos y TH combinada no apoyan el uso de terapia de aspirina o estatinas entre mujeres sanas recibiendo TH.⁶

En resumen, como medida para reducir el costo de cuidados de salud se debe continuar enfatizando, los estudios ASPIRE y el WARFASA en pacientes con TEV no provocado para reforzar la efectividad de bajo costo, disponible de inmediato, y extensamente caracterizado el uso de terapia con ASA (después de un proceso inicial de anticoagulación) para reducir tanto la trombosis venosa como arterial en pacientes de alto riesgo.

Cynthia A. Stuenkel, MD, NCMP

Clinical Professor of Medicine, Endocrinology, and Metabolism University of California, San Diego, La Jolla, CA

Referencias

1. Becker RC. Aspirin and the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:2028-2030.
2. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000;355:1295-1302.
3. Manson JE, Bassuk SS. When is the use of aspirin for CVD prevention in women appropriate? *NAMS Practice Pearls* June 27, 2012. Available at: http://www.menopause.org/docs/defaultdocument-library/pp_aspirin.pdf. Accessed January 28, 2013.
4. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959-1967.

5. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2000;132:689-696.
6. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006;166:772-780.

Extendiendo el poder del tamizaje con la citología Vaginal

Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers. Sci TranslMed 2013 Jan 9; 5:167ra4.

KINDE I ET AL.

Resumen. El despliegue generalizado del extendido de Papanicolaou (Pap), que discute el más exitoso programa de tamizaje para cáncer que se haya implementado a la fecha, ha resultado en un dramático descenso en la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix uterino. Las muestras obtenidas durante el tamizaje para cáncer cervical son a menudo también evaluadas para el DNA del virus del papiloma humano.

Para determinar si el material genético incluido en esas muestras podía ser en realidad un tamizaje efectivo para malignidades de endometrio y ovario, los investigadores usaron la secuencia total de los especímenes del extendido Pap.

Buscando mutaciones que se sabe están asociadas con cánceres ginecológicos, con una tecnología masiva paralela de secuencia de DNA, ellos identificaron al menos una de esas mutaciones en los especímenes del Pap de 100% entre 24 mujeres con cáncer endometrial y 41% en 22 mujeres con cáncer de ovario.

Basados en esas observaciones los investigadores desarrollaron un enfoque fundado en las secuencias para tamizar los especímenes del Papanicolaou de la población general para un cuadro de mutaciones en 12 genes. Cuando ellos examinaron especímenes de 12 mujeres con cáncer de endometrio, 2 con cáncer de ovario y 14 sin cáncer, se encontraron mutaciones en todas las 14 mujeres con cánceres ginecológicos y en ninguna de las mujeres sin cáncer.

Comentario. El reciente reconocimiento que los cánceres humanos resultan de mutaciones en un limitado grupo de genes sugiere la posibilidad de desarrollar nuevos test diagnósticos para cáncer.

El ultrasonido vaginal y el análisis citológico de células cervicales han fallado para cáncer de ovario y endometrial respectivamente.¹

El ultrasonido vaginal más la medición de CA 125 muestra ser promisorio en el tamizaje para cáncer de ovario en portadores de mutaciones de alto riesgo,² pero no ha mostrado efectividad para un tamizaje más amplio.³

Aunque los presentes hallazgos están probablemente a muchos años de implementación clínica, ellos sugieren que el extendido del Pap puede ir más allá del tamizaje para cáncer de cuello uterino.

Andrew M. Kaunitz, MD
Professor and Associate Chairman
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Florida College
of Medicine-Jacksonville
Jacksonville, FL
Originally published in
Journal Watch Women's Health at
<http://womens-health.jwatch.org/>
January 24, 2013.

References

1. Jacobs I, Gentry-Maharaj A, Burnell M, et al. Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: A case-control study within the UKCTOCS cohort. *Lancet Oncol* 2010 Dec 13; [e-pub ahead of print].
2. Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R, et al. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study highlight the need for strict adherence to screening schedule. *J Clin Oncol* 2012 Dec 3; [e-pub ahead of print].
3. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011 Jun 8; 305:2295.

Artículos escogidos por el editor de la Revista “Menopause” Enero 2013

- **SAMAR R. EL KHOUDARY, PHD, MPH, RACHEL P. WILDMAN, PHD, MPH, KAREN MATTHEWS, PHD, REBECCA C. THURSTON, PHD, JOYCE T. BROMBERGER, PHD, AND KIM SUTTON-TYRRELL, DRPH.**

Progression rates of carotid intima-media thickness and adventitial diameter during the menopausal transition.

Tasas de progresión del grosor de la íntima-media y el diámetro de la adventicia durante la transición menopáusica.

Independientemente de la edad de base y la raza, las tasas de progresión del grosor de la íntima-media y el diámetro de la adventicia fueron significativamente mayores en las mujeres posmenopáusicas tardías comparadas con las mujeres premenopáusicas. Esto sugiere que el estado perimenopáusico podría ser el punto en el cual ocurren los cambios vasculares más dramáticos. Por lo tanto, deben ser el objetivo para las estrategias de reducción de riesgo en mujeres posmenopáusicas.

- **CATHERINE A. GREENBLUM, PHD, FNPBC, ARNP, MEREDITH A. ROWE, PHD, RN, FAAN, DONNA FELBERNEFF, PHD, RN, AND JESSE S. GREENBLUM, MD, MS, FACOG.**

Midlife women: symptoms associated with menopausal transition and early postmenopause and quality of life

Mujeres de edad mediana: los síntomas asociados con transición menopáusica, menopausia temprana y calidad de Vida.

En este estudio se encontró que los síntomas que más significativamente afectan la calidad de vida fueron los trastornos del sueño, la fatiga y la ansiedad, sugiriendo que un apropiado manejo de esos síntomas puede ser benéfico para las mujeres que están pasando de la transición a la posmenopausia.

- **ROBIN J. BELL, MB, BS, PHD, MPH, FAFPHM, PAMELA FRADKIN, MBBS, MAX SCHWARZ, MB, BS, FRACP, FACP, FACHPM, AND SUSAN R. DAVIS, MB, BS, PHD, FRACP**

Understanding discontinuation of oral adjuvant endocrine therapy by women with hormone receptor positive invasive breast cancer nearly 4 years from diagnosis.

Entender la suspensión de la terapia endocrina oral coadyuvante por mujeres con cáncer de mama receptores positivos cerca de 4 años desde el diagnóstico.

En este estudio, del uso de terapia endocrina coadyuvante en una cohorte grande de mujeres con su primer episodio de cáncer de mama con receptores hormonales positivos, cerca de 4 años del diagnóstico, aproximadamente, una de cada cinco mujeres no estaban en tratamiento.

Aunque la suspensión se debe a efectos secundarios sigue siendo un punto importante, que cerca de la mitad de las mujeres sin tratamiento a este tiempo nunca han comenzado la terapia oral endocrina.