Alimentos orgánicos disminuyen la incidencia de cáncer

Association of Frequency of Organic Food Consumption With Cancer RiskFindings From the NutriNet-Santé Prospective Cohort Study Julia Baudry, PhD; Karen E. Assmann, PhD; Mathilde Touvier, PhD; et al Benjamin Allès, PhD; Louise Seconda, MSc; Paule Latino-Martel, PhD; Khaled Ezzedine, MD, PhD; Pilar Galan, MD, PhD; Serge Hercberg, MD, PhD; Denis Lairon, PhD; Emmanuelle Kesse-Guyot, PhD

JAMA Intern Med. Published online October 22, 2018. doi:10.1001/jamainternmed.2018.4357

En todo el mundo, el número de casos nuevos de cáncer se estimó en 2012 en más de 14 millones,[1,2] y el cáncer sigue siendo una de las principales causas de mortalidad en Francia. Entre los factores de riesgo ambientales para el cáncer, existen preocupaciones sobre la exposición a diferentes clases de pesticidas, en particular a través de la exposición ocupacional.[3] Una revisión reciente[4] concluyó que el papel de los pesticidas para el riesgo de cáncer no podía ponerse en duda dado el creciente cuerpo de evidencia que vincula el desarrollo del cáncer a la exposición a plaguicidas. Si bien las respuestas a dosis de tales moléculas o los posibles efectos de coctel no se conocen bien, se ha sugerido un aumento de los efectos tóxicos, incluso a bajas concentraciones de mezclas de pesticidas.[5]

Mientras tanto, el mercado de alimentos orgánicos continúa creciendo rápidamente en los países europeos,[6] impulsado por preocupaciones ambientales y de salud.[7-10] Las normas de alimentos orgánicos no permiten el uso de fertilizantes sintéticos, pesticidas y organismos modificados genéticamente y restringen el uso de medicamentos veterinarios.[11] Como resultado, es menos probable que los productos orgánicos contengan residuos de pesticidas que los alimentos convencionales.[12,13] Según un informe de 2018 de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria[13], el 44% de las muestras de alimentos producidas convencionalmente contenían uno o más residuos cuantificables, mientras que el 6,5% de las muestras orgánicas contenían residuos medibles de plaguicidas. En línea con este informe, las dietas que consisten principalmente en alimentos orgánicos se vincularon a niveles más bajos de pesticidas en la orina en comparación con las «dietas convencionales» en un estudio observacional[14] de adultos realizado en los Estados Unidos (la concentración media de dialquifosfato entre los consumidores bajos de alimentos orgánicos fue de 163 nmol/g de creatinina, mientras que entre los consumidores regulares de alimentos orgánicos se redujo a 106 nmol / g de creatinina). Este hallazgo fue más marcado en un estudio clínico[15] de Australia y Nueva Zelanda (se observó una reducción del 90% en los biomarcadores urinarios de dialquifosfato totales después de una intervención de dieta orgánica) realizado en adultos.

Debido a su menor exposición a los residuos de pesticidas, se puede suponer que los consumidores altos de alimentos orgánicos pueden tener un menor riesgo de desarrollar cáncer. Además, los pesticidas naturales permitidos en la agricultura orgánica en la Unión Europea[16] exhiben efectos tóxicos mucho menores que los pesticidas sintéticos utilizados en la agricultura convencional.[17] Sin embargo, solo un estudio[18] hasta la fecha se ha centrado en la asociación entre la frecuencia del consumo de alimentos orgánicos y el riesgo de cáncer y un menor riesgo de linfoma no Hodgkin (LNH) solamente. Sin embargo, el consumo de alimentos orgánicos se evaluó utilizando solo una pregunta básica. Múltiples estudios[19-24] han reportado una fuerte asociación positiva entre el consumo regular de alimentos orgánicos y hábitos alimenticios saludables y otros estilos de vida. Por lo tanto, estos factores deben ser considerados cuidado-

samente en estudios etiológicos en este campo de investigación. En el presente estudio de cohorte basado en la población entre voluntarios adultos franceses, se buscó examinar prospectivamente la asociación entre la frecuencia de consumo de alimentos orgánicos, evaluada a través de un puntaje que evalúa la frecuencia de consumo de las categorías de alimentos orgánicos, y el riesgo de cáncer en la gran escala actual (Cohorte de NutriNet-Santé francesa). Las fechas de seguimiento del estudio fueron del 10 de mayo de 2009 al 30 de noviembre de 2016.

Resumen

Importancia: Aunque los alimentos orgánicos tienen menos probabilidades de contener residuos de pesticidas que los alimentos convencionales, pocos estudios han examinado la asociación del consumo de alimentos orgánicos con el riesgo de cáncer.

Objetivo: Investigar prospectivamente la asociación entre el consumo de alimentos orgánicos y el riesgo de cáncer en una gran cohorte de adultos franceses.

Diseño, entorno y participantes: En este estudio de cohorte prospectivo basado en la población entre voluntarios adultos franceses, se incluyeron datos de los participantes con información disponible sobre la frecuencia del consumo de alimentos orgánicos y la ingesta dietética. Para 16 productos, los participantes informaron su frecuencia de consumo de alimentos orgánicos etiquetados (nunca, ocasionalmente o la mayoría del tiempo). Luego se calculó una puntuación de alimentos orgánicos (rango, 0-32 puntos). Las fechas de seguimiento fueron del 10 de mayo de 2009 al 30 de noviembre de 2016.

Principales resultados y medidas: Este estudio estimó el riesgo de cáncer en asociación con la puntuación de los alimentos orgánicos (modelados como cuartiles) mediante el uso de modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox ajustados por los posibles factores de riesgo de cáncer.

Resultados: Entre 68.946 participantes (78,0% mujeres; edad media [DE] al inicio del estudio, 44,2 [14,5] años), se identificaron 1340 casos de cáncer de primer incidente durante el seguimiento, con 459 cánceres de mama más prevalentes, 180 cánceres de próstata, 135 cánceres de piel, 99 cánceres colorrectales, 47 linfomas no Hodgkin y otros 15 linfomas. Las puntuaciones altas en alimentos orgánicos se asociaron inversamente con el riesgo general de cáncer (índice de riesgo para el cuartil 4 frente al cuartil 1, 0,75; IC del 95%, 0,63-0,88; P para la tendencia = .001; reducción del riesgo absoluto, 0,6%; índice de riesgo para un aumento de 5 puntos, 0,92; IC del 95%, 0,88-0,96).

Conclusiones y relevancia: Una mayor frecuencia de consumo de alimentos orgánicos se asoció con un riesgo reducido de cáncer. Aunque es necesario confirmar los resultados del estudio, promover el consumo de alimentos orgánicos en la población general podría ser una estrategia preventiva prometedora contra el cáncer.

Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-E386. doi:10.1002/ijc.29210PubMedGoogle Scholar Crossref
2. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. https://www.iarc.fr/. Accessed August 4, 2017.
3. Dossier: par INSERM [salle de presse]. Pesticides: effets sur la santé, une expertise collective de l'INSERM. http://presse.inserm.fr/pesticides-effets-sur-la-sante-une-expertise-collective-de-linserm/8463/. Published June 13, 2013. Accessed August 21, 2016.
4. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Arch Toxicol*. 2017;91(2):549-99. doi:10.1007/s00204-016-1849-xPubMedGoogle ScholarCrossref
5. Graillot V, Takakura N, Hegarat LL, Fessard V, Audebert M, Cravedi JP. Genotoxicity of pesticide mixtures present in the diet of the French population. *Environ Mol Mutagen*. 2012;53(3):173-84. doi:10.1002/em.21676PubMedGoogle ScholarCrossref
6. IFOAM EU and FiBL. Organic in Europe: prospects and developments: 2016. https://

shop.fibl.org/CHen/mwdownloads/download/link/id/767/ref=1. Published 2016. Accessed September 3, 2017.

7. Andreeva VA, Salanave B, Castetbon K, et al. Comparison of the sociodemographic characteristics of the large NutriNet-Santé e-cohort with French Census data: the issue of volunteer bias revisited. *J Epidemiol Community Health*. 2015;69(9):893-8. doi:10.1136/jech-2014-205263PubMedGoogle ScholarCrossref

8. Andreeva VA, Deschamps V, Salanave B, et al. Comparison of dietary intakes between a large online cohort study (Etude NutriNet-Santé) and a nationally representative cross-sectional study (Etude Nationale Nutrition Santé) in France: addressing the issue of generalizability in e-epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2016;184(9):660-9. doi:10.1093/aje/kww016PubMedGoogle ScholarCrossref

9. Hughner RS, McDonagh P, Prothero A, Shultz CJ, Stanton J. Who are organic food consumers? a compilation and review of why people purchase organic food. *J Consum Behav*. 2007;6(2-3):94-110. doi:10.1002/cb.210Google ScholarCrossref

10. Padilla Bravo C, Cordts A, Schulze B, Spiller A. Assessing determinants of organic food consumption using data from the German National Nutrition Survey II. *Food Qual Prefer*. 2013;28(1):60-70. doi:10.1016/j.foodqual.2012.08.010Google ScholarCrossref

11. Règlement (CE) No. 834/2007 Du Conseil. Du 28 Juin 2007: relatif à la production biologique et à l'étiquetage des produits biologiques et abrogeant le règlement (CEE) No. 2092/91. http://www.agencebio.org/sites/default/files/upload/documents/3_Espace_Pro/RCE_BIO_834_2007_oct08.pdf. Published 2007. Accessed July 18, 2016.

12. Baranski M, Srednicka-Tober D, Volakakis N, et al. Higher antioxidant and lower cadmium concentrations and lower incidence of pesticide residues in organically grown crops: a systematic literature review and meta-analyses. *Br J Nutr*. 2014;112(5):794-811. doi:10.1017/S0007114514001366PubMedGoogle ScholarCrossref

13. European Food Safety Authority. Monitoring data on pesticide residues in food: results on organic versus conventionally produced food. *EFSA Support Publ*. 2018;15(4):1397E. https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-1397. Accessed April 26, 2018.Google Scholar

14. Curl CL, Beresford SAA, Fenske RA, et al. Estimating pesticide exposure from dietary intake and organic food choices: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Environ Health Perspect*. 2015;123(5):475-83. doi:10.1289/ehp.1408197 PubMedGoogle ScholarCrossref

15. Oates L, Cohen M, Braun L, Schembri A, Taskova R. Reduction in urinary organophosphate pesticide metabolites in adults after a week-long organic diet. *Environ Res*. 2014;132:105-11. doi:10.1016/j.envres.2014.03.021PubMed Google ScholarCrossref

16. European Commission. EU: pesticides database. http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/. Published 2016. Accessed August 20, 2016.

17. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, et al. PubChem substance and compound databases. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):D1202-D1213. doi:10.1093/nar/gkv951PubMedGoogle ScholarCrossref

18. Bradbury KE, Balkwill A, Spencer EA, et al; Million Women Study Collaborators. Organic food consumption and the incidence of cancer in a large prospective study of women in the United Kingdom. *Br J Cancer*. 2014;110(9):2321-6. doi:10.1038/bjc.2014.148PubMedGoogle ScholarCrossref

19. Kesse-Guyot E, Baudry J, Assmann KE, Galan P, Hercberg S, Lairon D. Prospective association between consumption frequency of organic food and body weight change, risk of overweight or obesity: results from the NutriNet-Santé study. *Br J Nutr*. 2017;117(2):325-34. doi:10.1017/S0007114517000058PubMedGoogle Scholar Crossref

20. Torjusen H, Brantsæter AL, Haugen M, et al. Reduced risk of pre-eclampsia with organic vegetable consumption: results from the prospective Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BMJ Open*. 2014;4(9):e006143. doi:10.1136/bmjopen-2014-006143PubMedGoogle Scholar Crossref

21. Eisinger-Watzl M, Wittig F, Heuer T, Hoffmann I. Customers purchasing organic food: do they live healthier? results of the German National Nutrition Survey II. *Eur J Nutr Food Saf*. 2015;5(1):59-71. doi:10.9734/EJNFS/2015/12734Google ScholarCrossref

22. Baudry J, Allès B, Péneau S, et al. Dietary intakes and diet quality according to levels of organic food consumption by French adults: cross-

sectional findings from the NutriNet-Santé cohort study. *Public Health Nutr.* 2017;20(4):638-48. doi:10.1017/S1368980016002718PubMed Google Scholar

23. Petersen SB, Rasmussen MA, Strøm M, Halldorsson TI, Olsen SF. Sociodemographic characteristics and food habits of organic consumers: a study from the Danish National Birth Cohort. *Public Health Nutr.* 2013;16(10):1810-19. doi:10.1017/S1368980012004119PubMed Google ScholarCrossref

24. Simões-Wüst AP, Moltó-Puigmartí C, van Dongen MC, Dagnelie PC, Thijs C. Organic food consumption during pregnancy is associated with different consumer profiles, food patterns and intake: the KOALA Birth Cohort Study. *Public Health Nutr.* 2017;20(12):2134-44. doi:10.1017/S1368980017000842PubMed Google ScholarCrossref

Carcinoma de endometrio y TH

Una mujer de 35 años se presenta a su clínica. Estado: posoperatorio de histerectomía abdominal; salpingooforectomía bilateral y pélvica; radiación hace 2 años para la etapa 1, grado 2, de adenocarcinoma endometrial. Ella no tiene evidencia actual de la enfermedad. Tiene un índice de masa corporal de 28, y su historia es significativa para el síndrome de ovario poliquístico.

La terapia hormonal con estradiol no está aprobada por su oncólogo debido a los receptores estrógenos positivo (ER +) del estado de su tumor.

Actualmente está experimentando fogajes y está preocupada por la salud a largo plazo: las implicaciones de la menopausia inducida en su salud ósea y cardiovascular.

¿Qué opciones de tratamiento le ofrecerían a esta paciente para tratar sus fogajes, y cómo le aconsejarían sobre sus huesos y su salud cardiovascular?

Comentario

En 2016, se calculó que 106.000 mujeres estadounidenses fueron diagnosticadas con una malignidad ginecológica. Treinta a cuarenta por ciento de ellas eran premenopáusicas en el momento del diagnóstico.[1] El tratamiento, que implica cirugía para eliminación de los órganos reproductivos, quimioterapia sistémica y / o radioterapia, resulta en menopausia inducida.[2] Debido a avances en el tratamiento de los cánceres ginecológicos, muchas mujeres se curarán de su cáncer, aunque las secuelas de la pérdida de función ovárica afectarán a su salud general a corto y largo plazo.[1]

Los síntomas de la menopausia inducida son a menudo más repentinos y severos que los de la menopausia de forma natural debido al abrupto cese de la función ovárica; por lo general, comienzan dentro de unos días de la ooforectomía y dentro de las 12 semanas de radioterapia.[2] Las manifestaciones características incluyen síntomas vasomotores, sequedad vaginal, fatiga, alteraciones del sueño y cognitivas, disminución y cambios de humor.[1-4] Los síntomas menopáusicos graves, junto con otros desafíos físicos y psicológicos asociados con el cáncer, afectan negativamente la calidad de vida.[1] Además, a largo plazo la deficiencia de estrógenos aumenta el riesgo de osteoporosis, enfermedad cardiovascular (ECV) y deterioro cognitivo.

Al examen físico, es requerido el tratamiento para los síntomas de la menopausia inducida, así como la prevención de secuelas a largo plazo.

La terapia hormonal (TH) es efectiva en aliviar los síntomas asociados con la menopausia y en la prevención de osteoporosis y ECV.[2] La terapia hormonal es el nivel de atención en mujeres que se someten a menopausia prematura; sin embargo, el tratamiento en mujeres con antecedentes de cáncer ginecológico es complicado.[5]

En mujeres de los EE. UU, el cáncer de endometrio es el cuarto más común.[6] El cáncer endometrio se divide en tipo 1 y tipo 2.

El tipo 1 abarca el grado 1 y el grado 2, subtipos endometrioides, y cuenta por el 90% de casos.[2] El tipo 2 incluye carcinoma grado 3 endometrioide, seroso papilar uterino y subtipos de células claras.[1] La mayoría del tipo 1 de cánceres endometriales será RE + y receptor de progesterona (RP) +; sin embargo, los pacientes se presentarán temprano y tendrán baja reaparición (del cáncer). El uso de TH en pacientes con historia de cánceres ginecológicos, especialmente cánceres dependientes de hormonas, es controvertido debido al riesgo teórico de que el estrógeno exógeno estimule las células cancerosas ocultas.[4]

No hay ensayos controlados aleatorizados a gran escala que hayan evaluado la TH en mujeres

con antecedentes de cáncer de endometrio. El grupo ginecológico de oncología aleatorizó a 137 mujeres con cáncer endometrial en etapa temprana para terapia de estrógenos (TE) o placebo; sin embargo, la prueba se detuvo antes de la finalización debido a la baja inscripción.[2,5] Aunque no alcanzó sus metas de inscripción, los investigadores no encontraron ninguna asociación entre uso de TE y recurrencia en mujeres con historia de cáncer endometrial de bajo grado, etapa I. Revisiones completas de ambos estudios observacionales y retrospectivos tampoco muestran un mayor riesgo de recurrencia o cambio en la supervivencia en mujeres tratadas con TH.[1-5] Aunque alentadores, los estudios son limitados y no consideran el estado del tumor-receptor, que ha demostrado ser un fuerte factor pronóstico.

Un porcentaje considerable de los cánceres endometriales tipo 1 serán ER + y PR + .[2] Por esta razón, el Instituto Nacional del Cáncer recomienda evaluar el estado del receptor en cánceres endometriales en etapas I y II. La terapia hormonal solo debe considerarse para aquellas mujeres con estado de receptor negativo. En este tiempo, las mujeres deberían ser manejadas en forma individual con la contribución del oncólogo ginecólogo antes de iniciar cualquier TH.[1-5]

Se deben usar intervenciones alternativas en mujeres que no son candidatas para TH. Los objetivos del tratamiento deben ser aliviar los síntomas de la menopausia y proteger el hueso y la salud cardiovascular. Medicamentos no hormonales, recetados y complementarios en las modalidades de medicina alternativa (CAM), pueden ser probados.[7] Aunque en la mayoría de los CAM no se ha demostrado que sean una modalidad más eficaz que el placebo, lo cierto es que los tratamientos CAM como los fitoestrógenos pueden ser problemáticos para su uso en estas mujeres. Algunas mujeres han reportado beneficio en el síntoma y alivio y calidad de vida con su uso. Yo, por lo tanto, aconsejaría a nuestra paciente en cuanto a los posibles beneficios y riesgos de diferentes tratamientos CAM.

El manejo de la salud del hueso y del sistema cardiovascular es multifactorial. La edad natural de la menopausia es, en promedio, 52 años. Mujeres que se someten a la menopausia temprana debido a la cirugía, como nuestra paciente, tendrán una abrupta cesación de la producción de hormonas, que puede precipitar la pérdida ósea rápida, lo que aumenta el riesgo de fractura.

En general, se recomienda el análisis de absorciometría (DXA) con una radiografía de energía dual inicial para las mujeres a la edad de 65 años.[8] Sin embargo, el riesgo de fractura de mujeres que se someten a la menopausia y no pueden usar TH debe ser calculado. Yo recomendaría esta en las mujeres si el riesgo calculado de fractura es elevado; ellas deben tener una exploración DXA, y repetirla cada 2 a 3 años. El T-score será indicativo si la intervención está justificada.[2,9]

Además, se debe aconsejar a las mujeres sobre los beneficios de los ejercicios de levantamiento de pesas, suplementos nutricionales adecuados con calcio y vitaminas, y modificación del estilo de vida, incluida la cesación del tabaco y el evitar el consumo severo de alcohol.[9] Recomendaciones similares son dadas para la prevención de ECV. Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades recomiendan mantener una dieta saludable y peso, actividad física regular, abstención de fumar u otras formas de tabaco, y uso limitado de alcohol. En tal caso, el tamizaje de presión arterial, colesterol y diabetes también debe ser realizado regularmente.

Referencias

1. Del Carmen MG, Rice LW. Management of menopausal symptoms in women with gynecologic cancers. *Gynecol Oncol.* 2017;146(2):427-35.
2. O'Donnell RL, Clement KM, Edmondson RJ. Hormone replacement therapy after treatment for a gynaecological malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(1):32-41.
3. Kuhle CL, Kapoor E, Sood R, Thielen JM, Jatoi A, Faubion SS. Menopausal hormone therapy in cancer survivors: a narrative review of the literature. *Maturitas.* 2016;92:86-96.
4. Biglia N, Bounous VE, Sgro LG, D'Alonzo M, Gallo M. Treatment of climacteric symptoms in survivors of gynaecological cancer. *Maturita*s. 2015;82(3):296-8.

5. Angioli R, Luvero D, Armento G, et al. Hormone replacement therapy in cancer survivors: Utopia? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;124:51-60.

6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7-30.

7. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1):202-16. Erratum in: *ObstetGynecol.* 2016;127(1):166.

8. García C, Lyon L, Conell C, Littell RD, Powell CB. Osteoporosis risk and management in BRCA1 and BRCA2 carriers who undergo risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol.* 2015; 138(3):723-6.

9. Pavone V, Testa G, Giardina SMC, Vescio A, Restivo DA, Sessa G. Pharmacological therapy of osteoporosis: a systematic current review of literature. *Front Pharmacol.* 2017;8:803.

Mónica M Christmas, MD,
FACOG, NCMP
Assistant Professor
Section of Minimally Invasive
Gynecologic Surgery
The University of Chicago
Medicine
Chicago, Illinois

Conflicto de intereses

El Dr. Christmas no reporta relaciones financieras relevantes.

Menopausia prematura

Una mujer negra de 36 años tiene menopausia prematura. Le hicieron una histerectomía hace un año por un sangrado abundante y avanzado.

La histerectomía condujo a la falla ovárica. Ella está presentando bochornos y ha sido diagnosticada con depresión y trastorno de pánico. Tenía reacciones severas a todos los medicamentos psicotrópicos y se le aconsejó dejar de tomar terapia hormonal porque sus niveles de cortisol estaban altos. Ella mide 5 '3,5"de alto y pesa 183 libras. Ha ganado 35 libras por encima los últimos 2 años, y está encontrando cada vez más difícil perder peso. De hecho, anhela dulces y carbohidratos, y come en exceso. Se emborracha a diario. También está teniendo problemas con dolor crónico. La fibromialgia es sospechosa. Ella quiere saber qué puede ayudarla a regular su estado de ánimo y ansiedad, disminuir sus síntomas vasomotores (VMS) y mejorar su calidad de vida general.

Comentario

Esta mujer de 36 años ha sido sometida a histerectomía, una de las cirugías ginecológicas más comúnmente realizadas en los Estados Unidos.[1] Aproximadamente el 50% de las histerectomías se realizan en mujeres de 44 años de edad y menos, y las mujeres negras son el grupo étnico que presenta las tasas más altas de histerectomía.[2] La histerectomía, incluso con la preservación de los ovarios, se ha vinculado a un mayor riesgo de insuficiencia ovárica y la menopausia adelantada por casi 4 años.[2,3]

Las mujeres que entran en la menopausia prematuramente (menores de 40 años) tienen un mayor riesgo de experimentar SVM molestos (sofocos y sudoraciones nocturnas), disfunción sexual, depresión[4], ansiedad, imagen corporal alterada, y confianza en sí mismas comprometida.[5] La edad más temprana de la menopausia también pone a estas mujeres más jóvenes en riesgo de osteoporosis, envejecimiento cardiovascular, deterioro cognitivo, y un aumento en mortalidad por todas las causas.[2]

Esta joven mujer prematuramente menopáusica está experimentando una multitud de síntomas, incluyendo bochornos molestos, depresión, ansiedad, ataques de pánico, aumento de peso, dolor crónico y estrés crónico. Una disminución en la producción del ovario de estrógenos es la causa subyacente de sus SVM; también puede aumentar su riesgo de depresión y ansiedad de 2 a 4 veces[5,6] y contribuir al aumento de su apetito.[7]

Su aumento de peso es probablemente multifactorial, relacionado con cambios en su metabolismo, hiperfagia emocional y estrés mediado por alteraciones en su eje hipotalámico-pituitaria-suprarrenal (HPA).[8] Su hipersensibilidad al dolor es probable que esté vinculada a una temprana transición a la menopausia y una disminución en estrógeno, que puede ser un factor de promoción para la fibromialgia.[9]

Además, sus síntomas relacionados con la menopausia pueden estar amplificándose unos a otros; por ejemplo, su aumento de peso puede causar más SVM molestos directa e indirectamente, aumentando su riesgo de desarrollar apnea obstructiva del sueño (AOS). El sueño no reparador puede contribuir a su hipersensibilidad al dolor, que a su vez podría empeorar su estado de ánimo y amplificar sus SVM.

El cuidado de esta mujer implicará tres amplios aspectos: tratamiento de sus SVM; tratamiento de síntomas asociados (depresión, ataques de pánico, aumento de peso, hiperfagia, elevado cortisol, dolor crónico, AOS); y a largo plazo, estrategia hacia una prevención de cuidado integral (osteoporosis, prevención de enfermedad cardiovascular, detección de diabetes).

La terapia hormonal (TH) es el tratamiento más efectivo para SVM. Para mejorar estos síntomas de la mujer y su calidad de vida, sería recomendable la terapia estrogénica no oral (TE), aprobada por la FDA.

Consecuente con esto, la progesterona no es necesaria debido a su estado de histerectomía.

TE no orales evitarán la estimulación enterohepática de la coagulación, la síntesis de proteínas y elevaciones en proteína C-reactiva, globulina fijadora de hormonas sexuales y triglicéridos.

La paciente podría elegir una de las varias opciones para el estradiol, incluidos parches para la piel, geles, y espray. La dosis de estradiol sería dirigida a obtener un buen control de sus síntomas y a un objetivo nivel estradiol sérico de aproximadamente 100 pg/ml. Se cree que este nivel imita el promedio de producción endógena diario de estradiol ovárico en mujeres premenopáusicas más jóvenes.[10]

La terapia hormonal ha demostrado mejorar el humor en mujeres prematuramente menopáusicas y probablemente pueda ayudar a esta joven mujer que está experimentando depresión y ansiedad.[11] El beneficio del estado de ánimo es de particular importancia en su situación, debido a su intolerancia a la medicamentos psicotrópicos.

Dada la gravedad de sus síntomas del estado de ánimo, la evaluación psiquiátrica en profundidad para su estado de ánimo también sería recomendable. Ella podría beneficiarse de los enfoques no farmacológicos como la terapia de comportamiento cognitivo.

Puede también ser razonable que ella se someta apruebas de farmacogenómica para identificar la posible causa de la intolerancia a la medicación psicotrópica y para su consideración en cuanto a recomendaciones de medicación alternativa o aumentativa.[12]

Parece que la TH de esta mujer se detuvo debido a un nivel elevado de cortisol.

La literatura muestra que los niveles de cortisol pueden ser altos en algunas mujeres durante la transición menopáusica. Los niveles de cortisol también pueden aumentar con la edad, el estado de ánimo deprimido y la enfermedad de estrés crónica.[13]

Esta joven está claramente bajo tremendo estrés debido a múltiples estresores físicos y psicológicos. Iniciar TH en realidad puede ser beneficioso para su nivel de cortisol debido a que se ha demostrado que el estrógeno atenúa la actividad del eje HPA y el exceso de producción de cortisol en respuesta al estrés.[14,15]

La terapia hormonal puede ser útil para reducir estrés, mejorando los SVM y proporcionando un beneficio directo del sueño. Sería recomendable la exclusión de hipercortisolismo adrenal si hubo alguna sospecha de este diagnóstico.

El rápido aumento de peso de la mujer ha resultado en un índice de masa corporal, elevado de 32,4 kg/m^2, lo cual la pone en un mayor riesgo de desarrollar obesidad relacionada con trastornos médicos, incluida AOS. Dado que la AOS no tratada puede empeorar los SVM y predisponerla a varios efectos adversos adicionales con consecuencias para la salud, sería importante tamizarla con una oximetría durante la noche.

Si está indicado, una evaluación adicional por parte de un especialista en sueño sería recomendable.

Esta mujer tendrá que abordar su ganancia de peso con un enfoque multidisciplinario.

Además de optimizar su estado de ánimo, y excluyendo posibles causas endocrinas de aumento de peso, ella se beneficiará de la evaluación de un médico nutricionista para las necesidades calóricas diarias y un especialista en ejercicios para recomendaciones con respecto a la pérdida de peso, la salud del hueso, la salud cardiovascular y la prevención de la sarcopenia relacionada con la menopausia.

Finalmente, la mujer necesitará una evaluación para excluir problemas médicos tales como disfunción tiroidea, hipovitaminosis D, enfermedad celíaca y otras afecciones médicas, pues eso puede estar contribuyendo a su dolor crónico.

Después de la optimización de otros tratamientos, si ella continúa experimentando dolor crónico, puede necesitar la remisión a un equipo multidisciplinario de un programa de fibromialgia/dolor crónico, compuesto por especialistas de psicología/ psiquiatría, fisioterapia, terapia ocupacional, y medicina física y rehabilitación.

Esta joven mujer con histerectomía y falla ovárica es ahora menopáusica prematura y necesita TE para fines preventivos y terapéuticos. La terapia hormonal es el tratamiento más efectivo para sus SVM y puede tener un efecto positivo en su depresión y ansiedad. Necesita enfatizarse durante el asesoramiento que las consideraciones de TH para las mujeres prematuramente menopáusicas difieren de las mujeres que ingresan a la menopausia de forma natural, y la TH debe continuarse al menos hasta la edad de la menopausia natural, independientemente de los síntomas, para evitar complicaciones de privación de estrógenos.[16]

Referencias

1. Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, et al. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 pt 1): 233-41.
2. Moorman PG, Myers ER, Schildkraut JM, Iversen ES, Wang F, Warren N. Effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function. *Obstet Gynecol.* 2011;118(6):1271-9.
3. Siddle N, Sarrel P, Whitehead M. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review. *Fertil Steril.* 1987;47(1):94-100.
4. Gibson-Helm M, Teede H, Vincent A. Symptoms, health behavior and understanding of menopause therapy in women with premature menopause. *Climacteric.* 2014;17(6):666-73.
5. Deeks AA, Gibson-Helm M, Teede H, Vincent A. Premature menopause: a comprehensive understanding of psychosocial aspects. *Climacteric.* 2011;14(5): 565-72.
6. Freeman EW. Associations of depression with the transition to menopause. *Menopause.* 2010;17(4): 823-7.
7. Walecka-Kapica E, Chojnacki J, St?pie? A, Wachowska-Kelly P, Klupinska G, Chojnacki C. Melatonin and female hormone secretion in postmenopausal overweight women. *Int J Mol Sci.* 2015;16(1):1030-42.
8. Vicennati V, Pasqui F, Cavazza C, Pagotto U, Pasquali R. Stress-related development of obesity and cortisol in women. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(9): 1678-83.
9. Martinez-Jauand M, Sitges C, Femenia J, et al. Age-of-onset of menopause is associated with enhanced painful and non-painful sensitivity in fibromyalgia. *Clin Rheumatol.* 2013;32(7):975-81.
10. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1588-99.
11. Sarrel PM, Sullivan SD, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with surgical primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1580-7.
12. Rundell JR, Staab JP, Shinozaki G, McAlpine D. Serotonin transporter gene promotor polymorphism (5- HTTLPR) associations with number of psychotropic medication trials in a tertiary care outpatient psychiatric consultation practice. *Psychosomatics.* 2011;52(2): 147-53.
13. Woods NF, Mitchell ES, Smith-Dijulio K. Cortisol levels during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause.* 2009;16(4):708-18.
14. Herrera AY, Hodis HN, Mack WJ, Mather M. Estradiol therapy after menopause mitigates effects of stress on cortisol and working memory. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(12):4457-66.
15. Patacchioli FR, Simeoni S, Monnazzi P, Pace M, Capri O, Perrone G. Menopause, mild psychological stress and salivary cortisol: influence of long-term hormone replacement therapy (HRT). *Maturitas.* 2006;55(2):150-5.
16. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017;24(7):728-53.

Richa Sood, MD, MS, FACP, NCMP
Assistant Professor of Medicine
Consultant, Division of General
Internal Medicine
Department of Internal Medicine
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Conflicto de intereses

El Dr. Sood no reporta relaciones financieras relevantes.

Artículos seleccionados por el editor en jefe de "menopausia"

- **MERIEM KOUAL, MD; CHARLOTTE NGO, MD, PHD; AUDE GIRAULT, MD; FABRICE LÉCURU, MD, PHD; ANNE-SOPHIE BATS, MD, PHD**

  Cáncer de endometrio en ancianos: ¿influye la edad en los tratamientos quirúrgicos, los resultados y el pronóstico.

  La edad avanzada es un factor de riesgo independiente para un pronóstico desfavorable en mujeres con cáncer de endometrio y no existen pautas específicas para el tratamiento de esta categoría de pacientes. El desarrollo de pautas óptimas de estadificación y manejo quirúrgico es un desafío importante para mejorar sus pronósticos

- **BOTHAINA ALYOUSEF, MPHYSIO; FLAVIA M. CICUTTINI, MBBS, FRACP, PHD; SUSAN R. DAVIS, MBBS, FRACP, PHD; ROBIN BELL, MBBS, PHD, MPH, FAFPHM; ROSLIN BOTLERO, MBBS, MPH, PHD; DONNA M. URQUHART, PHD**

  Las creencias negativas sobre el dolor de espalda se asocian con altos niveles persistentes de discapacidad lumbar en mujeres de base comunitaria

  Este estudio encontró que las creencias pesimistas sobre el dolor de espalda se asociaron con altos niveles persistentes de discapacidad lumbar, lo que sugiere que las estrategias dirigidas a mejorar las creencias negativas pueden reducir la cronicidad asociada con esta condición.

- **CHRISANDRA SHUFELT, MD, MS, NCMP; C. NOEL BAIREY MERZ, MD; MARY B. PETTINGER, MS; LYDIA CHOI, MD; ROWEN CHLEBOWSKI, MD, PHD; CAROLYN J. CRANDALL, MD, MS; SIMIN LIU, MD, SCD; DOROTHY LANE, MD, MPH; ROSS PRENTICE, PHD; JOANN E. MANSON, MD, DRPH; THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS**

  Tratamiento con estrógeno solo e incidencia de cáncer de mama invasivo por dosis, formulación y vía de administración: hallazgos del estudio observacional WHI

  Este estudio comparó directamente diferentes dosis de estrógeno solo, formulaciones y rutas de parto en mujeres con histerectomía en relación con la incidencia de cáncer de mama invasivo.

- **JAMES H. PICKAR, MD; MATHIEU BOUCHER, PHD; DIANA MORGENSTERN, MD, FACP**

  Complejo selectivo de estrógenos en el tejido (TSEC): una revisión.

  La elección de moduladores selectivos del receptor de estrógeno, la selección de dosis y los datos de ensayos clínicos que evalúan la seguridad y la eficacia son clave para garantizar la seguridad y el efecto terapéutico adecuado de los complejos de estrógeno selectivos de tejidos para tratar los síntomas de la menopausia.