



ISSN 0122-3429

VOLUMEN 12 No. 4

OCTUBRE - DICIEMBRE 2006

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

CÉLULA CANCEROSA ESCAMOSA



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

AÑO

2006 **VOLUMEN** Volumen 12 NO. 4

ARCHIVO

Portada
1-Inicio
2-In memoriam
3-Tabla de contenido

4-Editorial

5-Funcion autonómica

6-Raloxifeno

7-Libido y orgasmo

7-Menopausia quirúrgica
8-Menopausia al día
9-Perlas
10-Indíces

TITULO

Portada
Inicio
In memoriam
Tabla de contenido
Editorial - Las asociaciones científicas y el talento humano
Efectos de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) sobre la función autonómica en mujeres posmenopáusicas
Efectos de Raloxifeno en Eventos Cardiovasculares y Cáncer de Mama en mujeres posmenopáusicas
Libido y orgasmo en mujeres de mediana edad
Menopausia quirúrgica en la adolescencia: reporte de un caso
Menopausia al día
Perlas
Indíces

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia

Resolución Mingobierno No. 107 de 1995

Volumen 12 - No. 4 - Año 2006
Decimoquinto número - Tercer milenio

Editor - Jefe

Gustavo Gómez T.

Editores Adjuntos

Germán Barón C.

Miguel Bueno M.

Director Financiero

Gabriel Acuña Díaz

Comité Científico Nacional

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

Comité Científico Internacional

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

Comité WEB

| | | | |
|---------------------|----------|----------------------|----------|
| Alfredo Ruiz R. | Bogotá | Miguel Bueno M. | Cali |
| Germán Barón C. | Bogotá | Gustavo Gómez T. | Cali |
| Fabio Sánchez S. C. | Medellín | Gloria S. Penagos V. | Medellín |

Asociación Colombiana de Menopausia

Carrera 13 No. 48 - 26 Oficina: 103

Teléfonos 57-1-2457093 - 2853173 - Telefax 57-1-2459646 - Bogotá, D. C.

E-mail: asomenopausia@hotmail.com

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

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

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

JUNTA DIRECTIVA
Asociación Colombiana de Menopausia (2005-2007)

Germán Barón Castañeda, M.D. - Presidente
Andrés José Ricaurte Sossa, M.D. - Vicepresidente
David Vásquez Awad, M.D. - Secretario

Julio Faciolince Camargo, M.D. - Fiscal

Gabriel Acuña Díaz, M.D. - Tesorero
Beatriz Sierra Londoño, M.D. - Vocal
Hoover Canaval Erazo, M.D. - Vocal

Juntas Directivas de Capítulos

Zona Norte 1

Capítulo del Atlántico

Alfredo Gómez Méndez, MD - Presidente
Fernando García Hurtado, MD - Vicepresidente
Martha Marrugo Flórez, MD - Secretaria
Ernesto Rebolledo Santoro - Tesorero
Humberto Molinello Blanquicet, MD - Fiscal

Zona Norte 2

Capítulo de Bolívar

Julio Faciolince Camargo, MD - Presidente
Rogelio Méndez Rodríguez, MD - Vicepresidente
Jaime Barrios Amaya, MD - Tesorero
Martha Patricia Vives García, MD - Secretaria
Josefina Colina de Liñan, MD - Fiscal
Alfonso Villaroya López, MD - Vocal
Patricia Sará Fortich, MD - Vocal

Capítulo de Córdoba

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

Zona Oriente 1

Capítulo Norte de Santander

Juan Manuel Pinzón, MD - Presidente
Jaime Machicado H., MD - Vicepresidente
Luz Marina Montoya, MD - Secretaria
Saula Turbay M., MD - Tesorera
Carlos Eduardo Gómez, MD - Vocal
María Amparo Martínez, MD - Vocal
Carlos Saieh, MD - Vocal
Gerardo Ramírez M., MD - Vocal
Héctor H. Calderón, MD - Fiscal

Zona Oriente 2

Capítulo de Santander

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

Sergio Augusto Alvernia Gonzalez, MD - Fiscal
Óscar Gómez León, MD - Vocal
Isabel Eugenia Jáuregui Durán, MD - Vocal

Capítulo Eje Cafetero

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

Zona Sur 1

Capítulo Valle del Cauca

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

Zona Sur 2

Capítulo de Nariño

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

Zona Occidente

Capítulo de Antioquia y Chocó

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

Capítulo Bogotá

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

Armada digital, impresión y acabados:

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

E-mail: ediguada@etb.net.co – Bogotá, D.C., Colombia

IN MEMORIAM

Doctor CARLOS ALVIAR MACHADO



Dice el viejo proverbio mexicano, tantas veces citado por Octavio Paz, que “todos estamos hechos del mismo barro, pero no del mismo molde”. El molde del que fue hecho el Dr. Carlos Alviar Machado, fallecido el pasado 14 de noviembre, tras una breve pero penosa enfermedad, era el molde del que son hechos aquellos hombres intrínsecamente buenos y químicamente generosos. Por eso fue premiado con un bien morir como tantos quisiéramos: en su casa, en su cama y rodeado de su esposa y sus hijos.

Dos anécdotas ilustran el ciclo vital del Dr. Carlos Alviar:

La primera tiene que ver con su larga y fecunda carrera, básicamente como obstetra. Cuando recibió su bebé número cuarenta mil, decidió no llevar más la cuenta. Muchísimos bogotanos llegaron a este mundo aferrados a las manos blancas y gruesas del Dr. Alviar. Muchísimas mujeres bogotanas pusieron en la sapiencia y delicadeza de este magnífico galeno el proceso de la maternidad, el cual ejerció prácticamente hasta el último día de su existencia.

La segunda anécdota nos toca directamente: en septiembre de 1994, una vez creada la Asociación Colombiana de Menopausia, el Dr. Alviar, al observar que estábamos huérfanos de una sede, ofreció generosamente las instalaciones de la Clínica David Restrepo, de la cual era director, y allí se hicieron las primeras reuniones, dirigidas por el Dr. William Onatra, con quien comentamos este solidario acto el día de las exequias.

Su vida estuvo ligada a la ya mencionada Clínica David Restrepo, que dirigió por muchos años, cuando esa labor se relacionaba con la pureza del ejercicio médico. Los directores eran precisamente eso y no “gerentes”; los pacientes no eran “usuarios”, los médicos y las enfermeras no eran “prestadores de servicios”. Esa época de oro de la clínica, que fue la de la Medicina en Colombia, se disfrutó bajo la dirección del Dr. Alviar. Cuando irrumpieron, con la fiereza que todos hemos sentido, las nuevas formas de practicar la Medicina, y las clínicas y los hospitales universitarios, antes templos del saber y la ciencia, se convirtieron en sitios de negocios y transacciones comerciales, y la “productividad” reemplazó al acto médico y al aprendizaje de la ciencia médica, el Dr. Alviar, como tantos maestros, abandonó los hermosos corredores de su viejo caserón y se refugió en su consultorio y en nuestra Asociación, desde donde siguió dando ejemplo de nobleza y elegancia. En el último encuentro anual del Capítulo de Bogotá, el pasado 11 de agosto, el Dr. Alviar nos acompañó, como siempre, del brazo de su querida hija, Angela María, y, aunque ya asomaban los coletazos de la enfermedad, estuvo presente participando activamente y aportando sus luces.

Inmensa responsabilidad tenemos los miembros de la generación que debe seguir los pasos de ilustres médicos como el Dr. Alviar. No doblegarnos ante el mercantilismo; no flaquear ante

el atropello del lucro desaforado de los nuevos protagonistas del “negocio de la Medicina”; mantener en alto el nombre de nuestras escuelas y de nuestros maestros; y, ante todo, anteponer siempre el bienestar del paciente, a las presiones para disminuir los costos a expensas de la calidad.

Ante la tumba aún tibia del viejo capitán, rubio y de ojos azulados, con esa belleza propia de su raza y que siempre nos impresionó; ante su legado recio e indeclinable; ante la comunidad médica, de viejos y jóvenes discípulos de Esculapio que atropellamos las naves del templo donde se celebraron los funerales, no podemos menos que prometerle lealtad a sus ideas, coherencia en nuestros actos y firmeza en nuestras posiciones.

Descanse en paz, Dr. Carlos Alviar Machado, siempre vivo entre nosotros, pues como bien lo escribió Douglas MacArthur, “los buenos soldados no mueren, simplemente se desvanecen”.

DAVID VÁSQUEZ AWAD, M.D.
Presidente Capítulo Bogotá
Asociación Colombiana de Menopausia

CONTENIDO

EDITORIAL

- Las asociaciones científicas y el talento humano** 256
-

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

- Efectos de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) sobre la función autonómica en mujeres posmenopáusicas**
Juan Camilo Guzmán, Ronald Gerardo García, Federico Arturo Silva, Hermes Jaimes, Patricio López-Jaramillo, Carlos Arturo Morillo 266
-

ACTUALIDAD INMEDIATA

- Efectos de Raloxifeno en Eventos Cardiovasculares y Cáncer de Mama en mujeres posmenopáusicas**
Elizabeth Barrett-Connor, Lori Mosca, Peter Collins, Mary Jane Geiger, Deborah Grady, Marcel Kornitzer, Michelle A. Mcnabb, Nanette K. Wenger 278
- Libido y orgasmo en mujeres de mediana edad**
Marcela González, Gloria Viáfara, Fresia Caba, Esteban Molina, Carlos Ortiz 289
-

CASO CLÍNICO

- Menopausia quirúrgica en la adolescencia: reporte de un caso**
Julio Faciolince Camargo, José Luis Pérez Olivo 301
-

MENOPAUSIA AL DÍA

- El uso de Raloxifeno está asociado con la disminución del riesgo de cáncer de mama y fractura vertebral, aumentando el riesgo de tromboembolismo y ACV**
Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, et al. 305
- El gabapentin es tan efectivo como los estrógenos para el tratamiento de los fogajes**
Reddy Sy, Warner H, Guttoso T Jr, et al. 307

- La ganancia de peso en el adulto, particularmente después de la menopausia, se asocia con un aumento del riesgo de cáncer de mama**
Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Cillest WC, Hankinson SE 308

- La terapia combinada de estrógenos más andrógenos aumenta el riesgo de cáncer de mama**
Tamimi RM, Hankinson SE, Chen WY, Rosner B, Colditz GA 309

- Los ciclos menstruales perimenopáusicos son diferentes a los reportados previamente**
Hallazgos de un reanálisis
Ferrell RJ, Simon JA, Pincus SM, et al. 311

| | |
|---|-----|
| No hay una relación definitiva entre los niveles de hormonas sexuales posmenopáusicas y la densidad mamaria Warren R, Skinner J, Sala E, et al. | 313 |
| Dos reportes del estudio SWAN Genetics tienen asociaciones limitadas con HDL colesterol y ApoA-1, y fuertes asociaciones con sensibilidad a la insulina, síndrome metabólico y diabetes Sowers MR, Symons JP, Jannausch ML, Chu J, Kardia SR, Lo JC, Zhao X, Scuteri A, Brockwell S | 314 |
| Un parche de testosterona aumenta el deseo sexual en mujeres con desorden de deseo sexual hipoactivo Shifren JI, Davis SR, Moreau M, et al. | 317 |
| La terapia hormonal aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular, particularmente TIA Arana A, Varas C, González-Pérez A, Gutiérrez L, Bjerrum L, García Rodríguez LA | 319 |
| Las mujeres con diabetes tipo 2 tienen un riesgo aumentado de fracturas Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. | 321 |
| Del Women's Health Study: muy altos niveles de lipoproteína (a) en algunas mujeres aumentan el riesgo cardiovascular Suk Danik J, Rifai N, Buring JE, Ridker PM | 322 |
| Este estudio recomienda 60 días de amenorrea para definir el inicio de la parte final de la transición menopáusica Harlow SD, Cain K, Crawford S, et al. | 324 |

PERLAS

| | |
|--|-----|
| “Prevalcen” los conceptos erróneos sobre los productos naturales para la salud en las mujeres posmenopáusicas | 327 |
| Mamogramas informados por las pacientes mayores “no confiables” | 328 |
| Inyecciones de ibandronato infrecuentes superan a las píldoras diarias | 329 |
| Enzima CYP450 fuertemente asociada con inicio de la menopausia | 330 |
| Resumen de investigaciones sobre menopausia | 331 |
| Sofocos severos asociados con insomnio | 332 |

| | |
|---|-----|
| El café protege contra la diabetes, incluso sin cafeína | 332 |
| Concentrémonos en lo positivo de la mujer menopáusica | 334 |
| Confirman elevado riesgo de fractura en diabéticas | 335 |
| Nuevo SERM podría superar eficacia de raloxifeno en osteoporosis | 336 |
| La ingesta de fibra podría reducir la gravedad de los síntomas vasomotores | 337 |
| <hr/> | |
| ÍNDICE POR ARTÍCULOS | 338 |
| <hr/> | |
| ÍNDICE DE AUTORES | 344 |
| <hr/> | |
| ÍNDICE DE PALABRAS CLAVE | 346 |
| <hr/> | |
| CONGRESOS | 347 |
| <hr/> | |
| INDICACIÓN A LOS AUTORES | 350 |
| <hr/> | |

Foto de portada: Célula Cancerosa escamosa. La célula se congeló y se abrió para ver su núcleo (zona central). El núcleo contiene el DNA con mutaciones que hacen su crecimiento incontrolable. Microfotografía a color de escanografía electrónica. Autor: Anne Weston.

Las asociaciones científicas y el talento humano

En días pasados recibimos con “bombo y platillo” la noticia de la sentencia C-889/06 que hace referencia al proyecto de ley 024 del Senado de la República. En términos prácticos, este proyecto busca reglamentar los aspectos relacionados con la formación y el desarrollo del talento humano en salud. En general las Asociaciones Científicas han recibido con beneplácito esta comunicación con la idea de que es un primer paso en la modificación de la Ley 100 y en la delegación de funciones en los Colegios Médicos, por ende una gran oportunidad de integración.

Pienso que si bien esta sentencia puede tener muchos aspectos positivos, hay otros que hay que mirar con detenimiento. En primer lugar, no hay duda que es un gran avance el lograr un escaño en el Consejo Nacional de Talento Humano, pero a la vez es preocupante ver que hay gran representación en el mismo de las facultades de medicina, de otras áreas de la salud y de las EPS y ARS. Me cuestiono qué tanto peso tendrá nuestra participación y nuestro voto en el momento de tomar decisiones. No se puede desconocer que los entes con claros intereses económicos en las áreas de educación y salud serán mayoría en este Consejo y por ende tienen los mecanismos para tomar las riendas de las cosas e inclinar la balanza hacia el lado suyo.

Se ha establecido como una de las funciones el asesorar al Ministro de la Protección Social en temas relacionados con la definición del manual de tarifas; el famoso “piso tarifario” del que tanto se ha hablado. Estoy seguro de que al estar representadas en el Consejo Nacional del Talento Humano las IPS, EPS y ARS buscarán la forma de continuar con los sistemas de contratación que hoy conocemos y que en ningún momento mejoran la calidad del ejercicio profesional y mucho menos la dignidad del médico. Debe ser por ello que diversos expertos han afirmado que en el transcurso de la próxima década los médicos estarán condenados a descender al estrato 3 dado el monto de sus ingresos. Por más asiento que como Asociaciones Científicas tengamos en este Consejo, es muy difícil cambiar las decisiones dado que no somos mayoría. Sin duda tocaría buscar alternativas para hacer alianzas estratégicas con el fin de lograr cambiar la situación.

Me pregunto hasta qué punto las Asociaciones Científicas podremos participar de manera activa con las universidades y facultades en aspectos como la elaboración de estructuras curriculares. En el caso específico que nos compete, la menopausia, es muy clara la situación, especialmente en el nivel de pregrado: gran énfasis en todo aquello relacionado con obstetricia y poco en la ginecología, especialmente en aquellos temas considerados de alta complejidad como la endocrinología, incluyendo la menopausia. Este hecho nos obliga a enfilar aún más nuestros esfuerzos a una mayor, más completa y más profunda educación médica continuada. Sin duda, creo que como Asociación Científica tendremos la obligación de suplir esos aspectos que no se enseñaron en la facultad.

Unido al aspecto anterior se encuentra lo relacionado con recertificación. Si no se logra la comunión entre lo que las Asociaciones esperan del ejercicio de sus especialistas y los currículos de las

universidades, será imposible más adelante evaluarlos de manera adecuada. Indudablemente, en este campo se requiere de un gran trabajo, mancomunado, que sea benéfico para todos los actores del sector salud y no sea otra gran oportunidad de negocio que algunos han visto.

Teniendo en cuenta lo establecido en esta sentencia, veo que la mayor parte de nuestros hospitales universitarios están condenados a desaparecer. ¿Cuántos de ellos realmente cumplen con todos los requisitos establecidos en investigación? Si se mira nada más que deben tener por lo menos un grupo de investigación reconocido por Colciencias, ya la mayoría se encuentran descalificados. Por otro lado se exige que exista una publicación en la que divulgue su investigación y quienes hemos participado en la elaboración de revistas científicas sabemos que esta es una tarea difícil y onerosa y que en la estructura de nuestros hospitales no se destinarán recursos para rubros como este. Me llama la atención que en ningún caso se menciona el papel activo que deben tener los docentes dentro de estos hospitales y que ni siquiera se menciona que idealmente deberían tener estudios relacionados con educación.

Finalmente, deseo plasmar que desde hace muchos años he visto con preocupación hacia dónde nos está dirigiendo la falta de unidad y la desintegración como gremio. Cada vez vemos más comprometida nuestra dignidad como profesionales y por ello vemos como tablas de salvación victorias que a la larga son pírricas y que aunque hoy logremos ganar en una batalla, la lucha contra la guerra de la Ley 100 la hemos ido perdiendo.

Germán Barón Castañeda, MD

Presidente de la Asociación Colombiana de Menopausia

Efectos de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) sobre la función autonómica en mujeres posmenopáusicas*

JUAN CAMILO GUZMÁN^{1, 2}, RONALD GERARDO GARCÍA¹, FEDERICO ARTURO SILVA¹, HERMES JAIMES³, PATRICIO LÓPEZ-JARAMILLO¹, CARLOS ARTURO MORILLO^{1, 2}

RESUMEN

Antecedentes: el déficit de estrógenos, propio de la etapa posmenopáusica, puede contribuir al desarrollo de un imbalance autonómico con reducción del reflejo cardiovagal, lo cual puede incrementar el riesgo cardiovascular. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de esta alteración no se han aclarado totalmente. El presente artículo discute el efecto de la TRH sobre la función autonómica en mujeres histerectomizadas.

Métodos: mujeres histerectomizadas y con amenorrea al menos un año antes de la cirugía fueron incluidas en un ensayo clínico cruzado, placebo-controlado, doble ciego. Se aleatorizaron para recibir estrógenos conjugados 0.625 mg/d o placebo durante 12 semanas, con un período intermedio de dos semanas sin medicación. Se evaluó la función autonómica usando oclusión venosa por pletismografía para calcular el flujo sanguíneo en el antebrazo (FSA) y la resistencia vascular periférica (RVP) basal, durante la prueba de mesa basculante (PMB) y presión negativa en miembros inferiores (PNMI).

Resultados: no se encontraron diferencias en la función autonómica cardiovagal entre los grupos de tratamiento en condiciones de reposo ni durante la PMB Y PNMI. Se encontraron diferencias significativas tanto en el FSA [1.9(0.5) frente a 1.5(0.5), $p=0.02$] así como en la RVP [53.5(18.2) frente a 68.6(34), $p=0.02$], comparando TRH con placebo.

Conclusiones: la TRH a corto plazo no mejoró las respuestas reflejas autonómicas cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas, pero sí incrementa la relación vascular por reducción de RVP. La TRH puede utilizarse, bajo supervisión adecuada, para mejorar los síntomas de la menopausia durante corto tiempo, principalmente en mujeres posmenopáusicas jóvenes no hipertensas.

Palabras clave: menopausia, sistema nervioso autónomo, terapia de reemplazo hormonal, pletismografía.

ABSTRACT

Background: Estrogen deficit during menopause may be related to cardiac autonomic function imbalance, reducing the cardiovagal reflex response which could potentially

1 Laboratorio de Fisiología Autonómica. Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia. Floridablanca, Santander, Colombia jplopezj@fcv.org

2 Unidad de Síncope. Laboratorio de Función Autonómica, Servicio de Arritmias, División de Cardiología, Departamento de Medicina, Universidad de McMaster. Hamilton, Ontario, Canadá.

3 Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Santander, Colombia.

* Recibido: agosto 15 de 2006. Aceptado: octubre 15 de 2006.

increase cardiovascular risk. The physiological mechanisms that lead to this alteration in postmenopausal women remain unclear.

Methods: Fifty women with previous hysterectomy and amenorrhea for 1 year prior to surgery were enrolled in a prospective, randomized, crossover double-blind placebo controlled trial. Either oral estrogen replacement therapy (ERT) (Conjugated estrogens 0.625 mg once a day) or placebo were randomly administered during 12 weeks, with a 2 week washout period. Cardiovascular autonomic function was assessed by conventional techniques. Venous occlusion plethysmography was used to evaluate the vascular autonomic function by calculating forearm blood flow (FBF) and peripheral vascular resistance (PVR) at baseline, and during head-up tilt (HUT) and a no-hypotensive stimuli (-10mmHg) lower-body negative pressure (LBNP).

Results: No differences were found in cardiovascular autonomic function comparing ERT vs. placebo at baseline resting conditions as well as during HUT and LBNP. A significant difference was identified in supine FBF [$1.9(0.5)$ vs. $1.5(0.5)$, $p=0.02$] as well as in PVR [$53.5(18.2)$ vs. $68.6(34)$, $p=0.02$] comparing ERT vs. placebo interventions.

Conclusions: Short term ERT did not improve cardiovascular autonomic reflex responses in postmenopausal women, but increased vascular relaxation primarily by reducing peripheral vascular resistance.

Key words: menopause, autonomic nervous system, estrogen replacement therapy, plethysmography.

Introducción

La reducción paulatina en los niveles de estrógenos durante la menopausia conduce a múltiples cambios sistémicos los cuales pueden lesionar potencialmente a la mujer posmenopáusica^{1, 2}. Tradicionalmente reconocidos como cardioprotectores³ los estrógenos han sido objeto de debate ante hallazgos de un aumento en la mortalidad de causa cardiovascular en mujeres^{4, 5}. Sin embargo, la utilización de TRE en mujeres con antecedente de histerectomía no demostró aumento del riesgo cardiovascular⁶. En un estudio con 10.739 mujeres histerectomizadas se sugirió un menor riesgo de enfermedad coronaria, en aquellas mujeres entre 50 y 59 años con TRE⁷. Varios mecanismos han sido propuestos para la reducción potencial de eventos cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas, incluyendo regulación del metabolismo lipídico⁸, aumento en la producción de óxido nítrico⁹⁻¹¹ e inhibición de la proliferación de placas de ateromas¹². Los estrógenos restauran los reflejos cardiovasculares simpátovagales y aumentan la sensibilidad/densidad de receptores autonómicos o la disponibilidad de neurotransmisores en modelos animales¹³⁻¹⁵.

Sin embargo, los efectos de la TRE sobre el sistema autonómico cardiovascular y la función refleja vascular no se han evaluado sistemáticamente en mujeres posmenopáusicas histerectomizadas.

Métodos

Cincuenta mujeres, evaluadas en dos clínicas de menopausia afiliadas a la Fundación Cardiovascular de Colombia (FCV), fueron incluidas. Un ginecólogo del estudio evaluó a las participantes en una visita inicial la cual incluyó historia clínica y examen físico. Los criterios de inclusión y exclusión se presentan en la Tabla 1. Las medidas antropométricas fueron obtenidas usando recomendaciones internacionales¹⁶. Se determinaron niveles de glucemia (Biosystems BTS-303 Photometric, España), hormona folículo estimulante (FHS; Immulite, Randolph, New Jersey, USA) y perfil lipídico (Biosystems BTS-303 Photometric, España). Se obtuvieron electrocardiogramas de 12 derivaciones y mamografía de tamizaje, previo a la intervención. Se obtuvo consentimiento informado verbal y escrito de todas las participantes. El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la FCV.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

| |
|--|
| <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</p> <ol style="list-style-type: none">1. Mujer > 45 años2. Historia previa de histerectomía3. Diagnóstico de menopausia y amenorrea > 12 meses antes de la cirugía4. FSH > 40UI/mL <p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</p> <ol style="list-style-type: none">1. Uso de TRE 12 meses previos al estudio2. Historia previa de enfermedad coronaria, hipertensión no controlada, patología neurológica e hipercolesterolemia no controlada3. Historia previa de enfermedad neurológica o psiquiátrica4. Enfermedad vascular periférica5. Diabetes mellitus6. Historia previa de cáncer de mama7. Tabaquismo |
|--|

Intervención

Las participantes fueron aleatorizadas en estudio doble-ciego, cruzado, para recibir TRE (Estrógenos conjugados 0.625 mg/día, Climatrol®, Gynopharm SA, Barranquilla, Colombia) o placebo. La TRE o el placebo fueron administrados por 12 semanas, seguidos por dos semanas de lavado para cruzarse al otro brazo del estudio durante otras 12 semanas. Los eventos adversos fueron reportados al Comité Institucional de ética.

El desenlace primario fue el cambio en la función autonómica refleja cardiovagal y vascular, tras la intervención con TRE o placebo.

Mediciones

Las participantes fueron evaluadas en el Laboratorio de Fisiología Autonómica de la Fundación Cardiovascular de Colombia en dos etapas. Las pruebas de función autonómica se realizaron en un cuarto a temperatura controlada (20°), en condiciones de ayuno de 8 horas, sin consumo de bebidas con xantinas el día previo a la evaluación.

Una vena periférica fue canalizada para la infusión de solución salina normal a 20 cc/hora y la infusión de medicación del protocolo. Se obtuvo registro electrocardiográfico continuo en DII y se

realizó monitorización continua no invasiva de la presión arterial latido a latido (Colin Pilot 9200, Colin Medicals, USA). Para el almacenamiento de estos datos se utilizó un microcomputador compatible con IBM-PC con un sistema de adquisición de señales DATAQ 720-WINDAQ PRO+ (DataQ Instruments, USA) y, para su análisis, un sistema winCPRS (Absolutely Aliens, Finland).

Variables hemodinámicas latido a latido: se obtuvieron mediciones de la frecuencia cardiaca (latidos/minuto, lpm), presión arterial sistólica (mmHg, PAS), diastólica (mmHg, PAD), y media (mmHg, PAM), volumen latido (ml/min, VL) y gasto cardiaco (GC) en reposo, en posición supina (5 minutos), así como durante un estímulo no hipotensor de presión negativa de -10mmHg aplicada en miembros inferiores (PNMI, 5 minutos) y realizando una inclinación de 60 grados (PMB, 5 minutos). La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) y de la presión arterial (VPA) fue analizada en reposo en posición supina, durante un estímulo no hipotensor de PNMI y en PMB. Se calcularon los índices de VFC en dominio de tiempo (RMSSD) y en dominio de frecuencia: banda de baja frecuencia [LF (0.04-0.15 Hz)], banda de alta frecuencia [HF (0.15-0.4 Hz)] y balance simpato-vagal (LF/HF) (44). Igualmente, se analizó la VPA sistólica utilizando técnicas de poder espectral. Se calcularon índices de dominio de frecuencia del espectro de poder total (SAP-TPS) y bajo normalizado (SAP-LF) utilizando algoritmos previamente publicados¹⁷.

Se realizó la prueba de respiración profunda para valorar la respuesta cardiovascular refleja a la respiración controlada. Se registró la frecuencia cardiaca latido a latido durante un periodo de un minuto con una frecuencia estandarizada de seis respiraciones por minuto. La diferencia entre la frecuencia cardiaca máxima y mínima para cada uno de los seis ciclos fue calculada y promediada para obtener la diferencia inspiratoria-espирatoria de respiración profunda (DRP) en latidos/minuto (valor norm al ≥ 15 lpm)¹⁸.

La sensibilidad barorrefleja arterial (SBR) fue obtenida utilizando la técnica modificada de Oxford¹⁹. Los cambios en el intervalo RR y PAS fueron correlacionados en respuesta a un bolo endovenoso de fenilefrina (150µg) seguido por un bolo endovenoso de nitroprusiato de sodio

(100µg), un minuto después de la primera intervención. Se utilizó el análisis de regresión lineal para calcular la pendiente para un cambio dado en el intervalo RR después del cambio previo en la PAS. Sólo correlaciones mayores de 0.8 fueron aceptadas para el análisis.

Pletismografía del antebrazo: se utilizó un dispositivo de medición de pletismografía de mercurio para establecer el flujo sanguíneo del antebrazo (FSA) en reposo, en posición supina, con estímulo no hipotensor de PNMI y PMB. Un instrumento de presión de silastic fue situado en el antebrazo derecho 5cm distal al pliegue antecubital y conectado a un dispositivo de pletismografía (EC6, Hokanson Inc, USA). El brazo fue sostenido sobre el nivel de la aurícula derecha y se instaló un manguito para la región superior del brazo y para la muñeca. El manguito de la muñeca fue insuflado hasta 200 mmHg para excluir la circulación de la mano de la medición, un minuto antes y durante la medición del FSA. El manguito de la región superior del brazo fue insuflado a 40mmHg durante 7 segundos en cada ciclo de 15 segundos para ocluir el flujo venoso proveniente del brazo, utilizando un insuflador rápido (EC-20, Hokanson Inc, USA). El FSA (ml/100ml antebrazo/min) en reposo en posición supina y posterior a cada Estímulo, fue calculado por medio de la media de todas las curvas registradas durante el periodo de 5 minutos²⁰. La resistencia vascular periférica (RVP) fue también calculada dividiendo la PAM y FSA.

Actividad simpática vascular: las respuestas vasculares simpáticas fueron registradas aplicando PNMI no hipotensora (5 minutos) para estimular los receptores cardiovasculares²¹, produciendo un aumento de la actividad simpática en los nervios de los miembros superiores, llevando a una reducción del 20% en el FSA asociado con un aumento relativo en la RVP sin ningún cambio concomitante en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca²⁰.

Doble ciego y aleatorización

El personal del estudio, así como los participantes, fue ciego a la asignación del tratamiento durante el período del estudio. Todos los participantes fueron aleatorizados utilizando una tabla de números aleatorios. Los códigos fueron almacenados en sobres cerrados por el Comité de Ética

de la Fundación Cardiovascular de Colombia, hasta la finalización del estudio.

Análisis Estadístico

Con el fin de comparar la función refleja vascular y cardiovagal después de la terapia cruzada con TRE o placebo, se realizó un análisis de intención de tratar. Las variables continuas fueron informadas como promedios con desviación estándar (SD). Se realizó la Prueba de Anderson-Darling para determinar la normalidad de la distribución de los datos. La Prueba de t-student fue empleada para comparar las muestras con distribución normal y el test Kruskal-Wallis para variables con distribución no normal.

Se asumió el teorema del límite central por ser un estudio con una muestra mayor a 30 participantes. Para analizar las variables categóricas así como las proporciones en los casos apropiados, se utilizaron la prueba del Chi Cuadrado y el test exacto de Fisher. El nivel de significancia del nivel alfa de dos colas fue definido como 0.05. El tamaño de la muestra para el estudio fue calculado con base en los cambios en la VFC después de tres meses de TRE. Con un tamaño de muestra calculado de 42 pacientes (21 por cada grupo), el estudio tiene un poder del 95% para detectar diferencias de grupo en la VFC de 1.7 (Intervalo RR HF) con una DE de 2.8. Para el análisis de datos se utilizó MINITAB versión 14.20 (Minitab Inc, US).

Resultados

Ciento cuatro mujeres fueron incluidas entre septiembre del 2003 y diciembre del 2004. Cuarenta y nueve fueron excluidas y cinco no firmaron el Consentimiento Informado para participar en el estudio (Figura 1). Las participantes del estudio fueron seguidas al momento de la aleatorización y por cuatro semanas se evaluó la adherencia al tratamiento y los potenciales efectos adversos durante ambas secuencias. Las participantes asistieron al laboratorio de fisiología autonómica al final de ambas intervenciones a la evaluación refleja autonómica.

Cincuenta mujeres fueron aleatorizadas y destinadas cada una para secuencias TRE placebo (n=27) o placebo-TRE (n=23) y se cruzaron para alternar el tratamiento después de un periodo de lavado de

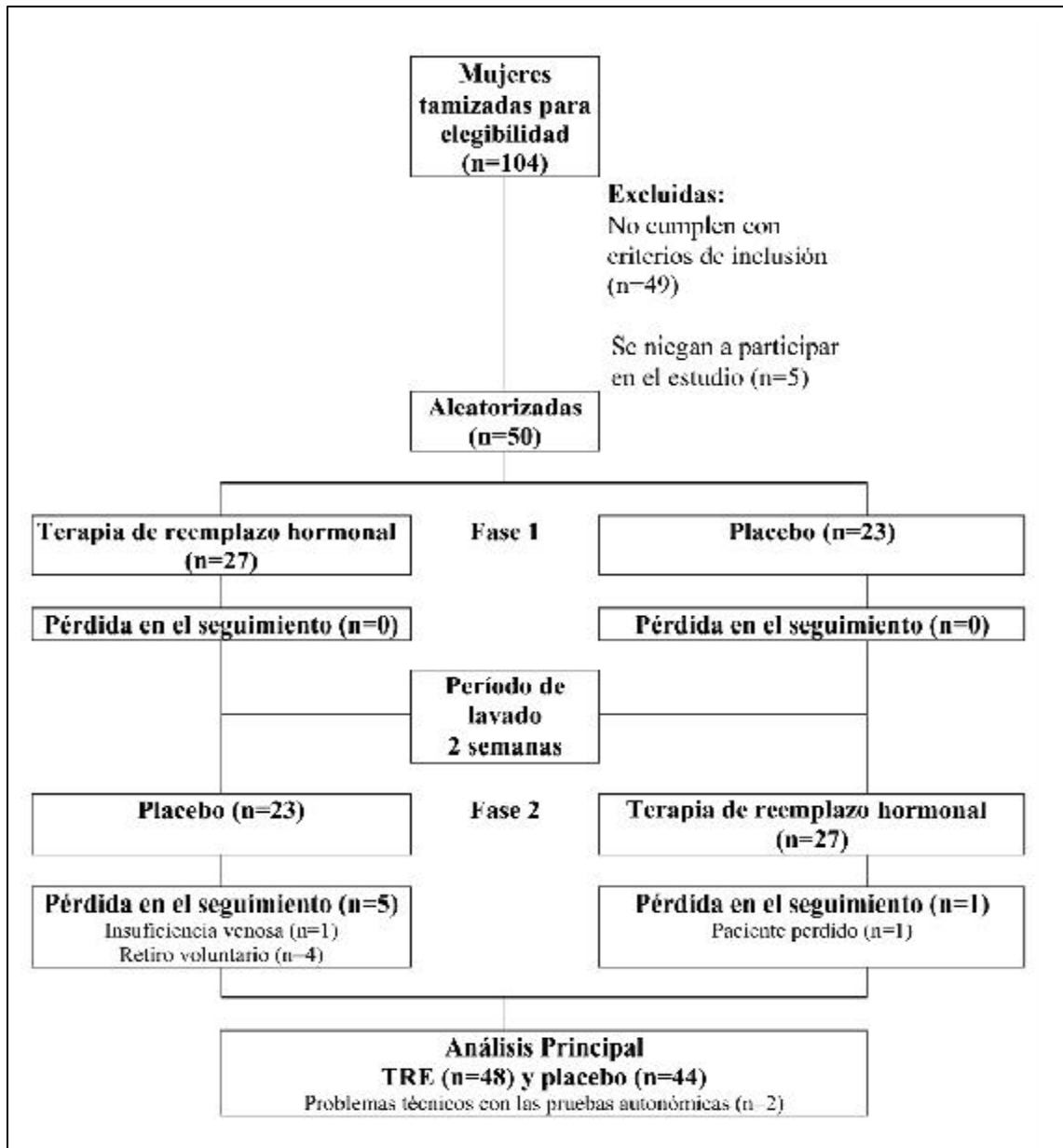


Figura 1. Esquema de distribución de participantes.

dos semanas. Tras un seguimiento de 26 semanas, 44 participantes completaron el estudio; seis pacientes se retiraron durante la segunda fase del tratamiento por diferentes razones (Figura 1). Una paciente fue retirada tras presentar un evento adverso de insuficiencia venosa leve, documentada por eco doppler, la cual se asoció a manifestaciones cutáneas. La paciente no presentó complicaciones tras seis meses de seguimiento. Una mujer fue perdida en el seguimiento y no completó la evaluación autonómica de la segunda fase. Cuatro participantes retiraron el consentimiento por eventos

adversos leves (estreñimiento y dolor mamario). El análisis computarizado por bioseñal no fue realizado en dos pacientes debido a dificultades técnicas. El cuadro de seguimiento de los pacientes está resumido en la figura 1. La adherencia en los grupos TRE y placebo fue alta (98.8% frente a 98.9%, respectivamente) ($p > 0.05$). La tabla 2 presenta las características demográficas. No se encontraron diferencias significativas en las variables demográficas, ni en los marcadores bioquímicos, comparando las dos secuencias de tratamiento (TRE – Placebo vs. Placebo – TRE).

Tabla 2. Características basales y marcadores bioquímicos de los sujetos estudiados de acuerdo a la secuencia de aleatorización

| Variable | Secuencia de tratamiento | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|
| | TRE-Placebo (n=27) Media (SD) | Placebo-TRE (n=23) Media (SD) |
| Edad (años) | 53.7(5.0) | 56.0(6.6) |
| Peso (Kg.) | 63.0(8.8) | 60.5(8.0) |
| Talla (cms) | 156.8(0.8) | 158.1(0.6) |
| Índice de masa corporal (kg/m ²) | 26.0(3.4) | 24.2(3.0) |
| Cintura (cm.) | 84.3(7.3) | 80.6(7.8) |
| Cadera (cm.) | 101.1(6.6) | 99.2(5.1) |
| Relación cintura/cadera | 0.83(0.05) | 0.82(0.05) |
| Glicemia de ayuno (mg/dl) | 90.0(10.3) | 88.6(7.0) |
| Colesterol Total (mg/dl) | 223.0(30.4) | 220.3(29.8) |
| LDL (mg/dl) | 148.7(28.0) | 150.6 (26.7) |
| HDL (mg/dl) | 40.2(9.0) | 43.6(12.2) |
| FSH (mUI/ml) | 83.3(26.0) | 88.5(33.2) |

LDL= lipoproteína de baja densidad, HDL= lipoproteína de alta densidad y FSH= hormona folículo estimulante.

Variables hemodinámicas en reposo, latido a latido, y función autonómica cardiovascular tras las intervenciones.

No se encontraron diferencias significativas en variables hemodinámicas latido a latido entre los grupos intervenidos. Sin embargo, los valores de PAS, PAD y PAM tendieron a ser más bajos durante el período de tratamiento activo (Tabla 3).

No se documentaron diferencias en los índices de VFC (Tabla 4) y en la VPA sistólica (datos no mostrados) durante la evaluación supina, PMB ni con el estímulo no hipotensor de PNMI entre los grupos activo y placebo. El delta de la PMB (PMB menos supino) también como el delta de la PNMI (PNMI menos basal) fue similar, tanto en el grupo de TRE como en el de placebo. Además, los índices de reflejo cardiogagal postintervención

Tabla 3. Variables hemodinámicas latido a latido posterior a la intervención

| Variable | TRE | | Placebo | | p (GL) |
|-------------|-----|-------------|---------|-------------|------------|
| | n | Media (SD) | n | Media (SD) | |
| FC (lpm) | 48 | 60.4(8.1) | 44 | 60.5(7.8) | 0.977 (90) |
| PAS (mmHg) | 48 | 120.5(18.9) | 44 | 124.6(20.7) | 0.324 (90) |
| PAD (mmHg) | 48 | 61.3 (15.0) | 44 | 63.6(16.6) | 0.532 (90) |
| PAM (mmHg) | 48 | 85.3(15.6) | 44 | 87.9(17.3) | 0.459 (90) |
| VL (ml/min) | 45 | 129.6(26.9) | 42 | 127.8(31.6) | 0.789 (85) |
| GC | 45 | 7.87(1.70) | 42 | 7.68(1.78) | 0.611(85) |

GL= Grados de libertad; FC=Frecuencia cardiaca; lpm= latidos por minuto; PAS=Presión arterial sistólica; PAD= Presión arterial diastólica, PAM=Presión arterial media, VL=volumen latido y GC=Gasto cardiaco

Tabla 4. Variabilidad de la frecuencia cardiaca post intervención en la línea base. PMB y PNMI

| | TRE | | Placebo | | p (GL) |
|----------------------|-----|------------|---------|------------|------------|
| | n | Media (SD) | n | Media (SD) | |
| <i>Supino</i> | | | | | |
| RMSSD | 48 | 51.4(68.7) | 44 | 48.8(67.7) | 0.856 (90) |
| pNN50 | 45 | 21.9(24.1) | 40 | 18.0(21.1) | 0.474 (83) |
| TPS | 48 | 2799(5625) | 44 | 2637(5088) | 0.884 (90) |
| LF | 48 | 602(1207) | 44 | 578(666) | 0.909 (90) |
| HF | 48 | 1291(5166) | 44 | 1178(4800) | 0.914 (90) |
| LF/HF | 48 | 1.22±0.85 | 44 | 1.37±1.03 | 0.463 (90) |
| <i>PMB</i> | | | | | |
| TPS | 46 | 1530(1667) | 43 | 1277(1158) | 0.411 (87) |
| LF | 46 | 404(643) | 43 | 402(547) | 0.988 (87) |
| HF | 46 | 248(462) | 43 | 205(350) | 0.628 (87) |
| LH/HF | 46 | 3.12(2.73) | 43 | 2.87(2.42) | 0.708 (87) |
| <i>PNMI</i> | | | | | |
| TPS | 47 | 2096(2035) | 43 | 2465(2768) | 0.471 (88) |
| LF | 47 | 527(594) | 43 | 624(702) | 0.476 (88) |
| HF | 47 | 487(546) | 43 | 387(373) | 0.319 (88) |
| LF/HF | 47 | 3.51(2.83) | 43 | 3.57(2.85) | 0.921 (88) |

GL= Grados de libertad; RMSSD= Raíz cuadrada del promedio de las diferencias al cuadrado entre intervalos R-R; pNN50= Proporción derivada de la división del número de diferencias de intervalos de RR sucesivos normales, mayores de 50 ms por el número total de intervalos RR; TPS=Espectro de poder total; LF=Banda de baja frecuencia; HF= Banda de alta frecuencia y LF/HF=Razón de balance simpatoavagal. La variabilidad de la presión arterial sistólica fue también analizada con técnicas de poder espectral. No hubo diferencias significativas entre intervenciones.

(SBR y DRP) fueron similares, comparando los grupos (Tabla 5).

Función refleja autonómica vascular

Se encontraron diferencias significantes en los valores de FSA y RVP comparando los grupos de TRE (n=47) y placebo (n=43). Mayores valores de FSA (1.78±0.52 frente a 1.54±0.56, p=0.039 con 88 grados de libertad) se asociaron con valores menores de RVP (53.6±18.2 frente a 68.7±34.7, p=0.011 con 88 grados de libertad). Las cuantificaciones de pletismografía durante la PMB y PNMI no fueron significativamente diferentes entre los grupos intervenidos (figura 2).

Discusión

El déficit de estrógenos propio de la menopausia puede contribuir al desarrollo de un imbalance

autonómico, con reducción del reflejo cardiavagal, lo que puede incrementar el riesgo cardiovascular.

En el presente estudio se observó un aumento en la relajación vascular en las mujeres histerectomizadas con TRE, el cual se podría interpretar como una mejoría a corto plazo en la respuesta vascular. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la función del reflejo autonómico cardiaco.

El impacto de la TRE sobre las alteraciones autonómicas inducidas por la hipoestrogenemia de la etapa posmenopáusica ha sido discutido por varios autores en múltiples publicaciones^{17, 22-31}. El efecto de la terapia ha sido evaluado mediante diversos estudios, los cuales han reportado resultados no concluyentes. Estas diferencias son consecuencia de factores como el empleo de las técnicas para la valoración de la respuesta autonómica, la comparación de grupos no pareados y del uso de diferentes vías de administración del medicamento^{17, 24-28, 31}.

Tabla 5. Reflejos cardiovasculares postintervención

| Variable | TRE | | Placebo | | P (GL) |
|---------------------------|-----|-------------|---------|-------------|------------|
| | n | Media (SD) | n | Media (SD) | |
| DRP (latido/min) | 43 | 13.09(5.44) | 42 | 13.50(6.25) | 0.977 (83) |
| Fenilefrina SBR ms/mmHg | 39 | 12.8(8.1) | 36 | 12.9 (10.2) | 0.935 (73) |
| Nitroprusiato SBR ms/mmHg | 39 | 8.5(4.9) | 36 | 9.3(7.3) | 0.555 (75) |

DRP=Diferencia de respiración profunda; SBR=Sensibilidad barorefleja con fenilefrina. No hubo diferencias significativas entre intervenciones ($p>0.05$).

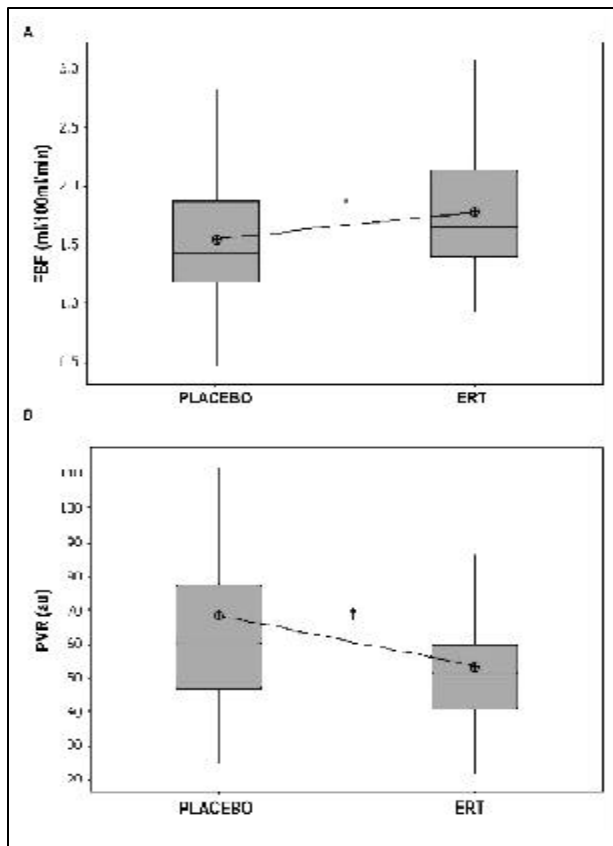


Figura 2. Flujo sanguíneo en antebrazo y resistencia vascular periférica postintervención.

Un estudio poblacional reportado por Carnethon y colaboradores, en el cual se incluyeron 2.621 participantes, con ajustes por edad y factores de riesgo cardiovasculares, no encontró diferencias en la VFC asociadas a la implementación de TRH²³.

Hasta el momento sólo se han registrado cinco experimentos clínicos aleatorizados, doble ciego, en los cuales se valoró el efecto de la TRE o la TRH sobre la respuesta del reflejo autonómico cardíaco mediante la determinación de los índices de dominio de tiempo y de frecuencia de la VFC^{17, 24, 26, 27, 28}. En tres de estos estudios^{24, 26, 27} se registró la respuesta autonómica cardíaca al principio del estudio y nuevamente después de periodos variables de tratamiento (desde tres semanas hasta tres meses). Dos de los estudios^{24, 26} encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la terapia al valorar VFC. La principal diferencia entre dos estudios y el tercero, en el cual no se hallaron diferencias entre el grupo de terapia y el grupo control²⁷, es la forma como se evaluó la función autonómica. En los dos estudios que reportaron diferencias significativas, se determinó la variabilidad del intervalo RR en registros de 10 minutos, mientras que en el que no hubo diferencias significativas, se utilizó un registro de 24 horas realizado por medio de Holter. En nuestro estudio tampoco se encontraron diferencias significativas en los índices de dominio de tiempo y frecuencia de la VFC, a pesar de analizarse en un registro cardíaco por corto tiempo.

Otros estudios han analizado la liberación (spillover) de noradrenalina y el tráfico simpático a nivel muscular como marcadores de la respuesta autonómica cardíaca³²⁻³⁵.

La administración transdérmica de TRE a corto plazo se asoció a reducción del tráfico simpático a nivel muscular, la cual a su vez no se asoció

con cambios en la ganancia barorrefleja^{34, 35}. Sin embargo, esta forma de tratamiento no demostró disminución en la liberación de norepinefrina como parte del reflejo autonómico³³.

Los hallazgos son compatibles con los resultados de nuestro estudio, en el cual la ganancia barorrefleja no mostró cambios. En nuestro estudio no se llevó a cabo la medición directa de marcadores de actividad simpática. En cambio, se valoró la resistencia vascular periférica, la cual es modulada principalmente por el tono simpático. La administración de TRE durante estímulo no hipotensor con PNMI se asoció a una disminución significativa de la resistencia vascular periférica y a un aumento en FSA.

En las mujeres posmenopáusicas se ha documentado una alteración en la reactividad vascular la cual conduce a la pérdida de la respuesta vasodilatadora. Esta alteración parece estar implicada en el desarrollo de enfermedad cardiovascular en estas mujeres¹². La administración de TRE ha sido asociada a mejoría en la reactividad vascular con la consiguiente vasodilatación periférica y aumento en el FSA, tanto en mujeres con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular³⁶, como en aquellas sin estos factores³⁷. Este efecto puede ser consecuencia de un aumento en la producción de óxido nítrico (NO), el cual conlleva a una mejor función endotelial¹¹. En estudios recientes se observó un aumento en los metabolitos del NO⁹ y mejoría en la actividad del sistema nervioso central³⁸). Por lo tanto, los estrógenos pueden incrementar la producción de óxido nítrico-sintasa endotelial y reducen la degradación de NO, disminuyendo así, la formación de superóxido³⁹.

El aumento en la liberación de NO por parte de la célula endotelial puede ser debido a un aumento en el calcio intracelular mediado por estrógenos¹⁰⁻⁴⁰. En un estudio previo, nosotros reportamos un aumento en los niveles plasmáticos de NO y una mejoría en la vasodilatación dependiente del endotelio, asociados a la TRE en posmenopáusicas jóvenes, sugiriendo que los efectos de la TRE pueden estar en gran parte explicados por su acción sobre la función endotelial⁹.

Recientemente se publicaron seis experimentos clínicos aleatorizados, doble ciego, en los cuales se evaluó la función endotelial por medio de la vasodilatación mediada por flujo en mujeres

posmenopáusicas a quienes se les asignó TRE o TRH. En todos ellos se documentó mejoría en la función endotelial⁵⁻⁴¹⁻⁴⁵. Estos resultados respaldan los hallazgos de nuestro estudio. En conclusión, la TRE de corta duración no demostró mejoría en las respuestas reflejas cardiovasculares autonómicas en mujeres posmenopáusicas. La TRE se asoció a reducción de la resistencia vascular periférica y aumento en la relajación vascular. La prescripción de TRE de corta duración se debe hacer en forma individualizada y con precaución, especialmente en las mujeres posmenopáusicas no hipertensas.

Agradecimientos

El presente manuscrito fue realizado con el apoyo financiero del Instituto para el Desarrollo de la Ciencia y Tecnología de Colombia, COLCIENCIAS (Código 6566-04-11788)¹⁶.

Referencias

1. Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet* 1999; 353: 571-580.
2. Sullivan JM, Fowlkes LP. The clinical aspects of estrogen and the cardiovascular system. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 36S-43S.
3. Hishikawa K, Nakaki T, Marumo T, Susuki H, Kato R, Saruta T. Up-regulation of nitric oxide synthase by estradiol in human aortic endotelial cells. *FEBS* 1995; 360: 291-293.
4. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
5. Saitta A, Altavilla D, Cucinotta D, Morabito N, Frisina N, Corrado F, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of raloxifene and hormone replacement therapy on plasma concentrations, endothelin-1 levels, and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1512-1519.
6. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogens in postmeno-

- pausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
7. Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, et al. Conjugated Equine Estrogens and Coronary Heart Disease: The Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357-365.
 8. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnkar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325: 1196-1204.
 9. Lopez-Jaramillo P, Diaz LA, Pardo A, Parra G, Jaimes H, Chaudhuri G. Estrogen therapy increases plasma concentrations of nitric oxide metabolites in postmenopausal women but increases flow-mediated vasodilatation only in younger women. *Fertil Steril* 2004; 82: 1550-1555.
 10. Lopez-Jaramillo P, González MC, Palmer RsMJ, Moncada S. The crucial role of physiological calcium concentration in the production of endothelial nitric oxide and the control of vascular tone. *Br J Pharmacol* 1990; 101: 489-493.
 11. Lopez-Jaramillo P, Teran E. Improvement in functions of the central nervous system by estrogen replacement therapy might be related with an increased nitric oxide production. *Endothelium* 1999; 6: 263-266.
 12. Oparil S. Hormones and vasoprotection. *Hypertension* 1999; 33: 170-176.
 13. el-Mas MM, Abdel-Rahman AA. Estrogen enhances baroreflex control of heart rate in conscious ovariectomized rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1998; 76: 381-386.
 14. He XR, Wang W, Crofton JT, Share L. Effects of 17beta-estradiol on the baroreflex control of sympathetic activity in conscious ovariectomized rats. *Am J Physiol* 1999; 277: R493-R498.
 15. O'Malley CA, Hautamaki RD, Kelley M, Meyer EM. Effects of ovariectomy and estradiol benzoate on high affinity choline uptake, ACh synthesis, and release from rat cerebral cortical synaptosomes. *Brain Res* 1987; 403: 389-392.
 16. Standarizaton of anthropometric measurements. In: Lohman T, Roche A, Martorel R, eds. *The Airle (VA) consensus Conference*. Champaign, I11: Human Kinetics, pp 39-80. 1988.
 17. Parati G, Bilo G, Vettorello M, Groppelli A, Maronati A, Tortorici E, et al. Assessment of overall blood pressure variability and its different components. *Blood Press Monit* 2003; 8: 155-159.
 18. Faulkner MS, Hathaway D, Tolley B. Cardiovascular autonomic function in healthy adolescents. *Heart Lung* 2003; 32: 10-22.
 19. Rudas L, Crossman AA, Morillo CA, Halliwill JR, Tahvanainen KU, Kuusela TA, et al. Human sympathetic and vagal baroreflex responses to sequential nitroprusside and phenylephrine. *Am J Physiol* 1999; 276: H1691-H1698.
 20. Whitney RJ. The measurement of volume changes in human limbs. *J Physiol* 1953; 121: 1-27.
 21. Wilkinson IB, Webb DJ. Venous occlusion plethysmography in cardiovascular research: methodology and clinical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 631- 646.
 22. Brockbank CL, Chatterjee F, Bruce SA, Woledge RC. Heart rate and its variability change after the menopause. *Exp Physiol* 2000; 85: 327-330.
 23. Carnethon MR, Anthony MS, Cascio WE, Folsom AR, Rautaharju PM, Liao D, et al. Prospective association between hormone replacement therapy, heart rate, and heart rate variability. The Atherosclerosis risk in communities study. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 565-571.
 24. Chao HT, Kuo CD, Su YJ, Chuang SS, Fang YJ, Ho LT. Short-term effect of transdermal estrogen on autonomic nervous modulation in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005; 84: 1477-1483.
 25. Christ M, Seyffart K, Wehling M. Attenuation of heart-rate variability in postmenopausal women on progestin-containing hormone replacement therapy. *Lancet* 1999; 353: 1939-1940.
 26. Farag NH, Nelesen RA, Parry BL, Loredó JS, Dimsdale JE, Mills PJ. Autonomic and cardiovascular function in postmenopausal women: the effects of estrogen versus combination therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 954-61

27. Fernandes EO, Moraes RS, Ferlin EL, Wender MC, Ribeiro JP. Hormone replacement therapy does not affect the 24-hour heart rate variability in postmenopausal women: results of a randomized, placebo-controlled trial with two regimens. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: S172-S177.
28. Kaya D, Cevrioglu S, Onrat E, Fenkci IV, Yilmazer M. Single dose nasal 17betaestradiol administration reduces sympathovagal balance to the heart in postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res* 2003; 29: 406-411.
29. Mercurio G, Podda A, Pitzalis L, Zoncu S, Mascia M, Melis GB, et al. Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system. *Am J Cardiol* 2000; 85: 787-789.
30. Ribeiro TF, Azevedo GD, Crescencio JC, Maraes VR, Papa V, Catai AM, et al. Heart rate variability under resting conditions in postmenopausal and young women. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34: 871-877.
31. Weissman A, Lowenstein L, Porat M, Geva A, Rosenstein Y. The effect of hormone replacement therapy cessation on heart rate variability in postmenopausal women. *Clin Auton Res* 2005; 15: 411-413.
32. Hunt BE, Taylor JA, Hamner JW, Gagnon M, Lipsitz LA. Estrogen replacement therapy improves baroreflex regulation of vascular sympathetic outflow in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 103: 2909-2914.
33. Sofowora GG, Singh I, He HB, Wood AJ, Stein CM. Effect of acute transdermal estrogen administration on basal, mental stress and cold pressor-induced sympathetic responses in postmenopausal women. *Clin Auton Res* 2005; 15: 193-199.
34. Vongpatanasin W, Tuncel M, Mansour Y, Arbique D, Victor RG. Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 103: 2903-2908.
35. Weitz G, Elam M, Born J, Fehm HL, Dodt C. Postmenopausal estrogen administration suppresses muscle sympathetic nerve activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 344-348.
36. Ching HL, Watts GF, Dhaliwal SS, Barrett PH, Stuckey BG. Vascular function of forearm microcirculation in postmenopausal women with type 2 diabetes: potential benefit of hormone replacement therapy? *Climacteric* 2003; 6: 31-37.
37. Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, Tsuda M, Kodama I, Kimura M, et al. A comparison of low-dose and standard-dose oral estrogen on forearm endothelial function in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1303-1309.
38. Lopez-Jaramillo P, Teran E, Molina G, Rivera J, Lozano A. Oestrogens and depression. *Lancet* 1996; 348: 135-136.
39. Hishikawa K, Nakaki T, Marumo T, Susuki H, Kato R, Saruta T. Up-regulation of nitric oxide synthase by estradiol in human aortic endothelial cells. *FEBS* 1995; 360: 291-293.
40. Stefano GB, Prevot V, Beavillain J-C, Cadet P, Fimiani C, Welters I, et al. Cell surface estrogen receptors mediate calcium-dependent nitric oxide release in human endothelial cells. *Circulation* 2002; 101: 1594-1597.
41. Cerquetani E, Vitale C, Mercurio G, Fini M, Zoncu S, Rosano GM. Comparative vascular effects of hormone replacement therapy and raloxifene in women at increased cardiovascular risk. *Gynecol Endocrinol* 2004; 18: 291-298.
42. de Kleijn MJ, Wilmink HW, Bots ML, Bak AA, van der Schouw YT, Planellas J, et al. Hormone replacement therapy and endothelial function. Results of a randomized controlled trial in healthy postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2001; 159: 357-365.
43. Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A, Haley EA, Creager SJ, Seely EW, et al. Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Circulation* 1998; 98: 1158-1163.
44. Girdler SS, Hinderliter AL, Wells EC, Sherwood A, Grewen KM, Light KC. Transdermal versus oral estrogen therapy in postmenopausal smokers: hemodynamic and endothelial effects. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 169-180.
45. Guzic-Salobir B, Keber I, Seljeflot I, Arnesen H, Vrabac L. Combined hormone replacement therapy improves endothelial function in healthy postmenopausal women. *J Intern Med* 2001; 250: 508-515.

Efectos de Raloxifeno en Eventos Cardiovasculares y Cáncer de Mama en mujeres posmenopáusicas*

ELIZABETH BARRETT-CONNOR, LORI MOSCA, PETER COLLINS, MARY JANE GEIGER, DEBORAH GRADY, MARCEL KORNITZER, MICHELLE A. MCNABB, NANETTE K. WENGER

NEW ENG J MED 2006; 355:125-137.

RESUMEN

Antecedentes: los efectos del raloxifeno, un modulador selectivo de estrógenos sobre la enfermedad cardíaca coronaria ECC y el cáncer de mama, no han sido determinados aún.

Métodos: asignamos de forma aleatorizada 10.101 mujeres posmenopáusicas (edad promedio: 67.5 años), con ECC o múltiples factores de riesgo para ECC, a 60 mg diarios de raloxifeno o a placebo y las seguimos por un tiempo promedio de 5.6 años. Los dos objetivos primarios fueron eventos coronarios (es decir, muerte por causas coronarias, infarto del miocardio u hospitalización por un síndrome coronario agudo) y cáncer invasivo de mama.

Resultados: comparado con el placebo, el raloxifeno no tiene efectos significantes sobre el riesgo de eventos coronarios primarios (533 frente a 553 eventos; RR, 0.95 IC 95%, 0.84-10.7) y el riesgo de cáncer invasivo de mama se reduce (40 frente a 70 eventos; RR 0.56; IC 95%, 0.38-0.83); riesgo absoluto de reducción: 1.2 cánceres invasivos por 1.000 mujeres tratadas por año; el beneficio fue primariamente debido a la reducción de riesgo en los cánceres invasivos RE positivos. No hubo diferencia significativa en las tasas de muerte por cualquier causa o ACV de acuerdo con el grupo asignado, pero el raloxifeno fue asociado a un aumento de riesgo de ACV fatal (59 eventos frente a 39; RR 1.49; IC 95%, 1.00-2.24; riesgo absoluto aumenta 0.7 por 100 mujeres-año) y tromboembolismo venoso (103 frente a 71 eventos; RR, 1.44; IC 95% 1.06-1.95); riesgo absoluto aumentado de 1.2 por 200 mujeres-año. El raloxifeno reduce el riesgo de fracturas vertebrales (64 eventos frente a 97; RR, 0.65; IC 95%, 0.47-0.89; riesgo absoluto de reducción: 1.3 por 1.000).

Conclusiones: el raloxifeno no afecta de manera significativa el riesgo de ECC. Los beneficios del raloxifeno en la reducción del riesgo de cáncer y fracturas vertebrales debe sopesarse contra el aumento de riesgo de tromboembolismos venosos y ACV fatal.

ABSTRACT

Background: the effect of raloxifene, a selective estrogen-receptor modulator, on coronary heart disease (CHD) and breast cancer is not established.

Methods: we randomly assigned 10,101 postmenopausal women (mean age, 67.5 years) with CHD or multiple risk factors for CHD to 60 mg of raloxifene daily or placebo and followed them for a median of 5.6 years. The two primary outcomes were coronary events (i.e., death from coronary causes, myocardial infarction, or hospitalization for an acute coronary syndrome) and invasive breast cancer.

* Traducido del inglés por Gustavo Gómez T.

Results: as compared with placebo, raloxifene had no significant effect on the risk of primary coronary events (533 vs. 553 events; hazard ratio, 0.95; 95 percent confidence interval, 0.84 to 1.07), and it reduced the risk of invasive breast cancer (40 vs. 70 events; hazard ratio, 0.56; 95 percent confidence interval, 0.38 to 0.83; absolute risk reduction, 1.2 invasive breast cancers per 1000 women treated for one year); the benefit was primarily due to a reduced risk of estrogen-receptor–positive invasive breast cancers. There was no significant difference in the rates of death from any cause or total stroke according to group assignment, but raloxifene was associated with an increased risk of fatal stroke (59 vs. 39 events; hazard ratio, 1.49; 95 percent confidence interval, 1.00 to 2.24; absolute risk increase, 0.7 per 1000 woman-years) and venous thromboembolism (103 vs. 71 events; hazard ratio, 1.44; 95 percent confidence interval, 1.06 to 1.95; absolute risk increase, 1.2 per 1000 woman-years). Raloxifene reduced the risk of clinical vertebral fractures (64 vs. 97 events; hazard ratio, 0.65; 95 percent confidence interval, 0.47 to 0.89; absolute risk reduction, 1.3 per 1.000).

Conclusions: raloxifene did not significantly affect the risk of CHD. The benefits of raloxifene in reducing the risks of invasive breast cancer and vertebral fracture should be weighed against the increased risks of venous thromboembolism and fatal stroke.

El raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM) que se unen al receptor de estrógenos, teniendo efecto antagonista de estrógenos en algunos tejidos y efecto agonista de estrógenos en otros¹. La terapia con raloxifeno ha sido asociada con mejoría de los niveles de las lipoproteínas séricas de colesterol^{2,3}, fibrinógeno³, y homocisteína⁴. El efecto favorable del raloxifeno sobre marcadores del riesgo cardiovascular, junto con la evidencia de estudios observacionales de que el tratamiento con estrógenos estaba asociado con una reducción del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) en mujeres posmenopáusicas^{5,6}, llevaron a diseñar el estudio Raloxifene Use for The Heart (RUTH) para determinar los efectos del raloxifeno en eventos coronarios clínicos. Después del comienzo del RUTH en 1998, los resultados de los estudios clínicos Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) and the Women's Health Initiative (WHI)⁷⁻⁹ no mostraron reducción de la ECC después del tratamiento con estrógenos o estrógenos-progestinas. Un análisis secundario de los datos del estudio Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) (un estudio de tratamiento de osteoporosis) no mostró efectos significativos en los efectos del raloxifeno sobre los eventos cardiovasculares pero sugirió una reducción del riesgo entre las mujeres que estaban en un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares¹⁰.

El raloxifeno tiene un efecto antiestrogénico en la mama, bloqueando competitivamente la transcripción de DNA inducida por los estrógenos¹¹ e inhibiendo el crecimiento de los cánceres estimulados por los estrógenos en los animales¹². Después de que el estudio RUTH comenzó, un segundo análisis de los datos del MORE mostró que el raloxifeno reducía el riesgo de cáncer invasivo de mama en el 2%¹³.

Hicimos el RUTH para medir los riesgos y beneficios del tratamiento con raloxifeno en mujeres con ECC o a un riesgo aumentado de ECC, con el objetivo primario de determinar los efectos sobre objetivos coronarios y cáncer de mama.

Métodos

El RUTH fue un estudio internacional, multicéntrico randomizado, doble ciego. Una descripción detallada del diseño y estudio de la población ha sido publicada en otro sitio^{14,15}. Los dos objetivos primarios fueron determinar el efecto del raloxifeno comparado con el placebo sobre la incidencia de eventos coronarios (p. ej., muerte por causas coronarias, infarto de miocardio [incluso silencioso], u hospitalización (por un síndrome coronario diferente al infarto del miocardio) y cáncer invasivo de mama.

El comité ejecutivo desarrolló el protocolo en colaboración con el financiador. Un comité inde-

pendiente de datos y seguridad con soporte estadístico independiente realizó un análisis interno de seguridad y eficacia. Los datos fueron analizados por el financiador de acuerdo al plan de análisis especificado. El comité ejecutivo tenía solicitud sin restricción de acceso a los datos según rendimiento, los cuales fueron retenidos por el financiador. Todos los autores estuvieron involucrados en la interpretación de los datos y preparación del manuscrito, y en verificar la exactitud y totalidad de los datos reportados. Los datos reportados fueron los que estaban disponibles en febrero 2 de 2006.

El protocolo fue aprobado por los comités de ética en cada sitio de la investigación. Todas las mujeres dieron consentimiento informado por escrito para su participación de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki.

Población de estudio

Entre junio de 1998 y agosto del 2000, 10.101 mujeres posmenopáusicas fueron asignadas por randomización a tratamiento o placebo en 177 sitios en 26 países. Las mujeres elegibles fueron de 55 años de edad o mayores, un año o más posmenopáusicas, y tenían ECC establecida o estaban en un mayor riesgo de ECC¹⁴. Las participantes veían tener un riesgo cardiaco mayor de 4, de acuerdo con el sistema de puntaje que toma en cuenta la presencia de lo siguiente¹⁴: ECC establecida (4 puntos), enfermedad arterial de las piernas (4 puntos) y edad al menos de 70 años (2 puntos), diabetes mellitus (3 puntos), fumadora de cigarrillo (1 punto), hipertensión (1 punto) e hiperlipidemia (1 punto).

Los criterios de exclusión fueron: infarto del miocardio, "bypass" coronario o intervención coronaria percutánea dentro de los tres meses anteriores a la randomización, historia de cáncer o tromboembolismo venoso, una expectativa de vida de menos de cinco años, sangrado uterino sin explicación dentro los seis meses anteriores a la randomización, falla cardíaca clase II o IV según la New York Heart Association, enfermedad renal o hepática crónica, uso de estrógenos orales o transdérmicos dentro de los seis meses anteriores a la randomización, o uso actual de otras hormonas sexuales o SERMs.

Tratamientos y procedimientos

Las mujeres elegibles fueron asignadas aleatoriamente a 60 mg/día orales de raloxifeno (Evista Eli Lilly) o a un placebo de apariencia idéntica (Tabla 1). La aleatorización fue realizada con el uso de sistema telefónico de voz de respuesta interactiva, estratificado de acuerdo al estudio. En cada visita anual o contacto telefónico, se averiguaron eventos adversos, resultados y adherencia a la medicación. Se hizo un electrocardiograma de entrada y otros al año 2, al año 4 y en la visita final. Se realizaron mamografía y examen clínico del seno aleatoriamente cada dos años después. Los niveles de lípidos en el suero se midieron después de ayuno nocturno de base al año 1, al año 5 y en la visita final.

Los investigadores, participantes, personal de laboratorio y el financiador (Eli Lilly) no supieron la asignación de las participantes al tratamiento (ciegos). La asignación se reveló a los investigadores solo por razones de seguridad de las participantes. La droga del estudio fue permitida antes de ser discontinuada cuando el tratamiento asignado fue revelado a las participantes (26 mujeres) o cuando se diagnosticaba cáncer de mama o tromboembolismo. La medicación del estudio fue temporalmente discontinuada durante períodos prolongados de inmovilización o si la participante tomaba medicaciones que contuvieran estrógenos, otros agentes hormonales o SERMs.

Objetivos

Los reportes de los resultados de eventos coronarios, cáncer de mama, tromboembolismos venosos y muerte fueron adjudicados por el comité de expertos quienes no conocían el tratamiento asignado a los participantes y que no eran empleados del financiador. Empleados del financiador, que no conocían la asignación de tratamiento, adjudicaron los resultados secundarios de fracturas, revascularización miocárdica, revascularización no coronaria, amputación de una pierna, y hospitalización por cualquier causa.

Eventos coronarios

Los objetivos coronarios primarios se definieron como el primero de cualquiera de los siguientes eventos: muerte por causas coronarias (p. ej., infarto agudo del miocardio, muerte sin explicación, falla cardíaca o muerte relacionada con un

Tabla 1. Eventos adversos.

| Adverse Event | Raloxifene (N=5044) <i>number of participants (percent)</i> | Placebo (N=5057) | P Value |
|-------------------------------|---|---------------------|---------|
| Hot flushes | 401 (8.0) | 244 (4.8) | <0.001 |
| Leg cramps | 489 (9.7) | 341 (6.7) | <0.001 |
| Peripheral edema | 725 (14.4) | 610 (12.1) | <0.001 |
| Gallbladder disease* | 230 (5.6) | 186 (4.5) | 0.03 |
| Influenza-like syndrome | 21 (0.4) | 31 (0.6) | 0.17 |
| Cataracts | 374 (7.4) | 391 (7.7) | 0.56 |
| Benign gynecologic conditions | 102 (2.0) | 107 (2.1) | 0.74 |
| Atrial fibrillation | 325 (6.4) | 331 (6.5) | 0.84 |
| All cancers‡ | 286 (5.7) | 281 (5.6) | 0.79 |
| Endometrial cancer | 21 (0.5) | 17 (0.4) | 0.53 |
| Uterine sarcoma | 1 (<0.01) | 0 | — |
| Ovarian cancer | 17 (0.4) | 10 (0.2) | 0.17 |

procedimiento coronario arterial), infarto del miocardio, u hospitalización por un síndrome coronario agudo diferente a un infarto del miocardio (IM)¹⁴. El IM fue diagnosticado si al menos uno de los siguientes eventos estuvo presente: síntomas isquémicos y niveles anormales de enzimas cardíacas, con o sin cambios nuevos e inequívocos del ECG; una nueva onda Q o antológica, con o sin síntomas isquémicos o niveles anormales de enzimas cardíacas; y nueva onda Q patológica o niveles anormales de enzimas cardíacas después de un procedimiento invasivo coronario. Hospitalización por un síndrome coronario agudo se definió como hospitalización por o el desarrollo durante la hospitalización de síntomas cardíacos con nuevos cambios en el segmento S-T del ECG o niveles anormales de enzimas cardíacas o troponin.

Cáncer de mama

Los cánceres de mama fueron confirmados por reporte de patología. Se clasificaron en invasivos y no invasivos y de acuerdo a estatus de receptores de estrógenos.

Objetivos secundarios

Los objetivos de mortalidad secundaria fueron muertes por causas coronarias, muertes por causas

cardiovasculares (muerte por causas coronarias y muertes por causas cardiovasculares no coronarias tales como cerebrovasculares, tromboembolismo venoso; enfermedad coronaria arteriosclerótica, y otras causas cardiovasculares, y muertes por cualquier causa (muerte por causas cardiovasculares y causas no cardiovasculares tales como cáncer, accidente, suicidio, homicidio, o cualquier otra causa). La causa de muerte fue asignada sobre la base de información clínica disponible, el certificado de defunción o la autopsia. ACV fue definido como el inicio rápido de un déficit neurológico de más de 24 horas de duración, en la mayoría de los casos apoyado por estudio de imágenes. Un evento tromboembólico requirió síntomas clínicos apoyados por estudios de diagnóstico relevantes. La revascularización incluye revascularización arterial coronaria y no coronaria; las amputaciones no traumáticas de las piernas incluyeron aquellas de por encima o por debajo de la rodilla. Todas las fracturas clínicas reportadas fueron validadas por revisión del reporte del radiólogo. La hospitalización por cualquier causa se definió como hospitalización de al menos 24 horas.

Eventos adversos

Los eventos adversos fueron registrados por el investigador en cada visita sobre la base de un

reporte no solicitado por la participante. Todos los eventos adversos fueron clasificados de acuerdo a Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, una marca registrada de la International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations), desarrollado bajo los auspicios de la International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Los eventos adversos comunes se definieron como eventos en el término de la MedDRA que ocurrían al menos en el 2% de las mujeres asignadas a raloxifeno. Se establecieron categorías especiales de búsqueda con el uso de los términos del MedDRA para describir comprensivamente los eventos adversos de potencial relevancia a los SERMs o terapia hormonal.

Eventos adversos serios fueron definidos como eventos que atentaron contra la vida, severos o incapacidad permanente, cáncer, o clínicamente significativo para cualquier otra causa. Se identificaron como objetivos primarios o secundarios o, en el caso de cáncer, como una categoría especial establecida con el uso de los términos del MedDRA.

Análisis estadístico

Las comparaciones de las características basales entre los grupos de tratamiento se realizaron con el uso de análisis de crianza de una vía para variables continuas y test de chi-cuadrado para categorías variables. El análisis primario usó el método de tiempo al evento sobre la base del principio de intento de tratar. Los datos sobre mujeres que no habían tenido un evento fueron censados en la fecha cuando la información del estudio fue colectada o en la fecha de la muerte. Las incidencias relativas de los objetivos primarios de eventos coronarios y cáncer invasivo de mama se compararon con el uso del test log-rank. Modelos de peligros proporcionales de Cox se usaron para estimar los ratios de peligro (RR) con el 95% de intervalos de confianza para los objetivos primarios y secundarios.

Los eventos adversos se analizaron con el test de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado de acuerdo al país. Si ocurrieron menos de cinco eventos, no se realizó ningún test estadístico. Los valores basales de laboratorio y los porcentajes de cambio sobre la línea de base a un año se analizaron con el uso de análisis de varianza no ajustado de una vía.

Se realizaron análisis secundarios para los objetivos primarios en una población “como tratada”, definida como mujeres que al menos eran 70% adherentes al tratamiento del estudio sobre la base del conteo de las píldoras. El objetivo primario de eventos coronarios fue determinado separadamente para aquellas con ECC y para aquellas en un riesgo aumentado para ECC con el uso de modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Todos los análisis fueron especificados, excepto el test de interacción de objetivo primario de eventos coronarios en mujeres con ECC establecida comparada con aquellas en un riesgo aumentado para ECC. El valor reportado de *p*es de dos lados. El análisis estadístico fue realizado con el uso del programa SAS, versión 8.2 (SAS Institute).

El cálculo del poder se basó en la asunción de un porcentaje del 20.0% de reducción relativa en el riesgo de eventos coronarios y un 58.5 de reducción relativa en el riesgo de cáncer de mama con raloxifeno, dando un poder estadístico del 80% y nivel α doble lado de 0.0423 para eventos coronarios y 0.008 para cáncer invasivo de mama. Otros objetivos fueron medidos a un nivel de significancia del 0.05, excepto efectos de interacción, los cuales fueron medidos a un nivel de significancia del 0.10. No se hicieron ajustes para comparaciones múltiples.

Resultados

Para ambos grupos de tratamiento, la duración promedio del seguimiento fue de 5.56 años (rango: 0.01 a 7.06) y la mediana de exposición a la droga del estudio fue de 5-05 años. El estudio fue completado en el 79% de las mujeres en el grupo placebo y en el 80% en el grupo de raloxifeno ($p=0.02$). En total, el 71% de las mujeres en el grupo placebo y el 70% en el grupo de raloxifeno tomó al menos el 70% de la medicación asignada y fueron clasificadas como adherentes al tratamiento ($p=0.62$).

Los grupos de tratamiento fueron similares con respecto a las características basales, excepto el grupo de raloxifeno que tenía ligeramente mayor riesgo cardiovascular y una mayor proporción de mujeres que reportaron bypass coronario. Durante el estudio, tanto el placebo como el grupo de raloxifeno tuvieron un aumento del uso de

estatinas (21% y 19%, respectivamente), agentes antihipertensivos (6% y 7%), y aspirina (13% y 15%) ($p > 0.05$ para cada comparación).

Objetivos primarios

No hubo una diferencia significativa entre el grupo de raloxifeno y el de placebo en la incidencia de objetivo primario de muerte por causas coronarias, infarto no fatal, u hospitalización por síndrome coronario agudo (RR, 0.95; IC 95%, 0.84-1.07) (Tabla 2) o por muerte de causas coronarias, infarto no fatal u hospitalización por un síndrome coronario agudo individualmente. Los efectos del tratamiento de objetivo primario de eventos coronarios no difieren significativamente entre las mujeres con ECC establecido (RR, 0.97; IC 95%, 0.83-1.12) o mujeres con un aumento del riesgo para ECC (RR, 0.91; IC 95, 0.74-1.1) (valor p para la interacción: 0.64). Hubo otros 18 análisis de subgrupos preespecificados para los objetivos coronarios primarios (incluyendo la edad y la presencia o ausencia de factores de riesgo para ECC); no hubo interacciones significantes en los grupos de tratamiento para ningún otro subgrupo ($p > 0.10$). Los resultados del análisis como tratadas fueron similares a los de intención de tratar para los objetivos primarios (RR de comparación del grupo de raloxifeno con el grupo placebo: 0.96; IC 95%, 0.83-1.12; $P = 0.61$) y sus componentes individuales ($p > 0.05$ para cada comparación).

El raloxifeno redujo la incidencia de cáncer de mama invasivo (RR, 0.56; IC 95%, 0.38,-0.83) (Figura 1), primariamente debido a la reducción de cánceres de mama RE positivos. La reducción absoluta por 1.000 mujeres tratadas con raloxifeno por un año fue de 1.2 casos de cáncer de mama invasivo y 1.2 casos de cánceres RE positivos. Los resultados del análisis como tratados para cáncer invasivo de mama fueron similares (RR para comparación del grupo de raloxifeno con el grupo placebo, 0.65; IC 95%, 0.39-0.95; $p = 0.03$). No hubo diferencia significativa entre los grupos de tratamiento en la incidencia de cánceres de mama. RE negativos.

Los efectos del tratamiento sobre el cáncer invasivo de mama no difieren significativamente entre las mujeres con un riesgo estimado para cáncer de mama de cinco años de menos de 1-88 por ciento en la escala de Gail¹⁴ (RR, 0.49; IC 95%, 0.28-0.88) o 1.66 por ciento o más (RR, 0.65; IC 95%, 0.38-1.09; valor de interacción

$p = 0.50$). Hubo otros análisis de ocho subgrupos preespecificados para cáncer invasivo de mama; no hubo interacciones significantes en los grupos para ninguno de los subgrupos ($p > 0.1$) excepto el análisis del grupo de ooforectomía ($p = 0.007$).

Objetivos secundarios

La incidencia global de ACV no difiere significativamente entre los grupos, pero la incidencia de ACV fatal fue un 49 por ciento más alto en el grupo de raloxifeno que en el grupo placebo (aumentó el riesgo absoluto 1.2 por 1.000 mujeres-año). Hubo un 33% menos de incidencia de todos los cánceres de mama (reducción del riesgo absoluto, 0.9 por 1000 mujeres-año) y un 35% menos incidencia de fracturas vertebrales clínicas (reducción del riesgo absoluto 1.3 por 1000 mujeres año) en el grupo de raloxifeno.

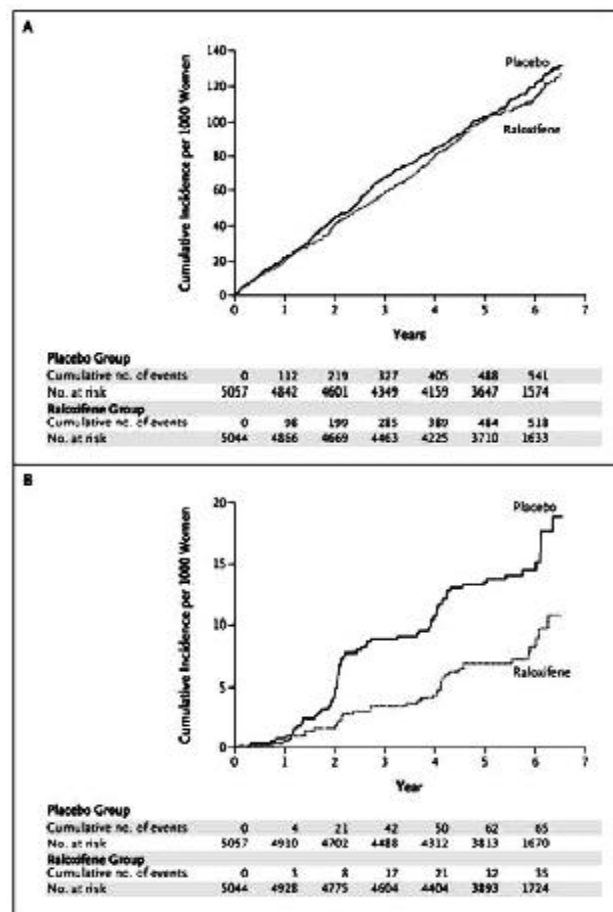


Figura 1. Incidencia acumulativa de objetivos primarios de eventos coronarios (muerte por eventos coronarios), IM no fatal, hospitalización por síndrome coronario agudo diferente al IM) (Panel A) y cáncer invasivo de mama (Panel B).

Tabla 2. Incidencia de Riesgos de peligro (RR) para Objetivos de Enfermedad Coronaria combinada y cáncer de mama.

| End Point | Raloxifene (N=5044) | Placebo (N=5057) | Hazard Ratio (95% CI) | P Value |
|---|------------------------|---------------------|--------------------------|---------|
| <i>no. of events (annualized rate [%])</i> | | | | |
| Cardiovascular | | | | |
| Combined coronary end point | 533 (2.06) | 553 (2.16) | 0.95 (0.84–1.07) | 0.40 |
| Death from coronary causes | 253 (0.95) | 273 (1.03) | 0.92 (0.77–1.09) | 0.31 |
| Nonfatal myocardial infarction† | 183 (0.69) | 208 (0.80) | 0.87 (0.71–1.06) | 0.16 |
| Hospitalization for an acute coronary syndrome other than myocardial infarction | 169 (0.64) | 185 (0.71) | 0.90 (0.73–1.11) | 0.34 |
| Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, hospitalization for an acute coronary syndrome, or stroke | 789 (3.09) | 767 (3.05) | 1.02 (0.92–1.12) | 0.76 |
| Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, hospitalization for an acute coronary syndrome, myocardial revascularization, or stroke | 1067 (4.33) | 1041 (4.28) | 1.01 (0.93–1.10) | 0.80 |
| Stroke | 249 (0.95) | 224 (0.86) | 1.10 (0.92–1.32) | 0.30 |
| Hemorrhagic | 18 (0.07) | 30 (0.11) | 0.59 (0.33–1.06) | 0.07 |
| Ischemic | 198 (0.75) | 171 (0.65) | 1.15 (0.93–1.41) | 0.19 |
| Undetermined | 39 (0.15) | 30 (0.11) | 1.28 (0.80–2.07) | 0.30 |
| Venous thromboembolic event | 103 (0.39) | 71 (0.27) | 1.44 (1.06–1.95) | 0.02 |
| Pulmonary embolism | 36 (0.14) | 24 (0.09) | 1.49 (0.89–2.49) | 0.13 |
| Deep-vein thrombosis | 65 (0.24) | 47 (0.18) | 1.37 (0.94–1.99) | 0.10 |
| All revascularizations | 611 (2.44) | 615 (2.49) | 0.98 (0.88–1.10) | 0.73 |
| Nontraumatic amputation of the leg | 41 (0.15) | 44 (0.17) | 0.92 (0.60–1.41) | 0.70 |
| Breast cancer | | | | |
| Invasive breast cancer | 40 (0.15) | 70 (0.27) | 0.56 (0.38–0.83) | 0.003 |
| Estrogen-receptor-positive | 25 (0.09) | 55 (0.21) | 0.45 (0.28–0.72) | <0.001 |
| Estrogen-receptor-negative | 13 (0.05) | 9 (0.03) | 1.44 (0.61–3.36) | 0.40 |
| Unknown estrogen-receptor status | 2 (0.007) | 6 (0.02) | 0.33 (0.07–1.63) | 0.15 |
| Noninvasive breast cancer | 11 (0.04) | 5 (0.02) | 2.17 (0.75–6.24) | 0.14 |
| All breast cancers | 52 (0.20) | 76 (0.29) | 0.67 (0.47–0.96) | 0.03 |
| Fracture | | | | |
| Clinical nonvertebral | 428 (1.67) | 438 (1.73) | 0.96 (0.84–1.10) | 0.59 |
| Clinical vertebral | 64 (0.24) | 97 (0.37) | 0.65 (0.47–0.89) | 0.007 |
| Death | | | | |
| Any cause | 554 (2.07) | 595 (2.25) | 0.92 (0.82–1.03) | 0.16 |
| Cardiovascular cause | 362 (1.35) | 355 (1.34) | 1.01 (0.87–1.17) | 0.91 |
| Noncoronary | 107 (0.40) | 81 (0.31) | 1.31 (0.98–1.74) | 0.07 |
| Cerebrovascular (stroke) | 59 (0.22) | 39 (0.15) | 1.49 (1.00–2.24) | 0.05 |
| Venous thromboembolism | 10 (0.04) | 5 (0.02) | 1.98 (0.68–5.79) | 0.20 |
| Noncardiovascular cause | 188 (0.70) | 231 (0.87) | 0.80 (0.66–0.98) | 0.03 |
| Cancers | 97 (0.36) | 103 (0.39) | 0.93 (0.70–1.23) | 0.61 |
| Noncancer | 91 (0.34) | 128 (0.48) | 0.70 (0.54–0.92) | 0.01 |
| Cause unavailable | 4 (0.02) | 9 (0.03) | 0.44 (0.14–1.43) | 0.16 |

No hubo diferencia significativa entre los grupos de tratamiento en las tasas de muerte por cualquier causa o muerte general por causas cardiovasculares. La incidencia de muertes por causas no cardiovasculares fue menor en el grupo de raloxifeno que en el grupo placebo (reducción de riesgo absoluto 1.7 por 1.000 mujeres-año); no hubo una categoría de enfermedad específica que explicara estos hallaz-

gos. Menos mujeres en el grupo de raloxifeno en el grupo de placebo tenían una o más hospitalizaciones por cualquier causa (52% frente a 54%; RR, 0.91; IC 95%, 0.87-0.96; p=0.001).

Efectos adversos

No hubo diferencia significativa en los grupos de tratamiento en el número de mujeres con uno

o más eventos adversos posibles (93 % en ambos grupos, $p=0.71$). Más mujeres en el grupo de raloxifeno que en el grupo de placebo que descontinuaron permanentemente el uso de la medicación del estudio por un evento adverso (22% frente a 20%, $p=0.01$).

Cuatro eventos adversos comunes (un síndrome coronario agudo, ansiedad, constipación y osteoporosis) se reportaron más frecuentemente en el grupo placebo que en el de raloxifeno, y siete (artritis, coleditiasis, dispepsia, fogajes, claudicación intermitente, espasmo muscular y edema periférico) se reportaron más frecuentemente en el grupo de raloxifeno que en el grupo placebo ($p<0.05$). Fogajes, calambres en las piernas, edema periférico, y cálculos biliares, todas las categorías especiales fueron más comunes en las mujeres asignadas a raloxifeno que en las asignadas a placebo. Las tasas de colecistectomía no difieren significativamente entre los grupos de tratamiento ($p=0.25$). Las incidencias de cáncer endometrial de todos los cánceres diferentes al cáncer de mama no difieren significativamente entre los grupos de tratamiento.

Cambios en los Niveles de lipoproteínas

De la línea de base al año, hubo un aumento del 3.6% en los niveles de lipoproteínas de baja densidad LDL en el grupo placebo comparado con una disminución del 4.4% en los niveles en el grupo de raloxifeno ($p<0.001$) y un porcentaje de 0.9 de aumento en los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en el grupo placebo comparado con un 2.3% de aumento en los niveles en el grupo de raloxifeno ($p<0.001$).

Discusión

El tratamiento con raloxifeno durante un promedio de 5.6 años no afecta de manera significativa el riesgo de eventos coronarios. Tal tratamiento disminuye el riesgo de cáncer invasivo de mama y fracturas vertebrales clínicas y aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos y ACV fatal.

Cuando el RUTH fue diseñado, evidencias compiladas de muchos estudios observacionales sugirieron que la terapia estrogénica posmenopáusica era cardioprotectora^{5, 6}. Sin embargo, tres grandes estudios de tratamiento posmenopáusico con hormonas⁷⁻⁹ fallaron subsecuentemente en

mostrar los efectos cardioprotectores de los estrógenos, y los estudios de estrógenos progestágenos^{7, 8} mostraron un aumento temprano del riesgo. Encontramos que el tratamiento con raloxifeno no afectó significativamente el riesgo de eventos coronarios entre mujeres con ECC o entre mujeres en alto riesgo de ECC, ni causó un aumento temprano en el riesgo de ECC. Estos resultados confirman los resultados del MORE, en el cual el raloxifeno tenía un efecto nulo sobre la enfermedad coronaria en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, pero no proveyó soporte para el efecto cardioprotector observado en un análisis *post hoc* de mujeres en el estudio MORE quienes estaban a alto riesgo cardiovascular¹⁰. El estrecho intervalo del índice de confianza del 95% para los efectos del raloxifeno en el objetivo primario coronario sugiere que el raloxifeno no reduzca el riesgo posiblemente por debajo del 16% o que aumente el riesgo coronario más del 7%.

El raloxifeno tuvo un efecto moderado sobre los niveles de colesterol LDL y HDL que fue de magnitud menor que los cambios alcanzados por otras medicaciones que muestran ser protectoras¹⁷. El uso de medicaciones que bajan los lípidos, agentes antihipertensivos, y agentes antiplaquetarios fue fomentado en el RUTH y aumentó durante el estudio. El uso de medicamentos cardioprotectores no difiere significativamente entre los grupos de tratamiento y no parece explicar los efectos nulos. Sin embargo, la tasa más baja que la esperada de eventos coronarios puede reflejar el uso sustancial de estos medicamentos.

Las mujeres en el grupo de raloxifeno tenían un 55% menor de riesgo de cáncer invasivo RE positivo que las mujeres en el grupo placebo (riesgo absoluto de reducción de 1.2 cánceres invasivos de mama RE positivos por 1.000 mujeres tratadas en un año). Esta reducción es consistente con la observada en mujeres posmenopáusicas en el estudio MORE¹³. La reducción relativa en el riesgo de cáncer invasivo de mama fue también similar a la vista entre mujeres en un riesgo aumentado de cáncer invasivo de mama tratadas con tamoxifeno en el Breast Cancer Prevention Trial¹⁸. El efecto del tratamiento con raloxifeno en el estudio RUTH fue similar, sin importar el riesgo predecible a cinco años de cáncer invasivo de mama, con base en el puntaje de Gil¹⁶.

Aunque las participantes en el RUTH no se seleccionaron en un aumento del riesgo de cáncer de mama, el 41% tenía un riesgo predecible del 1.66% o más¹⁶. Este riesgo estimado podría haberlas hecho elegibles para el estudio Breast Cancer Prevention Trial y el estudio de Tamoxifen y Raloxifene (STAR)^{18, 19}. Los resultados del STAR indican que el raloxifeno es tan efectivo como el tamoxifeno en la reducción del riesgo de cáncer invasivo de mama entre mujeres en un riesgo aumentado de cáncer invasivo de mama; además está asociado con menos cánceres uterinos y eventos tromboembólicos¹⁹.

Los resultados del RUTH y estudios previos¹³⁻²⁰ muestran que el raloxifeno no reduce el riesgo de cánceres invasivos de mama ER negativos. El mecanismo por el cual el raloxifeno reduce el riesgo de cánceres de mama estrógenos positivos no es claro, pero probablemente está relacionado con el antagonismo a los estrógenos en la regresión de cánceres subclínicos con RE positivos.

El raloxifeno no aumenta el riesgo total de ACV pero se asoció con el 49% de aumento en la incidencia de ACV fatal. El raloxifeno no tiene efecto significativo en el riesgo total de muerte por causas cardiovasculares o por muerte de cualquier otra causa. No hubo efecto del raloxifeno en el riesgo de ACV en el estudio MORE¹⁰. El tamoxifeno aumentó el riesgo de ACV en la mayoría^{18, 21-23}, pero no en todos²⁴ los estudios. En el STAR¹⁹, la incidencia de ACV fue similar en los grupos de tamoxifeno y raloxifeno.

En el estudio WHI, los estrógenos solos o con una progestina aumentaron el riesgo de ACV en aproximadamente el 40% en mujeres jóvenes posmenopáusicas^{8,9}. Entre las mujeres con una historia reciente de ACV o ataque isquémico transitorio, los estrógenos no afectaron el riesgo de ACV no fatal pero aumentaron el riesgo de ACV fatal²⁵.

Consistente con los hallazgos de estudios previos de estrógenos y SERMs^{1, 8, 9, 18, 26}, se encontró que el uso de raloxifeno se asoció con un aumento del riesgo de eventos de tromboembolismo venoso. Hubo un 35 por ciento de reducción en el riesgo de fracturas vertebrales clínicas, pero no una reducción significativa de fracturas no vertebrales en el grupo de raloxifeno, consistente con los resultados del estudio MORE²⁷.

Los fogajes, calambres en las piernas y edema periférico, todos se saben asociados al uso de raloxifeno^{20, 28}; se reportó más frecuentemente en mujeres asignadas a raloxifeno. El raloxifeno no aumentó el riesgo de cánceres diferentes al de mama, incluyendo cáncer de endometrio. Las incidencias mayores de cálculos biliares reportadas no se observaron en el estudio de Grady y colaboradores²⁶, pero son una reconocida complicación de la terapia hormonal oral²⁹. Las tasas de colecistectomía no se relacionaron con la asignación a tratamiento.

En conclusión, en mujeres posmenopáusicas con ECV o en un riesgo aumentado para ECV, el tratamiento con raloxifeno por un promedio de 5.6 años reduce el riesgo de cáncer invasivo de mama y no cambia la incidencia de eventos coronarios. En estas mujeres, la diferencia en las tasas absolutas de eventos que estaban disminuidas (p. ej., cáncer de mama y fracturas vertebrales clínicas) fueron similares a la diferencia en las tasas absolutas de eventos que estaban aumentadas (p. ej., eventos tromboembólicos venosos y ACVs fatales). Cuando se considere el uso de raloxifeno en una mujer posmenopáusica, el clínico debe tener en cuenta el riesgo individual de enfermedad de la mujer y sus preferencias personales y pensar en los beneficios potenciales contra los riesgos y contra la disponibilidad de alternativas individuales.

El Dr. Barrett-Connor reporta haber recibido salario de Eli Lilly por trabajar como investigador principal y como un investigador del sitio de la clínica del estudio RUTH; ha servido con pago en los comités supervisores para Merck, Eli Lilly, Procter & Gamble y Amgen; y ha recibido donaciones para investigación de Amgen. El Dr. Mosca reportó haber recibido pago como consultante de Eli Lilly y Organon. El Dr. Collins reporta haber recibido pago como consultor de Eli Lilly, Berlex, Merck, Pantarhei, y Pfizer; y pagos por conferencias de Berlex, Merck, Pfizer, Novo Nordisk y Organon; y haber recibido donaciones por investigación de Eli Lilly, Organon, y Merck. El Dr. Grady reporta haber recibido salario por medio de contratos con la Universidad de California, San Francisco, de Berlex, Eli Lilly, Merck, Pfizer y Wyeth-Ayerst, y pagos como consultor y por presidir comités de datos y seguridad de Organon. El Dr. Kornitzer reporta haber recibido donación de investigación y pagos de

conferencias de Eli Lilly, Merck, Bristol-Meyers Squibb, Sandoz, y Astra Zeneca. El Dr. Wenger reporta haber recibido salario de Eli Lilly por trabajar como coinvestigador y como principal investigador en el sitio de la clínica del estudio RUTH; y ha recibido pagos como consultor de Eli Lilly, CV Therapeutics, NitroMed, Schering-Plough, y el consejo de liderazgo para mejorar el cuidado cardiovascular y ha recibido pago como conferenciante de Pfizer, Novartis, Merck, Eli Lilly, y NitroMed; y ha recibido donaciones para investigación o contratos o ha trabajado en comités de estudios de Eli Lilly, Astra-Zeneca, y Pfizer. El Dr. Geiger y Ms. McNabb son empleados de tiempo completo de Eli Lilly.

Estamos muy agradecidos con las 10.101 mujeres, los investigadores, y los directivos por su dedicación y compromiso con el estudio RUTH; con Lisa Houterloot y Steve Zheng por la programación estadística; con Jingli Song y Messan Amewou-Atisso por el análisis estadístico; y con Mindy Rance por la asistencia con las figuras y la preparación del manuscrito; y con Sherie Dowsett por su participación en el contenido científico.

Los participantes en el estudio RUTH se listan al principio del artículo.

Referencias

1. Fuchs-Young R, Glasebrook AL, Short LL, et al. Raloxifene is a tissue-selective agonist/antagonist that functions through the estrogen receptor. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 761: 355-360.
2. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641-1647.
3. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279: 1445-1451.
4. Walsh BW, Paul S, Wild RA, et al. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 214-218.
5. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
6. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-1037.
7. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
8. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
9. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 701-712.
10. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847-857.
11. Brzozowski AM, Pike ACW, Dauter Z, et al. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. *Nature* 1997; 389: 753-758.
12. Anzano MA, Peer CW, Smith JM, et al. Chemoprevention of mammary carcinogenesis in the rat: combined use of raloxifene and 9-cis-retinoic acid. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 123-125.
13. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 67: 191.
14. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK, et al. Design and methods of the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) study. *Am J Cardiol* 2001; 88: 392-395.

15. Wenger NK, Barrett-Connor E, Collins P, et al. Baseline characteristics of participants in the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) trial. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1204-1210.
16. Costantino JP, Gail MH, Pee D, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1541-1548.
17. Pasternak RC. The ALLHAT lipid lowering trial — less is less. *JAMA* 2002; 288: 3042-3044.
18. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-1388.
19. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727-2741.
20. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751-1761.
21. Braithwaite RS, ColNF, Wong JB. Estimating hip fracture morbidity, mortality and costs. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 364-370.
22. Bushnell CD, Goldstein LB. Risk of ischemic stroke with tamoxifen treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Neurology* 2004; 63: 1230-1233.
23. Dignam JJ, Fisher B. Occurrence of stroke with tamoxifen in NSABP B-24. *Lancet* 2000; 355: 848-849.
24. Geiger AM, Fischberg GM, Chen W, Bernstein L. Stroke risk and tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1528-1536.
25. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-1249.
26. Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, et al. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 837-844.
27. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609-3617.
28. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 2124.
29. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293: 330-339.

Libido y orgasmo en mujeres de mediana edad*

MARCELA GONZÁLEZ¹, GLORIA VIÁFARA¹, FRESIA CABA², ESTEBAN MOLINA², CARLOS ORTIZ²

RESUMEN

Objetivos: determinar cuáles son las variables sociodemográficas y de la función sexual que más influyen en el área de la libido o deseo y en el orgasmo en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con o sin TH (Terapia hormonal).

Métodos: estudio transversal, descriptivo y analítico en 231 mujeres entre 40 y 62 años premenopáusicas y posmenopáusicas que asisten a las actividades educativas y de prevención dirigidas a la comunidad por la clínica de Menopausia de Profamilia (Cali-Colombia), las cuales cumplían con los criterios de inclusión y aceptaron voluntariamente su participación. Se les aplicó un cuestionario anónimo de Función Sexual que exploraba cinco dominios de la función sexual en las últimas cuatro semanas: se exploró el deseo o libido, la excitación, la lubricación, dolor, orgasmo; sobre la satisfacción y se evaluaron variables sociodemográficas. La información fue procesada aplicando el software Stata 7.0. Para el análisis se aplicó el estadígrafo Chi2 y un Modelo de Regresión multivariado.

Resultados: las mujeres con un mayor nivel de educación y con una buena percepción de su satisfacción con su compañero reportaron mejor desempeño en el área del deseo ($p < 0.01$ y $p < 0.001$ respectivamente). La edad y la ausencia de compañero sexual influyen en forma negativa este dominio ($p < 0.001$). En las mujeres sexualmente activas, el orgasmo es influido negativamente entre menores son los índices de satisfacción con su compañero ($p = 0.01$) y menor cantidad de emociones íntimas compartidas con él ($p < 0.001$), y menor el nivel de educación ($p = 0.014$); por el contrario, mejores índices de lubricación y de deseo se asocian a un buen desempeño en el dominio del orgasmo ($p < 0.001$ y $p = 0.008$ respectivamente).

Conclusiones: la edad, la educación, el tener o no compañero sexual, el grado de satisfacción con las emociones íntimas compartidas y una adecuada lubricación influyen en el deseo y el orgasmo en una forma significativa. Por lo tanto, el conocimiento de estas asociaciones nos permite realizar intervenciones poco costosas, como mejorar la lubricación, realizar actividades educativas en los hombres para sensibilizarlos acerca de lo que las mujeres esperan de ellos, organizar campañas educativas para las mujeres de mediana edad y desmitificar que el ejercicio de la sexualidad es solo para jóvenes.

Palabras Clave: libido, orgasmo, mediana edad, función sexual, deseo sexual.

ABSTRACT

Objectives: to determine which sociodemographic and sexual functions variables influence more on the desire and orgasm domains on the premenopausal and postmenopausal women.

* Versión en inglés publicada en *Maturitas* 2006; (53): 1-10.

1 Clínica para la salud sexual y reproductiva PROFAMILIA Servicio de Menopausia. Cali. Colombia.

2 CEMERA. Universidad de Chile

Methods: it is an analytic descriptive transversal study approved by ethical committee with sample of 231 women between the ages of 40-62 years of age, that attended educational and preventive activities directed to the community by the Menopausal Clinic, Profamilia, Cali. These women met all of the requirements for this study, and they answered an anonymous questionnaire, which evaluated the five domains: desire, arousal, lubrication, orgasm and pain in the last 4 weeks. In addition satisfaction was included. The data was processed, by applying statistical software Stata 7.0 and Chi-square test and we also used the multiple regression analyses.

Results: The women with a higher level of education and with a good perception of their satisfaction with your partner, reported better performance in the area of desire ($p < 0.01$ and $p < 0.001$). The age and the non existence of sexual partner influenced in a negative way on the desire domain ($p < 0.001$). In the sexual active women the orgasm was influenced in a negative way if the scores of satisfaction with your partner, emotional closeness with your partner and educational level were low ($p = 0.01$, $p < 0.001$, $p = 0.014$ respectively); the high scores in lubrication and desire was associated with a good performance in the orgasm ($p = 0.014$ and $p < 0.001$).

Conclusions: the variables age, education, to have or not have a sexual partner and the satisfaction with emotional closeness with him and an adequate lubrication influences desire and orgasm domains in a significant way. In consequence, the knowledge of these associations permits us to do some inexpensive interventions of how to improve the lubrication on menopausal women, including men in educational activities sensitize him regarding women's feelings, organize educational campaigns for the middle-aged women to demystify sexuality that the sex is only for young people.

Key Words: libido, orgasm, middle aged, sexual function, sexual desire.

La función sexual de los seres humanos se considera uno de los aspectos importantes que determinan la calidad de vida y bienestar. La función sexual es el resultado de la interacción de múltiples factores biológicos, psicológicos, culturales y sociales que en el caso de las mujeres de mediana edad están sometidos a un estado fisiológico como es la menopausia. En la literatura mundial hay controvertidos resultados sobre si la menopausia afecta o no la función sexual femenina; algunos estudios muestran que afecta casi todos los aspectos de la función sexual²⁻⁷. Estudios prospectivos respecto al mismo tema y con medición de niveles hormonales de estradiol, FSH, Inhibina y testosterona muestran que la menopausia afecta significativamente solo la lubricación y el dolor⁸⁻¹⁰; o que ocasiona una significativa disminución del deseo percibida por el paciente y no relacionada con los niveles de estrógeno¹⁰. Nosotros en nuestra investigación sobre Función Sexual, Menopausia y TRH (Terapia de Reemplazo Hormonal) encontramos que la menopausia solo afectaba la lubricación y el dolor durante o después del coito (estudio en proceso de publicación).

Actualmente se han clasificado las alteraciones de la función sexual femenina en cuatro áreas de la respuesta sexual: deseo, excitación, orgasmo y dolor. Esta clasificación se hizo a partir de 1994 y quedó consignada en el DSM-IV (Disease and statistical manual) de la Asociación Americana de Psiquiatría. Con base en esta clasificación; en la revisión de la literatura y teniendo en cuenta que los estudios previos a 1994 no se rigieron estrictamente por esta clasificación, se encuentra que las áreas más afectadas en la menopausia y la mediana edad, en que coinciden la mayoría de los estudios, son el deseo (libido) y el dolor; incluyendo en la evaluación del dolor, la lubricación²⁻¹⁰; encontrando además reportado que factores como la edad, el estado de salud físico y mental, el estado marital y los sentimientos hacia el compañero sexual son más determinantes en la función sexual que la menopausia misma^{3, 8-9, 19}.

No hay muchas investigaciones dirigidas a estudiar la función sexual en mujeres de mediana edad y más escasas son aún las dirigidas a evaluar los aspectos sociodemográficos que puedan in-

fluir en el desempeño sexual de las mujeres en esta etapa de su vida. Borissova en un estudio multicéntrico con 627 mujeres Búlgaras premenopáusicas y perimenopáusicas con y sin terapia hormonal encontró una asociación entre estado psicológico y la respuesta sexual, así: asociación entre depresión y aversión sexual, autoestima y dolor durante el coito, autoestima con deseo sexual y depresión con frecuencia de masturbación⁵.

Los pocos estudios específicos sobre prevalencia de disfunción en el área del deseo sexual en mujeres de mediana edad van desde 27% reportado por Hallstrom y Col³; nuestro estudio que hace parte de esta cohorte de este artículo en el que encontramos una prevalencia de alteraciones del deseo de 38.1% y el Estudio SWAN (study women's health across the nation) que involucro 14.620 mujeres con menopausia natural, el 40% reportaron alteraciones en la frecuencia del deseo sexual a través de una entrevista telefónica¹²⁻¹³. El Dr Blümel y col reportaron una prevalencia de alteraciones en el deseo de 13.3% en las mujeres entre 40-44 años, pero del 46.7% entre mujeres de 50-54 años.⁷

La prevalencia de alteraciones en el orgasmo reportado por Laumann y col en 1749 mujeres entre 18-59 años fue del 22% en el subgrupo de 40-49 años y de 23 % en el subgrupo de 50-59 años¹⁴; Rosen y col. en una muestra de 329 mujeres saludables entre 18-73 años reportó dificultad en alcanzar el orgasmo en el 20% del grupo de mujeres menopáusicas¹⁵. Las investigaciones específicas en áreas del orgasmo dirigidas a mujeres menopáusicas como el estudio de Blümel y col reportó una prevalencia de 6.7% de alteraciones del orgasmo entre mujeres de 40-44 años y 31% en mujeres de 50-54 años⁷. En nuestro estudio con 231 mujeres colombianas entre 40-62 años se encontró que el 14% de las premenopáusicas tenían alteraciones en el área del orgasmo y 22% en el grupo postmenopáusico.

La alteración de la función sexual, está estrechamente relacionada con la relación emocional de la pareja misma, algunas investigaciones encuentran que la satisfacción marital se relaciona con la frecuencia de la actividad sexual, (no necesariamente coital) y la percepción del grado de satisfacción con el compañero sexual¹⁶⁻¹⁷. Aunque

estos trabajos no están hechos específicamente en mujeres de mediana edad.

En la investigación de la Dra. Denisse Donnelly con 6.029 parejas casadas y en quienes evaluó 19 variables independientes, encontró que la inactividad sexual se asociaba a la mayor edad, presencia de niños pequeños, malas condiciones de salud y específicamente para los hombres y no para las mujeres esto se asociaba con la duración del matrimonio.¹⁶

En esta investigación se encontró que la satisfacción marital se relacionaba con la frecuencia de actividad sexual y no con la frecuencia coital misma. Por lo tanto la frecuencia coital no es única medida de actividad sexual.

En un estudio longitudinal con seguimiento a 4 años la Dra. L. Dennerstein y Col en 201 mujeres australianas pre y postmenopáusicas evaluó diferentes factores que interactúan con la sexualidad entre ellos los sentimientos por el compañero. Evaluaron variables como pasión, resentimiento hacia el compañero, hostilidad hacia el compañero, satisfacción como amigo y satisfacción como amante. El estudio reportó que los sentimientos por el compañero eran variables determinantes en la función sexual tanto o más que las medidas de función sexual *per se*. Otras variables tales como ingreso laboral, nivel educacional, stress interpersonal afectan la función sexual⁹⁻¹⁹.

El Dr. Avis y Col en su investigación con 200 mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con útero y sin TRH evaluaron varias variables sociodemográficas y su relación con la función sexual encontrando que la salud mental, el estado marital y el hábito de fumar impactaban más la función sexual que el estado menopáusico. Ellos reportaron una disminución en el deseo sexual relacionado al estado menopáusico, sin embargo los niveles de Estradiol (E2) estaban relacionados únicamente con el dolor.¹⁰

Laan E; van Lunsen en su estudio de respuesta sexual fisiológica y niveles hormonales encontraron una asociación negativa significativa entre niveles altos de prolactina y pérdida del deseo sexual más que con los niveles de estradiol en mujeres postmenopáusicas¹⁸.

Trastornos de la excitación, dispareunia, dificultades orgásmicas insatisfacción tanto física

como emocional pueden contribuir a pérdida secundaria de la libido. La depresión, la ansiedad y el stress crónico pueden interferir con las vías centrales y periféricas de la respuesta sexual desmejorando la calidad de la función sexual en el área de la motivación¹.

En nuestro medio no es común prestar la atención adecuada a los aspectos de la función sexual femenina, menos aún en las mujeres de mediana edad, así es que en el momento no tenemos estudios que evalúen que factores inciden en la sexualidad en mujeres de mediana edad.

Nuestro objetivo es evaluar que aspectos sociodemográficos y de la función sexual influyen en la libido (deseo) y orgasmo en mujeres de mediana edad con o sin terapia hormonal.

Materiales y Métodos

Métodos

Estudio de tipo transversal, descriptivo y analítico. Este es un sub-estudio de la investigación sobre la Función Sexual, Menopausia y TRH en 231 mujeres entre 40 y 62 años, que acuden a las actividades educativas de prevención, de la Clínica de Menopausia de Profamilia, en la ciudad de Cali-Colombia, en el período de Enero 1 a junio 30 del 2002. En dicho estudio se consideraron 3 categorías o grupo de mujeres: un grupo de mujeres premenopáusicas 70(30%) con ciclos menstruales regulares, un grupo de posmenopáusicas sin TRH 77(33.3%) y un tercer grupo de mujeres posmenopáusicas con TRH 84(36.3%). Las mujeres fueron seleccionadas según criterios

de inclusión determinados para el presente estudio, las cuales aceptaron participar en el proyecto el cual fue previamente aceptado por el comité de ética de la institución. Como instrumento para la recolección de los datos se aplicó a las participantes un cuestionario anónimo, denominado Índice de Función Sexual (The Female Sexual Function Index-FSFI)²⁰ desarrollado y validado por los doctores Raymond Rosen, C Brown y col. en el 2000²¹ el que fue probado previamente por nosotros en una población similar a la del presente estudio.

El cuestionario consta de sus correspondientes definiciones e indicaciones, para facilitar la comprensión de las preguntas; incluye las variables de mayor interés de acuerdo a los objetivos y consta de 2 partes: una parte con las características sociodemográficas y otra parte con las características de la función sexual. Esta última conformada por una estructura de 19 preguntas sobre función sexual en las últimas 4 semanas, las cuales se agrupan en 5 dominios: el deseo, la excitación, la lubricación, el dolor y el orgasmo. Se exploró también la Satisfacción. (Anexo 1). Cada pregunta tiene un puntaje de 0-5 donde cero significaba no actividad sexual, y a partir de éste se asignó un puntaje por dominio máximo y mínimo que va de 0 a 6. (Tabla 1). Esta división por dominios nos permite hacer una valoración de la función sexual teniendo en cuenta la última clasificación Americana de Enfermedades Mentales (DSMIV), versión 1994. Las mujeres que referían estar sin actividad sexual respondían únicamente las preguntas que evaluaban frecuencia e intensidad del deseo y satisfacción con toda su vida sexual.

Tabla 1. Escala para evaluación de Puntajes por dominio y Puntaje total de función sexual (FSFI)

| Dominio | Preguntas | Rango-puntos | Sumatoria puntos | Factor | Mínimo Puntaje | Máximo Puntaje |
|-------------------|-------------|--------------|------------------|--------|----------------|----------------|
| Deseo | 1, 2 | 1 - 5 | 2 - 10 | 0.6 | 1.2 | 6.0 |
| Excitación | 3, 4, 5, 6 | 0 - 5 | 0 - 20 | 0.3 | 0 | 6.0 |
| Lubricación | 7, 8, 9, 10 | 0 - 5 | 0 - 20 | 0.3 | 0 | 6.0 |
| Orgasmo | 11, 12, 13 | 0 - 5 | 0 - 15 | 0.4 | 0 | 6.0 |
| Satisfacción | 14, 15, 16 | 0 - 5 | 0 - 15 | 0.4 | 0.8 | 6.0 |
| Dolor | 17, 18, 19 | 0 - 5 | 0 - 5 | 0.4 | 0 | 6.0 |
| Total del Puntaje | | | | | 2.0 | 36 |

La información recolectada fue codificada y llevada a una base de datos de Excel, en doble captura para evitar un sesgo de codificación. Los datos así procesados fueron analizados en el Software Stata 7.0. Se realizó un análisis exploratorio para observar la consistencia y confiabilidad de los datos y se realizó un análisis univariado para describir la población de estudio con algunas medidas de tendencia central, de dispersión y amplitud. Posteriormente se aplicó un análisis bivariado para observar el comportamiento de los diferentes grupos de estudio frente a cada una de las variables sociodemográficas y de función sexual utilizando como estadígrafo el Chi2.

Con las variables significativas se construye un modelo de regresión multivariado

El puntaje por dominio y el total se deriva de la formula de sumar los puntajes de las preguntas de cada dominio y de multiplicarlo por un factor

dando como puntaje máximo por dominio (6). El puntaje total es la sumatoria de cada dominio, siendo el máximo 36 (tomado del Female Sexual Index Questionnaire)¹⁴

A medida que aumenta el puntaje mejor es la función sexual en cada dominio.

Criterios de Inclusión: Mujeres premenopáusicas entre 40 - 62 años, con ciclos menstruales regulares entre 23 y 33 días; mujeres con menopausia natural que llevasen 12 meses o más con ausencia de regla; mujeres con TRH con más de 3 meses de instaurado el tratamiento en forma continua. Mujeres con o sin compañero sexual.

Criterios de exclusión: Mujeres que no pudiesen leer claramente el cuestionario, mujeres menores de 40 años, mujeres histerectomizadas u ooforectomizadas, mujeres que estuviesen en manejo psiquiátrico o con medicación antidepresiva o sedantes.

Tabla 2. Características sociodemográficas

| | Premenopáusicas | Posmenopáusicas sin THR | Posmenopáusicas con TRH | TOTAL |
|-------------------------|-----------------|-------------------------|-------------------------|-----------|
| | N = 70 | N = 77 | N = 84 | 231 |
| | n- % | n- % | n- % | n- % |
| EDAD | | | | |
| Promedio 49.61 años | | | | |
| Mínima 40 años | | | | |
| Máxima 62 años | | | | |
| 40 – 45 años | 25(35.8) | 15(19.5) | 19(22.6) | 59(25.5) |
| 46 – 50 | 33(47.1) | 26(33.7) | 21(25.0) | 80(34.6) |
| 51 – 55 | 12(17.1) | 21(27.3) | 25(29.8) | 58(25.1) |
| 56 – 60 | 0 | 12(15.5) | 12(14.3) | 24(10.3) |
| 61 – 65 | 0 | 3(4.0) | 7(8.3) | 10(4.3) |
| ETNIA | | | | |
| Mestiza | 54(80.6) | 58(81.7) | 40(57.1) | 152(73) |
| Blanca | 8(11.9) | 8(11.3) | 23(32.9) | 39(18.7) |
| Negra | 5(7.5) | 5(7.0) | 7(10.0) | 17(8) |
| EDUCACIÓN | | | | |
| Primaria | 23(32.9) | 31(44.9) | 27(34.6) | 81(37.3) |
| Secundaria | 38(54.3) | 31(44.9) | 43(55.1) | 112(51.6) |
| Universitaria | 9(12.8) | 7(10.2) | 8(10.3) | 24(11.1) |
| ESTADO CIVIL | | | | |
| Soltera | 1(1.4) | 3(4.4) | 2(2.7) | 6(2.8) |
| Casada | 26(37.1) | 37(53.6) | 40(53.3) | 103(48.1) |
| Viuda | 9(12.9) | 2(2.9) | 3(4.0) | 14(6.5) |
| Unión libre | 23(32.9) | 13(18.8) | 17(22.7) | 53(24.7) |
| Separada | 11(15.7) | 14(20.3) | 13(17.3) | 38(17.7) |
| ACTIVIDAD SEXUAL | | | | |
| CON | 50(71.4) | 50(64.9) | 60(71.4) | 160(70) |
| SIN | 20(28.6) | 27(35.1) | 24(28.6) | 71(30) |
| ESTADO MARITAL | | | | |
| Con compañero sexual | 52(74.2) | 58(75.3) | 64(76.1) | 174(75.4) |
| Sin compañero sexual | 18(25.8) | 19(24.7) | 20(23.9) | 57(24.6) |

Resultados

El promedio de edad de las mujeres fue 49.6 años con un rango entre 40-62 años, el 73% de ellas eran mestizas; el 18.7% eran blancas y 8% eran de raza negra. (Tabla2). El 37.3% de la población habían hecho total o parcialmente educación primaria; 51.6% habían realizado total o parcialmente educación secundaria y el 11.1% habían tenido educación universitaria. (Tabla 2).

De las 231 mujeres 57(24.6%) no tenían compañero sexual y el 100% de estas últimas negaron cualquier tipo de actividad sexual, lo cual de acuerdo al cuestionario implicó que no ejercían masturbación ni autoerotismo. El 75.4% (n= 174) refirieron tener compañero sexual y de estas el 8% no tenían actividad sexual, desafortunadamente no se exploraron las causas de esta situación. Se encontró que en las 231 mujeres el 70% (n= 160) tenían algún tipo de actividad sexual. En el reporte previo del estudio en esta población, denominado Función Sexual, Menopausia y Terapia de Reemplazo Hormonal se encontró que los dominios de la función sexual más afectados eran el deseo (libido) y la excitación en un 38.1% y 25% de las mujeres respectivamente.

Al aplicar el modelo de regresión multivariado tanto en las que tenían o no compañero sexual y referían o no actividad sexual para determinar que variables sociodemográficas y de función sexual tenían más asociación con la libido (deseo) se observa que a mayor nivel de educación mejores índices o puntajes en el dominio del deseo ($p<0.01$); mientras que la ausencia de compañero sexual y la edad lo afectan negativamente ($p<0.001$)

Tabla 3. Variables significantes, con mayor asociación a la libido en mujeres con o sin compañero sexual, en un modelo de regresión multivariado

| LIBIDO | Coefficiente | P> (t) | Intervalo de Confianza (95%) | |
|--------------|--------------|--------|------------------------------|-------------|
| comp/sexual | - 0.8224602 | 0.000 | - 1.154195 | - 0.490725 |
| edad | - 0.0550167 | 0.000 | - 0.0821369 | - 0.0278964 |
| Satisfacción | 0.3105796 | 0.000 | 0.2104368 | 0.4107224 |
| estudios | 0.2860352 | 0.010 | 0.068241 | 0.5038294 |

Número Observaciones: 225 R-squared=0.3616

Tabla 4. Variables de mayor asociación con el orgasmo que fueron significantes, al aplicar el modelo de regresión multivariado en mujeres con actividad sexual.

| ORGASMO | Coefficiente | P> (t) | Intervalo de Confianza (95%) | |
|-----------------------------|--------------|--------|------------------------------|-------------|
| Satisfacción* | -0.5367293 | 0.010 | - 0.9453926 | - 0.128066 |
| Emociones Intimas-compañero | -1.023989 | 0.000 | - 1.440777 | - 0.6072009 |
| deseo | 0.1977705 | 0.008 | 0.0522842 | 0.3432567 |
| lubricación | 0.3224412 | 0.000 | 0.1831854 | 0.461697 |
| estudios | -0.3303891 | 0.014 | - 0.5936367 | - 0.0671415 |

*Satisfacción con toda su vida sexual

Número de observaciones=160 R-squared = 0.6799

también se encontró que la percepción de la mujer de un buen grado de satisfacción se asocia con mejores índices en el dominio de la libido o deseo ($p<0.001$) Tablas 3, 5 y 6.

El dominio del orgasmo solo era evaluable en las mujeres que refirieron actividad sexual (n=160);

Tabla 5. Frecuencia de puntajes de cada uno de los ítems estudiados en las variables de Función Sexual

| ITEM POR DOMINIO | MUJERES SIN ACTIVIDAD SEXUAL N=71 | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|-----------------------------------|--------|-------|-------|-------|-------------------------------|--------|-------|-------|-------|------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| | Premenopáusicas n=20 | | | | | Posmenopáusicas Sin TRH n= 27 | | | | | Posmenopáusicas Con TRH n=24 | | | | |
| | Puntaje | | | | | Puntaje | | | | | Puntaje | | | | |
| | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Deseo | | | | | | | | | | | | | | | |
| Frecuencia | 1(5) | 11(55) | 2(10) | 2(10) | 4(20) | 14(52) | 6(22) | 6(22) | 0 | 1(4) | 8(33) | 6(25) | 4(17) | 5(21) | 1(3) |
| Intensidad | 3(15) | 8(40) | 7(35) | 2(10) | 0 | 16(59) | 3(11) | 8(30) | 0 | 0 | 10(42) | 2(8) | 8(33) | 4(17) | 0 |
| Satisfacción | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vida sexual* | 2(11) | 5(28) | 2(11) | 6(33) | 3(17) | 10(37) | 11(40) | 1(4) | 4(15) | 1(4) | 7(29) | 8(33) | 0 | 6(25) | 3(12) |

*satisfacción con toda su vida sexual

Tabla 6. Frecuencia de puntajes de cada uno de los puntos estudiados para evaluación de las variables de Función Sexual

| ITEM POR DOMINIO | MUJERES CON ACTIVIDAD SEXUAL N= 160 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|-------------------------------------|---------|---------|---------|----------|----------|------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|----------|----------|
| | Premenopáusicas n=50 | | | | | | Posmenopáusicas Sin TRH n=50 | | | | | | Posmenopáusicas Con TRH n=60 | | | | | | | | |
| | Puntaje | | | | | | Puntaje | | | | | | Puntaje | | | | | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | | |
| Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | Fr(%) | | | | |
| Deseo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Frecuencia | | 1 (2) | 15 (30) | 19(38) | 4(8) | 11(22) | | 8(16) | 13(26) | 13(26) | 7(14) | 9(18) | | 13(22) | 9(15) | 13(22) | 5(8) | 20(33) | | | |
| Intensidad | | 4(8) | 7(14) | 34(68) | 3(6) | 2 (4) | | 3(6) | 15(30) | 28(56) | 4(8) | 0 | | 8(13) | 7(12) | 35(58) | 9(15) | 1(2) | | | |
| Exitación | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Frecuencia | | 4(8) | 12(24) | 14(28) | 9(18) | 11(22) | | 7(14) | 12(24) | 12(24) | 6(12) | 13(26) | | 7(12) | 12(20) | 13(22) | 5(8) | 23(38) | | | |
| Intensidad | | 3((6) | 11(22) | 28(56) | 7(14) | 1(2) | | 7(14) | 5(10) | 32(64) | 6(12) | 0 | | 6(10) | 9(15) | 32(53) | 13(22) | 0 | | | |
| Seguridad | | 1(2) | 11(22) | 15(30) | 14(28) | 9(18) | | 6(12) | 8(16) | 15(30) | 14(28) | 7(14) | | 5(8) | 9(15) | 17(28) | 23(38) | 6(10) | | | |
| Satisfacción | | 1(2) | 8(16) | 10(20) | 12(24) | 19(38) | | 5(10) | 11(22) | 10(20) | 10(20) | 14(28) | | 6(10) | 9(15) | 12(20) | 10(17) | 23(38) | | | |
| Lubricación | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Frecuencia | | 2(4) | 12(24) | 7(14) | 1(2) | 28(36) | | 7(14) | 14(28) | 9(18) | 3(6) | 17(34) | | 4(7) | 12(20) | 13(21) | 6(10) | 25(42) | | | |
| Dificultad | | 2(4.08) | 4(8.16) | 4(8.16) | 14(28.6) | 25(50) | | 7(14) | 10(20) | 7(14) | 15(30) | 11(22) | | 2(3) | 3(5) | 5(8) | 14(24) | 36(60) | | | |
| *Fr-mantener | | 1(2) | 15(30) | 3(6) | 6(12) | 25(50) | | 5(10) | 16(32) | 10(20) | 3(6) | 16(32) | | 3(5) | 10(17) | 16(27) | 3(5) | 28(47) | | | |
| *Dif-mantener | | 1(2) | 4(8) | 5(10) | 13(26) | 27(54) | | 3(6) | 2(4) | 8(16) | 24(48) | 13(26) | | 2(3) | 2(3) | 9(15) | 10(17) | 37(61) | | | |
| Orgasmo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Frecuencia | | 3(6) | 14(28) | 9(18) | 3(6) | 21(42) | | 7(14) | 10(20) | 15(30) | 9(18) | 9(18) | | 9(15) | 9(15) | 9(15) | 11(18) | 21(37) | | | |
| Dificultad | | 2(4) | 3(6) | 8(16) | 13(26) | 24(48) | | 4(8) | 3(6) | 9(18) | 23(46) | 11(22) | | 2(3) | 3(5) | 8(13) | 14(24) | 33(55) | | | |
| Habilidad | | 5(10) | 4(8) | 5(10) | 19(38) | 17(34) | | 10(20) | 6(12) | 1(2) | 24(48) | 9(18) | | 7(12) | 3(5) | 3(5) | 16(26) | 31(52) | | | |
| Satisfacción | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| *E-Int-Comp | | 4(8,2) | 7(14.3) | 2(4) | 17(34.7) | 19(38.7) | | 10(20) | 7(14) | 3(6) | 20(40) | 10(20) | | 4(7) | 6(10) | 2(3) | 26(43) | 22(37) | | | |
| *R Sex-Comp | | 8(16) | 6(12) | 2(4) | 20(40) | 14(28) | | 10(20) | 8(16) | 3(6) | 17(34) | 11(22) | | 6(10) | 6(10) | 0 | 26(43) | 22(37) | | | |
| Vida sexual | | 6(12) | 7(14) | 1(2) | 20(40) | 16(32) | | 7(14) | 6(12) | 2(4) | 24(48) | 11(22) | | 6(10) | 4(7) | 3(5) | 24(40) | 23(38) | | | |
| Dolor | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| *Fr-durante | | 2(4) | 7(14) | 3(6) | 11(22) | 6(12) | 21(42) | | 7(14) | 10(20) | 1(2) | 11(22) | 11(22) | 10(20) | | 4(6) | 3(5) | 1(2) | 7(12) | 8(13) | 37(62) |
| *Fr-después | | 2(4) | 5(10) | 2(4) | 0 | 14(28) | 27(54) | | 7(14) | 7(14) | 3(6) | 0 | 15(30) | 18(36) | | 4(6) | 3(5) | 1(2) | 0 | 14(23.4) | 38(63.6) |
| Intensidad | | 2(4) | 2(4) | 1(2) | 13(26.5) | 11(22.4) | 20(41) | | 7(14) | 3(6) | 2(4) | 16(32) | 13(26) | 9(18) | | 4(6) | 0 | 2(3) | 5(8.7) | 14(23.4) | 35(59) |

* Fr: Frecuencia *Dif: Dificultad *E-Int comp: Emociones Intimas con compañero sexual * R Sex-Comp: Relaciones sexuales con compañero sexual

al aplicar el modelo de regresión multivariado con las distintas variables sociodemográficas y de la función sexual encontramos que un buen índice en la lubricación, ($p < 0.001$), mayores índices en el deseo ($p = 0.008$), influenciaban positivamente en forma significativa el orgasmo; por el contrario a menores puntajes en la satisfacción, que la mujer percibe de las emociones íntimas con su compañero diferentes a la genitalidad ($p < 0.001$) y menores

puntajes en la satisfacción que ella percibe de toda su vida sexual ($p = 0.01$) y menor nivel de educación ($p = 0.014$) se asocia con menores índices en el orgasmo en forma significativa. (Tabla 4 y 6).

Conclusiones: El nivel de educación, la presencia o no de compañero sexual, la satisfacción que la mujer percibe de las emociones íntimas compartidas con su compañero sexual (distintas a la genitalidad),

la edad y la lubricación influyen en forma significativa en el desempeño sexual en las áreas del deseo y orgasmo en mujeres de mediana edad.

Discusión: Teniendo en cuenta que la función sexual es la resultante de múltiples factores biológicos, fisiológicos, socioculturales y psicológicos no es fácil realizar estudios que puedan medir la mayor o menor fuerza de asociación entre ellos y el desempeño sexual. Por otra parte evaluar estos aspectos en las mujeres de mediana edad no es sencillo ya que algunas estarán en transición menopáusica o en menopausia establecida y este es un aspecto fisiológico a tener en cuenta.

Hay pocos trabajos de investigación en mujeres de mediana edad dirigidos a evaluar que factores determinan el buen desempeño en la libido y el orgasmo.

Algunas investigaciones coinciden con nuestros hallazgos de que la edad afecta negativamente la libido a las mujeres en su mediana edad, así Hallstrom en 677 mujeres a quienes les evaluó la libido, las revaloró a los 6 años con el mismo cuestionario contactando 497 mujeres del grupo original; reporta una disminución asociada a la edad, al soporte emocional recibido del esposo y a la calidad de relación marital³. De igual manera Blümel⁷, Dennerstein⁹ y Avis¹⁰, encuentran asociación de pérdida de la libido con la edad. Sin embargo en este aspecto se deben tener en cuenta lo que influyen los factores culturales en cuanto a lo que puedan esperar las mujeres de esta edad en el ejercicio de su sexualidad. Y es así como usando los datos de The French National Surveys of sexuality realizado en 1970 y repetido en 1992 el Dr. Christiane Delbes del Instituto Nacional de Estudios Demográficos encontró que al comparar las mujeres de 50 años del estudio de los años 70 con las mujeres de 50 años en el estudio de 1992 estas últimas reportaron con más frecuencia mayor actividad sexual, mejor vida sexual y un mayor número de actividades sexuales tales como alcanzar el orgasmo con caricias orales o con la mano comparadas con la cohorte de 1972. Con lo cual él sugería un efecto social positivo²².

A su vez la Dra. Cindy Meston experta en estudio y evaluación de la función sexual opina que la magnitud con la cual la edad afecta la función sexual depende de factores socioculturales

sin dejar de reconocer las limitaciones fisiológicas y enfermedades asociadas²³.

En las escasas investigaciones dirigidas a mujeres de mediana edad coinciden con la nuestra en que la lubricación influye significativamente en el dominio del dolor y por lo tanto en el desempeño sexual en las mujeres de mediana edad.^{9, 10}. No encontramos estudios que evalúen ampliamente la percepción de la satisfacción de la mujer con toda su vida sexual y con su compañero de una manera específica. En nuestra investigación hubo una fuerte asociación entre buenos puntajes en el área del orgasmo y la satisfacción que la mujer percibe de todas las emociones íntimas compartidas con su pareja diferentes a la genitalidad.

Teniendo en cuenta las asociaciones encontradas con el desempeño en la libido y el orgasmo es factible realizar intervenciones sencillas y poco costosas como mejorar la lubricación vaginal con medidas farmacológicas específicas, incluir a los hombres en actividades educativas para sensibilizarlos a cerca de lo que esperan sus parejas sexuales de ellos y organizar campañas educativas dirigidas a las mujeres de mediana edad en las cuales se desmitifique que el ejercicio de la sexualidad es solo para jóvenes.

Referencias

1. Graziottin A. Libido: the biologic scenario. *Maturitas* 2000 Jan; 34 Suppl 1: S9-16
2. Hallstrom T. Sexuality and the climateric. *Clin Obst Gynecol* 1977; 4: 227-239.
3. Hallstrom T, Samuelsson S. Changes in women's sexual desire in middle life: The longitudinal study of women in Gothenburg. *Arch Sex Behavior* 1990; 19(3): 259-268
4. McCoy NL; Davidson JM. A longitudinal study of the effects of menopause on sexuality. *Maturitas*; Vol 7 (3): 203-210
5. Rosen RC, Taylor JF; Leiblum SR; Bachman GA. Prevalence of sexual dysfunction in women. *J Sex Marital Ther* 1993; 19(3): 171-188
6. Borissova A M, Kovatcheva A, Shinkov A, Vukov M. A study of psychological status and sexuality in middle-aged Bulgarian women: Significance of the hormone Replacement Therapy. *Maturitas* 2001; 39: 177-183

7. Blümel J E; Araya H; Riquelme R; Castro G; Sánchez F; Gramegna G. Prevalence of sexual Dysfunction in Climateric Women. Influence of menopause and hormone Replace Therapy. *Rev Med Chil* 2002 Oct; 130(10): 1131-8.
8. Dennerstein L; Smith A; Morse C; Burger HG; Sexuality and the menopause. *J Psychosom Obst Gynecol* 1994; 15: 59-66
9. Dennerstein L, Dudley E, Hopper J, Burguer H. Sexuality, hormones and the menopausal transition. *Maturitas* 1997; 26: 83-93
10. Avis NC, Stellato R; Crawford S; Johannes C; Longeope C. Is there an association between menopause status and sexual functioning. *Menopause* 2000 sep-oct 7(5): 297-309.
11. American Psychiatric Association.(1994) DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders(4th ed: pp, 493-518).Washington, DC: American Psychiatric Association
12. Third Annual Female Sexual Function Forum: New Perspectives in the Management of Female Sexual Dysfunction. October 26-29, 2000 Boston, Massachussetts. <http://www.medscape.com/viewarticle/408933>
13. Harlow S D; Crawford S; Sommer B; Greendale Gail. Self-defined menopausal status in a multi-ethnic sample of midlife women. *Maturitas* 2000; 36: 93-112
14. Laumann E; Paik A; Rosen R. Sexual Dysfunction in the United States.*JAMA*, Feb 1999.281(6): 537-544
15. Rose R C; Taylor JF; Leiblum SR; Bachmann GA.Prevalence of sexual Dysfunction in Women: Results of a survey study of 329 women in outpatient gynecological clinic.*J Sex Marital Ther* 1993; 19(3): 171-88
16. Donnelly D. Sexually inactive marriages. *The Journal of sex Res*; 1993; 30(2): 171-179
17. Morokoff PJ; Guilliland R. Stress Sexual functioning and marital satisfaction. *J sex Research*; 1993; 30: 43-53
18. Laan E; van Lunsen Rh.J . Hormones and sexuality in postmenopausal women. A psychophysiological study. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1997 Jun; 18(2): 126-33
19. Dennerstein L; Lehert P; Burguer H; Dudley E. Factors affecting sexual functioning of women in the mid-life years. *Climateric* 1999 Dec; 2(4): 254-62
20. Female Sexual Function Index Cuestionnaire.www.fsfquestionnaire.com/FSF%200.pdf
21. Rosen R; C Brown; J Heiman; S Leiblum. A Multidimensional Self-Report Instrument for the Assessment of Female Sexual Function. *J of Sex & Marital Therapy* 2000; 26: 191-208
22. 26th Annual meeting of the international Academy of Sex Research. Paris. France. June21- 24, 2000. www.medscape.com/viewarticle/408920
23. Meston CM; Aging and sexuality.*West J Med* 1997 oct; 167(4): 285-290.
24. American Psychiatric Association.(1994) DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders(4th ed: pp, 493-518).Washington, DC: American Psychiatric Association

ANEXO 1

19 preguntas del cuestionario para evaluar la función sexual y la satisfacción

| VARIABLES DE FUNCIÓN SEXUAL | INDICADOR | ÍTEMS | PUNTAJE POR ÍTEM |
|---|--|---|----------------------------|
| DOMINIO (Dominio: Fases de la Función sexual) | Deseo Excitación Lubricación Orgasmo Satisfacción Dolor | Preguntas 1-2 Preguntas 3-4-5-6 Preguntas 7-8-9-10 Preguntas 11-12-13 Preguntas 14-15-16 Preguntas 17-18-19 | |
| 1-DESEO | Frecuencia (Pregunta #1) | Casi nunca o nunca..... Muy pocas veces Algunas veces Muchas veces Casi siempre o siempre | 1 2 3 4 5 |
| | Grado de Deseo (Pregunta #2) | Muy bajo-ausente Bajo Moderado Alto Muy alto | 1 2 3 4 5 |
| 2-EXCITACIÓN | Frecuencia (Pregunta #3) | Sin actividad sexual Casi nunca-nunca Unas pocas veces Algunas veces Muchas veces Casi siempre –siempre | 0 1 2 3 4 5 |
| | Nivel o grado de excitación (Pregunta #4) | No actividad sexual Muy bajo o ninguno Bajo Moderado Alto Muy alto | 0 1 2 3 4 5 |
| | Seguridad en si misma durante excitación (Pregunta #5) | No actividad sexual..... Totalmente insegura Baja seguridad Moderada seguridad Muy segura Muy alta seguridad | 0 1 2 3 4 5 |
| | Satisfacción en la excitación (Pregunta #6) | No actividad sexual Casi nunca-nunca Pocas veces Algunas veces Más de la mitad de las veces Casi siempre o siempre | 0 1 2 3 4 5 |

Continuación Anexo 1

| VARIABLES DE FUNCIÓN SEXUAL | INDICADOR | ÍTEMS | PUNTAJE POR/ ÍTEM |
|---|--|-------------------------------|-------------------|
| 3-LUBRICACIÓN | Frecuencia (Pregunta # 7) | No actividad sexual | 0 |
| | | Casi nunca o nunca | 1 |
| | | Pocas veces | 2 |
| | | Algunas veces | 3 |
| | | Muchas veces | 4 |
| | | Casi siempre o siempre | 5 |
| | Dificultad en laLubricación (Pregunta # 8) | No actividad sexual | 0 |
| | | Imposible | 1 |
| | | Muy difícil | 2 |
| | | Difícil | 3 |
| | | Con leve dificultad | 4 |
| | | Sin dificultad | 5 |
| Frecuencia en mantener la lubricación (Pregunta # 9) | No actividad sexual | 0 | |
| | Casi nunca o nunca | 1 | |
| | Muy pocas veces | 2 | |
| | Algunas veces | 3 | |
| | Muchas veces..... | 4 | |
| | Casi siempre..... | 5 | |
| Dificultad para mantener la Lubricación (Pregunta # 10) | No actividad sexual | 0 | |
| | Imposible | 1 | |
| | Muy difícil | 2 | |
| | Difícil | 3 | |
| | Levemente difícil | 4 | |
| | Sin dificultad | 5 | |
| 4-ORGASMO | Frecuencia (Pregunta # 11) | No actividad sexual | 0 |
| | | Casi nunca o nunca..... | 1 |
| | | Unas pocas veces..... | 2 |
| | | Algunas veces..... | 3 |
| | | La mayoría de veces | 4 |
| | | Casi siempre- siempre..... | 5 |
| | Grado de Dificultad (Pregunta # 12) | No actividad sexual..... | 0 |
| | | Imposible..... | 1 |
| | | Muy difícil..... | 2 |
| | | Difícil..... | 3 |
| | | Levemente difícil | 4 |
| | | Sin dificultad..... | 5 |
| | Satisfacción en habilidad para alcanzarlo (Pregunta # 13) | No actividad sexual..... | 0 |
| | | Muy insatisfecha..... | 1 |
| | | Moderada/te insatisfecha..... | 2 |
| Igualmente satisfecha que Insatisfecha..... | | 3 | |
| Moderada/te satisfecha..... | | 4 | |
| | Muy satisfactoria..... | 5 | |

Continuación Anexo 1

| VARIABLES DE FUNCIÓN SEXUAL | INDICADOR | ÍTEMS | PUNTAJE POR/ ÍTEM |
|-----------------------------|---|--|-------------------|
| 5-SATISFACCIÓN | Con la cantidad de emociones intimas con su compañero sexual (Pregunta #14) | No actividad sexual..... | 0 |
| | | Muy insatisfecha..... | 1 |
| | | Moderad/te insatisfecha..... | 2 |
| | | Igual/te satisfecha que..... | 3 |
| | | Insatisfecha | 4 |
| | | Moderada/te satisfecha | 5 |
| | Con relaciones sexuales con su compañero sexual (Pregunta 15) | Muy insatisfecha..... | 0 |
| | | Moderada/te insatisfecha..... | 1 |
| | | Igualmente satisfecha que Insatisfecha | 2 |
| | | Moderada/te satisfecha..... | 3 |
| | | No actividad sexual..... | 4 |
| | | Muy satisfecha..... | 5 |
| | Con toda su vida Sexual (Pregunta # 16) | Muy Insatisfecha..... | 1 |
| | | Moderada/te Insatisfecha..... | 2 |
| | | Igual/te satisfecha que insatisfecha..... | 3 |
| Moderada/te satisfecha..... | | 4 | |
| Muy satisfecha..... | | 5 | |
| 6-DOLOR | Frecuencia del dolor durante coito (Pregunta # 17) | No intento penetración..... | 0 |
| | | Casi siempre o siempre | 1 |
| | | Muchas veces | 2 |
| | | Algunas veces..... | 3 |
| | | Unas pocas veces..... | 4 |
| | | Casi nunca o nunca..... | 5 |
| | Frecuencia dolor después del coito (Pregunta # 18) | No intento penetración..... | 0 |
| | | Casi siempre o siempre..... | 1 |
| | | Muchas veces..... | 2 |
| | | Algunas veces..... | 3 |
| | | Unas pocas veces..... | 4 |
| | | Casi nunca o nunca..... | 5 |
| | Grado de dolor durante o después del coito (Pregunta # 19) | No intento penetración..... | 0 |
| | | Muy alto..... | 1 |
| | | Alto..... | 2 |
| Moderado..... | | 3 | |
| Bajo..... | | 4 | |
| | Muy bajo o ninguno..... | 5 | |

Menopausia quirúrgica en la adolescencia: reporte de un caso

JULIO FACIOLINCE CAMARGO*, JOSÉ LUIS PÉREZ OLIVO**

RESUMEN

Las mujeres sometidas a ooforectomía bilateral antes de la menopausia fisiológica, quedan en una menopausia quirúrgica, la cual se ha asociado a síntomas vasomotores severos, deterioro de la función sexual y urinaria, trastornos cognitivos, óseos y cardiovasculares.

Aquí presentamos el caso de una paciente de 17 años a quien se le realizó ooforectomía bilateral debido a abscesos tubo-ováricos bilaterales.

Palabras clave: menopausia quirúrgica, adolescencia, ooforectomía.

ABSTRACT

Women undergoing bilateral oophorectomy before physiologic menopause are in a surgically induced menopause, usually associated with hot flashes, sexual, and urinary dysfunction and cognitive, bone, and cardiac dysfunction, as well.

We here report a case of bilateral oophorectomy in a 17 years old girl because of bilateral tuboovarian abscess.

Key words: surgical menopause, adolescence, oophorectomy.

Introducción

La menopausia es definida como el cese definitivo de las menstruaciones. Lo cual suele ocurrir a edades entre 40 y 55 años de edad, con una media de 51 años^{1, 2}. Dicho evento tiene lugar durante el período de la vida denominado climaterio, en el cual ocurre una disminución progresiva de las hormonas sexuales ováricas, enmarcando la desaparición de la función reproductiva³.

Las pacientes sometidas a ooforectomía antes de la menopausia fisiológica, quedan en un estado de menopausia "quirúrgica", la cual se ha asociado a síntomas vasomotores severos⁴, deterioro de la función sexual⁵⁻⁸ y urinaria⁹, trastornos cognitivos¹⁰, óseos¹¹ y cardiovasculares¹².

La menopausia quirúrgica instaurada a edades muy tempranas, máxime durante la adolescencia, reviste mayor interés, por el riesgo (al menos teórico) de un mayor deterioro general de la paciente⁴.

Presentación del caso

Paciente femenina de 17 años de edad, analfabeta, quien llega al servicio de Consulta Externa por presentar cuadro clínico de dos meses de evolución, caracterizado por dolor abdominal tipo cólico, localizado en hipogastrio y fosas ilíacas, no irradiado, el cual se alivia con la ingesta de aines tipo ibuprofeno, no desencadenantes ni agravantes. Asociado a sensación de masa y peso en el hipogastrio

* Profesor Asociado Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Cartagena.

** Médico Residente Ginecología y Obstetricia, Universidad de Cartagena.

Recibido: Agosto 14 de 2006. Revisado y corregido: Octubre 14 de 2006. Aceptado: Noviembre 14 de 2006.

y oligomenorrea. Refiere episodios de fiebre no cuantificada de igual tiempo de evolución. Niega antecedentes familiares de importancia. Refiere legrado uterino (AMEU) por aborto retenido (EG: 10 semanas), tres meses previos. M: 11 años. C: 5X30. VM: 16 años. VO: 16 años. G1P0A1C0. FUM: dos meses previos. Compañeros sexuales: 1. ETS: niega. Planificación: niega. Citologías: nunca. Al examen físico: signos vitales estables. Afebril. Abdomen: globoso, asimétrico, peristalsis presente, blando depresible, leve dolor a la palpación profunda. No hay signos de irritación peritoneal. Se palpa masa que ocupa hipogastrio y parte de fosas ilíacas, mesogastrio y flanco izquierdo, de superficie irregular, consistencia dura, fija, dolorosa a la palpación. Genitales externos normo configurados. A la especuloscopia, mucosa vaginal rosada, pliegues conservados, cuello de aspecto sano, con OCE de nulípara. Al tacto, vagina de longitud, amplitud y temperatura normal; cuello posterior, corto. Útero en AVF no aumentado de tamaño. Hacia anexo izquierdo se palpa masa de \pm 18 cm. de diámetro, de las características descritas en abdomen. Anexo izquierdo no palpable.

Impresión clínica

1. Masa abdominopélvica secundaria a tumor de ovario.
2. Síndrome febril.

Pruebas complementarias

- Ecografía pélvica: se observa gran masa compleja de contenido sólido y líquido que ocupa la totalidad de la cavidad pélvica, siendo imposible identificar los órganos ginecológicos internos. La masa ocupa fosas ilíacas y llega incluso hasta mesogastrio. Fondo de saco posterior ocupado por la masa descrita, no se observa saco gestacional.
- Hemograma: Hb: 10. Hto: 30. Leucocitos: 7500. N: 68%. L: 27%. M: 5%.
- Urianálisis: aspecto ligeramente turbio. Leucocitos: 15-20 x campo. Bacterias: ++. Células epiteliales: +. Nitritos: Positivos. Moco: +
- P. embarazo orina: negativa.
- Urografía excretora: se aprecia masa radio opaca en pelvis la cual compromete el techo de la vejiga y desciende el techo de esta

estructura. Hay eliminación normal y simultánea del medio de contraste por ambos riñones. Las sombras renales, cálices, pelvis y uréteres son normales. Masa de probable origen uterino o anexial.

- Sangre A (+). Creatinina: 1.1. BUN: 8.0.
- AFP: 0.89 UI/ml (VR: 0.5-5.5). HCG: <1.00 mUI/ml (VR: 0-5).
- CA 125: 6.6 U/ml (VR: 0-21). CEA: 1.6 ng/ml (VR mediana: 1.3).
- TAC abdomino-pélvico: hígado, páncreas y bazo normales. Adecuada eliminación del medio de contraste por ambos riñones. Se observa moderada dilatación de la pelvis renal izquierda, y del uréter proximal debido a compresión que produce masa pélvica con características malignas de origen anexial, de densidad mixta, con tabiques y de contornos poco definidos. Dicha masa produce compresión y desplazamiento de la vejiga en sentido anterior, con leve infiltración de los tejidos blandos perivesicales. Hay ganglios metastásicos en el tejido blando perivesical y perirrectal y en el grupo ganglionar ilíaco interno derecho. Ganglios periaórticos normales. No hay líquido libre en cavidad peritoneal. Conclusión: lesión tumoral maligna en cavidad pélvica de origen ovárico.

Impresión diagnóstica

1. Tumor de ovario.
2. Infección urinaria.

Tratamiento y evolución

Se realiza antibioticoterapia con ciprofloxacina 500mg cada 8 horas, por 10 días. Luego se realizó urocultivo de control, el cual fue negativo. Se programa para Protocolo de Cáncer de Ovario.

Los hallazgos quirúrgicos fueron: absceso tuboovárico bilateral, síndrome adherencial severo, fístula trompa izquierda-recto sigmoide. Por gran compromiso de útero y anexos, se hace necesario realizar: histerectomía subtotal, salpingooforectomía bilateral, fistulectomía, rafia primaria de colon y adhesiolisis.

Evolución posquirúrgica favorable. Estudios histopatológico y microbiológico confirmaron los hallazgos quirúrgicos anotados.

Se le inició terapia hormonal estrogénica.

Discusión

En esta paciente, el diagnóstico de EPI complicada pudo haber sido sesgado por varios factores dentro de los cuales cabe mencionar: un proceso infeccioso urinario concomitante, curso subagudo, drenaje a través de fístula tubo-rectal, y exámenes paraclínicos no concluyentes, entre otros. Pero la particular importancia de este caso y nuestra principal motivación para reportarlo, es el infortunado desenlace de una menopausia quirúrgica en una paciente adolescente; con todas las implicaciones endocrinas que esto representa¹³.

La terapia estrogénica ha demostrado ser efectiva para controlar los síntomas secundarios a la menopausia quirúrgica^{1, 14, 15}.

Recientemente se ha logrado establecer la utilidad de esta terapia hormonal en pacientes relativamente jóvenes, menores de 40 años, con menopausia quirúrgica⁴.

Faltan en la literatura publicaciones que hagan mención especial en casos de menopausia quirúrgica durante la adolescencia.

Referencias

1. Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet* 1999; 353: 571-580.
2. Johnson SR. Menopause and hormone replacement therapy. *Med Clin North Am* 1998; 82: 297-320.
3. American Association of Clinical Endocrinologists. AACE medical guidelines for clinical practice for management of menopause. *Endocrine Practice* 1999; 5: 355-366.
4. Yesildaglar N, Erkaya S, Vygur D, Gol K. Efficacy of pulsed estrogen therapy in relatively younger patients with surgically induced menopause. *Hum Reprod* 2004; 19 (1): 210-213.
5. Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M. Safety and efficacy of testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005; 165 (14): 1582-1589.
6. Buster JE, Kingsberg SA. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105 (5 Pt 1): 944-952.
7. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (9): 5226-533.
8. Floter A, Nathorst-Boos J. Addition of testosterone to estrogen replacement therapy in oophorectomized women: effects on sexuality and well-being. *Climacteric* 2002; 5(4): 357-365.
9. Cayan S, Canpolat B. The effect of chronic inflammatory condition of the bladder and estrogen replacement therapy on bladder functions and histology in surgically menopause and chronic cystitis induced rats. *Neurourol Urodyn* 2006; 25 (2): 194-201.
10. Sherwin B. Surgical menopause, estrogen, and cognitive function in women: what do the findings tell us? *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1052: 3- 10.
11. Drozdowska B. Quantitative ultrasound measurements at the calcaneus in naturell and surgically induced menopause. *Maturitas* 2006; 53(1): 107-113.
12. Zegura B, Keber I. Orally and transdermally replaced estradiol improves endothelial function equally in middle aged women after surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(5): 129-126.
13. Bachmann G. Physiologic aspects of natural and surgical menopause. *J Reprod Med* 2001; 046 (3 Suppl): 307-315.
14. Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994; 330: 1062-1071.
15. Lopes P, Mercus HMWM. Randomized comparison of intranasal and transdermal estradiol. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 906-912.

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

El uso de Raloxifeno está asociado con la disminución del riesgo de cáncer de mama y fractura vertebral, aumentando el riesgo de tromboembolismo y ACV

Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2006; 355: 125-137.

BARRETT-CONNOR E, MOSCA L, COLLINS P, GEIGER MJ, ET AL, FOR THE RALOXIFENE USE FOR THE HEART (RUTH) TRIAL INVESTIGATORS.

Nivel de Evidencia: I

Raloxifeno, un modulador selectivo de estrógenos (SERM), ha mostrado previamente tener un efecto favorable sobre marcadores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, el efecto de la droga sobre la enfermedad cardiaca coronaria (ECC) y sobre de cáncer de mama es desconocido. Un estudio internacional, randomizado, prospectivo, doble ciego controlado con placebo –the Raloxifene Use for The Heart (RUTH)– se diseñó para medir el efecto del raloxifeno en mujeres que tienen o están a riesgo de ECC.

Un total de 10.101 mujeres posmenopáusicas (edad promedio, 67.5 años) se randomizaron a tratamiento (60 mg raloxifeno oral diario; n 5 044) o a placebo (n 5 057) y fueron seguidas por 5.6 años (en promedio). Los objetivos primarios fueron eventos coronarios, incluyendo infarto del miocardio (IM), hospitalización para síndromes coronarios agudos diferentes al IM, y muerte por causas coronarias.

El raloxifeno no tiene efecto sobre el riesgo de eventos coronarios (ocurrieron 533 eventos en cada grupo; RR, 0.95; IC 95%, 0.84-1.07). El raloxifeno

reduce el riesgo de cáncer invasivo de seno (40 eventos en el grupo de tratamiento frente a 70 en el grupo placebo; RR, 0.56; IC 95%, 0.38-0.83) alcanzando una reducción del riesgo absoluto de 1.2 cánceres invasivos por 1.000 mujeres tratadas por un año. Las tasas de muerte y ACV no difieren entre los grupos pero el riesgo de ACV fatal se incrementó en el grupo de raloxifeno (59 eventos frente a 39; RR 1.49, IC 95%, 1.00-2.24; riesgo absoluto aumenta, 1.2 por 1.000 mujeres año). El riesgo de fracturas clínicas vertebrales se disminuyó en el grupo de raloxifeno (64 eventos frente a 97; RR, 0.65; IC 95% 0.47-0.89; riesgo absoluto de reducción, 1.3 por 1.000 mujeres año).

El raloxifeno se asoció con una reducción en el riesgo de cáncer invasivo de mama y fracturas vertebrales, aumentando el riesgo de tromboembolismo venoso y ACV, y sin una asociación significativa con el riesgo de ECC.

Comentario. El RUTH fue un estudio multicéntrico randomizado controlado con placebo diseñado primariamente, para examinar los efectos de raloxifeno en la incidencia de ECC y cáncer invasivo de mama.

* Traducido del inglés: Gustavo Gomez T. MD

El raloxifeno no alteró el riesgo de ECC entre los sujetos a bajo riesgo, aquellos con riesgo de ECC y en los que tenían ECC establecida.

Los sujetos tratados con raloxifeno tuvieron un riesgo mayor de ACV fatal y trombosis venosa. El raloxifeno redujo a la mitad el riesgo de cáncer de mama con receptores positivos para estrógenos (RE+), pero no tuvo impacto en los cánceres de mama ER-. Parece probable que el raloxifeno induzca regresión de pequeños cánceres de mama ER*.

En términos absolutos, los riesgos y beneficios del raloxifeno fueron similares. Fogaje, calambres en la piernas y edema periférico fueron más comu-

nes en el grupo tratado con raloxifeno. Este importante estudio se agrega a todo el conocimiento actual acerca de esta droga y podría ayudar a los clínicos y a los pacientes a escoger el correcto tratamiento de osteoporosis por medio de ella.

John Eden, MBBS, MD, FRANZCOG,
FRCOG, CREI

Associate Professor of Reproductive Endocrinology

Director, Sydney Menopause Center

Royal Hospital for Women

Sydney, Australia

El gabapentin es tan efectivo como los estrógenos para el tratamiento de los fogajes

Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2006; 108: 41-48.

REDDY SY, WARNER H, GUTTOSO T JR, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Aunque se sabe que los estrógenos son efectivos en el tratamiento de los síntomas menopáusicos, incluyendo los fogajes, la preocupación acerca de los riesgos asociados con su uso ha sugerido la necesidad de tratamientos alternativos. El gabapentin, un análogo del ácido gamma-aminobutírico usado para las convulsiones, ha mostrado ser efectivo en el tratamiento de los fogajes comparado con el placebo. Qué tan eficaz es comparado con los estrógenos, no se sabe aún. Este estudio randomizado doble ciego fue diseñado para comparar la eficacia del gabapentin y los estrógenos en el tratamiento de fogajes moderados a severos.

Un total de 60 mujeres posmenopáusicas se randomizaron a recibir 0.625 mg de EEC, placebo o gabapentin (2 400 mg/día) por 12 semanas (n 20 por cada grupo). El principal objetivo medido fue el puntaje combinado de fogajes semanales, una medida de severidad y frecuencia de los fogajes, con datos obtenidos de un diario de fogajes guardado por las participantes. Un objetivo secundario fue una escala pre-tratamiento y pos-tratamiento de depresión (Zung Depression Scale) y otros síntomas climatéricos (Green Climateric Scale).

La reducción del puntaje de fogajes fue mayor para los EEC y el gabapentin que para el placebo (72% y 71% respectivamente, comparado con 54% para placebo). Sin embargo, no hubo diferencia entre EEC y gabapentin, ($p=0.63$).

No hubo diferencias entre grupos en las medidas de depresión y síntomas climatéricos excepto el Somatic Symptom Cluster que fue significativamente mayor en el grupo de gabapentin que en el de placebo. Cefalea, mareo y desorientación fue más común en el grupo de gabapentin, pero la frecuencia de esos efectos adversos no fue significativamente diferente del grupo de EEC.

El gabapentin parece ser efectivo como una alternativa en el tratamiento de los fogajes moderados y severos.

Comentario. Este es un estudio importante porque demuestra, por primera vez, la equivalencia del gabapentin y la dosis estándar de estrógenos equinos conjugados sobre los fogajes. Los métodos son buenos y las conclusiones generales se derivan de los datos.

Sin embargo, el artículo tiene algunos inconvenientes:

Primero, la frecuencia de síntomas del SNC (cefalea, mareos, desorientación) en el grupo de gabapentin es el doble de los otros dos grupos (EEC y placebo). Esta diferencia podría haber sido significativa con una muestra un poco mayor.

Segundo, la aseveración de que el “puntaje compuesto de fogajes” es una medida más útil de eficiencia que la sola “medida de frecuencia de fogajes” no tiene fundamento. El examen de estudios que utilizan esta medida muestra que frecuencia y puntaje compuesto andan muy cerca, y que la última medición agrega poca información. Más aún, la medida de severidad es inválida porque no hay una medida común en que se pueda basar. Lo que es severo para unas mujeres puede no serlo para otras.

Finalmente, el mecanismo de acción del gabapentin ha sido cuestionado y el mecanismo de su efecto en los fogajes es completamente desconocido. Esto causa preocupación y podría actuar como un estímulo para más investigación.

Robert R. Freedman, PhD
Professor, Obstetrics and Gynecology and
Psychiatry and Behavioral Neurosciences
Director, Behavioral Medicine Division
Wayne State University School of Medicine
Detroit, MI
Member, NAMS Board of Trustees

La ganancia de peso en el adulto, particularmente después de la menopausia, se asocia con un aumento del riesgo de cáncer de mama

Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. JAMA 2006; 296: 193-201.

ELIASSEN AH, COLDITZ GA, ROSNER B, CILLET WC, HANKINSON SE

Nivel de Evidencia: II

La ganancia de peso en la mujer adulta, la cual aumentó los niveles circulantes de estrógenos, se ha asociado con un subsecuente aumento del riesgo para cáncer de mama en la mujer posmenopáusica. Este estudio prospectivo de cohorte en mujeres posmenopáusicas, usando datos del Nurses' Health Study, examinó la asociación entre la ganancia de peso del adulto y el riesgo de cáncer de mama.

Los datos se recolectaron usando un cuestionario autoadministrado de un total de 87.143 mujeres posmenopáusicas libres de cáncer, entre 30 y 55 años de edad, quienes tenían menopausia natural u ooforectomía bilateral durante el seguimiento. Los datos del seguimiento estuvieron disponibles para los años 1976-2002 (26 NOA).

El peso promedio ganado desde la edad de 18 años fue de 12 kg (26.5 lb); la ganancia promedio de peso desde la menopausia fue de 3 kg (6.6 lb). En total, se encontraron 4.393 casos de cáncer de mama. Las mujeres que habían ganado 25 kg (5.5 lb) o más desde los 18 años tenían un aumento significativo de riesgo de cáncer de mama (RR, 1.45; IC 95%, 1.27-1.66) comparadas con mujeres que no habían ganado peso. El riesgo fue mayor para mujeres que nunca habían tomado hormonas posmenopáusicas (RR 1.98; IC 95%, 1.55-2.53).

Las mujeres que habían ganado 10 kg (22 lb) o más desde la menopausia también tuvieron un aumento del riesgo de cáncer de mama (RR 1.18; IC 95%, 1.03-1.35) comparadas con mujeres que no habían ganado peso. Las mujeres que habían perdido 10 kg (22 lb) o más desde la menopausia y permanecían en el peso bajo y quienes no habían usado nunca hormonas posmenopáusicas tenían menos riesgo de cáncer de mama que aquellas que habían mantenido su peso (RR, 0.43; IC 95%, 0.21-0.86).

Del total, 15% de los casos de cáncer de mama en estas mujeres (IC 95%) fueron atribuibles a la ganancia de peso de al menos 2 kg (4.4 lb) desde la edad de 18 años: 4.4% de los casos (IC 95%, 3.6%-5.5%) se atribuyó a ganancia de peso de al menos 2 kg desde la menopausia. En las mujeres que nunca habían usado hormonas posmenopáusicas, estos riesgos fueron de 24.2% (IC 95%, 19.8%-29.1%) y 7.6% (IC 95%, 5.9%-9.7%), respectivamente para ganancia de peso desde los 18 años y desde la menopausia.

La ganancia de peso del adulto, particularmente el que ocurre después de la menopausia, se asocia a un aumento del riesgo de cáncer de mama. La pérdida de peso desde la menopausia se asocia con una disminución del riesgo de cáncer de mama.

Comentario. Estos datos, provenientes de un grupo establecido de investigadores, proveen una fuerte evidencia de la moderada asociación entre la ganancia de peso del adulto y un aumento del riesgo de cáncer de mama.

Otros reportes apoyan el concepto de que el control de peso y/o ejercicio también disminuye el riesgo de cáncer de mama recurrente en mujeres con un cáncer primario de mama.

Esta información, junto con otras razones relacionadas con la salud, habla sobre la importancia del mantenimiento del peso ideal.

Este reporte actual no dice si el control de peso para prevenir el cáncer de mama se alcanza mejor disminuyendo la ingesta calórica frente al gasto de energía. Sin embargo, clínicamente es razonable recomendar ambos.

Charles L. Loprinzi, MD
Chair, Medical Oncology
Mayo Clinic
Rochester, MN

La terapia combinada de estrógenos más andrógenos aumenta el riesgo de cáncer de mama

Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. Arch Intern Med 2006;166:1483-1489.

TAMIMI RM, HANKINSON SE, CHEN WY, ROSNER B, COLDITZ GA

Nivel de Evidencia: II-2

La terapia hormonal combinada de estrógenos más progestinas se asoció con un aumento del riesgo de cáncer de mama en algunos estudios. Si la terapia hormonal que incluye andrógenos también aumenta el riesgo de cáncer de mama, no se conoce. Este estudio prospectivo de cohorte, que usó los datos del Nurses' Health Study, se cree que es el primer estudio epidemiológico que estudia la asociación entre la terapia combinada de estrógenos y andrógenos y el cáncer de mama.

Un examen de 24 años de seguimiento de datos dio 4.610 casos de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. Se obtuvo información posterior sobre estado menopáusico, uso de hormonas, y diagnóstico de cáncer de mama, a través de un cuestionario obtenido cada dos años.

Hubo aproximadamente un aumento de 2.5 veces de riesgo de cáncer de mama entre mujeres que usaban una combinación de estrógenos y andrógenos sistémicos, primariamente metiltestosterona (riesgo relativo multivariable, 2.48; IC 95%, 1.53-4.04), comparadas con mujeres que nunca habían usado hormonas posmenopáusicas. El riesgo de cáncer de mama entre mujeres que usaban la combinación también fue significativamente mayor ($p=0.007$) que en las mujeres que usaban estrógenos solos, y ligeramente mayor que en mujeres que tomaban una combinación de estrógenos progestinas ($p=0.11$). El riesgo de cáncer de mama por año de uso fue de 17.2% (IC 95%, 6.7%-28.7%) entre mujeres que usan terapia hormonal posmenopáusica con andrógenos.

Las mujeres que toman una combinación de estrógenos y andrógenos sistémicos están en un riesgo significativamente mayor de cáncer de mama.

Comentario. Aunque hay razones teóricas por las cuales los andrógenos podrían estimular el tejido mamario, la preponderancia de los datos in vitro sobre líneas celulares de cáncer de mama

sugieren que los andrógenos actualmente inhiben la proliferación mediada por los estrógenos y estimulan la apoptosis, reflejando posiblemente una acción mediada a través de los receptores de andrógenos presentes en el tejido epitelial mamario normal y en el cáncer de mama¹. Además, los estudios de reemplazo hormonal en monos Rhesus ooforectomizados indican que la testosterona antagoniza la proliferación inducida por los estrógenos del tejido glandular y disminuye la expresión de los receptores α estrogénicos^{2,3}.

Desafortunadamente, los estudios hechos en los humanos no han tenido resultados claros. Intentos de correlacionar los niveles endógenos de testosterona con la ocurrencia de cáncer de mama en estudios de casos controlados en mujeres han llevado a resultados conflictivos, en gran parte debido a: bajo número de casos, problemas con el ensayo de la testosterona en los rangos de bajas concentraciones donde usualmente caen las cifras de las mujeres posmenopáusicas y, en algunos casos, fallas en el ajuste de factores independientes del estradiol, que tiende a andar junto con la testosterona. Los estudios retrospectivos de mujeres que reciben testosterona exógena también han sido inconsistentes y adolecen de bajo número de mujeres con cáncer de mama o del uso de controles históricos⁴⁻⁶.

Numerosos estudios prospectivos y controlados han examinado la eficacia y seguridad de la testosterona dada a mujeres con desórdenes de deseo sexual hipoactivo, pero ninguno han tenido un número suficiente de sujetos expuestos a la testosterona por un período largo para un adecuado acceso al riesgo de cáncer de mama. Así, el estudio de cohorte prospectivo derivado del estudio Nurses's Health reportado por Tamimi y colegas con 24 años de seguimiento (1.359.323 personas entre 1978 y 2002) y 4.610 casos incidentes de cáncer de mama invasivo aparece como el más adecuado y con una duración suficiente para proveer resultados significantes.

Desafortunadamente, el estudio es corto en su promesa, primariamente porque no fue diseñado prospectivamente para examinar la relación entre uso de testosterona y cáncer de mama.

En cuestionarios enviados a las participantes entre 1988 y 1998, la terapia de estrógenos más la testosterona no fue explícitamente listada, una situación que puede haber resultado en mala clasificación de la exposición. Además, la mayoría de las mujeres que usaron testosterona han usado otras hormonas; de hecho, en 1998, solo el 2.4% de las usuarias de estrógenos más testosterona nunca habían usado hormonas antes. El estudio no toma en cuenta el tipo de duración o uso previo de hormonas en las mujeres que tomaron testosterona, y no hubo explicación de cómo los autores determinaron correctamente las mujeres a la duración de exposición a un agente u otro: si en 1998 una mujer dice que está tomando testosterona, pareciera que esto haya sido interpretado como si tal mujer estuviese usando testosterona durante los dos años desde el último cuestionario. De hecho, es posible que la testosterona fuera tomada por un tiempo mucho más corto que los estrógenos por mujeres que tomaban ambas hormonas. Por ejemplo, unas mujeres que comienzan a tomar testosterona dos semanas antes de que llegara el cuestionario, pero que habían tomado estrógenos o estrógenos más progestinas durante los diez años anteriores, podrían haberse colocado en el grupo de testosterona.

Adicionalmente, uno podría predecir que podría haber diferencias entre mujeres que toman estrógenos solos y las que tomaban estrógenos más testosterona. Indudablemente este fue el caso como mujeres tomando ambas hormonas fueron más jóvenes, más propensas a tener enfermedad benigna de la mama, y tenían un porcentaje más alto de familiares con cáncer de mama. Y consumían más alcohol comparadas con mujeres que nunca habían usado terapia hormonal posmenopáusica o quienes usaban estrógenos solos. La más alta proporción de pacientes con enfermedad benigna del seno en el grupo de testosterona indudablemente iba a más exámenes de mama y mamogramas y se detectó más cáncer de mama, resultando posiblemente en la comprobación de un sesgo. La corta duración del uso de testosterona se refleja también en la paradoja de que hubo un aumento significativo en el cáncer de mama visto

en mujeres que usaron testosterona por menos de cinco años, pero no un aumento significativo con más de años de uso.

Claramente, mientras este estudio da lugar a muchas preguntas interesantes con relación al uso exógeno de testosterona y la seguridad en mama, no nos provee una evidencia inexpugnable de que el tratamiento con testosterona causa o está asociado con cáncer de mama. Sin embargo, eso indica que se necesitan más estudios controlados y prospectivos adecuados de uso de andrógenos y riesgo de cáncer de mama

Glenn D. Braunstein, MD
Chairman, Department of Medicine
Cedars-Sinai Medical Center
Professor of Medicine
The David Geffen School of Medicine at UCLA
Los Angeles, CA

Referencias

1. Somboonporn W, Davis SR, for the National Health Medical Research Council. Testosterone effects on the breast: implications for testosterone therapy for women. *Endocr Rev* 2004; 25: 374-388.
2. Dimitrakakis C, Zhou J, Wang J, et al. A physiologic role for testosterone in limiting estrogenic stimulation of the breast. *Menopause* 2003; 10: 292-298.
3. Zhou J, Ng S, Adesanya-Famuiya O, Anderson K, Bondy CA. Testosterone inhibits estrogen-induced mammary epithelial proliferation and suppresses estrogen receptor expression. *FASEB J* 2000; 14: 1725-1730.
4. Brinton LA, Hoover R, Fraumeni JF, Jr. Menopausal oestrogens and breast cancer risk: an expanded case-control study. *Br J Cancer* 1986; 5: 825-832.
5. Ewertz M. Influence of non-contraceptive exogenous and endogenous sex hormone and breast cancer risk in Denmark. *Int J Cancer* 1988; 42: 832-838.
6. Dimitrakakis C, Jones RA, Liu A, Bondy CA. Breast cancer incidence in postmenopausal women using testosterone in addition to usual hormone therapy. *Menopause* 2004; 11: 531-553.

Los ciclos menstruales perimenopáusicos son diferentes a los reportados previamente. Hallazgos de un reanálisis

The length of perimenopausal menstrual cycles increases later and to a greater degree than previously reported. Fertil Steril 2006; 86: 619-624.

FERRELL RJ, SIMON JA, PINCUS SM, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

Los ciclos menstruales durante la perimenopausia aumentan más tarde y a un mayor grado que los reportados previamente por Treloar et al. (*Int J Fertil* 1967), encontraron los autores de este reporte. Ellos condujeron un análisis secundario del coleccionado prospectivamente, de datos longitudinales sobre los cuales Treloar y col. basaron su influyente artículo de 1967, reportando la longitud de los ciclos menstruales. Treloar usó los datos de los ciclos menstruales del Tremin Research program and Women's Health, el cual inició en 1934 y que aún continúa. Las participantes guardaron un registro de la menstruación en un calendario que luego fue devuelto al final de cada año. Para el reporte actual, los autores identificaron 120 mujeres cuyos datos fueron usados en la porción perimenopáusica del análisis original de Treloar y extrajeron sus datos del año 1935 hasta el año 1962. El principal objetivo medido fue la duración promedio de los ciclos y el tiempo de los ciclos que fueron mayores de 40 días, por año, antes de la menopausia.

Debido a errores en los cómputos y las limitaciones del diseño del estudio, los autores encontraron que el análisis original resultó con sesgos de los estimados de la longitud del ciclo. Específicamente, el estudio original no codificó consistentemente los datos de menopausia, ciclos menstruales asignados al calendario anual en lugar de los 365 días de intervalo relativo de la menopausia, y excluyó los ciclos menstruales que se extendieron a dos calendarios anuales. Después de la revisión de los datos, la longitud estimada de los ciclos para los cuatro años previos a la menopausia fueron 30.48, 35.02, 45.15, y 80.22 días. Esto contrasta con el análisis original de los datos, el cual determinó que las longitudes de los ciclos eran 33.60, 43.91, 55.87, y 54.58 antes de la menopausia; la mayoría de las mujeres gastaron

más del 75% de su tiempo en ciclos que duraron más de 40 días.

Reconocer los imperfectos del análisis original será útil para los análisis futuros de la longitud de los ciclos menstruales. Como el artículo de Treloar ha influido en la forma como el clínico piensa acerca de la menstruación durante la perimenopausia, este reanálisis puede ser secuencial en el tiempo estimado hasta la menopausia, el cual puede ser crítico en la escogencia entre opciones hormonales o quirúrgicas, y en predecir problemas en la salud posmenopáusica.

Comentario. Desde la década anterior ha surgido el interés en predecir el tiempo de la menopausia, algo de lo cual está relacionado con el deseo del control de la fertilidad en las mujeres o su deseo de un embarazo tardío; también tiene que ver con saber cuánto tiempo más van a persistir los fogajes o la menorragia. Este interés entre las mujeres ha dado lugar a la motivación de los investigadores y clínicos de entender los eventos que preceden el período final, esperando que ayuden a las mujeres y a los profesionales de la salud a predecir mejor la ocurrencia de la menopausia. En el 2003, el National Institute of Health financió un trabajo de base sobre envejecimiento reproductivo. Las participantes del Staging Reproductive Aging Workshop (STRAW) propusieron un sistema de base para que los investigadores prueben y para que los investigadores y los clínicos consideren usarlos en sus trabajos. Hasta el momento hay varios grupos de investigadores que han abordado este programa.

Este artículo representa un esfuerzo para reanalizar los datos del proyecto de Término y nos da una información útil de los registros longitudinales de una muestra de mujeres estadounidenses blancas. El reanálisis sugiere que cuando las mujeres están dentro de dos años de la menopausia, el promedio de la longitud de sus

ciclos en un año alcanza los 45 ± 2 días y 80 ± 56 días en el año anterior a la menopausia.

Debido a la amplia variabilidad en la longitud de los ciclos, esto no debe ser tomado para dar criterios específicos que son sensitivos y específicos de un tiempo exacto de la menopausia. Además, porque son datos de una población de mujeres, ellos no pueden aplicarse a predecir el tiempo final de la menstruación en una mujer individualmente. Sin embargo, ellos agregan conocimiento acerca del rango que es típico para esa población. Estos datos, tomados junto con los reportes del Melbourne Women's Midlife Health Project, the Seattle Midlife Women's Health Study, y otros análisis de los datos, determinan y apoyan el uso de la longitud y la variabilidad de los ciclos como un

índice del envejecimiento reproductivo y la aproximación de la menopausia.

Aunque se necesitan más estudios para redefinir los criterios básicos del envejecimiento reproductivo, estos resultados dan validación posterior de la utilidad de la longitud y la variabilidad de los ciclos para clínicos, investigadores y para las mismas mujeres.

Nancy Fugate Woods, PhD, RN, FAAN
Dean, School of Nursing
University of Washington
Seattle, WA
Member, NAMS Foundation Board of Directors

No hay una relación definitiva entre los niveles de hormonas sexuales posmenopáusicas y la densidad mamaria.

Associations among mammographic density, circulating sex hormones, and polymorphisms in sex hormone metabolism genes in postmenopausal women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 1502-1508.

WARREN R, SKINNER J, SALA E, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

La densidad mamaria en mujeres posmenopáusicas no está asociada con los niveles de seis hormonas sexuales y sólo se asocia débilmente con otra, encontró este estudio seccional cruzado de 1.413 mujeres del estudio European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) – Norfolk. Adicionalmente, no hay asociación de polimorfismo de genes de hormonas sexuales con densidad mamaria, encontró este estudio realizado en el Reino Unido, basado en ensayos hechos con material genético de 1.286 de esas mujeres. El estudio pensó evaluar la relación entre la densidad mamaria en mujeres posmenopáusicas con sus niveles de hormonas esteroides sexuales y los polimorfismos genéticos involucrados en la biosíntesis y el metabolismo de hormonas esteroideas.

Las participantes se seleccionaron de la cohorte de EPIC-Norfolk de 25.000 mujeres que eran mayores de 55 años, a más de un año de su última menstruación, y quienes no estaban usando terapia hormonal por lo menos durante tres meses. Muestras de sangre total se extrajeron y se midieron los niveles séricos de siete hormonas (estradiol, testosterona y globulina que son transportadores de hormonas sexuales, y androstendiona, 17 OH progesterona, estrona y sulfato de estrona).

Se determinó el genotipo para 16 polimorfismos de nucleótidos (SNPs) en seis genes relacionados con la biosíntesis y metabolismo de hormonas esteroides (CYP17, CYP19, EDH17B2, SHBG, COMT, y CYP1B1), en los sujetos con DNA disponible. Las mamografías de las participantes que se hicieron cercanas a la toma de sangre se extrajeron de los registros del Breast Screening Service of the National Health Service, quienes realizan mamografías cada tres años en mujeres mayores de 50. Las mamografías buscaron densidad mamaria por radiólogos usando la escala de Boyd y Wolfe. Se investi-

garon asociaciones entre densidad mamaria y niveles de hormonas esteroideas y genotipos SNP usando un análisis de regresión múltiple.

No hubo asociación entre los niveles de la mayoría de las hormonas y la densidad mamaria y solo se encontró una débil asociación entre la SBGH con la densidad mamaria ($p=0.09$).

De las 16 SNPs solamente una mostró asociación (CYP17)A1 (rs10046), pero no fue altamente significativa ($P=0.05$) y simplemente puede ser un error tipo I.

Es de interés que el estudio no demostró una relación entre la densidad mamaria y las hormonas sexuales endógenas en esta muestra de mujeres posmenopáusicas. Establecen los autores, por los conocidos efectos de las hormonas exógenas y los antiestrógenos en la densidad mamaria. Ellos especulan que la densidad puede estar más profundamente relacionada con el tiempo de exposición a los estrógenos en mujeres posmenopáusicas o es esta tal vez más relacionada con la ausencia de progesterona. El efecto del índice de masa corporal puede ser un factor de confusión.

La densidad mamaria puede ser heredada, por vía de otros genes diferentes a los del metabolismo hormonal. El grado de densidad de las mamas a la mamografía es un conocido marcador de riesgo de cáncer de mama, como lo es la exposición a estrógenos endógenos. Sin embargo, el estudio indica que esos factores de riesgo probablemente tengan etiologías independientes y puedan ser por lo tanto predictores independientes de cáncer de mama.

Comentario. Estudios previos han establecido que el aumento de densidad mamaria de la mama en una mamografía está asociado con un aumento del riesgo de cáncer de mama.

También, la exposición a estrógenos endógenos en un importante factor de riesgo para cáncer

mamario. Por lo tanto, se puede esperar que los pacientes con densidad mamaria aumentada tengan niveles elevados de esteroides circulantes. Publicaciones anteriores sobre este tópico han dado resultados contradictorios.

Este estudio de 14.413 pacientes posmenopáusicas en el reino Unido es el más grande que examina la relación entre la densidad mamaria mamográfica y las hormonas circulantes y SNPs en genes relacionados con la síntesis y el metabolismo de las hormonas esteroideas.

No hay una relación definitiva entre la densidad y los niveles de esteroides circulantes en la posmenopausia, fue lo que se encontró.

La densidad mamaria posmenopáusica puede por lo tanto estar más relacionada con otros factores tales como exposición hormonal a través de la vida, obesidad, u otros factores hereditarios que permanecen aún desconocidos.

Riham El-Kholi, MSc
Research Associate
David A. Bluemke, MD, PhD
Associate Professor
Department of Radiology
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, MD

MENOPAUSIA AL DÍA

Dos reportes del estudio SWAN Genetics –polimorfismo de hormonas sexuales esteroideas– tienen asociaciones limitadas con HDL colesterol y ApoA-1, y fuertes asociaciones con sensibilidad a la insulina, síndrome metabólico y diabetes

Hallazgos relacionados con resultado de salud y variantes genéticas del metabolismo de las hormonas sexuales esteroideas han salido del estudio Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Genetics Study. El estudio SWAN Genetics es un componente de estudio longitudinal SWAN y describe características genéticas seleccionadas de atributos relacionados con la salud durante la transición menopáusica en mujeres afroamericanas, caucaso-americanas y chinas y japonesas en los Estados Unidos. El estudio SWAN reclutó mujeres menstruando, entre 34 y 52 años, que no estaban usando hormonas exógenas.

Se desarrollaron líneas celulares y genotipos en 1.757 participantes. Genes del metabolismo de las hormonas sexuales esteroideas se evaluaron para genotipo y frecuencia de acuerdo a la raza/etnicidad. Un total de seis genes (27 polimorfismos simples de nucleótidos, SNPs) se relacionaron con varios resultados de salud incluyendo lípidos y diabetes mellitas (DM), entre otros. Los siguientes dos reportes se relacionan con hallazgos de asociaciones genéticas con metabolismo de lípidos y carbohidratos:

Sex steroid hormone polymorphisms, high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein A-1 from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Am J Med 2006; 119(Suppl 1): S61-S68

SOWERS MR, SYMONS JP, JANNAUSCH ML, CHU J, KARDIA SR.

Esta porción del estudio SWAN encontró que hay una fuerte asociación entre los genes relacionados con la biosíntesis de hormonas sexuales esteroideas y el metabolismo con sensibilidad a la insulina, el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina por medición del modelo homeostático, y la DM que varió por raza y etnicidad,

Genética. El DNA se extrajo de 1.538 mujeres en el SWAN, de las cuales se obtuvo glicemia en ayunas, estatus de M y clasificación del síndrome metabólico. El estudio evaluó asociaciones entre estos tres desórdenes del metabolismo de los carbohidratos y variante SNP de los genes que intervienen en la síntesis de hormonas sexuales esteroideas en mujeres de cuatro grupos étnicos/ raciales descritos anteriormente.

Nivel de Evidencia: II-2

Aunque algunas asociaciones pueden existir entre variantes genéticas de SNP en receptores de estrógenos, estas asociaciones no son consistentes entre los grupos étnicos y raciales, y los que existen no incluyen de manera consistente lipoproteínas de alta densidad (HDL) y su primaria apolipoproteína, ApoA-1. El propósito de este estudio fue relacionar las variantes SNP en los genes de receptores de estrógenos RE α y RE β a HDL colesterol y Lipoproteína ApoA-1 en mujeres de cuatro grupos étnicos/raciales que estaban en la premenopausia o perimenopausia.

Las participantes fueron 1.520 de las mujeres que participaron en el estudio SWAN Genetics, las cuales habían colectado muestras de sangre para análisis de lípidos y hormonas y se habían extraído DNA para genotipo.

Cada participante tenía útero y ovarios intactos, y no estaba tomando hormonas exógenas. El estudio pensó medir si las variaciones en polimorfismos de genes de estrógenos estaban asociadas a niveles de colesterol HDL y ApoA-1 circulantes y si esas asociaciones estaban alteradas por los niveles de estradiol circulantes.

La asociación genética con HDL colesterol y ApoA-1 varió considerablemente en los cuatro grupos étnico/raciales (afroamericanas, caucaso-americanas, chinas y japonesas). Se examinaron un total de siete SNPs de genes de RE α y RE β (ESR1 y ESR2). Los valores promedio de HDL para mujeres en premenopausia y perimenopausia fueron de 1.47 mmol/L y 1.51 g/L, respectivamente.

El estudio encontró algunas asociaciones con genotipos ESR1 y ESR2 y niveles de HDL y su precursor, ApoA-1. Sin embargo, la causalidad de estos genes en el papel de los resultados cardiovasculares no se puede establecer porque no hubo asociaciones consistentes con los grupos étnicos/raciales, ni hubo una asociación consistente con los niveles de HDL colesterol ni ApoA-1 y aun en los grupos de mujeres afro-americanas y caucaso-americanas que tenían poder para detectar diferencias importantes que podrían haber sido adecuadas, hubo solo una significancia estadística marginal.

Se piensa que las mutaciones de los receptores estrogénicos afectan los niveles de colesterol HDL y ApoA-1 a través de cambios en el metabolismo

del estradiol. Las hormonas sexuales esteroideas median la actividad biológica a través de receptores estrogénicos y pueden modular los riesgos de enfermedad cardiovascular a través de su impacto en los lípidos. Sin embargo, estos hallazgos proveen evidencia limitada de asociaciones genéticas con los lípidos que puedan explicar los efectos cardiovasculares de la premenopausia.

The association of genetic polymorphisms in sex hormone biosynthesis and action with insulin sensitivity and diabetes mellitus in midlife women. Am J Med 2006; 119 (Suppl 1): S69-S78.

LO JC, ZHAO X, SCUTERI A, BROCKWELL S, SOWERS MR.

Nivel de Evidencia: II-2

Hay dos fuertes asociaciones entre genes involucrados en biosíntesis y metabolismo de hormonas esteroideas y con sensibilidad a la insulina, síndrome metabólico, resistencia a la insulina por el método homeostático, y DM que varía de acuerdo a la raza y etnicidad, fue lo que encontró esta porción del estudio SWAN Genetics. DNA extraído de 1.538 mujeres en el SWAN, y se les determinó glicemia en ayunas, y estatus de DM y clasificación de síndrome metabólico. El estudio evaluó las asociaciones entre esos tres desórdenes de carbohidratos y variantes de SNPs de los genes que dan inicio a la síntesis de hormonas esteroideas en cuatro grupos étnicos/raciales descritos antes.

Se examinaron las SNPs (polimorfismos de nucleótidos simples) de los genes que codifican aromatasa (CYP19), 17 β hidroxisteroide, dehidrogenasa (17HSD) tipo I y receptores estrogénicos α (SR1) y β (SR2).

El síndrome metabólico se encontró en el 20% de las mujeres chinas, 22% de las japonesas, 28% de las caucaso-americanas y 43% en las afroamericanas. La DM se encontró en el 3% de las mujeres chinas, 4% en las japonesas, 7% en las caucaso-americanas y 19% en las mujeres afroamericanas. Los SNPs en el gen CYP19 se asociaron con la sensibilidad a la insulina y DM en los grupos étnico/raciales afro-americanos, caucaso-americanas, y japonesas. SNPs del ESR1 se asoció con sensibilidad a la insulina en las japonesas y las chinas; SNPs del ESR2 se asoció con el síndrome metabólico en las japonesas y chinas también. SNPs en el gen de la 17HSD se relacionó fuerte-

mente con DM en las caucaso-americanas y las afro-americanas. La asociación de mujeres caucaso-americanas no ha sido reportada previamente.

Este estudio demostró que parece que la composición genética ejerce un profundo efecto en el metabolismo de los carbohidratos

Comentario. Estos dos estudios son muy interesantes y en ellos nunca hubiera pensado la medicina tradicional. Ambos sugieren la importancia de los efectos de las variaciones genéticas sobre la respuesta de los sujetos al tratamiento a un resultado. Ambos artículos reportan estudios de genotipos de formación o acción de estrógenos en un grupo grande de mujeres normales del estudio SWAN.

Más de 1.500 mujeres participaron en cada uno de estos estudios genéticos. El primer estudio, realizado por Sowers y colaboradores, intentó establecer la relación entre varios polimorfismos simples de nucleótidos (SNPs) de los genes de receptores estrogénicos (REa y REb) y el perfil lipídico (HDL, LDL, o ApoA-1). Los diferentes grupos étnicos de mujeres tenían diferentes polimorfismos simples relacionados con HDL, LDL o ApoA-1 altos o bajos. Tales diferencias trasladan a niveles mayores o menores de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (ECV). La importancia clínica de estos hallazgos es que los riesgos para ECV en los diferentes grupos étnicos varían por la variación en los genes para el receptor de estrógenos. Dependiendo del polimorfismo, los receptores pueden resultar en más o menos actividad estrogénica en las personas. Por ejemplo, en una acción más baja (debido a un pobre receptor) para estrógeno podría resultar en un HDL más bajo (menos protector para esas mujeres en términos de ECV). Aunque todavía hay un largo camino por recorrer para probar este punto, podrían explicarse bien las diferencias entre la incidencia de ECV en diferentes grupos étnicos.

El segundo artículo, elaborado por Lo y colaboradores, mira el efecto de las variaciones en los genes del control de formación de estrógenos (el gen de CYP19 y el gen de 17HSD) o de actividad estrogénica (genes para los receptor de estrógenos). El polimorfismo para los genes para CYP(o 17HSD) resultaría en los individuos con niveles de estradiol más bajos. El polimorfismo de los

receptores de estradiol (ya sea α o β) resultaría en menos efecto de estradiol en relación con la normal producción de estradiol. Son clínicamente muy importantes, como lo dicen los artículos, ya que la incidencia del síndrome metabólico en mujeres afro-americanas en este grupo de edad (40-55) es de 43% con 19% con DM.

De las mujeres caucaso-americanas, 28% tenían síndrome metabólico con 7% de prevalencia de DM.

En las mujeres afro-americanas y las caucaso-americanas, los polimorfismos del gen 17HSD (requerido para convertir estrona a estradiol) se asociaron con DM, pero no en las mujeres asiáticas. Entre las mujeres asiáticas, el síndrome metabólico se vio en 20% y DM en 3%

Polimorfismos diferentes del gen ESR2 (el cual controla la formación de receptor RE β) se asociaron con mayor riesgo de tener síndrome metabólico en las mujeres asiáticas, pero no en los otros grupos étnicos. Un polimorfismo específico CYP10 con aumento en la conversión de testosterona a estradiol, se encontró asociado con mejor sensibilidad a la insulina en el grupo de mujeres afroamericanas. Menor actividad de aromatasas había sido mostrada previamente, lo que resultó en resistencia a la insulina (un riesgo de base para el desarrollo de DM).

Algunas de esas diferencias pueden ser importantes solo en mujeres posmenopáusicas donde las enzimas involucradas en la formación de estradiol de otros precursores resultara en cambios sustanciales en la formación de estradiol en oposición a las mujeres premenopáusicas donde la producción ovárica de estradiol puede sobrepasar cualquiera de esos cambios.

Así, las variaciones de genes en la formación de estradiol o de receptores de estrógenos pueden alterar el desarrollo de enfermedades significantes. Estas variaciones pueden explicar algunas de las diferencias en el resultado de ensayos clínicos hechos en diferentes grupos étnicos.

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

Un parche de testosterona aumenta el deseo sexual en mujeres con desorden de deseo sexual hipoactivo

Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NMI Study. Menopause 2006; 13: 770-779.

SHIFREN JL, DAVIS SR, MOREAU M, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

La testosterona liberada de un parche transdérmico aumenta significativamente el deseo y la satisfacción sexual en mujeres con menopausia natural con desorden de deseo sexual hipoactivo (HSDD) y que están tomando terapia hormonal. Este estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, y controlado con placebo, con un grupo paralelo, se realizó en 549 mujeres con menopausia natural con síndrome HSDD y que estaban recibiendo estrógenos con o sin progestinas. Ellas se randomizaron a recibir parches de testosterona (300 ug/día) o placebo en parches, dos veces por semana, por un total de 24 semanas. El estudio evaluó la eficiencia y seguridad de los parches de testosterona. Definiendo la eficacia primaria como un cambio en la línea de base en la frecuencia de la satisfacción total de la actividad sexual en las cuatro semanas del estudio.

Las mujeres estaban entre 40 y 70 años de edad, y fueron reclutadas en Estados Unidos, Canadá y Australia entre junio del 2002 y octubre del 2003.

Las mismas participantes consideraron tener pocas actividades sexuales satisfactorias, bajo deseo sexual, y estrés acerca de su falta de deseo.

También tenían por lo menos un horario. Los niveles de hormona folículo estimulante (FSH) tenían que ser mayores de 30 UI/L t para entrar al estudio.

Debido a los estrógenos aumentan los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y suprimen la secreción de hormona luteinizante (LH), lo cual disminuye la disponibilidad de testosterona y la síntesis de andrógenos ováricos; la mujeres fueron incluidas para un análisis primario cuando tenían niveles menores o iguales a 160 nmol/L. Un total de 483 mujeres cumplieron todos los criterios y fueron incluidas para el análisis.

Las mujeres completaron el Sexual Activity Logs semanalmente, y el cuestionario de la escala para el Profile of Female Sexual Function (PFSF) and Personal Distress Scale (PDS) al ingreso y a las semanas 4, 8, 12 y 24 para medir la frecuencia sexual, la función y los sentimientos de distress. Luego las mujeres regresan a los centros cada cuatro semanas para medicación de seguridad.

La testosterona aumenta el número de episodios totalmente satisfactorios en un mayor grado que el placebo; testosterona frente a placebo: 2.1 ± 0.28 (+78%) frente a 0.5 ± 0.23 (+19%) episodios por cuatro semanas; $p < 0.0001$. Un aumento comparable se vio en la población por intento de tratar (testosterona frente a placebo: 1.92 ± 0.26 (+73%) frente a 0.5 ± 0.21 (+19%) episodios en cuatro semanas; $p < 0.0001$). Este grupo incluyó todas las mujeres que fueron randomizadas y que se aplicaron por lo menos un parche de testosterona. El uso a corto plazo del parche fue bien tolerado y aumentó significativamente el deseo y la actividad sexual y disminuyó el estrés.

Los autores concluyen que ese es el primer estudio grande controlado de terapia de testosterona en el HSDD en mujeres con menopausia natural tomando estrógenos o terapia combinada

Comentario. El HSDD se presume que puede ser multifactorial, dejándonos las sensibilidades diagnósticas abiertas a todos los tratamientos y contextos. Además, la terapia hormonal local y la sistémica (estrógenos solos o estrógenos con progestágenos) pueden estar absoluta o relativamente contraindicadas en algunas mujeres. Este reporte es el primer estudio clínico con una población de estudio grande de aproximadamente 500 mujeres y una duración de 24 semanas que evalúa solo mujeres con menopausia natural. Múltiples pequeños estudios de corta duración se enfocaron principalmente en mujeres con menopausia quirúrgica o en una población mezclada de meno-

pausia natural y quirúrgica (ver la posición de la NAMS sobre testosterona)¹. Como los dos reportes previos de estudios clínicos fase III sobre parches de testosterona en mujeres con menopausia quirúrgica^{2,3}, este estudio utilizó la frecuencia de satisfacción de eventos sexuales, el PFSF y el PDS como objetivos de eficacia.

Los resultados altamente significantes reportados aquí son remarcablemente similares en ambas direcciones y la magnitud de esos estudios previos de parches de testosterona en mujeres con menopausia quirúrgica, terminando la especulación de que solamente mujeres con deficiencia profunda de andrógenos (como sucede en la menopausia quirúrgica) se podrían beneficiar de la terapia de testosterona.

Además, el tratamiento con testosterona aumenta significativamente el deseo sexual, la excitación, el orgasmo, el placer, la respuesta y la auto-imagen, mientras se disminuye la preocupación sexual.

Este estudio tomado junto con los otros²⁻⁵, donde se utiliza este sistema de liberación no oral, podría proveer posterior reforzamiento a los clínicos y reguladores similares a la terapia con testosterona para mujeres posmenopáusicas con HSDD –cuando se da en dosis fisiológicas para mujeres posmenopáusicas junto con terapia estrogénica concomitante– no está asociada con un aumento significativo de eventos cardiovasculares y cáncer de mama, ni hay un aumento significativo en los efectos secundarios relacionados con los andrógenos (p. ej., hirsutismo, acné, alopecia, etc.).

Mientras tales productos estén disponibles, el clínico se verá reforzado a creer en los productos disponibles que no están aprobados para la HSDD

(p. ej., Estratest, Estratest HS), productos compuestos con su variabilidad inherente y falta de pruebas de seguridad y eficacia, o dosis más bajas de productos de testosterona aprobados para hombres con su potencial abuso y de efectos secundarios de sobredosis.

James A. Simon, MD, CCD
Clinical Professor
George Washington University
Washington, D C
NAMS Menopause Practitioner

Referencias

1. The North American Menopause Society. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society *Menopause* 2005; 12: 496-511.
2. Buster J, Kingsberg S, Aguirre O, et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 944-952
3. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5226-5233.
4. Davis SR, van der Mooren MJ, van Lunsen RH, et al. Efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo controlled trial. *Menopause* 2006; 13: 386-397.
5. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, et al. Transdermal treatment in women with impaired sexual function or oophorectomy. *N Engl J Med* 2000; 343: 682-688.

La terapia hormonal aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular, particularmente TIA

Hormone therapy and cerebrovascular events: a population-based nested case-control study. Menopause 2006; 13: 730-735.

ARANA A, VARAS C, GONZÁLEZ-PÉREZ A, GUTIÉRREZ L, BJERRUM L, GARCÍA RODRÍGUEZ LA.

Nivel de Evidencia: II-2

La terapia hormonal (TH) está asociada con un pequeño aumento de eventos cerebrovasculares, particularmente ataque isquémico transitorio (TIA), encontró este grupo de datos de análisis de casos-controles en 158.031 mujeres entre 50 y 69 años, en el Reino Unido. El objetivo fue la ocurrencia de un primer evento cerebrovascular incluyendo ACV isquémico, ACV hemorrágico o TIA; la ocurrencia de cualquier criterio de exclusión (enfermedad cardiovascular, neoplasma, coagulopatías, vasculitis, enfermedad relacionada con el alcohol); alcanzando 70 años de edad; muerte; o término del período del estudio, cualquier cosa que ocurra primero.

Las mujeres se identificaron a través del registro en la base de datos del General Practice Research Database mantenido por el Boston Collaborative Drug Surveillance Project entre enero de 1991 y diciembre de 1997. Más de 1.500 médicos generales usaron la base de datos para registrar la información médica de sus pacientes de una manera estandarizada. Las mujeres se clasificaron como tomando estrógenos con o sin oposición; por dosis y rutas de administración: uso actual, reciente o pasado; y por duración de uso.

De las 158.031 mujeres seguidas, se encontraron 920 ACVs ó TIAs incluyendo 536 TIAs, 259 ACVs isquémicos y 125 ACVs hemorrágicos.

Comparados con los controles (nunca usuarias), los RR para TIA, ACV isquémico, y ACV hemorrágico entre las mujeres, fueron 1.48 (IC 95%, 1.17-1.87), 1.12 (IC 95% 0.78-1.59), y 1.21 (IC 95% 0.76-1.93), respectivamente.

Los eventos cerebrovasculares fueron positivamente asociados a cigarrillo, diabetes, hipertensión, obesidad y comorbilidad. Después de controlar para estos factores de confusión, una mujer sana que usaba TH tenía un aumento del

34% de riesgo de eventos cerebrovasculares. Los TIAs representaron la mitad de los casos, mientras el riesgo para ACV fue incrementado modestamente y no estadísticamente significativo. El riesgo de TIA fue el mayor (1.96) para mujeres que usaban dosis altas de 1.25 mg o más de estrógenos orales o 100 ug de estradiol transdérmico (IC 95%, 1.34-2.87). El riesgo fue comparable con el encontrado en los estudios Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study, the Women's Health Initiative (WHI), y en seguimiento extendido del estudio of the Nurses' Health Study.

Comentario. Mientras tengamos datos acerca de riesgos de ACV con terapia de estrógenos más progestágenos (TEP) en los ensayos clínicos, son muy útiles los datos observacionales periódicos que corroboran los datos de los ensayos clínicos. Ambos tipos de información tienen utilidad para tomar decisiones clínicas adecuadas. Datos periódicos de ensayos clínicos, no importa lo bien hechos que estén (válidos internamente), tienen el problema de que sus resultados pueden o no generalizarse (externamente válidos), debido a lo estrecho de los criterios de inclusión y porque las mujeres que son voluntarias en un estudio clínico son, por definición, diferentes a las no voluntarias. La fortaleza de este estudio clínico incluye:

- Diseño del estudio-población de cohorte usando metodología de casos-controles (grupo).
- Análisis de los datos caracterizando experiencias de mujeres entre 50 y 69 años que buscan cuidado a través de médicos de cuidado primario en el RU.
- Búsqueda del efecto dosis-respuesta.
- Experiencia desde 1991-1997, antes de que se conocieran los resultados del WHI.
- Un número grande evaluado.

- Otros datos de factor de riesgo son consistentes en la literatura anterior.
- Excelente descripción de la selección de las cohortes.
- Récord de farmacia disponibles.

El artículo fue analizado bien; el potencial para los sesgos de prescripción y/o selección fue cuidadosamente manejado y discutido. Esto agrega a nuestros conocimientos que los hallazgos acerca del inconveniente de uso de TEP son generalizables. Los datos no nos permiten diferenciar los efectos de los estrógenos solos (TE) frente a TEP. Ambas ramas tienen un punto estimado similar (1.36 frente a 1.34, aún no significativo). Los RR multivariados fueron significantes para el actual o reciente “uso de TH” frente al uso pasado.

Un cuadro consistente está emergiendo. La TEP está asociada con un aumento de riesgo de ACV en una población base. Esto es especialmente cierto para los TIAs, como se mostró aquí y para los ACV trombóticos. Es difícil sacar conclusiones acerca de las rutas no orales por el

número relativamente bajo de mujeres que lo usan. En la consejería a nuestras pacientes que requieren TE/TEP, debemos alertarlas acerca de que, hasta donde sabemos, hay un aumento del riesgo de ACV o de su precursor de ASCV cuando se usa TE/TEP, particularmente en dosis altas. También podemos informar que el riesgo dado a una persona es bastante bajo, pero es real. Debemos explicar que la recomendación actual de TH es la dosis más baja y la más corta duración. Por supuesto, muchos factores contribuyen a la escogencia del riesgo-beneficio. Somos afortunados de tener datos mejores y más consistentes para ayudar a nuestros pacientes a hacer una decisión informada cuando esas terapias se necesitan.

Robert A. Wild, MD, PhD, MPH
 Professor of Reproductive Endocrinology
 Adjunct Professor of Epidemiology and
 Biostatistics
 Adjunct Professor of Medicine (Cardiology)
 Oklahoma University Health Sciences Center
 Oklahoma City, OK

Las mujeres con diabetes tipo 2 tienen un riesgo aumentado de fracturas

Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3404-3410.

BONDS DE, LARSON JC, SCHWARTZ AV, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-3

Mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus (DM) tipo 2 tienen un aumento del riesgo de fractura, encontró el estudio The Women's Health Initiative (WHI), Observational Study, un estudio prospectivo de cohorte que reclutó un grupo de mujeres posmenopáusicas racialmente diversas (n 93.676) recogiendo datos de factores de riesgo de fracturas, y siguiéndolas para caídas y fracturas. El estudio determinó si los riesgos variaban por sitio de fractura, etnicidad y densidad mineral ósea de base (DMO). El objetivo principal medido fueron todas las fracturas y fracturas en sitios específicos: cadera/pelvis/pierna superior; pierna inferior/rodilla/tobillo; dedo; brazo superior/hombro/codo; brazo inferior/mano y columna/cóccix.

La cohorte incluyó 5.285 mujeres con DM y 88.120 sin DM. Las participantes se reclutaron en 40 centros de los Estados Unidos entre octubre de 1993 y diciembre de 1998. La edad al tamizaje fue de 64.9 ± 7 para mujeres con DM y 63.5 ± 7.4 para mujeres sin la enfermedad. Las mujeres completaron un cuestionario anual sobre fracturas y localización de ellas. La DMO fue medida en un subgrupo de 6.384 mujeres. Se usaron los modelos proporcionales de Cox para identificar la relación entre DM y fractura. Para cada resultado de fractura, los modelos fueron ajustados para edad, estatura y peso, etnicidad, uso de alcohol, cigarrillo, uso de hormonas, actividad física, ingesta de calcio/vitamina D, problemas visuales, historia de fracturas u osteoporosis y uso de bisfosfonatos, esteroides, modulador selectivo de estrógenos, insulina u hormona tiroidea.

Las mujeres con DM fueron más pequeñas, pesadas, y para aquellas que tenían medidas de DMO, tenían una DMO mayor en columna y cadera. Las mujeres con DM tenían un 20% (RR, 1.2; IC 95%, 1.11-1.30) de aumento de riesgo de fractura durante los siete años de seguimiento.

Hubo un riesgo mayor en mujeres negras con DM comparadas con blancas no-hispanas, con DM (RR, 1.33; IC 95%, 1.00-1.75).

Cuando se compararon las fracturas por región, las mujeres con DM tuvieron un aumento significativo del riesgo de fracturas de cadera/pelvis/pierna superior; dedo; y columna/coxis (RR, 1.46; IC 95%, 1.17-1.83) y un aumento del 30% del riesgo de fractura del dedo o columna. También hay un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de fracturas de pierna inferior/rodilla/tobillo y brazo superior/hombro/codo.

Las mujeres con DM reportaron una frecuencia mayor de caídas y dificultades para ver. Después de ajustar estas variables, sin embargo, su riesgo para fracturas todavía estaba incrementado. En el subgrupo de mujeres con DM que tenían test de DMO, hubo un aumento similar del riesgo de fractura. Estas mujeres con DM tenían mayor DMO, lo cual usualmente se acompaña de menor riesgo de fractura. Así pues, el riesgo no parece ser debido al aumento de riesgo de osteoporosis. El aumento del riesgo de fractura en las mujeres con DM puede ser debido a la disminución de la resistencia ósea —especulan los autores—, pero los mecanismos por lo cual sucede no son claros.

Comentario. Los hallazgos de un aumento significativo en el riesgo de fractura de las mujeres posmenopáusicas con DM en el estudio observacional del WHI confirman los hallazgos de otros estudios observacionales recientes.

El estudio, Study of Osteoporotic Fractures (SOF) documentó un 30% de aumento del riesgo de fracturas no vertebrales atribuido a DM en mujeres no negras mayores de 65 años de edad, mientras las mujeres negras y blancas y hombres en la séptima década de la vida en el estudio Health, Aging, and Body Composition Study (Health ABC) tenían un aumento del 64% en el riesgo de fracturas en todos los sitios, atribuible a la DM.

Mientras las fracturas en el WHI, diferente a los otros dos estudios, no fueron verificadas radiográficamente y la DMO solo fue determinada en pequeños subgrupos de participantes, los hallazgos comunes de un aumento del riesgo de fracturas

a pesar de una DMO basalmente alta en mujeres con DM generan una pregunta importante aún no contestada: ¿Cuál es la etiología del aumento del riesgo de fractura atribuible a la DM en esta población? El WHI y el SOF revisan la importante y obvia pregunta acerca del papel del aumento de las caídas en la población con DM y llegan a la misma conclusión; esto no explica el aumento del riesgo de fractura. Por lo tanto, nosotros dejamos de lado esta hipótesis no comprobada.

La pobre calidad del hueso, mejor que la cantidad medida por la densitometría, permanece como un culpable potencial. El hallazgo de un volumen más bajo en la columna en hombres y mujeres con DM en el estudio Helth ABC Study sugiere que características estructurales adicionales del hueso pueden también contribuir al aumento del riesgo de fractura en esta población. Un reporte de Schwartz y colaboradores, que apareció en el mismo número del JCEM de este artículo del WHI, documenta un aumento de la tasa de pérdida ósea en pacientes con DM que

usan tiazolidenedionas; el artículo puntualiza el papel de las morbilidades y causas secundarias en la contribución del riesgo de fracturas con DM, como también la posibilidad de cambios dinámicos en el hueso no captados por las medidas basales de DMO que pueden contribuir a fracturas por fragilidad en esta población.

Este estudio observacional resulta demostrando claramente la necesidad de investigación adicional para clarificar el mecanismo de aumento de fracturas en este creciente segmento de la población, para que las intervenciones de tratamiento puedan ser desarrolladas y probadas racionalmente.

Janet L. Funk, MD
Associate Professor Department of Medicine
University of Arizona, Tucson, AZ

James R. Sowers, MD
Professor of Medicine and Physiology
Director Diabetes Research Center
Arizona Health Sciences - Tucson, AZ

MENOPAUSIA AL DÍA

Del Womens's Health Study: muy altos niveles de lipoproteína (a) en algunas mujeres aumentan el riesgo cardiovascular

SUK DANIK J, RIFAI N, BURING JE, RIDKER PM

Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women.

JAMA 2006; 296:1 363-1370

Nivel de Evidencia: II-2

Este estudio grande de cohorte prospectivo, inicialmente de mujeres sanas, encontró que niveles extremadamente altos de lipoproteína (a) o Lp(a) están asociados con aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), especialmente en mujeres que también tienen altos niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL-c).

El estudio de cohorte se derivó del Women's Health Study e incluyó 27.791 mujeres de 45 años o más quienes se recolectaron entre noviembre de 1992 y julio de 1995 y se siguieron por diez años. Notando que el disparo de los resultados puede ser debido a la pobre correlación de los niveles de Lp(a) obtenidos en diferentes ensayos,

este estudio usó un ensayo actualizado que mide los niveles independientes de la medida de la forma de apolipoproteína (a) y kringle IV repetida dos veces. El estudio evaluó la asociación de los valores basales de Lp(a) con la incidencia de futuros eventos cardiovasculares.

El principal resultado medido fueron los riesgos de peligro (RR) para el primer evento cardiovascular (CV) mayor, principalmente infarto de miocardio IM no fatal, evento cerebrovascular no fatal, revascularización coronaria o muerte CV.

El estudio también determinó si la Lp(a) interactúa con LDL-c para afectar los eventos CV. La población se dividió en quintiles de niveles de Lp(a) y medida de RR en modelos proporcionales

de Cox. Los RR se ajustaron para edad, presión sanguínea, diabetes, estado de fumador, índice de masa corporal, estatus actual de terapia hormonal, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad, niveles de proteína C reactiva y randomización de los grupos de tratamiento. La cohorte también se dividió en grupos de niveles de lipoproteína por encima o por debajo del percentil 90 (65.5 mg/dL) como también LDL-c por encima o por debajo de los niveles medios (8124.4 mg/dL).

Un total de 899 mujeres desarrollaron eventos CV en el primer trimestre: 232 IMs no fatales, 244 eventos cerebrovasculares isquémicos no fatales, 560 revascularizaciones coronarias, y 142 muertes CV. En todas, 26% de las mujeres tenían niveles de Lp(a) de 30 mg/dL o más –el nivel que usualmente lleva a aumentar el riesgo.

Las mujeres en el quintil más alto de Lipo(a) (>44.0 mg/dL) fueron 1.74 veces más propensas (IC, 1.21-1.79) a desarrollar eventos que las mujeres en el quintil más bajo (>3.4 mg/dL), pero la asociación fue casi enteramente en el quintil superior, sugiriendo un efecto umbral.

Las mujeres en el quintil tope tenían un RR 1.35 veces más (IC 95%, 1.07-1.71) para eventos coronarios cardíacos y un RR 1.87 veces mayor (IC 95%, 1.29-2.71) para ACV isquémico comparadas con mujeres en el quintil más bajo. Los RR ajustados en mujeres con niveles de Lp(a) mayores que el percentil 90 fueron de 1.66 ($p < 0.001$); percentil 95, 1.87 ($p < 0.001$); y percentil 99, 1.99 ($p < 0.001$).

Adicionalmente la tasa más alta de ECV ocurrió en mujeres con niveles de apolipoproteína (a) por encima del percentil 90 junto con niveles de LDL-C o por encima de la media. Para estas mujeres, los RR ajustados asociados con Lp(a) excediendo el percentil 90 fueron 1.81 (IC 95%, 1.48-2.23); percentil 95, 1.93 (IC 95%, 1.51-2.48) y percentil 99, 1.93 (IC 95%, 1.21-3.05).

Casi no hubo gradiente de riesgo en mujeres con más bajos niveles de Lp(a), lo cual se dio para la mayoría de las mujeres; de aquí que los datos no apoyen un tamizaje generalizado para Lp(a).

Sin embargo, la determinación de esos niveles debe reservarse para individuos con perfiles de alto riesgo.

Comentario. Lp(a) está muy relacionada con LDL-C y se ha mostrado variablemente como una herramienta promisoría para la identificación de

pacientes en alto riesgo de eventos CV. Este estudio representa una gran cohorte de mujeres sanas en quienes se practicaron medidas uniformes de Lp(a) y el seguimiento fue extendido a 10 años. A pesar del hecho de que existe la evidencia retrospectiva de que la Lp(a) está asociada con eventos CV, estudios prospectivos no confirman una asociación directa entre niveles elevados de Lp(a) y riesgo elevado de ECV. De aquí, el complejo grupo de asociaciones de quintiles entre niveles de LDL-c y Lp(a) usado para estratificar el riesgo de los grupos de Lp(a). Usando estos complicados grupos de quintiles las mujeres en un riesgo aumentado pueden ser identificadas más confiablemente, de tener casi dos veces más eventos CV.

Desafortunadamente, justo conociendo que una mujer puede tener dos veces más riesgo de eventos CV, no provee una oportunidad terapéutica. Aunque la terapia con estatinas y aféresis de LDL pueden causar reducción de Lp(a) cuando se tiene en cuenta la reducción de LDL.

Las terapias dirigidas a la reducción de LDL que, por otra parte, presentan reducciones demostradas de eventos CV permanecen como las terapias principales hipolipemiantes.

Niveles bajos o normales de niveles de Lp(a) son los niveles predominantemente encontrados en las mujeres, y por eso, como los autores lo dicen, Lp(a) no debe ser parte del panel rutinario de tamizaje del colesterol. La Lp(a) se debe reservar para algunos como una herramienta para lograr metas de bajos niveles de LDL en pacientes a alto riesgo o con niveles de LDL en el límite. En la práctica, sin embargo, dado lo impredecible de los niveles de Lp(a) en estos pacientes y la tendencia de disminuir o hacer bajar los niveles de LDL en pacientes de alto riesgo, debe hacerse un caso fuerte para tratamiento más agresivo de LDL las metas más bajas en cualquier paciente que está en alto riesgo o quienes ya sufren de eventos CVs, a pesar de niveles de LDL normales o en el límite independientemente de los niveles de Lp(a).

Anita M. Kelsey, MD, FACC
Assistant Clinical Professor of Medicine
University of Connecticut
Director, Echocardiography
Director, Women's Heart Program
Saint Francis Hospital and Medical Center
Hartford, CT

Este estudio recomienda 60 días de amenorrea para definir el inicio de la parte final de la transición menopáusica

Evaluation of four proposed bleeding criteria for the onset of late menopausal transition. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3432-3438.

HARLOW SD, CAIN K, CRAWFORD S, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-3

El criterio de sangrado para el inicio de la parte tardía de la transición menopáusica de acuerdo a los hallazgos de este estudio fue de 60 días de amenorrea. El criterio actual es de 90 días o más de amenorrea. El Stages of Reproductive Aging Workshop del 2001 propuso un criterio alterno basado en el acortamiento de los periodos de amenorrea. Este estudio evaluó estas recomendaciones para dar una guía acerca de los criterios que podrían ser óptimos para usarlos en la clínica y en la investigación.

Tres criterios de sangrado fueron comparados con el criterio de 90 días de amenorrea. El resultado principal evaluado fue la frecuencia de una edad promedio de ocurrencia y el tiempo desde la ocurrencia al final del período menstrual para los cuatro criterios: un segmento de irregularidades, un décimo de segmento de períodos seguidos en un rango mayor de 42 días, 60 y 90 días de amenorrea.

Los investigadores de los cuatro estudios formaron el grupo colaborativo ReSTAGE para evaluar las recomendaciones usando datos de un calendario menstrual de sus estudios TREMIN, Melbourne Women's Midlife Health Project (MWMHP), Seattle Midlife Women's Health Study (SMWHS), y el Study of Women's Health cross the Nation (SWAN). Cada cohorte usó un calendario para que las mujeres registraran sus sangrados menstruales.

El estudio incluyó 735 TREMIN, 216 MWMHP, 279 SMWHS, y 2.270 SWAN. Mujeres de edades entre 35 y 57 años quienes proveyeron datos de al menos 10 ciclos menstruales.

Entre las mujeres que fueron observadas hasta el final de sus períodos menstruales, un segmento de irregularidades, un décimo segmento de períodos

seguidos en un rango mayor de 42 días, y un segmento de al menos 60 días identificaron un tiempo similar en la vida reproductiva de las mujeres. Ello ocurrió en mayor proporción en mujeres con un marcador de 90 días, pero ocurrió uno a dos años antes.

Mientras todos los tres criterios ocurrieron en una mayor proporción en mujeres que el criterio de 90 días, el criterio de 60 días es calculado más fácil por las mujeres, los médicos y los investigadores.

Estos hallazgos apoyan la adopción del criterio de 60 días para el inicio de la última fase de la transición menopáusica. La adopción de una definición estandarizada podría mejorar la comparabilidad entre los estudios y ayudar a distinguir los efectos de los ovarios frente al envejecimiento sobre la salud.

Comentario. La colaboración ReSTAGE es un esfuerzo para dar guías al clínico sobre cómo predecir mejor el último período de la transición menopáusica registrando los ciclos menstruales. Esto también podría definir para el investigador los tipos de patrones que pueden indicar a los pacientes qué podría ser estudiado para la dinámica hormonal lo más cerca posible a la proximidad de la menopausia (confirmada después de un año de amenorrea). Esto podría demarcar una fase fisiológica diferente en la vida reproductiva de la mujer. En el pasado se sugirió un período de 90 días, pero este reporte define 60 días de amenorrea como un buen predictor del inicio del final de la menstruación.

El ReSTAGE incluyó datos de ciclos menstruales acumulados de cuatro estudios grandes, lo que hace este análisis histórico de datos muy poderoso. Sin embargo, los datos fueron censados una vez el paciente comenzó terapia hormonal. Por lo tanto, las mujeres más sintomáticas quienes empezaron terapia hormonal durante este análisis, no fueron estudiadas.

Puesto que esta parte tardía de la transición de la menopausia es muy sintomática en muchas mujeres, estos datos pueden ser importantes de analizar puesto que la marca de 60 días no definiría este período tardío de transición en tales mujeres.

También es importante analizar otras comparaciones como hábitos de fumar, ejercicio e índice de masa corporal. Este factor de estilo de vida y el uso de terapia hormonal en mujeres sintomáticas puede hacer la diferencia en el patrón que se desarrolla en tales casos antes del último período menstrual. De hecho, estos subgrupos pueden invalidar el hallazgo de que 60 días de amenorrea son un buen predictor de amenorrea permanente.

Estamos yendo en una buena dirección y esperamos ser capaces de usar marcadores externos de longitud del ciclo menstrual para definir más apropiadamente el inicio de la etapa final de la transición menopáusica, puesto que conocer la edad cronológica no nos ayuda ni a los clínicos ni a los investigadores a predecir prospectivamente la menopausia.

Veronica Ravnkar, MD
Chair of Ob-Gyn
South Shore Hospital
S. Weymouth, MA
NAMS Menopause Practitioner

“Prevalen” los conceptos erróneos sobre los productos naturales para la salud en las mujeres posmenopáusicas

Examinan la prevalencia del uso de productos naturales para la salud en mujeres posmenopáusicas, y las actitudes y motivaciones asociadas con dicho uso.

Fuente: Menopause 2006; 13: 241-250.

Un sondeo realizado entre mujeres posmenopáusicas indica que la mayoría cree que los productos naturales para la salud (PNS) no causan efectos adversos o que no interactúan negativamente con otros medicamentos.

“Esto indica que se necesita mayor educación y comunicación entre las mujeres posmenopáusicas y sus médicos y que se requieren más recursos educativos sobre los PNS para que sus usuarias realicen elecciones informadas acerca del consumo de PNS”, dijeron Alison Duncan (de la Universidad de Guelph, en Ontario, Canadá) y colaboradores.

El equipo investigador entrevistó a 204 mujeres, que fueron reclutadas de centros de compras y centros comunitarios, acerca del uso de PNS, y sus actitudes y motivaciones asociadas con dicho uso.

Los resultados mostraron que el calcio era el PNS más común, seguido de multivitaminas/

minerales, vitamina C, y vitamina E. Casi todas las mujeres que usaban PNS (98.8 por ciento) creían que éstos mejoraban su salud general y la mayoría (70.6 por ciento) pensaba que tenían beneficios específicos.

Las revistas y los libros fueron las fuentes de información más comunes y la mayoría (71.8 por ciento) de las mujeres sentía que poseía suficiente información acerca de los PNS. Sin embargo, Duncan y colaboradores señalaron que tres cuartas partes de las mujeres consultadas creían que su PNS “no podía tener efectos adversos” y el 64.2 por ciento pensaba que su PNS “no podía interactuar negativamente con otros medicamentos”.

Los investigadores dicen: “Los conceptos erróneos respecto de los riesgos potenciales asociados con los PNS aún son generalizados”.

Mamogramas informados por las pacientes mayores “no confiables”

Comparan las tasas de mamografía en mujeres mayores de acuerdo con las informaciones de las pacientes y datos nacionales de Medicare.

Fuente: American Journal of Preventive Medicine 2006; Not yet available online.

Los informes realizados por las pacientes de mamografías de detección en las mujeres estadounidenses mayores pueden ser engañosos, de acuerdo con lo hallado por investigadores.

“La tasa de mamografía de detección entre las mujeres estadounidenses ancianas es mucho más baja de lo que ha sido informado sobre la base de las fuentes de datos informados por las pacientes”, dijo el investigador principal Christopher Kagay (del Massachusetts General Hospital, en Boston, EE.UU.).

Pero estas tasas infladas “son los datos más frecuentemente citados por los hacedores de políticas”, advirtió el investigador.

Para el estudio, se analizaron datos nacionales de Medicare de 146.669 mujeres y se compararon con los informes realizados por las pacientes del Sistema de Supervisión de Factores de Riesgo Conductuales y el estudio Entrevista Nacional de Salud, recopilados entre 1991 y 2001.

Los resultados revelaron tasas sustancialmente más bajas de exámenes en la mayoría de los grupos de mujeres no-blancas que en los de mujeres

blancas, incluso luego de controlar los potenciales factores de confusión. Esto contrasta con los estudios de auto-informes previos, que sugirieron que las tasas de exámenes no diferían significativamente por razas.

Además, aunque los estudios de auto-informes previos sugirieron que el 70-80 por ciento de las mujeres de 65-69 años se realizaban uno o más mamogramas cada dos años, Kagay y colaboradores hallaron una tasa mucho más baja de exámenes regulares del 61.1 por ciento, con tasas aún más bajas entre las mujeres mayores afroamericanas, asiático-americanas e hispánicas.

Reflexionando sobre la razón de estas diferencias, los investigadores sugieren: “Algunas de las mujeres que respondieron podrían confundir que un mamograma que se realizaron, por ejemplo, tres años atrás, lo realizaron más recientemente de lo que en realidad fue. Alternativamente, algunas mujeres podrían saber que 'deberían' haberse realizado los exámenes, y por lo tanto podrían tender inconscientemente a sobre-informar su propio examen”.

Inyecciones de ibandronato infrecuentes superan a las píldoras diarias

Comparan la eficacia y la tolerabilidad del ibandronato administrado vía intravenosa cada dos o tres meses con la dosis oral diaria.

Fuente: Arthritis & Rheumatism 2006; 54: 1838-1846.

La inyección intravenosa de ibandronato una vez cada dos o tres meses parece ser tan efectiva, si no más, como las píldoras diarias, sugiere un ensayo aleatorio.

Aunque los bifosfonatos orales son conocidos por ser efectivos para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, algunas pacientes no pueden tolerar la dosis oral. Pierre Delmas (de la Universidad Claude Bernard Lyon, Francia) y sus colaboradores dicen: “Una administración eficiente de bifosfonato vía intravenosa podría ser beneficiosa para dichas pacientes”.

Los investigadores decidieron investigar el régimen de dosis óptimo vía intravenosa del ibandronato, un potente bifosfonato con contenido de nitrógeno. En total, 1395 mujeres, cinco años posmenopáusicas como mínimo, fueron designadas al azar para recibir una inyección de 2 mg

de ibandronato cada dos meses, una inyección de 3 mg cada tres meses, o una píldora de 2.5 mg diaria.

Después de un año de tratamiento, la densidad mineral ósea (DMO) media en columna lumbar tuvo un aumento significativamente mayor en los grupos de tratamiento de dos y tres meses, que en las mujeres que recibieron la dosis oral diaria (5.1 por ciento y 4.8 por ciento frente a 3.8 por ciento, respectivamente).

El aumento de la DMO de cadera también fue mayor en los grupos tratados vía intravenosa, y ambos regímenes vía intravenosa fueron bien tolerados.

“Tal lo evaluado por la DMO, las inyecciones intravenosas de ibandronato (2 mg cada dos meses o 3 mg cada tres meses) son como mínimo tan efectivas como el régimen de 2.5 mg diarios vía oral, con eficacia comprobada contra fractura, y buena tolerabilidad”, resumen los investigadores.

Enzima CYP450 fuertemente asociada con inicio de la menopausia

Evalúan el impacto de polimorfismos en la enzima del citocromo P450 1B1 en el momento de inicio de la menopausia y la duración del lapso de vida reproductiva.

Fuente: Maturitas 2006; Advance online publication.

Los polimorfismos en una de las principales enzimas del citocromo P450 (CYP450) parecen influir en el inicio de la menopausia natural, dicen investigadores estadounidenses.

Se sabe relativamente poco acerca del impacto de CYP1B1 en el inicio y el cese de la menstruación, considerando que se sabe que cataliza un paso clave en la eliminación de estrógenos, dicen J. Long (de la Universidad Vanderbilt, en Nashville, Tennessee, EE.UU.) y colaboradores.

Para investigar, evaluaron la asociación de cuatro polimorfismos en el gen de CYP1B1 – Arg48Gly, Ala119Ser, Leu432Val, y Asp449Asp – con las edades de la menarca y la menopausia, los años de menstruación, y el número total de ciclos en 1958 mujeres. Las mujeres habían servido

anteriormente de controles en estudios de casos y controles de cáncer de mama y endometrio.

No se halló asociación entre cualesquiera de los polimorfismos y la edad a la menarca. Sin embargo, para las mujeres con menopausia natural, los tres polimorfismos no-sinónimos se asociaron con la edad a la menopausia, los años de menstruación, y el número de ciclos menstruales.

Los alelos Gly y Ser de Arg48Gly y de Ala119Ser se asociaron con una menopausia más tardía y más años y ciclos de menstruación. Las mujeres con el alelo Val de Leu432Val, por otro lado, entraron en la menopausia un promedio de 0.9 años antes que las mujeres con el otro alelo, su lapso reproductivo fue un año más corto, y tuvieron 12.6 ciclos menstruales menos.

Resumen de investigaciones sobre menopausia

Issue 13: 4 jul 2006

Fuente: Maturitas 2006; 54S: S1-S112

El 7º Congreso Europeo de Menopausia fue llevado a cabo en Estambul, Turquía, del 3 al 26 de junio. Este artículo expone los principales hallazgos de sólo una pequeña selección de las investigaciones presentadas en la reunión (cuyos resúmenes –abstracts– se encuentran disponibles en un suplemento de la revista *Maturitas*):

Miden la satisfacción con la vida

El estado menopáusico es menos importante que el estado civil y la educación para determinar la satisfacción de una mujer con la vida, de acuerdo con los hallazgos de un gran estudio de base poblacional de Polonia. Los investigadores encuestaron a más de 4.400 mujeres sanas y hallaron que las mujeres premenopáusicas eran más propensas a informar un nivel mayor de satisfacción (según lo evaluado por el Índice de Satisfacción con la Vida) que las mujeres posmenopáusicas. No obstante, esto cambió cuando se tomaron en cuenta el estado civil y el nivel de educación. Por ejemplo, las mujeres casadas o en pareja informaron un nivel mayor de bienestar y tuvieron mejores puntajes en muchas valoraciones de resultados en la vida que las mujeres sin pareja, independientemente del estado menopáusico y la severidad de los síntomas menopáusicos (ver páginas del suplemento de resúmenes S16-17).

¿Menor riesgo cardiovascular con la menopausia precoz?

Las mujeres con menopausia precoz debido a falla ovárica prematura tienen un perfil lipídico más favorable que las mujeres con menopausia fisiológica, de acuerdo con los nuevos hallazgos. Investigadores de Belgrado, Serbia, evaluaron a 33 mujeres con falla ovárica prematura por pruebas de laboratorio (media etaria a la menopausia 28.2 años, media etaria en el estudio 34.4 años) y a 151 mujeres con niveles menopáusicos de FSH

y LH por pruebas de laboratorio (media etaria a la menopausia 46.9 años, media etaria en el estudio 50.9 años). Las mujeres en el grupo con menopausia precoz tuvieron niveles mucho menores de colesterol total y triglicéridos. También hubo una importante diferencia entre los grupos en los niveles de LDL, pero no en los de HDL (ver página S49).

Los ginecólogos y la osteoporosis

La mayoría de los ginecólogos de Bélgica llevarán a cabo análisis para detectar osteoporosis, según la conclusión trazada por investigadores luego de un sondeo. Cerca del 80 por ciento de los especialistas encuestados dijo que pediría una densitometría ósea en el caso hipotético de una mujer de 66 años de edad que no recibiera TH, e iniciaría el tratamiento si se identificara osteoporosis u osteopenia (ver página S35).

Revisión de evidencias de cáncer de mama

Una revisión de las evidencias de que los cambios cromosómicos que causan el cáncer de mama comienzan en la adolescencia fue el tema de una presentación ante el congreso. Se informó que el proceso de conversión de una célula de mama normal a cáncer lleva muchos años e involucra millones de mitosis y mutaciones espontáneas que afectan a promotores e inhibidores. Las autopsias han mostrado que las adolescentes pueden desarrollar hiperplasia, hiperplasia atípica, e incluso cáncer in situ cuando sus células mamarias ductales/lobulares cambian de células basales inmaduras a células maduras capaces de dar de amamantar. Las evidencias sugieren que hasta el 50 por ciento de las mujeres ha experimentado varios cambios cromosómicos al momento en que éstas llegan a la menopausia, aunque sólo una pequeña proporción acumula alteraciones que causan cáncer de mama invasivo (ver página S44).

Sofocos severos asociados con insomnio

Investigan la asociación de sofocos con el insomnio luego de controlar potenciales factores de confusión.

Fuente: Archives of Internal Medicine 2006; 166: 1262-1268.

Las mujeres maduras que experimentan sofocos severos son más propensas que las que no sufren insomnio crónico, de acuerdo con lo hallado por un investigador de Stanford.

Los resultados sugieren que los médicos podrían mejorar el sueño de determinadas mujeres tratando sus sofocos.

Con ocurrencia frecuente durante la noche, los sofocos han sido previamente asociados con dificultad para dormir e insomnio. Sin embargo, dado que muchos otros factores también influyen en el sueño de las mujeres menopáusicas, ha sido difícil de afirmar la existencia de una asociación entre los sofocos y el insomnio.

Para investigar el tema, Maurice Ohayon (de la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford, Palo Alto, California, EE.UU.) entrevistó a 982 mujeres californianas de entre 35 y 65 años de edad. Una tercera parte de las mujeres

informaron tener sofocos, definidos como tres sofocos como mínimo a la semana durante el último mes, y el 15 por ciento de estos casos eran severos.

De estas mujeres con sofocos severos regulares, el 81 por ciento tenía síntomas de insomnio crónico, dificultad para mantener el sueño, o un sueño no reparador durante seis meses como mínimo. Contrariamente, las mujeres con sofocos leves no fueron más proclives que las que no tenían sofocos a informar síntomas de insomnio crónico.

Los sofocos severos continuaron significativamente asociados con el insomnio crónico luego de controlar los potenciales factores de confusión.

Ohayon recomienda: “La presencia de sofocos debería ser sistemáticamente investigada en las mujeres con insomnio”.

El café protege contra la diabetes, incluso sin cafeína

Evalúan la asociación entre el café total, cafeinado, y descafeinado y el riesgo de diabetes tipo 2.

Fuente: Archives of Internal Medicine 2006; 166: 1311-1316.

El café, especialmente el café descafeinado, parece proteger a las mujeres posmenopáusicas contra la diabetes, sugiere un estudio a largo plazo de casi 30.000 mujeres.

El consumo de café ha sido asociado con un riesgo reducido de diabetes tipo 2 en estudios previos, pero no ha quedado claro si la cafeína en sí es el componente protector.

Para averiguarlo, Mark Pereira y equipo de la Universidad de Minnesota en Miniápolis evaluaron la ingesta de café y otros factores de riesgo de diabetes entre 28.812 mujeres posmenopáusicas en Iowa en 1986 y luego las controlaron durante 11 años.

Durante el seguimiento, 1418 de las mujeres dijeron que recientemente les habían diagnosti-

cado diabetes tipo 2. Luego de tener en cuenta otros factores de riesgo de diabetes, las mujeres que bebían más de seis tazas de café por día resultaron un 22 por ciento más propensas a desarrollar diabetes, y las mujeres que bebían la misma cantidad de café descafeinado redujeron su riesgo un tercio, en comparación con las que no bebían café.

“Aunque la primera línea de prevención para la diabetes es ejercitar y hacer dieta, en virtud de la popularidad del consumo de café y las altas tasas de diabetes mellitus tipo 2 en los adultos mayores, estos hallazgos podrían conllevar alta importancia para la salud pública”, dicen los investigadores.

Concentrémonos en lo positivo de la mujer menopáusica

Investigadores exploran las experiencias tanto positivas como negativas de las mujeres menopáusicas asociadas con el hecho de hacerse mayores y transformarse en mujeres maduras.

Fuente: Maturitas 2006; 54: 245-251.

Un investigador danés ha puesto en tela de juicio el centralizarse en los riesgos de la menopausia cuando se habla de mujeres maduras sanas luego de hallar que las mismas mujeres tienden a tener una impresión positiva del hecho de hacerse mayores.

El sondeo cualitativo de 24 mujeres menopáusicas danesas reveló opiniones variadas y multifacéticas sobre el envejecimiento, a la vez que demostró claramente que las mujeres relacionaban la menopausia con el proceso de envejecimiento.

Todas las mujeres, excepto una, mencionaron aspectos positivos del envejecimiento. Éstos incluyeron convertirse en más experimentadas y competentes, disponer de más libertad, y desarrollarse personalmente para poder opinar y hablar con franqueza.

Estos efectos positivos fueron el resultado de “haber vivido una larga vida, de buenas y malas

circunstancias, y no de la menopausia en sí”, explica Lotte Hvas (de la Universidad de Copenhague).

También se mencionaron aspectos negativos, incluyendo expectativas y experiencias negativas. Sin embargo, los aspectos positivos, que a menudo fueron de origen psicológico o existencial, parecieron superar a los negativos, los que en gran parte se asociaron con cambios corporales o pérdidas, dice Hvas.

“Este trabajo –comenta Hvas– trata la importancia de evitar expectativas negativas innecesarias del envejecimiento y la menopausia y de centralizarse, en su lugar, en los aspectos positivos de hacerse mayor”.

“Los profesionales de la salud deberían reconsiderar la necesidad de hablar acerca de los futuros riesgos con las mujeres sanas, y en cambio, apoyar los asuntos más importantes de una mujer cuando tratan de sobrellevar problemas de la vida real”.

Confirman elevado riesgo de fractura en diabéticas

Evalúan el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2 y si varía por el sitio o la etnia. Fuente: Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2006; Advance online publication

Las mujeres con diabetes tipo 2, particularmente las que son de raza negra, están en riesgo elevado de fracturas, de acuerdo con lo señalado por un análisis de datos del estudio Women's Health Initiative (WHI).

Los investigadores que llevaron a cabo el estudio, Denise Bonds (de la Facultad de Medicina de la Wake Forest University, en Winston-Salem, Carolina del Norte, EE.UU.) y colaboradores, explican que “algunos estudios, aunque no todos, han mostrado tasas superiores de fractura en individuos con diabetes tipo 2”.

Para investigar más el tema y determinar si el riesgo varía por el sitio donde se produce la fractura o la etnia, los investigadores compararon datos del WHI de mujeres posmenopáusicas que habían sido diagnosticadas clínicamente con diabetes tipo 2 en la base y de otras sin diabetes diagnosticada.

A lo largo de los siete años de estudio, el riesgo general de fractura fue 20 por ciento más elevado en las mujeres con diabetes que sin ésta, luego de controlar los potenciales factores de confusión.

Este aumento del riesgo fue encontrado en sitios múltiples, con un riesgo 46 por ciento más elevado de fractura en cadera, pelvis, o en el área superior de piernas, y un 30 por ciento más elevado en el pie o la columna. Sin embargo, varió según la etnia, con el porcentaje más alto para las mujeres negras (33 por ciento) que para las mujeres hispánicas no blancas (18 por ciento).

Los investigadores concluyen: “Se necesitan más estudios sobre los mecanismos subyacentes de la fractura y el desarrollo de técnicas para mitigar el riesgo de fractura como el control de la glucosa en las mujeres con diabetes”.

Nuevo SERM podría superar eficacia de raloxifeno en osteoporosis

Comparan los efectos de lasofoxifeno con los de raloxifeno y placebo en la salud ósea de mujeres posmenopáusicas.

Fuente: Menopause 2006; 13: 277-286.

Un nuevo modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM) podría ser más efectivo que el raloxifeno para tratar la osteoporosis posmenopáusica, sugieren los resultados de un ensayo aleatorio y controlado.

“Lasofoxifeno es un potente SERM con alta afinidad a los receptores alfa y beta de estrógeno humano”, explican los investigadores. Sus efectos beneficiosos ya han sido mostrados en modelos animales de osteoporosis.

En el presente estudio, Michael McClung (del Centro de Osteoporosis de Oregón, en Portland, EE.UU.) y colaboradores compararon sus efectos con los del raloxifeno y placebo. En total, 410 mujeres posmenopáusicas, de 47-74 años de edad, fueron controladas durante dos años.

Los resultados mostraron que el lasofoxifeno en dosis de 0,25 mg/día y 1,0 mg/día aumentó significativamente la densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar, en comparación con 60 mg/día tanto de raloxifeno como de placebo.

Las dos dosis de lasofoxifeno produjeron aumentos similares a los del raloxifeno en la DMO de cadera, pero en general causaron mayores disminuciones de los marcadores bioquímicos de recambio óseo.

El perfil de eventos adversos fue similar con los dos fármacos.

“Nuestros hallazgos sugieren que el lasofoxifeno podría ser una opción terapéutica efectiva y bien tolerada para la prevención de la pérdida ósea en las mujeres posmenopáusicas”, concluye el equipo investigador.

La ingesta de fibra podría reducir la gravedad de los síntomas vasomotores

Examinan la asociación de la ocurrencia de síntomas vasomotores con la dieta y el uso de suplementos de vitamina E y fitoestrógenos.

Fuente: Menopause 2006; 13: 423-433.

Una exhaustiva investigación de los factores dietarios que influyen en los síntomas vasomotores (SVM) en las sobrevivientes al cáncer de mama ha encontrado un rol protector de la fibra, pero ninguna asociación importante con los suplementos de vitamina E o fitoestrógenos.

“De este modo, no es probable que el uso de estos suplementos diarios ayude a prevenir o reducir la gravedad de los síntomas en las mujeres con cáncer de mama reciente”, dicen Ellen Gold (de la Universidad de California, en Davis, EE.UU.) y colaboradores.

Los resultados toman como base un análisis de datos recolectados de 2198 mujeres con cáncer de mama en estadio inicial, que fueron enroladas de 2 a 48 meses después del diagnóstico.

Gold y colaboradores mostraron, utilizando análisis de regresión logística multivariado, que

ser perimenopáusica o posmenopáusica, usar tamoxifeno, carecer de apoyo social o síntomas depresivos, y utilizar suplementos de vitamina E o fitoestrógenos, cada uno se asociaba con informar SVM de moderados a severos al momento del registro.

Los factores asociados con un aumento de la severidad de los síntomas 12 meses después incluyeron un alto índice de masa corporal, usar tamoxifeno, y fumar. Por otro lado, una disminución de la severidad de los síntomas se asoció con una alta ingesta dietaria de fibra.

“Específicamente, una ingesta diaria de 30 g como mínimo de fibra se asoció con posibilidades 35 por ciento mayores de menor severidad de los síntomas, lo que sugiere una reducción clínicamente significativa, pero sin eliminación de SVM, con este nivel de ingestión dietaria de fibra”.

VOLUMEN 12

ÍNDICE POR ARTÍCULOS

| | Pág. | No. |
|--|------|-----|
| EDITORIALES | | |
| Germán Barón Castañeda | 9 | 1-4 |
| Fabio Sánchez | 93 | 2 |
| Gustavo Gómez T. | 178 | 3 |
| | | |
| ARTÍCULOS DE REVISIÓN | | |
| Carcinogénesis por estrógenos en el cáncer de seno | 12 | 1 |
| Terapia con testosterona para la mujer posmenopáusica: eficacia y seguridad | 180 | 3 |
| | | |
| ARTÍCULOS DE INTERÉS CLÍNICO | | |
| Osteoporosis posmenopáusica | 96 | 2 |
| Isoflavonas y densidad mineral ósea | 193 | 3 |
| | | |
| TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN | | |
| Utilidad de la densitometría de doble fotón (DXA) vs. densitometría periférica (p-DXA) en el diagnóstico de osteoporosis en mujeres climatéricas | 102 | 2 |
| Efectos de la terapia de reemplazo hormonal sobre la función autonómica en mujeres posmenopáusicas | 266 | 4 |
| | | |
| CONTRIBUCIONES ORIGINALES | | |
| Menopausia, Terapia Hormonal de Suplencia (THS) y Composición corporal | 25 | 1 |
| | | |
| ACTUALIDAD INMEDIATA | | |
| Reflexiones acerca del Estudio Clínico Iniciativa para la Salud de la Mujer - terapia de reemplazo hormonal posmenopáusica | 40 | 1 |
| Terapia de suplencia para la mujer mayor: los riesgos son menores de lo esperado | 43 | 1 |
| Terapia Hormonal posmenopáusica y riesgo de cáncer de mama: la cohorte multiétnica | 115 | 2 |

| | Pág. | No. |
|---|------|-----|
| Terapia hormonal y enfermedad cardiaca coronaria: El papel del tiempo de inicio después de la menopausia y edad de la iniciación de la hormona | 123 | 2 |
| Terapia Hormonal posmenopáusica y riesgo de cáncer de mama: la cohorte multiétnica | 115 | 2 |
| Terapia hormonal y enfermedad cardiaca coronaria: El papel del tiempo de inicio después de la menopausia y edad de la iniciación de la hormona | 123 | 2 |
| Efecto de los estrógenos equinos conjugados (EEC) sobre el cáncer de mama y el tamizaje de la mamografía en mujeres posmenopáusicas con histerectomía | 199 | 3 |
| Efectos de Raloxifeno en Eventos Cardiovasculares y Cáncer de Mama en mujeres posmenopáusicas | 278 | 4 |
| Libido y orgasmo en mujeres de mediana edad | 289 | 4 |

CASO CLÍNICO

| | | |
|--|-----|---|
| Menopausia quirúrgica en la adolescencia: reporte de un caso | 301 | 4 |
|--|-----|---|

MENOPAUSIA AL DÍA

| | | |
|--|----|---|
| Datos del WHI muestran que la TEP aumenta la densidad mamaria | 45 | 1 |
| Regímenes largos de progestinas proveen seguridad endometrial, y patrones regulares de sangrado | 47 | 1 |
| El estradiol no muestra efectos generales sobre la presión sanguínea | 48 | 1 |
| Cae la mortalidad por cáncer de mama debido a los tratamientos de tamizaje | 49 | 1 |
| La mamografía digital es más segura que la de placa en mujeres antes de los 50 años o con senos densos | 51 | 1 |
| Hay que asegurar niveles adecuados de vitamina D para mantener la homeostasis del calcio | 53 | 1 |
| Farmacoterapia con modificaciones en el estilo de vida producen más baja de peso que cualquiera de los dos solos | 54 | 1 |
| La TEP provee algunos beneficios sobre la grasa corporal: datos del WHI | 55 | 1 |
| EL uso de TH parece seguro en las mujeres ooforectomizadas con mutación BRCA1/2 | 57 | 1 |
| Altas dosis de atorvastatina mejoran el riesgo cardiovascular en los que han tenido infarto del miocardio previo | 59 | 1 |
| Más proteína o grasas monoinsaturadas y menos carbohidratos en una dieta baja en grasas saturadas mejoran la presión sanguínea y los lípidos | 60 | 1 |

| | Pág. | No. |
|--|------|-----|
| El sildenafil mejora significativamente la funcionalidad en pacientes con hipertensión arterial pulmonar | 62 | 1 |
| Nuevos datos del brazo de estrógenos solos del WHI sugiere cardioprotección en mujeres que comienzan tratamiento a los 50-59 años de edad | 63 | 1 |
| Las mujeres que van a histerectomía antes de los 65 años derivan beneficios de supervivencia de la conservación de los ovarios | 66 | 1 |
| La terapia de reemplazo hormonal no aumenta el riesgo de cáncer de ovario en mujeres con mutaciones BRCA | 68 | 1 |
| La terapia hormonal no afecta la tasa de malignización de calcificaciones indeterminadas en la mamografía | 70 | 1 |
| No se encontró reducción en el riesgo de cáncer colorrectal con alta ingesta de fibra en la dieta | 71 | 1 |
| Alimentos ricos en vitamina E, zinc, y otros antioxidantes reducen el riesgo para degeneración macular relacionado con la edad | 73 | 1 |
| La terapia hormonal alrededor de la menopausia reduce el riesgo coronario de acuerdo al Nurses'Health Study | 131 | 2 |
| El calcio más vitamina D no reducen el riesgo de fractura o cáncer colorrectal, de acuerdo al Women's Health Initiative | 136 | 2 |
| La aspirina reduce el riesgo de ACV en mujeres y de infarto del miocardio en hombres | 138 | 2 |
| La terapia hormonal parece que reduce el aumento de riesgo de enfermedad cardíaca en mujeres con menopausia temprana posooforectomía pero no en menopausia temprana espontánea | 140 | 2 |
| Dos informes de últimos cortes del WHI | 141 | 2 |
| El anticuerpo monoclonal humano, Denosumab, es efectivo para el tratamiento de la osteoporosis | 143 | 2 |
| Glucosamina con condroitin puede ser efectiva para el dolor de la rodilla en osteoartritis moderada a severa | 144 | 2 |
| Se necesitan estudios posteriores acerca de estrógenos esterificados y riesgo cardiovascular | 145 | 2 |
| Fumar cigarrillo y exponerse como fumador pasivo aumenta el riesgo y la severidad de los fogajes | 147 | 2 |
| Black cohosh combinado con St. John's Wort alivia los síntomas climatéricos incluyendo la depresión | 148 | 2 |
| La soya parece que no baja el colesterol | 149 | 2 |
| Mujeres con cáncer invasivo de mama con test negativos de mutaciones de BRAC1/2 | 152 | 2 |
| El uso sistémico de hormonas aumentó el riesgo de cáncer de mama en mujeres negras | 153 | 2 |
| La pobre adherencia limita la efectividad de la suplementación con carbonato de calcio en la prevención de fracturas | 216 | 3 |
| La terapia no hormonal da un poco de alivio a los fogajes | 218 | 3 |
| La terapia hormonal reduce el riesgo de ECV en mujeres posmenopáusicas más jóvenes; el riesgo en mujeres mayores disminuye con el tiempo | 219 | 3 |

| | Pág. | No. |
|---|------|-----|
| Usuarias a largo plazo de estrógenos sin oposición están en riesgo aumentado de cáncer invasivo de mama | 221 | 3 |
| Respuesta al <i>First to Know</i> de abril 17, 2006, el anticuerpo monoclonal humano denosumab es efectivo para la osteoporosis | 222 | 3 |
| El raloxifeno es tan efectivo como el tamoxifeno en la reducción del riesgo de cáncer invasivo de mama, con similares reportes de los pacientes de salud y bienestar. El estudio NSABP STAR | 224 | 3 |
| Los anticonceptivos orales pueden disminuir la aparición de enfermedad arteriosclerótica | 227 | 3 |
| ¿Puede el riesgo de Enfermedad Cardíaca determinar la edad de la menopausia? | 228 | 3 |
| Los estrógenos Equinos conjugados aumentan el riesgo de ECV | 230 | 3 |
| La ultrasonografía y la biopsia es una estrategia costo-efectiva diagnóstica para el cáncer endometrial | 231 | 3 |
| Osteonecrosis de la mandíbula se asocia con terapia con bifosfonatos | 233 | 3 |
| La disminución de inhibina durante la menopausia se correlaciona estrechamente con un aumento del recambio óseo | 235 | 3 |
| La sensibilidad a la sal aumenta inmediatamente después de la menopausia quirúrgica | 236 | 3 |
| Mujeres afroamericanas tienen un mayor riesgo de fogajes | 237 | 3 |
| El uso de Raloxifeno está asociado con la disminución del riesgo de cáncer de mama y fractura vertebral, aumentando el riesgo de tromboembolismo y ACV | 305 | 4 |
| El gabapentin es tan efectivo como los estrógenos para el tratamiento de los fogajes | 307 | 4 |
| La ganancia de peso en el adulto, particularmente después de la menopausia, se asocia con un aumento del riesgo de cáncer de mama | 308 | 4 |
| La terapia combinada de estrógenos más andrógenos aumenta el riesgo de cáncer de mama | 309 | 4 |
| Los ciclos menstruales perimenopáusicos son diferentes a los reportados previamente. Hallazgos de un reanálisis | 311 | 4 |
| No hay una relación definitiva entre los niveles de hormonas sexuales posmenopáusicas y densidad mamaria | 313 | 4 |
| Dos reportes del estudio SWAM Genetics tienen asociaciones limitadas con HDL colesterol y ApoA-1, y fuertes asociaciones con sensibilidad a la insulina, síndrome metabólico y diabetes | 314 | 4 |
| Un parche de testosterona aumenta el deseo sexual en mujeres con desorden de deseo sexual hipoactivo | 317 | 4 |
| La terapia hormonal aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular, particularmente TIA | 319 | 4 |

| | Pág. | No. |
|--|------|-----|
| Las mujeres con diabetes tipo 2 tienen un riesgo aumentado de fracturas | 321 | 4 |
| Del Women's Health Study: muy altos niveles de lipoproteína (a) en algunas mujeres aumentan el riesgo cardiovascular | 322 | 4 |
| Este estudio recomienda 60 días de amenorrea para definir el inicio de la parte final de la transición menopáusica | 324 | 4 |

PERLAS

| | | |
|---|-----|---|
| Disforia premenstrual asociada con depresión perimenopáusica | 74 | 1 |
| Fitoestrógenos de soja podrían reducir riesgo de cáncer de mama | 74 | 1 |
| Identifican loci genéticos ligados a la edad al iniciarse la menopausia natural | 75 | 1 |
| Peor tratamiento y sobrevida al cáncer de mama para las mujeres mayores | 76 | 1 |
| La asociación entre la menopausia y la función cognoscitiva no es causal | 76 | 1 |
| TH ayuda a las mujeres a sobrellevar el estrés | 77 | 1 |
| Vértebra menos densa predice masa ósea | 78 | 1 |
| Definen correlatos de trastornos del sueño en mujeres maduras de China | 78 | 1 |
| Un modelo sencillo predice la edad a la menopausia | 79 | 1 |
| Bacterias intestinales influyen en densidad mineral ósea | 79 | 1 |
| Denosumab aumenta DMO posmenopáusica | 80 | 1 |
| Los andrógenos endógenos influyen en el bienestar solamente antes de la menopausia | 155 | 2 |
| TH combinada reduce hiperandrogenicidad | 155 | 2 |
| El estrógeno afecta el sistema colinérgico, y la cognición | 156 | 2 |
| Cambio cognoscitivo en la menopausia | 157 | 2 |
| Un estudio no confirma efecto de ER-beta en la DMO | 158 | 2 |
| Ovarisectomía asociada con demencia | 158 | 2 |
| La función pulmonar disminuye rápido en las fumadoras posmenopáusicas | 159 | 2 |
| Ingesta moderada de alcohol aumenta cognición femenina | 160 | 2 |
| Las isoflavonas incentivan el estado de ánimo y la cognición posmenopáusicos | 160 | 2 |
| No observan riesgo de cáncer con ERT | 161 | 2 |
| Más cuestionamiento sobre el efecto protector de las estatinas contra el cáncer de mama | 161 | 2 |
| Riesgo cardiovascular asociado con menopausia a edad temprana | 162 | 2 |
| Proteína asociada con resistencia al tamoxifeno | 163 | 2 |
| Tres preguntas podrían simplificar el diagnóstico de incontinencia | 163 | 2 |
| Capacidad limitada de FSH para identificar menopausia | 164 | 2 |

| | Pág. | No. |
|---|------|-----|
| Bifosfonatos asociados con osteonecrosis de mandíbula | 239 | 3 |
| El folato podría no proteger contra el cáncer de mama, sino potenciarlo | 239 | 3 |
| DMO comprometida en pacientes maduras con VIH | 240 | 3 |
| Capacidad limitada de FSH para identificar menopausia | 241 | 3 |
| La menopausia quirúrgica aumenta la sensibilidad a la sal de la PA | 241 | 3 |
| Mal dormir asociado con aumento de peso | 242 | 3 |
| Una dieta baja en carbohidratos podría no aumentar el recambio óseo | 242 | 3 |
| Ensayos clínicos de la salud de las mujeres | 243 | 3 |
| Revelan efectos anti-osteoporóticos de la cimicífuga | 244 | 3 |
| No hay asociación entre el estado posmenopáusico y el riesgo de CV | 244 | 3 |
| Explican disparidades raciales relativas a los sofocos | 245 | 3 |
| Raloxifeno en el ensayo STAR para la prevención del cáncer de mama | 246 | 3 |
| El humo pasivo activa el riesgo de osteoporosis | 246 | 3 |
| Deficiencia de vitamina D posmenopáusica diseminada en Europa | 247 | 3 |
| Capacidad limitada de FSH para identificar menopausia | 247 | 3 |
| La menopausia quirúrgica aumenta la sensibilidad a la sal de la PA | 248 | 3 |
| “Prevalecen” los conceptos erróneos sobre los productos naturales para la salud en las mujeres posmenopáusicas | 327 | 4 |
| Mamogramas informados por las pacientes mayores “no confiables” | 328 | 4 |
| Inyecciones de ibandronato infrecuentes superan a las píldoras diarias | 329 | 4 |
| Enzima CYP450 fuertemente asociada con inicio de la menopausia | 330 | 4 |
| Resumen de investigaciones sobre menopausia | 331 | 4 |
| Sofocos severos asociados con insomnio | 332 | 4 |
| El café protege contra la diabetes, incluso sin cafeína | 333 | 4 |
| Concentrémonos en lo positivo de la mujer menopáusica | 334 | 4 |
| Confirman elevado riesgo de fractura en diabéticas | 335 | 4 |
| Nuevo SERM podría superar eficacia de raloxifeno en osteoporosis | 336 | 4 |
| La ingesta de fibra podría reducir la gravedad de los síntomas vasomotores | 337 | 4 |

ÍNDICE DE AUTORES

| | Pág. | No. |
|----------------------------------|-------|-----|
| James D. Yager | 12 | 1 |
| Nancy E. Davidson | 12 | 1 |
| Ángel Reyes Cañizales | 25 | 1 |
| José Luis Cuadros López | 25 | 1 |
| Consuelo Prado Martínez | 25 | 1 |
| Miguel Botella López | 25 | 1 |
| Germán Barón Castañeda | 43 | 1 |
| David Vásquez Awad | 43-96 | 1-2 |
| Nidia Fernanda Villanueva | 102 | 2 |
| Deyanira Ayala Franco | 102 | 2 |
| William H. Onatra | 102 | 2 |
| Juan Guillermo Villegas | 102 | 2 |
| Jairo Castro | 102 | 2 |
| Woraluk Somboonporn | 180 | 3 |
| Sergio Augusto Alvernia González | 193 | 3 |
| Marcia L. Stefanick | 199 | 3 |
| Garnet L. Anderson | 199 | 3 |
| Karen L. Margolis | 199 | 3 |
| Susan L. Hendrix | 199 | 3 |
| Rebecca J. Rodabough | 199 | 3 |
| Electra D. Paskett | 199 | 3 |
| Dorothy S. Lane | 199 | 3 |
| F. Allan Hubbell | 199 | 3 |
| Annlouise R. Assaf | 199 | 3 |
| Gloria E. Sarto | 199 | 3 |
| Robert S. Schenken | 199 | 3 |
| Shagufta Yasmeen | 199 | 3 |

Pág. No.

| | | |
|--------------------------|-----|---|
| Lawrence Lessin | 199 | 3 |
| Rowan T. Chlebowski | 199 | 3 |
| Juan Camilo Guzmán | 266 | 4 |
| Ronald Gerardo García | 266 | 4 |
| Federico Arturo Silva | 266 | 4 |
| Hermes Jaimes | 266 | 4 |
| Patricio López-Jaramillo | 266 | 4 |
| Carlos Arturo Morillo | 266 | 4 |
| Elizabeth Barrett-Connor | 278 | 4 |
| Lori Mosca | 278 | 4 |
| Peter Collins | 278 | 4 |
| Mary Jane Geiger | 278 | 4 |
| Deborah Grady | 278 | 4 |
| Marcel Kornitzer | 278 | 4 |
| Michelle A. McNabb | 278 | 4 |
| Nanette K. Wenger | 278 | 4 |
| Marcela González | 289 | 4 |
| Gloria Viáfara | 289 | 4 |
| Fresia Caba | 289 | 4 |
| Esteban Molina | 289 | 4 |
| Carlos Ortiz | 289 | 4 |
| Julio Faciolince Camargo | 301 | 4 |
| José Luis Pérez Olivo | 301 | 4 |

ÍNDICE DE PALABRAS CLAVE

| | Pág. | No. |
|---|--------|-----|
| Menopausia | 25 | 1-4 |
| Composición corporal | 25 | 1 |
| Terapia hormonal de reemplazo | 25-115 | 1-2 |
| Osteoporosis | 102 | 2 |
| Osteopenia | 102 | 2 |
| Densitometría Dual de RX (DXA) | 102 | 2 |
| Densitometría Periférica de Doble Fotón (p-DXA) | 102 | 2 |
| Climaterio femenino | 102 | 2 |
| Cáncer de mama | 115 | 2 |
| Terapia hormonal | 180 | 3 |
| Mujeres posmenopáusicas | 180 | 3 |
| Testosterona | 180 | 3 |
| Libido | 289 | 4 |
| Orgasmo | 289 | 4 |
| Mediana edad | 289 | 4 |
| Función sexual | 289 | 4 |
| Deseo sexual | 289 | 4 |
| Menopausia quirúrgica | 301 | 4 |
| Adolescencia | 301 | 4 |
| Ooforectomía | 301 | 4 |
| Sistema nervioso autónomo | 266 | 4 |
| Terapia de reemplazo hormonal | 266 | 4 |
| Pletismografía | 266 | 4 |

CONGRESOS

- NOVEMBER 27, 2006 - NOVEMBER 27, 2006
MASTERCLASS IN DIABETIC FOOT INFECTION
OXFORD, ENGLAND, UNITED KINGDOM
- NOVEMBER 29, 2006 - DECEMBER 02, 2006
7TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON DIABETIC
NEUROPATHY
SOMERSET WEST, SOUTH AFRICA
- NOVEMBER 30, 2006 - DECEMBER 02, 2006
11TH ANNUAL CONGRESS OF THE BELGIUM SOCIETY OF
INTERNAL MEDICINE
BRUSSELS, BELGIUM
- DECEMBER 01, 2006 - DECEMBER 31, 2006
AUDIO CD - INTERNAL MEDICINE: A CLINICAL REVIEW AND
UPDATE
SARASOTA, FL, UNITED STATES
- DECEMBER 01, 2006 - DECEMBER 01, 2006
COASTAL CAROLINA DIABETES AND ENDOCRINE DAY
GREENVILLE, NC, UNITED STATES
- DECEMBER 02, 2006 - DECEMBER 09, 2006
INTERNAL MEDICINE: DIABETES/ENDOCRINOLOGY
TAMPA, FL, UNITED STATES
- DECEMBER 05, 2006 - DECEMBER 07, 2006
IDF 2006 19TH WORLD DIABETES CONGRESS
CAPE TOWN, SOUTH AFRICA
- DECEMBER 06, 2006 - DECEMBER 09, 2006
VIII CURSO INTENSIVO DE DIABETES, ENDOCRINOLOGIA Y
ENFERMEDADES METABOLICAS
MIAMI, FL, UNITED STATES
- DECEMBER 09, 2006 - DECEMBER 10, 2006
1ST (ANNUAL) WESTERN DIABETES SUMMIT
EDMONTON, AB, CANADA
- JANUARY 01, 2007 - JANUARY 31, 2007
AUDIO CD - EMERGENCY MEDICINE: AN EVIDENCE-BASED
REVIEW AND UPDATE
SARASOTA, FL, UNITED STATES
- JANUARY 14, 2007 - JANUARY 17, 2007
OBESITY: PERIPHERAL AND CENTRAL PATHWAYS
REGULATING ENERGY HOMEOSTASIS (J2)
KEYSTONE, CO, UNITED STATES
- JANUARY 15, 2007 - JANUARY 19, 2007
TOPICS IN ENDOCRINOLOGY AND RHEUMATOLOGY: A
PRACTICAL APPROACH
SARASOTA, FL, UNITED STATES
- JANUARY 19, 2007 - JANUARY 21, 2007
COURSE IN ADVANCED ENDOCRINOLOGY
SINGAPORE, SINGAPORE
- JANUARY 30, 2007 - JANUARY 31, 2007
MODERN ACHIEVEMENTS OF CARDIOLOGY IN DEVELOPMENT
OF NEW CARDIOLOGICAL PRODUCTS BY RESULTS OF LAST
CLINICAL TRIALS
KIEV, UKRAINE
- FEBRUARY 06, 2007 - FEBRUARY 07, 2007
CLINICAL AUDIT 2007
LONDON, ENGLAND, UNITED KINGDOM
- FEBRUARY 17, 2007 - FEBRUARY 21, 2007
SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE'S 36TH CRITICAL
CARE CONGRESS
ORLANDO, FL, UNITED STATES
- FEBRUARY 21, 2007 - FEBRUARY 22, 2007
2ND SCIENTIFIC CONFERENCE OF THE SAUDI CANCER
FOUNDATION: CANCER FORUM 2007
AL-KHOBAR, SAUDI ARABIA
- FEBRUARY 23, 2007 - FEBRUARY 25, 2007
BREAST CANCER MANAGEMENT AND
PSYCHOSOCIOECONOMICAL EFFECT
TEHRAN, IRAN
- MARCH 01, 2007 - MARCH 03, 2007
3RD SCIENTIFIC MEETING OF ASIA PACIFIC MENOPAUSE
FEDERATION
TAIPEI, TAIWAN
- MARCH 01, 2007 - MARCH 31, 2007
AUDIO CD - PEDIATRIC EMERGENCY MEDICINE: APPLYING
AN EVIDENCE-BASED APPROACH TO YOUR PRACTICE
SARASOTA, FL, UNITED STATES
- MARCH 02, 2007 - MARCH 04, 2007
6TH WORLD CONGRESS OF THE INTERNATIONAL SOCIETY
FOR APHERESIS
YOKOHAMA, JAPAN

MARCH 01, 2007 - MARCH 03, 2007
**3RD SCIENTIFIC MEETING OF ASIA PACIFIC
MENOPAUSE FEDERATION**
TAIPEI, TAIWAN

MARZO 08 - 10, 2007
CONGRESO COLOMBIANO DE MENOPAUSIA
BARRANQUILLA

MAY 09, 2007 - MAY 12, 2007
5TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON THE DIABETIC FOOT
NOORDWIJKERHOUT, NETHERLANDS

MARCH 02, 2007 - MARCH 02, 2007
33RD ANNUAL DIABETES SYMPOSIUM
SACRAMENTO, CA, UNITED STATES

MARCH 02, 2007 - MARCH 03, 2007
**DIABETIC RETINOPATHY: PATHOGENESIS
& THERAPEUTIC STRATEGIES**
NEW YORK, NY, UNITED STATES

MARCH 04, 2007 - MARCH 09, 2007
ADVANCES IN INTERNAL MEDICINE
PARK CITY, UT, UNITED STATES

MARCH 18, 2007 - MARCH 22, 2007
**BES2007: 25TH JOINT MEETING OF THE
BRITISH ENDOCRINE SOCIETIES**
NEWCASTLE, ENGLAND, UNITED KINGDOM

MARCH 18, 2007 - MARCH 23, 2007
10TH MAYO CLINIC ENDOCRINE COURSE
KOHALA COAST, HI, UNITED STATES

MARCH 18, 2007 - MARCH 23, 2007
10TH MAYO CLINIC ENDOCRINE COURSE
BIG ISLAND, HI, UNITED STATES

MARCH 22, 2007 - MARCH 24, 2007
2ND AMSTERDAM DIABETES FORUM
AMSTERDAM, NETHERLANDS

MARCH 22, 2007 - MARCH 24, 2007
ANTI-AGING MEDICINE WORLD CONGRESS
MONTE-CARLO, MONACO

MARCH 23, 2007 - MARCH 23, 2007
**DIABETES UPDATE 2007: INNOVATIVE AND EMERGING
THERAPIES IN THE MANAGEMENT OF TYPE 1 AND TYPE 2
DIABETES**
TORONTO, ON, CANADA

MARCH 27, 2007 - MARCH 30, 2007
11TH PAN ARAB CONFERENCE ON DIABETES PACD11
CAIRO, EGYPT

MARCH 27, 2007 - MARCH 30, 2007
FIRST INTERNATIONAL CONFERENCE ON E-MEDICINE
CAIRO, EGYPT

MARCH 29, 2007 - MARCH 31, 2007
**4TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON DIABETES AND
PREGNANCY**
ISTANBUL, TURKEY

APRIL 01, 2007 - APRIL 30, 2007
AUDIO CD - WOMEN'S HEALTH: PRIMARY CARE ISSUES 10
SARASOTA, FL, UNITED STATES

APRIL 04, 2007 - APRIL 08, 2007
**INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONGRESS FOR
YOUNG DOCTORS**
DONETSK, UKRAINE

APRIL 22, 2007 - APRIL 25, 2007
15TH EUROPEAN CONGRESS ON OBESITY
BUDAPEST, HUNGARY

APRIL 25, 2007 - APRIL 28, 2007
**2ND INTERNATIONAL CONGRESS ON "PREDIABETES"
AND THE METABOLIC SYNDROME**
BARCELONA, SPAIN

APRIL 27, 2007 - MAY 02, 2007
8TH EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY
BUDAPEST, HUNGARY

APRIL 27, 2007 - APRIL 27, 2007
8TH ANNUAL GOODMAN DIABETES SYMPOSIUM
ALBANY, NY, UNITED STATES

APRIL 28, 2007 - MAY 02, 2007
9TH EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY

APRIL 30, 2007 - MAY 05, 2007
**IFFS 2007 - 19TH WORLD CONGRESS ON FERTILITY
AND STERILITY**
DURBAN, SOUTH AFRICA

MAY 03, 2007 - MAY 06, 2007
**4TH CROATIAN ENDOCRINOLOGY CONGRESS
WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION**
ROVINJ, CROATIA

MAY 05, 2007 - MAY 05, 2007
**ECTS TRAINING WORKSHOP. BONE QUALITY: FROM
BENCH TO BEDSIDE**
COPENHAGEN, DENMARK

MAY 09, 2007 - MAY 12, 2007
5TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON THE DIABETIC FOOT
NOORDWIJKERHOUT, NETHERLANDS

JUNE 01, 2007 - JUNE 30, 2007
**DVD - TOPICS IN ENDOCRINOLOGY AND RHEUMATOLOGY:
IMPROVING DIAGNOSTIC AND TREATMENT SKILLS**
SARASOTA, FL, UNITED STATES

JUNE 15, 2007 - JUNE 16, 2007
WELL AGING, ANDROPAUSE, MENOPAUSE
LUXEMBOURG, LUXEMBOURG

JUNE 23, 2007 - JUNE 30, 2007
DIABETES CAMP
SEATTLE, WA, UNITED STATES

JUNE 27, 2007 - JUNE 30, 2007
**46TH EUROPEAN SOCIETY FOR PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY
MEETING**
HELSINKI, FINLAND

JULY 03, 2007 - JULY 05, 2007
**BONE RESEARCH SOCIETY ANNUAL MEETING (FORMERLY
BONE & TOOTH SOCIETY)**
ABERDEEN, SCOTLAND, UNITED KINGDOM

JULY 10, 2007 - JULY 11, 2007
**ADVANCES IN THE MOLECULAR PHARMACOLOGY AND
THERAPEUTICS OF BONE DISEASE**
OXFORD, ENGLAND, UNITED KINGDOM

SEPTEMBER 26, 2007 - SEPTEMBER 30, 2007
7. DEUTSCHER ENDOMETRIOSE KONGRESS
BERLIN, GERMANY

SEPTEMBER 30, 2007 - OCTOBER 18, 2007
WOMEN'S HEALTH, SEXUAL HEALTH AND HEALTHY AGING
HONG KONG, CHINA

OCTOBER 04, 2007 - OCTOBER 07, 2007
**78TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN THYROID
ASSOCIATION**
NEW YORK, NY, UNITED STATES

OCTOBER 04, 2007 - OCTOBER 07, 2007
**XVI INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON DRUGS AFFECTING
LIPID METABOLISM**
NEW YORK, NY, UNITED STATES

OCTOBER 11, 2007 - OCTOBER 13, 2007
**5TH ANNUAL WORLD CONGRESS ON THE INSULIN
RESISTANCE SYNDROME**
NEWTON, MA, UNITED STATES

NOVEMBER 26, 2007 - NOVEMBER 29, 2007
MEDICINAL CHEMISTRY 2007
KOLOLI, GAMBIA

NOVEMBER 29, 2007 - DECEMBER 02, 2007
**14TH CONGRESS OF THE ASEAN FEDERATION OF
ENDOCRINE SOCIETIES**
KUALA LUMPUR, MALAYSIA

NOVEMBER 29, 2007 - NOVEMBER 30, 2007
**PROSPECTS OF NEW ANTIBIOTICS ACCORDING TO THE
NEWEST CLINICAL TRIALS RESULTS**
KIEV, UKRAINE

MAY 03, 2008 - MAY 07, 2008
10TH EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY
DRESDEN, GERMANY

OCTOBER 02, 2008 - OCTOBER 05, 2008
**79TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN THYROID
ASSOCIATION**
CHICAGO, IL, UNITED STATES

APRIL 25, 2009 - APRIL 29, 2009
11TH EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY
ISTANBUL, TURKEY

Revista Colombiana de Menopausia

Indicaciones a los Autores

1. **Revista Colombiana de Menopausia**, como órgano oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia, publica artículos de la especialidad o relacionados con ella, previa aprobación del Comité Editorial.
2. Los trabajos deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la revista. Su reproducción total o parcial debe contar con la aprobación del editor y dar crédito a la publicación original.

Al someter un trabajo para publicación, el autor debe siempre informar al editor sobre las remisiones e informes previos que puedan considerarse publicaciones previas. Para facilitar el trabajo del editor debe remitirse copia de todo el material mencionado anexo al original. En algunos casos, y sólo por acuerdo con el editor, podrá aceptarse la difusión pública previa de los datos contenidos en el artículo, por ejemplo, para alertar sobre riesgos de salud pública. La publicación posterior o reproducción total o parcial de un artículo aparecido en **Revista Colombiana de Menopausia**, por parte del mismo autor o de otras personas interesadas, requerirá de la autorización del editor.
3. Los trabajos deben ser remitidos a **Revista Colombiana de Menopausia**, Apartado Aéreo 76827. Santa Fe de Bogotá-2, en original y una copia, escritos a máquina en papel blanco tamaño carta empleando una sola cara del papel, con tinta negra y doble espacio, guardando un margen izquierdo de 4 cm.

Si se utiliza reproducción de computador, ésta debe llenar los requisitos de puntuación y ortografía de las composiciones usuales y, preferiblemente, enviar el diskette, indicando el programa o procesador utilizado. El trabajo debe venir acompañado de una carta firmada por todos los autores, en donde se exprese claramente que ha sido leído y aprobado por todos. Igualmente, debe informar si se ha sometido parcial o totalmente a estudio por parte de otra revista. El autor debe guardar copia de todo el material enviado.
4. Se debe seguir las siguientes secuencias: página del título, resumen, texto, resumen en inglés, agradecimientos, referencias, tablas (cada tabla en página separada con su título y notas) y leyendas para las figuras.
5. En la primera página se incluye el título, corto y que refleje el contenido del artículo, el nombre del autor y sus colaboradores con los respectivos títulos académicos y el nombre de la institución a la cual pertenecen.

Se señalan los nombres y direcciones del autor responsable de la correspondencia relacionada con el trabajo y de aquel a quien deben solicitarse las separatas. Se especifican las fuentes de ayuda para la realización del trabajo en forma de subvenciones, equipos y drogas.
6. El resumen, de no más de 250 palabras, debe enunciar los propósitos del estudio de la investigación, los procedimientos básicos, los hallazgos principales y las conclusiones, de acuerdo con los siguientes títulos: objetivos, métodos, resultados y conclusiones.
7. El texto debe incluir introducción, material y métodos, resultados y discusión; las abreviaturas deben explicarse y su uso limitarse.
8. Las referencias se numeran de acuerdo con el orden de aparición de las citas en el texto y se escriben a doble espacio.
 - a) En caso de revistas: apellidos e iniciales del nombre del autor y sus colaboradores (si son más de seis puede escribirse, después de los seis primeros, "et al."); título completo del artículo; nombre de la revista abreviado según estilo del Index medicus; año de publicación; volumen; paginación; volumen; páginas inicial y final.

Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo:
Jones HR, Siekert RG, Geraci JE. Neurologic manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1969; **71**: 21-28.
 - b) En caso de libros: apellidos e iniciales de todos los autores; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.

Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo:
Fenichel O. Teoría psicoanalítica de las neurosis. 3a. ed. Buenos Aires; Editorial Paidós; 1966: 56.
 - c) En caso de capítulos de libros: apellidos e iniciales de los autores del capítulo; título del capítulo; autores o editores del libro; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.

Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo:
9. Las tablas y cuadros se denominarán tablas, y deben llevar numeración arábiga de acuerdo con el orden de aparición. El título correspondiente debe estar en la parte superior de la hoja y las notas en la parte inferior. Los símbolos para unidades deben aparecer en el encabezamiento de las columnas.

Las fotografías, gráficas, dibujos y esquemas se denominan figuras, se enumeran según el orden de aparición y sus leyendas se escriben en hojas separadas. Al final de las leyendas de las microfotografías se deben indicar la técnica de colaboración y el aumento utilizados. No se publicarán fotografías en color; los originales en blanco y negro deben enviarse en papel y tener nitidez y contraste suficientes para lograr una buena reproducción. Si son gráficas o dibujos deben ser elaborados en cartulina blanca o papel vegetal con tinta china e identificarse con su número de orden en la parte inferior.

Si una figura o tabla ha sido previamente publicada se requiere el permiso escrito del editor y debe darse crédito a la publicación original. Si se utilizan fotografías de personas, éstas no deben ser identificables; en caso contrario, debe obtenerse el permiso escrito para emplearlas. El Comité Editorial se reserva el derecho de limitar el número de figuras y tablas.
10. Los editoriales y las actualizaciones se publicarán exclusivamente por solicitud del Comité Editorial.
11. Se consideran actualizaciones aquellos trabajos que contienen una completa revisión de los adelantos recientes ocurridos en un campo específico de la medicina interna.
12. Comunicaciones y conceptos son aquellos que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina o para la práctica médica. Pueden incluir una revisión del tema.
13. Comunicaciones breves son aquellas que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina y puede acompañarse de una breve revisión. Su extensión no debe sobrepasar 12 páginas y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
14. Notas técnicas son aquellas comunicaciones que describen de manera completa y detallada una técnica original o la modificación de un procedimiento, que tengan aplicación definitiva en alguna disciplina médica, sin incluir experiencias clínicas. Se debe presentar las referencias bibliográficas del caso, así como las correspondientes a los aspectos técnicos descritos, tales como equipos, reactivos, instrumentos y otros. Su extensión no debe ser mayor de 10 páginas a doble espacio y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
15. Los apuntes de la literatura biomédica son de la competencia de uno o varios colaboradores permanentes de **Revista Colombiana de Menopausia**. Se trata de cubrir los temas más interesantes y actualizados de la medicina interna a partir de artículos de importantes revistas y autores reconocidos, de forma que los lectores de la Revista puedan hacer una revisión rápida pero ilustrativa de un tópico específico.
16. Presentación de casos son los trabajos destinados a describir uno o más casos que el autor considere de interés especial; debe constar de resumen, descripción detallada del caso y discusión. Su extensión no debe ser mayor de ocho páginas a doble espacio y se acepta un máximo de cinco ilustraciones. No se admitirá revisión de la literatura.
17. Las cartas al editor son comentarios cortos sobre algún material previamente publicado por **Revista Colombiana de Menopausia**.
18. El título resumido de los artículos publicados aparece en la carátula y en las páginas impares interiores, por lo cual el autor debe sugerir este título si el de su trabajo contiene más de cinco palabras.
19. **Revista Colombiana de Menopausia** no asume ninguna responsabilidad por las ideas expuestas por los autores.
20. Para citas de referencias la abreviatura de **Revista Colombiana de Menopausia** es: *Rev Col de Menop*.
21. **Revista Colombiana de Menopausia** hace parte de las revistas que suscribieron el acuerdo "Requisitos Uniformes para Trabajos Presentados a Revistas Biomédicas".

CUPÓN