

REVISTA DEL  
**Climaterio**  
 MEDICINA INTEGRAL PARA LA MUJER

Órgano de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio, AC y del Colegio Mexicano para el Estudio del Climaterio y la Posmenopausia, AC

47

Volumen 8 julio-agosto, 2005

**ARTÍCULO ORIGINAL**

- 187 **Eficacia clínica y endoscópica del ácido glicirricínico activado (Epigen®) en el tratamiento de la infección por el virus del papiloma humano en el cuello uterino**  
*José Ángel Espinoza de los Monteros Cárdenas, Arnulfo Álvarez Álvarez, Mario Castillo Gutiérrez, Luis Antonio Barragán Díaz Infante*

**ARTÍCULOS DE REVISIÓN**

- 193 **Sexualidad en el climaterio**  
*Rafael Rico García Rojas*
- 198 **Hemorragia anormal proveniente del endometrio uterino**  
*Julián Casés Casaab, Julia Luisa Reiguera Ortiz*
- 205 **Climaterio, sistema urogenital, efectos de la TRH**  
*David Barriga Gómez, Néstor Argiles Lapuente*

**REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS**

- 210 **Síndrome metabólico y marcadores elevados de inflamación relacionados con el deterioro cognitivo**
- 211 **Reducción repentina de la dosis del tratamiento hormonal, enseguida de la publicación del primer reporte de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI)**
- 212 **Recomendaciones para la prevención de la osteoporosis**
- 213 **La progesterona puede incrementar menos el riesgo de cáncer de mama que la progestina**
- 215 **El raloxifeno protege contra el cáncer de mama durante al menos ocho años**
- 217 **La DHEA disminuye la grasa abdominal y mejora la acción de la insulina en mujeres ancianas**
- 218 **Estrógenos más progestinas y riesgo de trombosis venosa**
- 221 **Los estudios que evalúan la prevención de las fracturas con vitamina D y calcio muestran resultados contradictorios**
- 223 **El parche de testosterona mejora el deseo y la actividad sexual en mujeres posmenopáusicas**
- 224 **Eficacia del tratamiento estrogénico con progestina en la reducción de los síntomas menopáusicos (WHI)**
- 226 **El *cohosh* negro alivia los síntomas menopáusicos en las mujeres posmenopáusicas tempranas**
- 227 **En mujeres perimenopáusicas la TRH no incrementa las tasas de mortalidad cardiovascular**
- 228 **Diferencias raciales en los reportes de las pruebas genéticas para detectar riesgo de cáncer de mama**
- 230 **Los progestágenos no previenen la pérdida ósea posmenopáusica**

**ÓRGANO DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA PARA EL ESTUDIO DEL CLIMATERIO, AC  
Y DEL COLEGIO MEXICANO PARA EL ESTUDIO DEL CLIMATERIO Y LA POSMENOPAUSIA, AC**

**Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio, AC**

Mesa Directiva  
2004-2005

**Presidenta:** Dra. María Fernanda Río de la Loza Cava

**Vicepresidente:** Dr. Cuauhtémoc Celis González

**Secretario:** Dr. Julio Horacio Morfín Martín

**Tesorero:** Dr. Alberto Alvarado García

**Vocales:** Dr. Gabriel Alejandro Gallo Olvera,  
Dr. Rafael Jesús Aguilera Pérez

**Colegio Mexicano para el Estudio del Climaterio  
y la Posmenopausia, AC**

Mesa Directiva  
2004-2005

**Presidente:** Dr. Alfonso Murillo Uribe

**Vicepresidente:** Dr. Carlos Salinas Dorantes

**Secretario:** Dr. Cuauhtémoc Celis González

**Tesorera:** Dra. María Fernanda Río de la Loza Cava

**COMITÉ EDITORIAL**

**Editor**

Dr. Samuel Karchmer K.

**Coeditor**

Dr. Alfonso Murillo Uribe

Dr. Cuauhtémoc Celis González  
Dr. Miguel Ángel Contreras Barrios  
Dra. María de Lourdes Morato Hernández  
Dr. Víctor Saúl Vital Reyes  
Dr. José Efraín Vázquez Martínez de Velasco  
Dr. Edgardo Bustillos Alamilla  
Dr. Eduardo Motta Martínez  
Dr. José Alberto Hernández Bueno

**Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio, AC y Colegio Mexicano para el Estudio del Climaterio y la Posmenopausia.** Viaducto Río Becerra núm. 214 bis, colonia San Pedro de Los Pinos, Delegación Benito Juárez, 03800, México, DF. Teléfonos: 5276-2682 y 5276-2684 (fax). E-mail: ameclim@prodigy.net.mx

**Editor fundador:** Dr. Javier Santos González

La Revista del Climaterio es una publicación bimestral. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) núm. 04-2002-012112313800-102. Número de Certificado de Licitud de Título: 11965 y de Contenido: 8373 de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob). Autorizada por SEPOMEX como publicación periódica. Registro núm. PP09-0976. Publicación realizada, comercializada y distribuida por **Edición y Farmacia, SA de CV**. Domicilio de la publicación: Av. de las Tzinnias 10, Col. Jardines de Coyoacán, 04890, México, DF. Tel.: 5678-2811, fax: 5679-6591. El contenido de los artículos es responsabilidad de los autores. Ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas, sin autorización escrita del propietario de los derechos de esta publicación. Impresa por Marketing y Publicidad de México. Manuel Sotero Prieto núm. 13, Circuito Científicos, Ciudad Satélite, Naucalpan, Estado de México, CP 53100. Coordinación editorial: **Evangelina Andraca Alcalá**. Apoyo editorial: **Mayra Camarillo F., Geny Duarte A.** Ventas de espacios publicitarios: **Georgina González Tovar, Karla Armenta Tovar**. Diseño: **Alejandra Nieto Sánchez**. Administración: **Ana Lilia González S.** Toda correspondencia relacionada con esta publicación deberá dirigirse a: Revista del Climaterio, Av. de las Tzinnias 10, Col. Jardines de Coyoacán, 04890, México, DF. E-mail: [articulos@nietoeditores.com.mx](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx). El contenido de esta revista se puede consultar en: [nietoeditores.com.mx](http://nietoeditores.com.mx) y [revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://revistasmedicasmexicanas.com.mx)

---

REVISTA DEL  
**Climaterio**

MEDICINA INTEGRAL PARA LA MUJER

Volumen 8, número 47, julio-agosto, 2005

---

---

**CONTENIDO**

---

**CONTENTS**

---

<b>ARTÍCULO ORIGINAL</b>		<b>ORIGINAL ARTICLE</b>	
187	<b>Eficacia clínica y endoscópica del ácido glicirricínico activado (Epigen®) en el tratamiento de la infección por el virus del papiloma humano en el cuello uterino</b> <i>José Ángel Espinoza de los Monteros Cárdenas, Arnulfo Álvarez Álvarez, Mario Castillo Gutiérrez, Luis Antonio Barragán Díaz Infante</i>	187	<b>Clinical and endoscopic efficacy of activated glycyrrhizinic acid (Epigen®) in the treatment of the infection due to human papillomavirus in cervix</b> <i>José Ángel Espinoza de los Monteros Cárdenas, Arnulfo Álvarez Álvarez, Mario Castillo Gutiérrez, Luis Antonio Barragán Díaz Infante</i>
<b>ARTÍCULOS DE REVISIÓN</b>		<b>REVIEW ARTICLES</b>	
193	<b>Sexualidad en el climaterio</b> <i>Rafael Rico García Rojas</i>	193	<b>Sexuality in climacterics</b> <i>Rafael Rico García Rojas</i>
198	<b>Hemorragia anormal proveniente del endometrio uterino</b> <i>Julián Casés Casaab, Julia Luisa Reigueras Ortíz</i>	198	<b>Abnormal hemorrhage proceeding from uterine endometrium</b> <i>Julián Casés Casaab, Julia Luisa Reigueras Ortíz</i>
205	<b>Climaterio, sistema urogenital, efectos de la TRH</b> <i>David Barriga Gómez, Néstor Argiles Lapuente</i>	205	<b>Climacteric, urogenital system, HRT effects</b> <i>David Barriga Gómez, Néstor Argiles Lapuente</i>
<b>REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS</b>		<b>BIBLIOGRAPHIC REVIEWS</b>	
210	<b>Síndrome metabólico y marcadores elevados de inflamación relacionados con el deterioro cognitivo</b>	210	<b>Metabolic syndrome, high inflammation factors linked to cognitive impairment</b>
211	<b>Reducción repentina de la dosis del tratamiento hormonal, enseguida de la publicación del primer reporte de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI)</b>	211	<b>Sudden reduction of doses of hormone treatment after publication of the first report of Women Health Initiative</b>
212	<b>Recomendaciones para la prevención de la osteoporosis</b>	212	<b>Recommendations to prevent osteoporosis</b>
213	<b>La progesterona puede incrementar menos el riesgo de cáncer de mama que la progestina</b>	213	<b>Progesterone may increase breast cancer risk less than progestin</b>
215	<b>El raloxifeno protege contra el cáncer de mama durante al menos ocho años</b>	215	<b>Raloxifene provides breast cancer benefits for at least eight years</b>
217	<b>La DHEA disminuye la grasa abdominal y mejora la acción de la insulina en mujeres ancianas</b>	217	<b>DHEA lowers abdominal fat, improves insulin action in older postmenopausal women</b>
218	<b>Estrógenos más progestinas y riesgo de trombosis venosa</b>	218	<b>Estrogen plus progestins and venous thrombosis risk</b>
221	<b>Los estudios que evalúan la prevención de las fracturas con vitamina D y calcio muestran resultados contradictorios</b>	221	<b>Studies evaluating fracture prevention with vitamin D and calcium show conflicting results</b>
223	<b>El parche de testosterona mejora el deseo y la actividad sexual en mujeres posmenopáusicas</b>	223	<b>Testosterone patch improves desire and sexual activity in postmenopausal women</b>
224	<b>Eficacia del tratamiento estrogénico con progestina en la reducción de los síntomas menopáusicos (WHI)</b>	224	<b>Estrogen-progestin effectiveness in the reduction of menopause-related symptoms: WHI</b>
226	<b>El <i>cohosh</i> negro alivia los síntomas menopáusicos en las mujeres posmenopáusicas tempranas</b>	226	<b>Black cohosh relieves menopause-related symptoms in early postmenopausal women</b>

227	<b>En mujeres perimenopáusicas la TRH no incrementa las tasas de mortalidad cardiovascular</b>	227	<b>In perimenopausal women HRT does not increase cardiovascular mortality rates</b>
228	<b>Diferencias raciales en los reportes de las pruebas genéticas para detectar riesgo de cáncer de mama</b>	228	<b>Racial differences in reports of genetic tests to detect breast cancer risk</b>
230	<b>Los progestágenos no previenen la pérdida ósea posmenopáusica</b>	230	<b>Progestogens do not prevent postmenopausal bone loss</b>

## Eficacia clínica y endoscópica del ácido glicirricínico activado (Epigen®) en el tratamiento de la infección por el virus del papiloma humano en el cuello uterino

José Ángel Espinoza de los Monteros Cárdenas,\* Arnulfo Álvarez Álvarez,\*\* Mario Castillo Gutiérrez,\*\*\* Luis Antonio Barragán Díaz Infante\*\*\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** el ácido glicirricínico se utiliza como tratamiento antiviral debido a que en etapas tempranas disminuye la replicación de los virus, impide la salida del virión de su cápside y con ello su penetración a las células. Estos efectos se han vinculado con la inhibición selectiva y dosis-dependiente de la fosforilación de la cinasa P. El ácido glicirricínico también actúa en otras cinasas responsables de la fosforilación de los polipéptidos de la membrana celular, que son los sitios receptores de los virus que impiden se fije a la membrana celular, lo que resulta en inhibición de la capacidad infectiva del virus.

**Objetivo:** evaluar la efectividad del ácido glicirricínico activado en la erradicación de la infección por el virus del papiloma humano.

**Pacientes y método:** se incluyeron 100 mujeres con diagnóstico de infección por el virus del papiloma humano a un estudio clínico prospectivo, lineal, abierto, fase III-IV, a quienes se trató con ácido glicirricínico activado, en presentación en aerosol, cuatro dosis al día, de 3 a 4 pulverizaciones cada una durante 10 días. El diagnóstico de la infección se efectuó luego de la detección por citología vaginal (Papanicolaou), confirmada por endoscopia y reporte histológico. Antes de prescribir el tratamiento se evaluaron todas las pacientes a los 10 ( $\pm 2$ ) y 30 ( $\pm 5$ ) días. A todas las pacientes se les informó la finalidad del estudio y los posibles riesgos del mismo; 97 pacientes dieron sus consentimiento y sólo tres no lo aceptaron.

**Resultados:** en la primera visita postratamiento la tasa de efectividad clínica, endoscópica e histológica fue mayor del 90% y del 80% en la segunda visita. Las reacciones adversas fueron de carácter local, de intensidad leve a moderada y no ameritaron la interrupción del tratamiento.

**Conclusiones:** el ácido glicirricínico activado es una opción de tratamiento no invasor, efectiva en el control y posible erradicación de la infección por el virus del papiloma humano.

**Palabras clave:** ácido glicirricínico, antivirales, cáncer cervicouterino, virus del papiloma humano (VPH 1).

### ABSTRACT

**Aims:** Glycyrrhizinic acid (GA) has been therapeutically employed in diverse viral entities; it acts diminishing early stage virus replication. In addition, the extrusion of the virion from capsid is prevented by such acid, also the virus cell penetration. These effects have been associated to a dose-dependent selective P kinase phosphorylation inhibition. Further kinase activities are also inhibited as the ones that are responsible for the membrane polypeptides phosphorylation of the cellular membrane, which are signaled as the viral receptor sites, preventing viral link to the cellular membrane, resulting in an inhibition of the viral infective capacity.

**Objective:** To evaluate the efficacy of the activated glycyrrhizinic acid on the eradication of the infection by HPV.

**Patients and methods:** By means of the local spray administration q.i.d. (3 to 4 pulverizations) of the activated GA form during 10 days. It was planned to be applied to 100 female patients attending with the infection by VPH clinical and citological (Papanicolaou) detected, and endoscopic and histological confirmed. Patient assessment was carried out at the initial visit, at the 10<sup>th</sup> ( $\pm 2$ ) and the 30<sup>th</sup> ( $\pm 5$ ) post-treatment days. After informed consent, 97 patients accepted to participate in the trial.

**Results:** The effectiveness rate was > 90% at the 10<sup>th</sup> assessment day, and 80% at the second assessment visit. Adverse reactions were locally and of low to moderate intensity, without treatment interruption required.

**Conclusion:** That the activated GA form gives an effective, non invasive, therapeutic option for the control or possible eradication of HPV.

**Key words :** Glycyrrhizin acid, antiviral, cervical cancer, Human Papilloma Virus (HPV 1).

**E**l ácido glicirricínico es un glicosano triterpenoide que se activa en los grupos carboxilos, en las posiciones 5, 10 y 20. La glicirricina se obtiene de la raíz de *Glycyrrhiza glabra*. El ácido glicirricínico es un antiviral que actúa *in vitro* e *in vivo*, impidiendo la replicación de los ADN y ARN virus (VZV, HIV, influenza A y B, herpes simple (HSV) 1 y 2, virus del papiloma humano (VPH), hepatitis A B y C entre otros),<sup>1-7,11-13</sup> sin toxicidad *in vitro* en las células, como las de riñón del mono verde africano y HeLa de carcinoma cervicouterino humano,<sup>14</sup> monocitos, linfocitos T CD4, ni a las otras líneas celulares utilizadas en los ensayos.

En la actualidad, la infección por el virus del papiloma humano (VPH) constituye un problema de salud pública en todo el mundo. El VPH es el principal agente desencadenante del cáncer cervicouterino, que es la neoplasia ginecológica que más enfermedad y muerte produce en las mujeres. Los estudios epidemiológicos indican que el cáncer cervicouterino se debe a un agente de transmisión sexual y el primer sospechoso es el virus del papiloma humano. En 85% de los cánceres epidermoides, y en sus presuntos precursores, se encuentran secuencias de ADN de los topos 16 y 18 de VPH y, con menor frecuencia, de los tipos 31, 33, 35 y 51.

\* Coordinador de la Campaña contra el Virus del Papiloma Humano.

\*\* Jefe de la Unidad.

\*\*\* Patólogo. Auxiliar adscrito.

Unidad de Detección Oportuna de Cáncer Cérvicouterino y de Mama, Universidad de Guadalajara. México.

\*\*\*\* Director médico. Cheminova de México, Calzada del Hueso 39, colonia Ejido de Santa Úrsula Coapa. México 04910, DF.

Correspondencia: Dr. José Ángel Espinoza de los Monteros Cárdenas. Calle Sierra Nevada 950. Escuela Preparatoria núm. 11. Universidad de Guadalajara. México.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

## PACIENTES Y MÉTODO

Se efectuó un estudio prospectivo, lineal, abierto, que incluyó 100 pacientes del sexo femenino con infección por el virus del papiloma humano y diagnóstico histopatológico confirmado (reporte histopatológico de infección por virus del papiloma humano o LEl de bajo grado concomitante con VPH), con la finalidad de que recibieran tratamiento tópico con ácido glicirricínico activado en cuatro dosis al día, durante 10 días.

### Selección de pacientes y asignación del tratamiento

Este estudio se efectuó junto con un programa de detección epidemiológica de citología exfoliativa cervicovaginal, en una población abierta del sexo femenino del estado de Jalisco, en el que se realizaron 5,033 tomas citológicas (una por persona).

Se propuso la participación de todas las mujeres con características citológicas de probable infección por VPH (positividad en el Papanicolaou o VPH) a quienes se les explicó la finalidad, ventajas y riesgos del protocolo.

En el lapso de 12 meses se convocó a más de 150 pacientes a participar en el estudio con el propósito de incluir a un mínimo de 100.

De las 119 pacientes que aceptaron la exploración colposcópica y la toma de biopsia, se seleccionaron 100 con base en el cumplimiento de los criterios de inclusión y en ausencia de los de exclusión; sin embargo, sólo 97 aceptaron participar en el estudio.

Se incluyeron 97 pacientes del sexo femenino, entre 17 y 61 años de edad con una media de 33.3 años.

Todas las pacientes que aceptaron participar siguieron el mismo tratamiento con ácido glicirricínico activado.

## RESULTADOS Y ANÁLISIS

### Evaluación de la eficacia e inocuidad y análisis estadístico

Dado que se trata de un estudio abierto y no controlado, su objetivo principal fue investigar la tasa de efectividad del ácido glicirricínico activado (Epigen®) en pacientes con infección por el virus del papiloma humano, misma que se evaluó en dos visitas posteriores al inicio del tratamiento. La primera visita después de los 10 (+2) días y la segunda después de los 30 (+5) días del inicio del tratamiento.

La inocuidad se evaluó de forma espontánea o por interrogatorio dirigido, con base en el registro de las manifestaciones (molestias).

### Evaluación de la efectividad

De las 97 pacientes que aceptaron participar en el estudio, 86 se consideraron para tratamiento; de este grupo sólo 60 pacientes concluyeron el estudio. Once pacientes abandonaron el tratamiento en el transcurso de la primera visita y 26 pacientes en la segunda, lo que hace un total de 37 pacientes.

A la primera visita 93.2% (todas incluidas) mostró negativización citológica confirmada por colposcopia y estudio histopatológico, lo que da una tasa de efectividad mayor al 90%.

A la segunda visita sólo acudieron 60 pacientes, de las cuales 80% tuvo resultados de la citología y colposcopia negativos al virus del papiloma humano.

El 27.08% experimentó recidiva histopatológica.

### Evaluación de la inocuidad

No hubo reportes de reacciones adversas serias. Las comunicadas fueron de grado leve a moderado. Las pacientes que abandonaron el estudio y que pudieron localizarse argumentaron razones personales de tiempo, falta de apego al tratamiento o simple abandono.

<i>Reacciones que pueden asociarse con el tratamiento</i>	<i>Porcentaje de pacientes</i>
Ardor en la lesión a la administración	87.20%
Molestias o incomodidad con el aplicador	34.90%
Manchado de la prenda íntima	50.00%
Dolor moderado, referido como tipo cólico premenstrual	8.10%
Dispareunia	3.50%

Ninguna de las reacciones requirió algún tipo de tratamiento y no fue causa de abandono del estudio.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En un estudio previo, efectuado en Rusia, participaron 30 pacientes (14 mujeres y 16 hombres, con edad comprendida entre 17 y 47 años) con signos y síntomas de infección por virus del papiloma humano en la vía urogenital, a quienes se administró ácido glicirricínico activado junto con la aplicación de técnicas de criodestrucción, criodispersión y criodispersión conjunta con plasma-coagulación. Se seleccionaron para tratamiento pacientes sin antecedentes de infecciones venéreas concomitantes, en los seis meses anteriores a la fecha de inicio del estudio. Las pacientes tenían lesiones acuminadas y papilares típicas del VPH en los genitales externos, en las paredes vaginales y en el cuello uterino. El diagnóstico también se estableció con el método de reacción a la polimerasa.

El tratamiento indicado fue criodispersión combinada con la aplicación posterior de ácido glicirricínico activado en la zona lesionada. En general, después de 2 a 4 procedimientos se observó recuperación clínica completa. Los pacientes se observaron durante 2 a 4 meses, lapso en el que sólo hubo un reporte de recurrencia de infección por VPH en una paciente. En ese estudio se concluyó que la utilidad óptima del ácido glicirricínico se consigue con la combinación de métodos de criodispersión o criodestrucción. Se recomienda continuar con la aplicación del medicamento hasta que se produzca la total reepitelización.

En España también se comunicaron los resultados de un estudio efectuado en el Centro Ginecológico Salud y Mujer, en 36 mujeres con lesiones condilomatosas en vértice, ubicadas en los labios genitales mayores y menores, el clítoris, introito y las paredes vaginales. Los estudios citológicos confirmaron la infección por virus del papiloma en 21 casos (58.3%). Con el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y ADN-hibridación se confirmó la coexistencia del virus papiloma en las 36 mujeres (100%). Además, se hicieron determinaciones de inmunidad celular que permitieron observar, en la mayoría de las pacientes, disminución del número absoluto y relativo de linfocitos CD4+ sin modificación CD8+, que estaban dentro de los valores normales, con una relación CD4+/CD8+ ligeramente baja. Se distinguieron dos grupos de pacientes con respecto a la forma de manifestación de los condilomas. El primer grupo lo integraron 21 pacientes con pequeños condilomas, que desaparecieron por completo en 7 a 10 días de tratamiento con ácido glicirricínico.

Con base en los resultados del estudio aquí reportado se concluye que el ácido glicirricínico activado tiene alta eficacia antiviral contra el virus del papiloma humano, demostrada en la evaluación a corto plazo. La continuidad de su actividad, luego de 20 días de haber concluido el tratamiento, es una característica relevante; sin embargo, los casos de positividad citológica pueden deberse a reinfección, sobre todo en individuos con vida sexual activa. Puede haber individuos con positividad histopatológica, pero sin manifestaciones citológicas o colposcópicas (lesiones *in situ*).

Hasta ahora no existen antecedentes de reportes de algún otro producto tópico que haya demostrado negativización citológica, endoscópica e histopatológica; por ello, se considera que el ácido glicirricínico activado es una opción de tratamiento de la infección por

el virus del papiloma humano que disminuye la incidencia y prevalencia de cáncer cervicouterino.

Los resultados de este estudio son congruentes con los hasta ahora reportados y efectuados con la misma metodología. La ausencia de reacciones adversas graves confirma la inocuidad del ácido glicirricínico para aplicación tópica. Las fallas terapéuticas pueden adjudicarse a errores en la administración del fármaco.

En la actualidad, con el fin de prevenir el contagio por el virus del papiloma humano, se está desarrollando una vacuna y su tipificación se está integrando a los programas de detección en estudios piloto de algunos países industrializados. En las naciones en vías de desarrollo, los programas de detección convencionales y que cuentan con buen manejo siguen siendo la mejor opción para controlar el cáncer cervicouterino, mientras se dispone de un tratamiento antiviral o una vacuna inocuos y eficaces contra el VPH para la población en general.

Un grupo de microinmunobiólogos de la Universidad Nacional Autónoma de México está realizando investigaciones importantes para desarrollar una vacuna contra el virus del papiloma humano.

Los antivirales como el aciclovir, la ribavirina o el interferón sólo reducen la duración de los episodios de infección viral. Su tolerabilidad es relativa y su costo elevado, y no son una solución adecuada. Su aplicación es invasora, al igual que la criodestrucción y la criodestrucción en combinación con la plasma-coagulación.

Por todo lo anterior se concluye, a partir de la especificación farmacológica del ácido glicirricínico activado, que se trata de un producto eficaz en el tratamiento de la infección por el virus del papiloma humano.

El diagnóstico y tratamiento oportunos de los individuos con mayor riesgo sólo es posible mediante la implantación de un programa epidemiológico de detección temprana. El ácido glicirricínico activado, en aerosol, es el fármaco que ha aportado el mayor número de demostraciones de su potente efectividad en el tratamiento del virus del papiloma humano; por lo tanto, es una opción accesible, inocua y eficaz para combatir este grave problema de salud pública.

Ante el creciente número de casos de cáncer de cuello uterino es necesario fortalecer, como estrategia principal, la coordinación de los sectores públicos y privados para hacer frente al padecimiento con mayor eficiencia y efectividad. Además, deben encontrarse opciones más económicas y menos invasoras para el tratamiento de las lesiones preinvasoras.

#### REFERENCIAS

- Akamatsu H, Komura J, Aada Y. Mechanism of anti-inflammatory action of glycyrrhizin: effect on neutrophil functions including reactive oxygen species generation. *Planta Med* 1991;57:119-21.
- Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer* 1997;79:1494-500.
- Armanini D, Lewicka S, Pratesi C, et al. Further studies on the mechanism of the mineralocorticoid action of licorice in humans. *J Endocrinol Invest* 1996;19:624-9.
- Bisset NG, Wichtl M. Herbal drugs and phytopharmaceuticals: a handbook for practice on a scientific basis. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1994.
- Blumenthal M. The Complete German Commission. E monographs: therapeutic guide to herbal medicines. Boston: Amer Botanical Council, 1998.
- Bradley PR (ed). British Herbal Compendium. A handbook of scientific information on widely used plant drugs. Dorset: British Herbal Medicine Association, 1992.
- Evans FQ. The rational use of glycyrrhetic acid in dermatology. *Br J Clin Pract* 1958;12(4):269-79.
- Glick L. Deglycyrrhizinated liquorice in peptic ulcer. *Lancet* 1982;2:817.
- Kimura Y, Okuda H, Okuda T. Effects of flavonoids isolated from licorice roots (*glycyrrhiza inflata bat*) on arachidonic acid metabolism and aggregation in human platelets. *Phytother Res* 1993;7:341-47.
- Kimura Y, Okuda T, Okuda H. Effects of flavonoids isolated from licorice roots (*glycyrrhiza inflata bat*) on degranulation in human polymorphonuclear neutrophils. *Phytother Res* 1993;7:335-40.
- Latif SA, Conca TJ, Morris DJ. The effects of the licorice derivative, glycyrrhetic acid, on hepatic 3  $\alpha$  and 3  $\beta$  hydroxysteroid dehydrogenase and 5  $\alpha$  and 5  $\beta$ -reductase pathways of metabolism of aldosterone in male rats. *Steroids* 1990;55:52-8.
- Matsumoto T, Tanaka M, Yamada H, et al. Effect of licorice roots on carrageenan-induced decrease in immune complexes clearance in mice. *J Ethnopharmacol* 1996;53:1-4.
- Morgan AG, McAdam WAF, Pacsoo C, et al. Comparison between cimetidine and Caved-S in the treatment of gastric ulceration, and subsequent maintenance therapy. *Gut* 1982; 23:545-51.
- Rafi MM, Rosen RT, Vassil A, et al. Modulation of bcl-2 and cytotoxicity by licochalcone-A, a novel estrogenic flavonoid. *Anticancer Res* 2000;20(4):2653-8.
- Raggi MA, Bugamelli F, Nobile L, et al. HPLC determination of glycyrrhizin and glycyrrhetic acid in biological fluids, after licorice extract administration to humans and rats. *Boll Chim Farm* 1994;133(12):704-8.
- Russell RI, Morgan RJ. Studies on the protective effect of deglycyrrhizinised liquorice against aspirin (ASA) and ASA plus bile acid-induced gastric mucosal damage, and ASA absorption in rats. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1984;92:97-100.
- Saleh MM, El-Olemy MM, et al. Response of licorice (*glycyrrhiza glabra*) leaves to certain stress factors. *Planta Med* 1990;56:610.
- Shibata S. Antitumor-promoting and anti-inflammatory activities of licorice principles and their modified compounds. In: *Food Phytochemicals II: Teas, Spices, and Herbs*. American Chemical Society, 1994.
- Suzuki H, Ohta Y, et al. Effects of glycyrrhizin on biochemical tests in patients with chronic hepatitis. *Asian Med J* 1983;26:423-38.
- Tawata M, Yoda Y. Anti-platelet action of gu-7, a 3-aryl coumarin derivative, purified from *glycyrrhiza radix*. *Planta Med* 1990;56:259-63.
- Utsunomiya T, Kobayashi M, Pollard RB, et al. Glycyrrhizin, an active component of licorice roots, reduces morbidity and mortality of mice infected with lethal doses of influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(3):551-6.
- Van Rossum TGJ, Vulto AG, De Man RA, et al. Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:199-205.
- Vaya J, Belinky PA, Aviram M. Antioxidant constituents from licorice roots: isolation, structure elucidation and antioxidative capacity toward LDL oxidation. *Free Rad Biol Med* 1997;23:302-13.
- Wang ZY. Anticarcinogenesis of licorice and its major triterpenoid constituents, in *Food Phytochemicals II: Teas, Spices, and Herbs*. American Chemical Society, 1994; pp: 329-34.
- Werbach MR, Murray MT. Botanical influences on illness: a sourcebook of clinical research. Tarzana: Third Line Press, 1994.
- White PC, Mune T, Agarwal AK, et al. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endocr Rev* 1997;18(1):135-56.
- Wilson JA. A comparison of carbenoxolone sodium and deglycyrrhizinated liquorice in the treatment of gastric ulcer in the ambulant patient. *Br J Clin Pract* 1972;26(12):563-6.
- Yasuda K, Hino K, Fujioka S, et al. Effects of high dose therapy with stronger neo Minophagen C (SNMC) on hepatic

- histography in a non-A, non-B chronic active hepatitis. In: Shikata T, Purcell RH, Uchida T, eds. *Viral hepatitis C, D, and E*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1991;pp:205-9.
29. Abe N, Ebina T, Ishida N. Interferon induction by glycyrrhizin and glycyrrhetic acid in mice. *Microbiol Immunol* 1982;26:535-9.
  30. Aikawa Y, Yoshiike T. Effect of Glycyrrhizina on pain and HLA-DR antigen expression on CD8-positive cells in peripheral blood of herpes zoster patients in comparison with other antiviral agents viruses. *Skin Pharm* 1990;36:268-71.
  31. Baba M, Shigeta S. Actividad antiviral de la glicirricina contra el virus varicela-Zoster in vitro. *Antiviral Research* 1987;7:16-24.
  32. Badam L. In vitro studies of the effect of glycyrrhizin from Indian *Glycyrrhiza glabra* linn on some RNA and DNA viruses. *Indian J Pharmacology* 1994;9:435-41.
  33. Brochure de investigadores (Cheminova Internacional). Madrid, 1995.
  34. Fujisawa K, Watanabe Y. Therapeutic approach to chronic active hepatitis with glycyrrhizin. *Asian Med J* 1980;23:745-56.
  35. Hirabayashi K. Antiviral activities of glycyrrhizin and its modified compounds against Human Immunodeficiency Virus Type (HIV-1) and Herpes simplex Virus Type 1 (HSV-1) in vitro. Japan: Research Lab Minophagen Pharmac, 1990.
  36. Ohtsuki K, Lahida N. Inhibitory effect of Glycyrrhizina on polypeptide phosphorylation by polypeptide-dependent protein kinase (Kinase p) in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;157(2):16-20.
  37. Pompei R, Flore O, Marccialis MA, Pani A, Loddo B. Glycyrrhizic acid inhibits virus growth and inactivates virus particles. *Nature* 1979;281:689-90.
  38. Pompei R, Marccialis MA. Effect of glycyrrhizinic acid on herpes simplex virus type 1 glycoprotein synthesis. Cagliari: Università 'di Cagliari, 1985.
  39. Pompei R. Antiviral activity of glycyrrhizic acid. *Experientia* 1980;36(3).
  40. Shigeta S, Yokota T, Iwabuchi T, et al. Comparative efficacy of antiherpes drug against various strains of varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 1983;147:576-84.
  41. Utsonomiya T, Kobayashi M. Glycyrrhizin (20 beta-carboxy-11-oxo-30-norolean-12-en-beta-yl-2-0-beta-D-glucopyranuronosyl-alpha-D-glucopyranosiduronic acid) improves the resistance of thermally injured mice to opportunistic infection of herpes simplex virus type I. *IMLED*, 1995.

## Sexualidad en el climaterio

Rafael Rico García Rojas\*

### RESUMEN

Durante el climaterio, la respuesta sexual de la mujer puede verse afectada por una serie de factores, desde los cambios fisiológicos propios de esta etapa y el estado de salud física, hasta factores culturales y coyunturales, el estado psíquico, la relación con la pareja, la vida sexual previa, la autoestima y la imagen corporal. De acuerdo con las características de cada mujer, algunos de estos factores llegarán a tener más o menos influencia en alguna de las fases de la respuesta sexual: deseo, excitación y orgasmo o, más raramente, sobre las tres. En la premenopausia no suele haber grandes cambios; sin embargo, la menopausia es percibida por muchas mujeres como el fin de la sexualidad y no sólo de la capacidad reproductiva. A partir de la menopausia sucede una serie de cambios fisiológicos que pueden intervenir por diversos mecanismos: la disminución de los estrógenos determina el decremento del volumen y velocidad de producción de la lubricación vaginal, que aunada a la paulatina pérdida de elasticidad y atrofia, disminuye la capacidad de la vagina de tolerar penetraciones profundas o prolongadas y puede generar desde dispareunia hasta vaginismo, lo que genera disfunción en la fase de excitación. La mujer se siente confundida por la discrepancia entre sus sentimientos de excitación sexual y la respuesta vaginal escasa y tardía y su compañero está igualmente confundido y reacciona como si la sequedad fuera una señal de rechazo o que no puede excitar a su pareja y se autoculpa. Los cambios son menores en las mujeres que se mantienen sexualmente activas. La época actual se distingue por la gestación de importantes cambios en la sexualidad, resultado del estudio cada vez mayor en este campo y de la apertura a externar más libremente los sentimientos.

**Palabras clave:** sexualidad, climaterio.

### ABSTRACT

During climacterium women's sexual response can be affected by multiple factors, from the physiological changes typical of this stage and the physical health to the cultural and temporal factors, the psychic condition, the couple relationships, the previous sexual activity, the self-esteem and the corporal image. According to each woman characteristics, some of these factors will have more or less influence in any of the sexual response phases: desire, arousal and orgasm, or rarely in the three of them. There are not great changes during premenopause; nevertheless, many women experience the menopause as the end of their sexuality and not only of their reproductive capacity. With the beginning of menopause there are several physiological changes that can intervene through different mechanisms: the decrease in estrogens determines the volume diminution and the velocity of production of the vaginal lubrication that combined with the gradual loss of elasticity and atrophy reduces the vagina capacity of tolerating deep or long penetrations and can produce from dyspareunia to vaginismus, which generates dysfunction in the arousal phase. Woman feels confused about the discrepancy between her feelings of sexual arousal and the poor and late vaginal response, and her partner is also confused and reacts as if dryness was a rejection signal and feels that he can't arouse his partner and blames himself. There are less changes in sexually active women. Nowadays there are many important changes related to sexuality, this due to the constant study in this field and to the freedom of showing one's feelings.

**Key words:** sexuality, climacterium.

\* Médico sexólogo, jefe de genética. Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Correspondencia: rafaelrico46@hotmail.com  
Servicio de genética. Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Av. Jacarandas s/n. Teléfono: 5724-5900 ext. 23445.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

La sexualidad humana ha estado, históricamente, inmersa en el marasmo de los mitos, tabúes y prejuicios de una cultura falocrática y negadora del placer. La principal víctima de esta discriminación sexual ha sido la mujer, en todas las etapas de su vida; desde la infancia hasta la vejez.

Con el advenimiento de la sexología científica en la primera mitad del siglo XX, sobre todo con los estudios precursores de Alfred Kinsey, quien des-

cribió y publicó los resultados de encuestas realizadas a casi 18 mil personas, hombres y mujeres estadounidenses, en relación con su comportamiento sexual cotidiano, se sentaron las bases de un cuerpo teórico sexológico objetivo, libre de prejuicios y de especulaciones fundamentalistas religiosas y míticas. En nuestros días persiste el sincretismo de lo mágico religioso, con el pensamiento racional en la sexualidad humana.

En el Congreso Mundial de Sexología, efectuado en Hong Kong, en 1999, presidido por Eli Coleman, se hizo la declaración de los derechos sexuales del ser humano: “el placer sexual es fuente de salud psíquica, física y espiritual.”

“La sexología registra y publica el comportamiento sexual humano, no lo juzga”. Éste es el lema del Instituto Kinsey, que se encuentra en Bloomington, Indiana, cuna de los informes Kinsey del comportamiento sexual en el hombre (1948) y de la la mujer (1953).

Un segundo salto cualitativo en el desarrollo de la sexología fue la aparición de la ciencia genómica: el descubrimiento de la doble hélice y la constitución molecular del ADN, con su código genético. A partir de 1953 el genoma logró incursionar en la sexualidad humana y permitió la diferenciación de la práctica sexual con fines reproductivos y, la otra vertiente, oculta y temida por la cultura negadora del placer, que es la sexualidad erótica, sin fines de fecundación.

En la segunda mitad del siglo XX la pareja pudo disponer de las pastillas anticonceptivas. La mujer tomó conciencia de que la fertilidad puede ser controlada a voluntad y quedó al descubierto la cara oculta del placer. La historia nos demuestra que la mujer desconocía el goce sexual: los embarazos le habían impedido disfrutar su sexualidad; el macho eyaculaba su orgasmo programado genéticamente para la reproducción. La pareja entró en crisis porque la mujer exigió un trato igualitario en el tálamo del amor.

Ella también tiene derecho a sentir el orgasmo, pero no sabe cómo. El coito resulta lo menos apropiado para conseguirlo. La gran revelación de la genómica reproductiva es que la penetración pene-vagina es un acto fundamentalmente fecundador, fertilizador. En realidad, el pene es un inyector de semen y caímos en la cuenta de que no está diseñado biológicamente para funcionar como vibrador orgásmico. Sin embargo, algunos comerciantes siguen empeñados en la falocracia: nos quieren hacer creer que el pene es un órgano generador de orgasmos para la mujer. El varón cae en la trampa de los vasodilatadores, con sus efectos adversos hemodinámicos.

En la actualidad, la mujer es la única que puede promover el cambio definitivo de la humanidad hacia una sexualidad no coital. La fecundación humana se desplazará a los laboratorios de genética de la reproducción; ya están instalados, sobre todo en los países desarrollados, los bancos de embriones y de semen de alta calidad y también el banco de óvulos.

La mujer del primer mundo ya no acepta el coito como actividad sexual en busca del placer. Está consciente de que es un procedimiento de alto riesgo, sobre todo para la transmisión de infecciones por virus que no sólo la pueden infectar sino ser el origen de un cáncer. Pero, sobre todo, está convencida que el coito es totalmente infructuoso para lograr el orgasmo femenino.

El erotismo exige explorar otras conductas y expresiones sexuales que ya eran conocidas por las culturas grecolatina y orientales. Las practicaron pero, posteriormente, la religión judeocristiana las satanizó. Les llamaron perversiones y desviaciones y el psicoanálisis las convirtió en enfermedad generadora de neurosis.

Las expresiones comportamentales de la sexualidad y las preferencias u orientaciones sexuales son una aportación de la sexología científica de la segunda mitad del siglo XX, que también se

conocen como parafilias. Estas conductas sexuales las practica la población general, en mayor o menor frecuencia según las culturas o países donde se realizan encuestas al respecto. Se aceptan como conductas normales y del vocabulario sexológico se han desterrado los estigmas patologizantes de perversión y desviación.

Aún en nuestros días padecemos una actitud que rechaza la libertad sexual. La homofobia, como oposición a la persona que tiene un comportamiento no heterosexual. La masturbación, el autoerotismo y todo comportamiento sin propósitos reproductivos es visto como anormal, como desviación o perversión.

Toda esta tradición antiplacer agobia a la mujer madura, a la mujer en la etapa del climaterio, sobre todo porque ya no es apta para la fecundidad. La sociedad la discrimina, la estigmatiza y la minimiza. La autoestima y la imagen corporal, como es lógico pensar, se devalúan. La pareja piensa erróneamente que, como ya no es capaz de embarazarse tampoco es capaz de sentir placer: grave error.

Si hay una edad en la mujer en la cual son mayores las condiciones favorables para el erotismo, para el placer, es precisamente la etapa del climaterio.

La mujer madura se libera del temor del embarazo; sin embargo, le es difícil liberarse de los mitos y tabúes ancestrales. Le resulta complejo aceptar su capacidad para el placer y el orgasmo, su independencia, autonomía con respecto a su pareja, de adueñarse de su cuerpo y de su capacidad para proporcionarse ella misma placer a través de la masturbación o explorando técnicas, objetos, fantasías, juegos eróticos y toda una gama de cortejos y divertimentos sexuales alegres e ingeniosos. Todo es válido, siempre y cuando haya consentimiento de los involucrados en la experiencia erótica. Éste será, por excelencia, el principio ético de la sexualidad del futuro.

La mujer en la etapa del climaterio tendrá que vencer sus miedos, sus telarañas mentales que le impiden gozar la experiencia sexual lúdica y diversa.

Simón Andreae, antropólogo y sexólogo inglés, en su magnífico libro *Anatomía del deseo* (Planeta de Agostini, 2004) ilustra, con una serie de encuestas y experimentos realizados por diferentes estudiosos del comportamiento sexual, sobre todo psicólogos evolucionistas del occidente anglosajón, que le da apoyo y demostración estadística objetiva y verificable, las diferentes expresiones comportamentales de la sexualidad. La psicología evolucionista, que se nutre fuertemente de la genética y de la genómica moderna, señala que la sexualidad (masculina y femenina) tiene programas genéticos y neuroquímicos sensiblemente diferentes que se manifiestan en la conducta social cotidiana. Por ejemplo, más de la mitad de los varones tienen fantasías y hacen realidad la posibilidad de tener diferentes parejas sexuales; es decir, somos polígamos por naturaleza (polirrelación). Los hombres somos más proclives a tener relaciones sexuales con mujeres que conocemos apenas en la primera cita. La mayoría de los hombres opina que es suficiente con pasar una semana con una mujer, antes de acostarse con ella; y más de la mitad piensa que es suficiente con una hora.

Alrededor del 50% de los hombres encuestados han fantaseado con tener sexo en grupo (intercambio de pareja); 75% de los jóvenes estudiantes de la Universidad de Florida prefieren acostarse con una desconocida, que salir con ella. Un miembro de una tribu de la India Oriental prefiere tener varias esposas, pues: “quién quiere la misma verdura todos los días”.

La competencia sexual está estrechamente relacionada con las concentraciones de testosterona. Desde el punto de vista evolutivo, los machos dominantes con concentraciones elevadas de testosterona logran mayor número de cópulas

con diferentes mujeres, característica que les permite perpetuar el mayor número de genes en la mayor cantidad de progeñe. Las mujeres, por su parte, aceptan la competencia espermática en tiempos de ovulación y, por lo tanto, de fertilidad. La hembra que está ovulando (esteroides sexuales elevados) acepta con mayor facilidad tener coitos con diferentes machos dominantes, con lo cual asegura la fecundación. La medicina moderna y la biotecnología de la reproducción han logrado imitar esta competencia espermática natural, mediante la fertilización *in vitro*, junto con los bancos de espermia y de óvulos.

Por el lado femenino, las encuestas y experimentos también revelan información con respecto al comportamiento sexual de la mujer, que resulta sorprendente. Por ejemplo, alrededor del 50% de las mujeres alcanzan el orgasmo con estimulación clitorideana con mayor lentitud, con respecto al orgasmo masculino que lo logra, como mínimo, en 120 segundos. De acuerdo con la encuesta de Shere Hite, publicada en 1976, la mujer alcanza el orgasmo con mayor facilidad con la masturbación, que con la penetración. En la actualidad se acepta que el orgasmo femenino no es necesario para la fecundación y que no se logra con la penetración.

La naturaleza le otorgó el privilegio de la maternidad a la mujer; el desarrollo del embrión, su nutrición pre y postnatal y la crianza prolongada del niño son determinantes en el proceso histórico de la repartición de roles sociales.

La mujer es renuente a la poligamia y a las relaciones sexuales con desconocidos. En el momento de elegir a su pareja le exige como requisitos básicos: salud genética, fuerza y disposición para el compromiso a largo plazo en el cuidado de la familia. Sin embargo, conforme la procreación se ha visto restringida y controlada con la anticoncepción mecánica y hormonal, la mujer ha podido modificar su papel en la sociedad moderna de la biotecnología de la reproducción.

Ahora, la mujer puede elegir a su pareja sexual no necesariamente para formar una familia sino para fines placenteros y recreativos. Ahora le puede exigir a su pareja conductas sexuales no coitales, pero con más compromiso para el disfrute compartido; es decir, más orgasmos y menos embarazos.

La tasa de fecundidad está disminuyendo en el mundo: la mujer profesional y ejecutiva emerge; los hijos serán fecundados en forma programada, en laboratorios de genética. Tal vez la familia nuclear tienda a desaparecer y surjan nuevos modelos de relación humana. El erotismo será más cerebral y menos genital. El sexo coital y la penetración se considerarán de alto riesgo para la transmisión de virus oncogénicos. La sexualidad placentera será una elección libre y de responsabilidad exclusiva de la persona o de la pareja, sin más limitante que el respeto a la libre voluntad de los involucrados en la experiencia erótica.

La mujer de hoy y del mañana, con o sin climaterio, practicará el felacio y el *cunnilingus* (sexo oral), todo tipo de caricias y accesorios que a ella y su pareja les resulten placenteros. El erotismo es y será juego y diversión, risa y entrega. Para el placer sexual no podrá haber fracasos, porque la meta no es la fertilidad, sino el simple goce y disfrute de compartir los contactos voluptuosos de piel, fantasías y excitaciones mágicas de las atracciones de los amorosos, como diría Jaime Sabines.

A manera de conclusión diré, por lo tanto, que la pareja del futuro muy cercano que desee la reproducción acudirá a laboratorios de genómica de la reproducción, en donde habrá banco de embriones para ser adoptados, fertilización *in vitro*, bancos de semen y de óvulos. Los riesgos de contaminaciones virales y defectos congénitos se reducirán al mínimo. La eugenesia humanista suplirá a la reproducción aleatoria, irracional y silvestre que hasta ahora seguimos practicando.

La mujer de hoy y del mañana, en busca del placer sexual, acudirá a su voluntad de goce y disfrute, con la única limitante de su imaginación y el respeto al consentimiento mutuo de los participantes erotizados.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Astolfi EI, Nogara E. Tratamiento hormonal sustitutivo en el climaterio y sexualidad femenina. Monografía CETIS, 1993.
- Botella Llusia J. Las enfermedades de transmisión sexual en la mujer. Ed. Masson Barcelona, 1988.
- Caldiz L, Resnicoff D. Sexo, mujer y fin de siglo. Buenos Aires: Paidós, 1997;pp:56-64.
- Rajtman M. Conferencia dictada en el Curso de Actualización en el Climaterio. Mar del Plata, 1990.
- Olazábal JC, Marcos C, López F, Fuertes A. Manual de sexualidad en atención primaria. Salamanca: Amaru, 1990.
- Blumel LE. Menopausia. Orientaciones diagnósticas y terapéuticas. Santiago de Chile, 1995.
- Brandt A. Sexualidad. En: Blumel JE. Menopausia. Orientaciones diagnósticas y terapéuticas. Santiago de Chile, 1995;pp:91-100.
- Koster A, Garde K. Sexual desire of middle age women. A prospective study of women born in 1936. *Ugeskr-Laeger* 1994;156 (11).
- Dennerstein L, Smith AM, Morse CA, Burger HG. Sexuality and the menopause. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1994;15(1):59-66.
- Navarro D, Artiles L. La menopausia no es el fin de la vida. *Sexología y Sociedad* 2002;2(5):35-39.
- Sherwin BB. Sex hormones and psychological functioning in postmenopausal women. *Exp Gerontol* 1994;29(3-4):423-30.
- Morales F, Díaz E, Aldana E. Síntomas somáticos durante el climaterio asociados con estados depresivos. *Perinat Reprod Hum* 1995;9(2):85-92.
- Masters W, Johnson V, Kolodny R. La sexualidad humana. La Habana: Ediciones Revolucionarias, 1987;pp:289-308.
- Dennerstein L, Astbury J, Morse G. Psychosocial and Mental Health Aspects of Women's Health. Key Center for Women's Health in Society. University of Melbourne, Australia, 2002;pp:44-48.
- Dennerstein L. Well-being symptoms and the menopausal transition. *Maturitas* 1996;23(2):147-57.
- Blumberg C, Kaplan BB, Rabinerson D. Women's attitudes toward menopause. *Int J Gynaecol-Obstet* 1997;(3):271-77.
- Bell ML. Attitudes toward menopause among Mexican American women. *Health Care Women Int* 2003;16(5):425-35.
- Butler R, Lewis M. Amor y sexualidad después de los 40. México: Roca, 1988;pp:13-17.

## Hemorragia anormal proveniente del endometrio uterino

Julián Casés Casaab,\* Julia Luisa Reiguera Ortiz\*\*

### RESUMEN

La metrorragia disfuncional es una hemorragia anormal proveniente del endometrio uterino no relacionada con lesiones anatómicas del útero. Este padecimiento se vincula con alteraciones de la función ovárica y anovulación, aunque también puede observarse en ciclos ovulatorios. Las metrorragias postmenopáusicas son padecimientos que requieren enfoques diagnósticos y terapéuticos diferentes a los utilizados en adolescentes o en mujeres adultas. Se trata de un problema frecuente entre mujeres peri y posmenopáusicas que requiere ser bien estudiado antes de decidir cualquier conducta.

**Palabras clave:** metrorragias, endometrio, postmenopausia, estrógenos.

### ABSTRACT

Metrorrhagia is an abnormal uterine bleeding not related to anatomical lesions of the uterus. This suffering is linked to alterations of the ovarian function and anovulation, although it can also be observed in ovulatory cycles. Postmenopausal metrorrhagias are sufferings that require different diagnostic and therapeutic protocols from those used in adolescents and elderly women. It is a frequent problem among peri and postmenopausal women and it needs more investigation before deciding any treatment.

**Key words:** metrorrhagias, endometrium, postmenopause, estrogens.

Las hemorragias uterinas son una de las causas más frecuentes de consulta con los ginecólogos. Hemorragia es la pérdida sanguínea anormal de origen uterino. Puesto que su fisiopatología es diversa, supone una de sus principales dificultades para realizar un diagnóstico etiológico. Incluye todas las alteraciones patológicas en el patrón normal del flujo o del ritmo menstrual, así como las pérdidas vaginales que se producen durante el embarazo.

Se entiende por menstruación la descamación cíclica regular del endometrio, consecutiva a los cambios hormonales vinculados con la ovula-

ción. La hemorragia que no se adapta a esta definición, no es menstruación; debe describirse en relación con la cantidad, duración e intervalo, y sólo debe referirse como una hemorragia. (En diversos escritos médicos se utiliza incorrectamente el término *sangrar*, verbo que significa abrir o punzar una vena y dejar salir determinada cantidad de sangre. También se habla de *hemorragia* que significa flujo de sangre por rotura de vasos sanguíneos.)

Un periodo menstrual se considera normal cuando dura entre 3 y 7 días, con intervalos entre 24 a 35 días, y pérdida de sangre menstrual inferior a 180-200 mL por ciclo. Los términos que describen la hemorragia patológica no son por completo satisfactorios, pues no indican la causa de la anomalía.

Las alteraciones en el intervalo menstrual se definen como:

**Oligomenorrea:** cuando el intervalo entre una y otra menstruación es mayor de 35 días.

\* Jefe del Departamento de Atención Primaria. Hospital del Pueblo, Puerto Rico.

\*\* Hematóloga. Laboratorio Central. Hospital del Pueblo, Puerto Rico.

Correspondencia  
E-mail: julcase@aol.com

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

**Polimenorrea:** cuando el intervalo entre las menstruaciones es menor de 24 días.

Las alteraciones en intensidad del flujo menstrual son:

**Hipomenorreas** (menstruación de poca duración): cuando la duración no supera los dos días.

**Hipermenorreas o menorragias** (menstruación excesiva): incluye las situaciones con menstruaciones regulares pero abundantes (pérdidas superiores a los 180-200 mL por ciclo).

**Dolicomenorreas** (menstruaciones prolongadas): cuando la duración es superior a los siete días.

El término más distintivo para designar a las hemorragias vaginales independientes de la menstruación es metrorragia (expulsión de sangre procedente del útero): que no alude a la intensidad de la pérdida y no guarda relación con la menstruación.

## CAUSAS EXTRAUTERINAS DE HEMORRAGIA GENITAL

En la valoración de una metrorragia, el primer problema es identificar su origen uterino. Las causas más frecuentes de hemorragia genital no dependiente del útero son:

Genitales externos: várices, traumatismos, infecciones, alteraciones tróficas, neoplasias.

Vagina: várices, traumatismos, infecciones, alteraciones tróficas, neoplasias, adenosis, cuerpo extraño.

### Órganos vecinos

Vías urinarias: carúncula, divertículo, infecciones, neoplasias.

Aparato digestivo: neoplasias, fisura anal, hemorroides.

## CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LAS METRORRAGIAS

Las causas de la metrorragia pueden dividirse en: metrorragias de origen orgánico conocido y metrorragias no causadas por afección orgánica o hemorragia uterina disfuncional.

### Metrorragias con origen orgánico conocido

Aquí se incluyen todos los procesos morbosos de origen uterino que pueden, en algún momento, ocasionar metrorragia. De acuerdo con su relación o no con el proceso reproductivo, se clasifican en: metrorragias gravídicas y no gravídicas.

La afección del embarazo capaz de producir hemorragia se divide en:

*Metrorragias no gravídicas:* las causas más frecuentes de hemorragia uterina orgánica no gravídica son:

### Cervicales

*Ectopia:* extensión del epitelio glandular cilíndrico desde el endocérnix a la porción visible del ectocérnix. La hemorragia se manifiesta debido al efecto de una infección o de traumatismos producidos por el coito. Su frecuencia oscila entre 15 y 85%, es mayor en el periodo peripuberal.

*Pólipo:* proliferación polipoide de la mucosa cervical en la que intervienen, parcial o totalmente, los diversos elementos que la constituyen (epitelio, glándulas y estroma). Es una afección frecuente que se identifica en 1 al 5% de las mujeres que consultan al ginecólogo pero, sobre todo, en las multíparas y en mujeres mayores de 45 años de edad. La metrorragia que produce suele ser continua, procedente de la ulceración del pólipo o, bien, coitorragias.

*Cáncer:* el síntoma más frecuente y temprano es la hemorragia genital acíclica, irregular e intermitente que, con frecuencia, se desencadena debido a la acción mecánica directa en la super-

ficie tumoral, como el coito, o en el curso de exploraciones digitales o instrumentales.

### **Corporales**

*Pólipo endometrial:* es una formación benigna de tejido endometrial que se localiza en alrededor del 10% de los úteros examinados por necropsias. Es más frecuente entre los 40 y 50 años de edad. El síntoma de manifestación más común es la hemorragia intermenstrual o la menstruación excesiva. Los pólipos endometriales representan, aproximadamente, 23% de las metrorragias postmenopáusicas y 6.8% de todos los casos de metrorragia en mujeres entre 20 y 40 años de edad.

*Hiperplasia endometrial:* proliferación benigna que se distingue por el aumento de la densidad de las glándulas endometriales morfológicamente anormales. El estroma muestra un cierto grado de proliferación, pero inferior a las glándulas. Suelen padecerla mujeres pre o postmenopáusicas en forma de hemorragias uterinas anormales.

*Adenomiosis:* existencia de glándulas endometriales y estroma dentro del miometrio, acompañadas de hipertrofia compensatoria del miometrio. Debe sospecharse cuando una mujer que ha tenido hijos y tiene menorragia y dismenorrea muestra un útero agrandado en forma difusa y, a menudo, sensible a la palpación. El sangrado suele ser cíclico, abundante y prolongado.

### **Neoplasias benignas**

*Mioma:* neoformación uterina benigna, compuesta sobre todo de tejido muscular y, en menor grado, de tejido conectivo. La hemorragia no guarda relación estricta con el tamaño de la tumoración; en cambio, sí suele hacerlo con su localización. Es más frecuente en los miomas submucosos e intersticiales que en los subserosos.

### **Neoplasias malignas**

*Carcinomas:* pocas veces se les encuentra en mujeres menores de 40 años, y sólo 20% se diagnostica antes de la menopausia.

*Sarcomas:* procesos malignos que se originan en el tejido conectivo, en oposición a los carcinomas que nacen de las superficies epiteliales. Constituyen entre 2 y 4% de los cánceres uterinos.

### **Hemorragia uterina disfuncional**

Es la hemorragia anormal procedente del endometrio, no causada por un padecimiento orgánico (traumatismo, neoplasia, inflamación, embarazo). Según su relación con el ciclo ovárico, puede ser ovulatoria.

*Manchado ovulatorio:* del 60 al 94% de las mujeres que ovulan tiene hemorragia uterina, aunque ésta sea microscópica. La causa parece ser la disminución de la concentración de estrógenos circulantes, que se produce enseguida de la ruptura folicular.

*Deficiencia folicular o lútea:* la deficiencia en la fase folicular o lútea con frecuencia origina hemorragias pre o postmenstruales.

*Enfermedad de Halban:* con frecuencia la persistencia del cuerpo lúteo debido a una excesiva actividad de la hormona luteinizante origina menorragias.

*Alteración de las prostaglandinas:* éstas intervienen de manera importante en la hemostasia endometrial, puesto que la alteración de su síntesis origina hemorragia uterina en ciclos ovulatorios y anovulatorios. El decremento en la concentración de prostaglandina  $E_2$  (que produce vasoconstricción y contracción miometrial) y el incremento de la  $PGI_2$  (que provoca vasodilatación, relajación miometrial y reduce la agregación plaquetaria) son las responsables de la hemorragia uterina.

*Alteración de la coagulación-fibrinólisis:* cuando se ha intentado vincular la hemorragia uterina con alteración de la coagulación en mujeres aparentemente sanas, no se identifican diferencias en los valores plasmáticos de los factores de la coagulación, o en su cantidad en la sangre recogida de la

vagina. La ingestión de sustancias anticoagulantes puede provocar hemorragias uterinas. Sin embargo, sí se ha señalado intensificación de la fibrinólisis en mujeres menorrágicas, aunque no se ha precisado el mecanismo exacto de dicho incremento.

### **Acción hormonal**

*Endógena:* por la alteración endocrina que producen, los quistes funcionales del ovario y los tumores funcionantes ováricos (arrenoblastomas, tumores de células del hilio, de la granulosa y de la teca) son causas de hemorragias uterinas. Las neoplasias tubáricas y la esterilización quirúrgica tubárica pueden producir hemorragias uterinas por alteración de la función ovárica.

Los trastornos de la nutrición, por defecto o exceso, son causas de hemorragias uterinas. En el primer caso debido a la alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario y, en el segundo, a la alteración hormonal periférica (mayor conversión de andrógenos en estrógenos).

Los trastornos autoinmunitarios (artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto, lupus eritematoso sistémico) pueden acompañarse de hemorragias uterinas al provocar cambios endocrinos, como consecuencia de insuficiencia ovárica prematura. Lo mismo sucede en la ooforitis postparto.

*Exógena:* ciertos fármacos que actúan en el hipotálamo, como la morfina, reserpina, fenotiacida, inhibidores de la MAO, drogas anticolinérgicas y clorpromazina, alteran el eje hipotálamo-hipófisis-ovario y pueden ser causa de metrorragias.

La ingestión de hormonas a través de fármacos (anticonceptivos, terapia de reemplazo hormonal) o involuntariamente con los alimentos (carne de animales engordados con estrógenos) es causa de hemorragias uterinas.

*Debilidad miometrial y congestión pélvica:* la debilidad miometrial que se produce en las múltiparas

y el síndrome de congestión pélvica (pelvipatía vegetativa congestiva) son causa de algunos casos de metrorragias.

*Alteraciones vasculares endometriales:* sólo se aprecian mediante microscopia electrónica como alteraciones vasculares en el endometrio de pacientes con hemorragias inexplicables, y también se han descrito fibrosis de las arterias espirales que las hacen más susceptibles a la rotura y, por lo tanto, a hemorragias.

*Causas generales:* patología suprarrenal: la afección de las glándulas suprarrenales (hiperplasia suprarrenal, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison, tumores productores de estrógenos y el síndrome de ACTH ectópico) se acompaña de disfunción menstrual, que en muchos casos se manifiesta en forma de hemorragia anormal.

*Enfermedad tiroidea:* el hipotiroidismo y el hipertiroidismo también son causa de disfunción menstrual. La hemorragia menstrual excesiva es un signo que manifiestan alrededor del 45% de las mujeres con mixedema. También se ha relacionado la hemorragia con formas subclínicas de hipotiroidismo.

*Hepatopatías:* las enfermedades hepáticas que provocan alteración del metabolismo normal de las hormonas esteroides se acompañan de alteraciones menstruales.

*Diabetes:* en la era preinsulínica eran frecuentes las anomalías hemorrágicas y la amenorrea en las pacientes diabéticas; en la actualidad es una causa poco común de alteraciones menstruales.

*Anemia:* la anemia ferropénica es casi siempre la causa de los cuadros de menorragia, quizá debido al déficit de contracción miometrial por falta de hierro.

*Hipertensión:* en las pacientes hipertensas y con crisis hipertensivas se observan hipermenorreas

y metrorragias que suelen relacionarse con pérdidas en otras zonas del organismo, como la mucosa nasal o gingival.

*Insuficiencia renal-hemodiálisis:* las pacientes con nefropatía crónica y las que reciben hemodiálisis con frecuencia padecen disfunción menstrual, debido a las modificaciones en las cifras de esteroides sexuales y a la hiperprolactinemia que sufre más de la mitad de las pacientes.

*Psicológicas:* con frecuencia el estrés y las situaciones emocionales conflictivas se acompañan de disfunción menstrual.

### **Anovulatoria**

*Hiperestrogenismo:* el síndrome de ovarios poliquísticos es el máximo exponente del hiperestrogenismo (absoluto o relativo); incluye un índice LH/FSH elevado, hiperandrogenismo más o menos ligero, cierta obesidad e hirsutismo.

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico eficiente de hemorragia uterina anormal requiere un enfoque sistemático que considere cada una de las causas posibles. Jamás debe prescribirse un tratamiento sintomático sin antes haber llegado al diagnóstico etiológico certero.

### **Anamnesis**

Debe estructurarse una historia clínica detallada y minuciosa, con especial atención en la edad, antecedentes familiares y personales, alteraciones nutricionales y factores psicógenos y emocionales predisponentes.

El interrogatorio cuidadoso, dirigido a las causas de la hemorragia uterina anormal, proporciona la base e indica la dirección para seguir realizando la evaluación.

Es importante determinar el flujo menstrual habitual, la asociación de signos y síntomas

catameniales y el tiempo que ha durado la hemorragia. Es indispensable averiguar los antecedentes sexuales y anticonceptivos. Deben obtenerse los detalles de cualquier cirugía ginecológica reciente o de tratamientos médicos previos por trastornos ginecológicos. En caso de embarazo habrá que averiguar la edad gestacional a partir de la fecha de la última menstruación y los síntomas acompañantes con la metrorragia.

### **Examen físico**

Es muy importante insistir en la biotipología, pues en la obesidad hay aumento de la conversión de androstenediona a estrógenos. El examen físico general debe buscar la demostración de enfermedades sistémicas. Debe palparse la glándula tiroidea para detectar el agrandamiento o la nodularidad, debe evaluarse el hígado para determinar el tamaño y el contorno y debe inspeccionarse la piel para identificar signos de enfermedad suprarrenal, que incluyen estrías de la mama o el abdomen, hirsutismo, panículo adiposo excesivo en la región cervical posterior y la región del hombro y petequias o equimosis.

En la historia clínica deben asentarse los datos de: la tensión arterial, la temperatura y el peso.

La evaluación pélvica debe incluir una cuidadosa atención de la vulva, la vagina y el recto, como sitios posibles de hemorragia.

El examen con espéculo ayudará a descartar la existencia de lesiones vaginales y cervicales, además de poner de manifiesto el origen uterino de la hemorragia si se observa la salida de sangre a través del cuello uterino.

Para valorar el posible agrandamiento o dolor a la palpación del útero y los anexos se requiere examen bimanual.

### **Pruebas de laboratorio**

En las pacientes con hemorragia uterina anormal persistente o resistente es indispensable el

hemograma completo, que incluye la evaluación de las plaquetas. Otras pruebas útiles son: la medición de las concentraciones séricas cuantitativas de gonadotropina coriónica para excluir embarazo, concentraciones de prolactina, pruebas de función tiroidea, andrógenos séricos, concentración de progesterona de fase luteínica media, gonadotropinas hipofisarias, factores de la coagulación, pruebas renales y hepáticas y pruebas de función suprarrenal. La selección de pruebas de laboratorio específicas debe ser guiada por los hallazgos de la anamnesis y el examen físico.

### Pruebas complementarias

Con base en la información recabada, la investigación complementaria debe adaptarse a las necesidades de cada caso. Los métodos de examen disponibles son:

*Ecografía ginecológica:* sobre todo mediante sonografía endovaginal, con el propósito de estudiar el endometrio y de descartar afecciones útero-ováricas. *Colposcopia:* permite la observación amplia del cuello uterino para su estudio.

*Histeroscopia:* es una técnica endoscópica, cada vez en mayor auge, que permite la observación directa de la cavidad uterina.

*Citología endometrial:* el estudio del endometrio puede realizarse mediante la toma citológica endometrial.

*Legrado-biopsia:* puede realizarse en consulta, consiguiendo suficiente mucosa para el estudio histológico endometrial.

*Legrado fraccionado:* se realiza en el quirófano, con anestesia. Está indicado ante la sospecha de afección orgánica o maligna. Si se descarta el padecimiento orgánico y se ha llegado al diagnóstico de hemorragia uterina disfuncional, es importante determinar si ésta es ovulatoria o anovulatoria. Para ello, puede resultar útil valorar parámetros, como la temperatura basal,

progesterona plasmática en fase luteínica media, características del moco cervical y volumen de la pérdida de sangre.

### TRATAMIENTO

En las metrorragias de origen orgánico conocido se aconseja recurrir al tratamiento específico. La hemorragia uterina disfuncional es la causa más común de hemorragia del conducto genital en adolescentes y mujeres adultas. Se trata de un diagnóstico de exclusión, establecido una vez que se han eliminado las causas patológicas de hemorragia. El tratamiento se dirige a tres objetivos fundamentales: disminuir la hemorragia, regular el ciclo y tratar la ferropenia y la anemia.

La conducta variará en función de la intensidad y la evolución de la hemorragia

### HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL CRÓNICA

#### Hemorragia uterina disfuncional ovulatoria

Puesto que es frecuente la insuficiencia luteínica, están indicados los progestágenos en la segunda mitad del ciclo. Para disminuir el volumen de la pérdida sanguínea pueden prescribirse antiproglandínicos (como el ácido mefenámico) o antifibrinolíticos (como el ácido tranexámico).

*Hiperestronismo:* para esta situación están indicados los gestágenos en la segunda mitad del ciclo. En casos seleccionados pueden prescribirse análogos de la GnRH para controlar las hemorragias recidivantes y preparar a la paciente para tratamiento quirúrgico.

*Hipoestronismo:* anticonceptivos combinados orales o junto con estroprogagénicos durante tres a seis meses.

El tratamiento quirúrgico sólo está indicado en pacientes con hemorragia uterina disfuncional

crónica resistente al tratamiento hormonal, sobre todo en mujeres con maternidad satisfecha o en perimenopáusicas.

### **Hemorragia uterina disfuncional aguda**

El tratamiento de elección es el legrado uterino, que es a la vez diagnóstico y terapéutico. Está indicado en mujeres premenopáusicas, adolescentes que no reaccionan favorablemente al tratamiento hormonal y en pacientes con anemia aguda.

Otra posibilidad, indicada sobre todo en mujeres jóvenes, es el tratamiento farmacológico hemostático, consistente en una asociación estroprogestágena a altas dosis. Existen diferentes esquemas, y los más utilizados son:

En hemorragias moderadas pueden administrarse, por vía oral, 0.01 mg de etinilestradiol y 2 mg de acetato de noretisterona, 3 a 4 veces al día, durante 10 días o, bien, hasta disminuir o controlar la hemorragia y reducir la dosis; luego dos veces al día, hasta completar 20 días.

En pacientes con hemorragias agudas está indicada la administración, por vía intravenosa, de 25 mg de estrógenos equinos cada cuatro horas, hasta que la pérdida hemática haya cedido o disminuido, continuando con progestágenos por un lapso de 20 días.

Otros procedimientos a tener en cuenta son:

*Resección endometrial*: consiste en la ablación endometrial con láser de Nd-Yag, electrodiatermia o radiofrecuencia. Cuando se recomienda una resección endometrial es porque generalmente no ha habido una reacción adecuada al tratamiento médico o, bien, hay una importante contraindicación para dicho tratamiento, por lo que la alternativa es practicar la histerectomía, que se evita con la resección endometrial. También está indicada en caso de contraindicación a la histerectomía o cuando la paciente no desea ser operada.

*Histerectomía*: está indicada en los escasos fracasos de la resección endometrial practicada a mujeres con contraindicaciones al tratamiento hormonal o falta de reacción al mismo, en los casos de enfermedad orgánica concomitante (sobre todo hiperplasia adenomatosa, miomas, endometriosis, etc.).

La indicación individualizada, en cada caso, dependerá de la edad, el estado general, el deseo de embarazo, la posibilidad de efectuar un buen seguimiento clínico de la enferma, la intensidad de los síntomas, la existencia o no de enfermedad concomitante y del informe anatomopatológico del legrado.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Oriol KA, Schrager S. Abnormal uterine bleeding. *Am Fam Phys* 1999;60(5):1371-80.
2. Alexander JD, Schneider FD. Vaginal bleeding associated with pregnancy. *Prim Care* 2000;27(1):137-51.
3. Goodman A. Abnormal genital tract bleeding. *Clin Cornerstone* 2000;3(1):25-30.
4. Kim J, Strawn EY. Adenomyosis: a frequent cause of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 2000;95(4 Suppl 1):S3.
5. Lusher JM. Systemic causes of excessive uterine bleeding. *Semin Hematol* 1999;36(3 Suppl 4):10-20.
6. Ellis M, Beyth Y. Abnormal vaginal bleeding in adolescence as the presenting symptom of bleeding diathesis. *Harefuah* 2000;139(3-4):127-31.
7. Ragni MV, Bontempo FA, Hassett AC. Von Willebrand disease and bleeding in women. *Haemophilia* 1999;5(5):313-7.
8. Dunn TS, Stamm C, Delorit M, Golberg G. A key clinical pathway for the evaluation of women with abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 2000;95(4 Suppl 1):S4.
9. Mathew M, Gupta R, Krolikowski A. Role of transvaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with abnormal uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;71(3):251-3.
10. Serden SP. Diagnostic hysteroscopy to evaluate the cause of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27(2):277-86.
11. Munro MG. Medical management of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27(2):287-304.
12. Tzafettas JM. Current and potential application of GnRH agonists in gynecologic practice. *Ann NY Acad Sci* 2000;900:435-43.
13. Wortman M, Daggett A. Hysteroscopic endomyometrial resection. *JSLs* 2000;4(3):197-207.
14. Robins JC, Liu J. Alternatives to hysterectomy for the treatment of excessive uterine bleeding. *Int J Clin Pract* 2000;54(4):233-7.

## Climaterio, sistema urogenital, efectos de la TRH

David Barriga Gómez,\* Néstor Argiles Lapuente\*

### RESUMEN

En la actualidad, la incontinencia urinaria constituye el segundo factor más frecuente que lleva a la permanencia en una institución geriátrica. En la mujer, la incontinencia urinaria forma parte de un trastorno del piso pélvico, con frecuencia concomitante con otros síntomas de incontinencia anal y prolapso. Estos trastornos del piso pélvico son una causa común de incapacidad y molestias, con una patogenia escasamente comprendida en el pasado. Hoy en día se reconoce que estos trastornos se relacionan con aspectos clínicos, electrofisiológicos e histológicos de la denervación parcial crónica de los músculos del piso de la pelvis. La terapia hormonal de reemplazo influye en el sistema genitourinario de la mujer menopáusica, debido a que aumenta el flujo vascular que mejora la lubricación vulvovaginal y disminuye o desaparece las molestias de la dispareunia. El tratamiento con estrógenos aumenta el grosor vaginal, mejora el índice de madurez, el índice cariopicnótico y disminuye el pH vaginal, controla la sequedad vaginal, evita la atrofia vaginal<sup>2</sup> e impide llegar a la craurosis. Además, controla la incontinencia urinaria de esfuerzo debida al déficit estrogénico, por aumento del índice de madurez de la uretra y su grosor. Se revierten la disminución de las pulsaciones vasculares de la uretra y la de la sensibilidad del músculo liso uretral a la estimulación adrenérgica producidas por el déficit estrogénico. La administración complementaria de estrógenos controla el síndrome uretral y favorece el control de la infecciones urinarias de repetición.

**Palabras clave:** climaterio, estrógenos, incontinencia urinaria de esfuerzo, dispareunia.

### ABSTRACT

Urinary incontinence is the second leading reason of long-stay patients on a geriatric hospital. In women it constitutes a pelvic floor disorder, frequently concomitant with other anal incontinence and prolapse symptoms. Pelvic floor disorders are a common cause of physical inability and pain, whose pathogenesis was poorly understood in the past. Nowadays it is known that these disorders are related to clinical, electrophysiological, and histological aspects of the chronic partial denervation of the pelvic floor muscles. Hormone replacement therapy has influence in the genitourinary system of menopausal women, this due to the vascular flow increase that improves vulvovaginal lubrication and that diminishes or disappears dyspareunia symptoms. The treatment with estrogens increases vaginal thickness, improves maturity and karyopycnotic indexes, reduces vaginal pH, controls vaginal dryness, avoids vaginal atrophy and prevents kraurosis. Besides, it controls stress incontinence caused by the lack of estrogens, due to the increase of the maturity index of the urethra and of its thickness. The decrease of the vascular pulsations of the urethra and the sensitivity reduction of the urethral smooth muscle after adrenergic stimulation, caused by the lack of estrogens, are reverted. The complementary administration of estrogens regulates the urethral syndrome and prevents repetitive urinary infections.

**Key words:** climacterium, estrogens, stress incontinence, dyspareunia.

La declinación de las concentraciones de estrógenos, que se inicia en el climaterio y se acentúa después de la menopausia, se manifiesta en el sistema genitourinario de la mujer, como atrofia,<sup>2</sup>

disfunciones sexual y urinaria.<sup>3</sup> Estas manifestaciones se deben a la gran sensibilidad de la mucosa vaginal<sup>5</sup> y uretral y a las alteraciones estrogénicas. El epitelio escamoso reacciona tanto al aumento como a la disminución de estrógenos endógenos o exógenos. El hipoesrogenismo puede afectar las relaciones entre la presión intravesical y uretral.

La reacción ante el déficit estrogénico varía de manera individual: algunas mujeres experimentan cambios muy lentos y apenas perceptibles; otras sufren rápidos cambios atróficos.

\* Clínica de Menopausia. Hospital San Juan. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia:  
E-mail: barrago18@yahoo.com

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

Está demostrado que en las mujeres con menopausia quirúrgica, por radiación, daño ovárico bilateral o infección pélvica aguda, la atrofia urogenital<sup>2</sup> es más rápida y tiene síntomas mucho más intensos.<sup>1,12</sup>

El estudio de prevalencia del envejecimiento urogenital<sup>1</sup> y la percepción de su impacto en la calidad de vida en mujeres europeas dio como resultado que 48% lo consideraran un problema menor, 30% como una etapa que altera su vida diaria y 22% refirió problemas irritativos.

En mujeres españolas mayores de 60 años de edad se encontraron los siguientes porcentajes de síntomas: escozor vaginal 30.7%, incontinencia urinaria 28.7%,<sup>7</sup> dispareunia 25.6%, disuria 21.4%, frecuencia mayor de seis veces al día 20.5%, urgencia menor a cinco minutos 17.9%, nicturia mayor de una vez por noche 16.3% y goteo de orina 16.1%.<sup>9,11</sup>

Las mujeres en el climaterio también sufren sequedad vaginal,<sup>5</sup> dispareunia y disminución de la libido. Esta variedad de síntomas y signos tiene trascendencia en la calidad de vida de las mujeres que los sufren pues originan: disminución de la libido, autoestima y aumento de la ansiedad que afectan la relación de pareja.<sup>12</sup>

### **Fisiopatología de los cambios atróficos**

Los genitales externos tienen origen ectodérmico y están constituidos por los labios mayores y menores, el clítoris, el vestíbulo con sus glándulas y el monte pubiano. La vulva tiene un tejido que secreta moco, tiene glándulas apócrinas, tejido eréctil, restos del conducto de Wolf y la inserción de los ligamentos redondos acompañados del peritoneo pélvico.

La vulva es un receptor estrogénico que ante la disminución de la concentración de estrógenos origina una serie de cambios. El tejido elástico y la grasa subcutánea se pierden, lo que da a la piel vulvar un aspecto arrugado.

El vello púbico se pierde y el pelo residual suele ser seco. La lubricación de las glándulas de Bartolino disminuye, al igual que la secreción de moco durante la estimulación sexual,<sup>3</sup> lo que origina inflamación y dolor a la fricción por el coito.

Los labios se atrofian, los mayores más que los menores, estos últimos se tornan más prominentes. Desde el punto de vista histológico se atrofian la piel y el tejido dérmico, papilar y reticular. Se pierden grasa y tejido elástico, lo que afecta la capacidad funcional al estímulo sexual. Los labios se vuelven pálidos y la atrofia vulvar puede llegar a su máxima expresión.

Desde el punto de vista embriológico, la vejiga y la uretra se desarrollan de la cloaca, razón por la cual se explica que en la uretra haya receptores estrogénicos, al igual que en el trigono vesical, la vejiga y el tejido conectivo que rodea a la uretra. Después de la menopausia, la mucosa uretral se atrofia y disminuye el contenido de colágeno del tejido conectivo. Las pulsaciones vasculares de la uretra disminuyen, lo mismo que la sensibilidad del músculo uretral al estímulo adrenérgico.

### **Cambios en la circulación sanguínea**

Los estrógenos son vasoactivos: aumentan la velocidad de la corriente sanguínea. Su acción puede deberse a la existencia de receptores estrogénicos en el músculo liso de las arterias, lo que puede alterar el potencial eléctrico de las mismas, o la relación entre los estrógenos y las sustancias vasoactivas, como: las catecolaminas, histamina, péptido intestinal vasoactivo y prostaciclina.

La disminución de las concentraciones de estrógenos a partir de la menopausia origina menor cantidad de flujo vascular en el conducto genital bajo, circunstancia que contribuye a las alteraciones y síntomas del mismo.

Como consecuencia del decremento de estrógenos, la vagina se acorta y estrecha, las paredes vaginales<sup>5</sup> se adelgazan, se pierde elas-

ticidad y adquiere un color pálido. La atrofia de la vagina<sup>2</sup> disminuye la lubricación.

La atrofia genitourinaria es la responsable de los síntomas señalados, que van desde la estenosis vaginal hasta la incontinencia urinaria<sup>7</sup> y la dispareunia por la sequedad vaginal. Todos contribuyen a disminuir significativamente la calidad de vida de la mujer.

### **Alteraciones citológicas en la vagina y la uretra**

La disminución de las concentraciones de estrógenos aumenta el predominio de células parabasales, hecho que se observa en los frotis de pared lateral de la vagina.

### **Alteraciones en el tejido conectivo**

La vagina está rodeada por un denso tejido conectivo que abarca el cuello, la vejiga y la uretra. El componente principal de este tejido conectivo es el colágeno, aparentemente un colágeno de tipo I, similar al de la piel. Después de la menopausia disminuye el colágeno que rodea estas estructuras, provocando las alteraciones y síntomas propios de esta etapa.

### **Síntomas y signos genitourinarios vinculados con la menopausia y el hipoestrogenismo**

#### *Genitales*

Irritación

Ardor

Prurito

Leucorrea

Dispareunia

Disminución de la lubricación vaginal. Aumento del pH vaginal.

Acortamiento y disminución de la distensibilidad vaginal

#### *Urinarios*

Frecuencia

Urgencia

Disuria

Nicturia

Incontinencia (discutible)

### **Incontinencia urinaria de esfuerzo**

La incontinencia urinaria de esfuerzo es un padecimiento frecuente, sobre todo en mujeres en la peri y postmenopausia.<sup>7</sup> La International Continence Society<sup>7</sup> define a la incontinencia como: "un trastorno en que la pérdida involuntaria de orina crea un problema social o de higiene, objetivamente demostrable". A cualquier edad, las mujeres tienen el doble de probabilidad de padecer incontinencia urinaria de esfuerzo que los varones. En algunos estudios el inicio de la menopausia se ha correlacionado con la incontinencia urinaria de esfuerzo. Otros autores no encuentran mayor prevalencia en mujeres postmenopáusicas.

En la continencia urinaria participan: el epitelio, el tejido conectivo, la vascularización y la musculatura. La continencia se mantiene cuando la presión intrauretral excede la presión intravesical. La integridad uretral depende del epitelio, el tejido conectivo, el tejido vascular y muscular. Éstos están notablemente influidos por los estrógenos.

En mujeres premenopáusicas la incontinencia urinaria de esfuerzo se ha vinculado con cambios en el tejido conectivo parauretral; esto se ha comparado mediante la observación de controles continentales. El hipoestrogenismo es causa de cambios muy importantes en el tejido conectivo parauretral; aumentan la concentración y los puentes de colágeno, lo que indica que el recambio de éste sea más lento.

La frecuencia de incontinencia urinaria de esfuerzo aumenta a partir de la menopausia, circunstancia que pone de manifiesto que en la causa de la incontinencia en mujeres postmenopáusicas sí intervienen otros factores.<sup>9</sup> Cuando la atrofia sobreviene disminuyen las concentraciones de colágeno.

El hipoestrogenismo postmenopáusico atrofia la mucosa uretral, disminuye la integridad vascular

y de la colágena, y hace que la sensibilidad del músculo liso uretral sea menor a la estimulación alfa-adrenérgica. El hipoestrogenismo se relaciona, además, con vaginitis atrófica, síntomas uretrales irritativos, como disuria e infección urinaria recidivante e incontinencia urinaria de esfuerzo genuina.

Las mujeres también pueden lesionarse debido a la distensión de los nervios pudendos y perineales, y relajarse el piso pélvico, como consecuencia de los partos, la deficiencia de colágeno y la edad misma. La relajación puede permanecer oculta, hasta que el medio hipoestrogénico permite que los órganos pélvicos se prolapsen y se pierda orina al esfuerzo.

Entre las postmenopáusicas la incontinencia urinaria de esfuerzo genuina es la causa más frecuente de pérdida de orina. Se estima que, incluso, 90% de la incontinencia urinaria de esfuerzo genuina se debe a que la unión uretrovesical ha salido del dominio de la presión intraabdominal. Alrededor del 10% de las pacientes con incontinencia urinaria de esfuerzo genuina puede tener daño del mecanismo del esfínter intrínseco.

La pérdida de orina puede deberse a la inestabilidad del detrusor, actividad involuntaria no inhibida del detrusor, que sucede durante el llenado de la vejiga, con estimulación o sin ella.

### **Diagnóstico diferencial de la incontinencia urinaria femenina**

Una cantidad importante de pacientes con anatomía y función de la vía urinaria inferior prácticamente normales puede padecer incontinencia urinaria. Es necesario, sobre todo en pacientes de edad avanzada, buscar los posibles procesos reversibles que causen la incontinencia funcional. Resnick contribuyó a ello con la creación de la nemotécnica en inglés *diappers* (escrito con una sola p significa pañales). El diagnóstico diferencial se establece con: la incontinencia por esfuerzo genuina, inestabilidad del detrusor, in-

continencia urinaria genuina con inestabilidad del detrusor, urgencia sensorial, hiperreflexia del detrusor, inestabilidad uretral, síndrome uretral, infección de las vías urinarias, rebosamiento (“vejiga del maestro de escuela”, desnervación), funcional (ambulatoria-alteración de la micción), psicógena, disfunción del sistema nervioso central (aterosclerosis cerebral), disinergia del esfínter del detrusor (micción con un esfínter no coordinado), divertículos uretrales, fistulas urogenitales, anomalías congénitas (uréter ectópico, extrofia vesical, epispadias), disfunción farmacológica y síndrome poliúrico (diabetes insípida).<sup>1,10</sup>

### **TRH y sistema urogenital**

Estudios con doppler-laser han demostrado que los estrógenos incrementan la velocidad de la corriente sanguínea en esta zona, mejoran la lubricación y reducen la dispareunia.

La atrofia del epitelio vaginal puede revertirse con seis semanas de tratamiento con estrógenos. La aplicación local es muy eficaz debido a la alta concentración de receptores estrogénicos en las estructuras genitourinarias.

La terapia de reemplazo hormonal mejora muy rápido el índice de madurez, el espesor de la mucosa vaginal, disminuye el pH vaginal y la sequedad vaginal.<sup>4,15</sup>

En prácticamente la mitad de las pacientes con incontinencia urinaria de esfuerzo la reacción al tratamiento es favorable, en la uretra aumenta el índice de madurez y su espesor. El tratamiento estrogénico revierte la disminución de las pulsaciones vasculares en la uretra y la sensibilidad del músculo uretral a la estimulación adrenérgica luego de la menopausia, con mejoría de la continencia urinaria.

### **Disminución significativa de los síntomas del síndrome uretral con TRH**

Cada vez son más los estudios que demuestran las ventajas del tratamiento con estrógenos en pacien-

tes postmenopáusicas con infecciones urinarias recurrentes. En el análisis de cinco estudios aleatorizados se encontró utilidad de los estrógenos en comparación con placebo; los mejores resultados se obtuvieron con la administración por vía vaginal. En esos cinco estudios se concluye que los estrógenos son eficaces en el tratamiento de las infecciones urinarias recurrentes en mujeres postmenopáusicas.

De lo anterior se concluye que la terapia de reemplazo hormonal<sup>4</sup> influye en el sistema genitourinario de la mujer menopáusica debido a que aumenta el flujo vascular que mejora la lubricación vulvo-vaginal y disminuye o desaparece las molestias de la dispareunia. Aumenta el grosor vaginal, mejora el índice de madurez, el índice cariopictórico y disminuye el pH vaginal, controla la sequedad vaginal, evita la atrofia vaginal e impide llegar a la caurosis. Además, controla la incontinencia urinaria de esfuerzo debida al déficit estrogénico, por aumento del índice de madurez de la uretra y su grosor. Se revierten la disminución de las pulsaciones vasculares de la uretra y la de la sensibilidad del músculo liso uretral a la estimulación adrenérgica producidas por el déficit estrogénico. La administración complementaria de estrógenos controla el síndrome uretral y favorece el control de la infecciones urinarias de repetición.

#### REFERENCIAS

- Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, Gallo O, et al. Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. *Menopause* 2004;11(1):49-56.
- Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, Gallo O, et al. Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: preliminary results. *Menopause* 2002;9(3):179-87.
- Santen R, Pinkerton JAV, Conaway M, Ropka M, Wisniewski L. Genital vascular responsiveness and sexual feelings in midlife women: psychophysiological, brain, and genital imaging studies. *Menopause* 2004;11(6, Part 2 of 2) Supplement:741-48.
- Van Lunsen R, Laan E. The impact of hormones on menopausal sexuality: a literature review. *Menopause* 2004;11(1):120-30.
- Bachmann G, Leiblum S. Vaginal estrogen therapy and overactive bladder symptoms in postmenopausal patients after a tension-free vaginal tape procedure: a randomized clinical trial. *Menopause* 2005;12(4):421-7.
- Zullo MA, Plotti F, Calcagno M, Palaia I, et al. Bone mineral density in postmenopausal women treated with a vaginal ring delivering systemic doses of estradiol acetate. *Menopause* 2005;12(3):331-9.
- Al-Azzawi F, Lees B, Thompson J, Stevenson J. Prevalence of urinary incontinence in relation to self-reported depression, intake of serotonergic antidepressants, and hormone therapy in middle-aged women: a report from the Women's Health in the Lund Area study. *Menopause* 2005;12(3):318-24.
- Moghaddas F, Lidfeldt J, Nerbrand Ch, Jernstrom H, et al. Percutaneous administration of progesterone: blood levels and endometrial protection. *Menopause* 2005;12(2):232-7.
- Stanczyk F, Paulson R, Roy S. Incidence of urinary incontinence in postmenopausal women treated with raloxifene or estrogen. *Menopause* 2005;12(2):160-4.
- Goldstein SR, Johnson S, Watts NB, Ciaccia AV, et al. Sexual dysfunction in women with premature menopause. *Menopause* 2004;11(6, Part 2 of 2) Supplement:766-77.
- Graziottin A, Basson R. Low sexual desire in midlife and older women: personality factors, psychosocial development, present sexuality. *Menopause* 2004;11(6, Part 2 of 2) Supplement:726-40.
- Hartmann U, Philippsohn S, Heiser K, Ruffer-Hesse C. Relation between climacteric symptoms and ovarian hypofunction in middle-aged and older Japanese women. *Menopause* 2004;11(6, Part 1 of 2):631-8.
- Kasuga M, Makita K, Ishitani K, Takamatsu K, et al. Changes in bone density and turnover after alendronate or estrogen withdrawal. *Menopause* 2004;11(6, Part 1 of 2):622-30.
- Wasnich R, Bagger YZ, Hosking DJ, McClung MR, Wu MS, et al. A randomized, placebo-controlled, crossover study of tibolone (Livial) on menopause symptoms, psychological well-being, and dyadic relationship of postmenopausal Chinese women and their spouses. *Menopause* 2004;11(4):416-22.
- Lam Po M, Cheung GWY, Shek DT, Lee DTS, et al. Bioidentical hormone therapy: a review. *Menopause* 2004;11(3):356-67.
- Boothby LA, Doering PL, Kipersztok S. Voice impairment and menopause. *Menopause* 2004;11(2):151-8.
- Schneider B, Van Trotsenburg M, Hanke G, Bigenzahn W, Huber J. An update on the antiestrogenic effect of smoking: a literature review with implications for researchers and practitioners. *Menopause* 2004;11(1):104-9.
- Tanko LB, Christiansen C. Low-dose transdermal estradiol for symptomatic perimenopause. *Menopause* 2004;11(1):34-9.
- Shulman LP, Harari D. Are all estrogens created equal? *Menopause* 2004;11(1):7-8.
- Eckler K. Treatment of vasomotor symptoms during perimenopause. *Menopause* 2004;11(1):2-4.
- Desindes S. Estrogen-no matter how delivered-relieves postmenopausal vasomotor symptoms. *Menopause* 2003;10(6):494-6.
- Rutanen EM, Heikkinen J, Halonen K, Komi J, et al. Climacteric symptoms among indigenous Australian women and a model for the use of culturally relevant art in health promotion. *Menopause* 2003;10(4):345-51.

## Revisiones bibliográficas

**Síndrome metabólico y marcadores elevados de inflamación relacionados con el deterioro cognitivo**

**Tomado de:** Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. JAMA 2004;292:2237-42.

De acuerdo con este estudio observacional y prospectivo, con seguimiento de cinco años, el síndrome metabólico contribuye al deterioro cognitivo en mujeres y hombres de edad avanzada, aunque, al parecer, afecta principalmente a quienes tienen marcadores elevados de inflamación. Se seleccionaron 2,632 adultos mayores (edad promedio de 74 años). El punto de corte primario fue a los 3 y 5 años de haberse establecido el síndrome metabólico (como se describe en las guías del Programa Nacional Educativo sobre el Colesterol) y la inflamación (concentraciones séricas de interleucina-6 y proteína C reactiva por encima de la media) con disminución de la capacidad cognitiva (puntuaciones bajas en la escala del Mini-Examen del Estado Mental [MMSE] de al menos cinco puntos).

Al término del estudio los pacientes con síndrome metabólico tuvieron mayor riesgo relativo de padecer deterioro cognitivo (20%) que los que no padecían el síndrome (riesgo relativo [RR] = 1.20, IC del 95%: 1.02 a 1.41). Los marcadores que indican el grado de inflamación también contribuyeron a aumentar el riesgo de deterioro cognitivo. Al comparar a los pacientes con síndrome metabólico e inflamación elevada con los que no tenían el padecimiento, se observó que los primeros tuvieron mayor riesgo de sufrir deterioro cognitivo (riesgo relativo [RR] = 1.66, IC del 95%: 1.19 a 2.32) que quienes tenían marca-

dores bajos de inflamación (riesgo relativo [RR] = 1.08, IC del 95%: 0.89 a 1.30).

**Comentario**

Este estudio confirma que algunos indicadores clínicos pueden relacionarse con la disminución de la capacidad cognitiva en una población de edad avanzada. En su reporte, Yaffe y colaboradores señalaron que en un periodo de observación de cinco años se redujo la capacidad cognitiva en hombres y mujeres entre 70 y 79 años de edad con síndrome metabólico y marcadores elevados de inflamación, en comparación con pacientes de edad similar y sin afectación. El solo hecho de sufrir el síndrome no causó diferencia alguna.

A pesar de que en este estudio las mujeres caucásicas fueron más proclives a padecer dicho síndrome, no hay indicios de que el sexo influya en los resultados de la capacidad cognitiva.

La información acerca de los antecedentes hormonales de los sujetos es importante en virtud de que en diversas ocasiones el tratamiento estrogénico ha demostrado efectos cardioprotectores, neuroprotectores y ha actuado como agente inmunomodulador y antiinflamatorio. Sin duda será de gran interés conocer los antecedentes del tratamiento hormonal en estos pacientes.

Cuando se examinó a los pacientes con marcadores de inflamación elevados se observaron más graves que los de otros grupos. Éstos ya habían sufrido derrame cerebral clínicamente comprobado e infartos de miocardio al momento en que se incluyeron al estudio, lo que, al parecer, se relacionó con el síndrome metabólico concurrente y el alto consumo de tabaco y alcohol.

Es evidente que antes de que iniciara el estudio, el grupo con síndrome metabólico y marcadores elevados de inflamación tuvo diversas compli-

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

caciones que dificultaban la distinción entre fisiopatología subyacente y sus efectos, mismos que finalmente producen alteraciones en la capacidad cognitiva. Debido a que el mínimo deterioro cognitivo se relaciona con la enfermedad de Alzheimer, y no con la demencia vascular, sería útil saber si estos resultados tienen alguna relación con la aparición de la demencia en la población de edad avanzada.

Esta interrogante no le resta validez al estudio, más bien señala la necesidad de estudios a largo plazo que incluyan individuos más jóvenes, con diagnósticos que distingan las enfermedades cerebrales degenerativas de las cerebrovasculares. Asimismo, estos estudios deben ser fáciles de interpretar y podrían conducir al diseño e implantación de medidas de prevención para que la incidencia de complicaciones cardíacas y vasculares cerebrales no influya en los resultados del estudio aquí reportado.

Frederick Naftolin

*Traducción: Geny Duarte A.*

### **Reducción repentina de la dosis del tratamiento hormonal, enseguida de la publicación del primer reporte de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI)**

**Tomado de:** Buist DSM, Newton KM, Miglioretti DL, et al. Hormone therapy prescribing patterns in the United States. *Obstet Gynecol* 2004;104:1042-50.

De acuerdo con este estudio de observación, a partir de las prescripciones médicas de mujeres atendidas en centros de salud, el número de mujeres que reciben tratamiento hormonal posmenopáusico, con estrógenos solos o con estrógenos más progestinas, disminuyó significativamente después que se publicaron algunos hallazgos de la Iniciativa de Salud de la Mujer. Se revisaron los antecedentes de 169,586

mujeres entre 40 y 80 años de edad, atendidas en dichos centros, con el propósito de determinar las tasas de inicio y la suspensión de la terapia hormonal posmenopáusica antes y después del reporte de la WHI, publicado en junio del 2002. Las tasas de uso del tratamiento hormonal entre el 1 de septiembre de 1999 y el 31 de junio del 2002 se tomaron como inicio del mismo, y se compararon con las de diciembre del 2002 (periodo de seguimiento). Se incluyeron todos los productos orales y transdérmicos de estrógenos solos y de estrógenos más progestinas.

Cinco meses después del primer reporte de la WHI, el porcentaje de usuarias tratadas con estrógenos más progestinas disminuyó en 46%, del 14.6 (al inicio) al 7.9% (periodo de seguimiento); el de estrógenos solos en 28%, del 12.6 al 9.1%, así como las dosis de estas hormonas. Al inicio, más del 80% de las usuarias del tratamiento hormonal recibió estrógenos equinos conjugados o su equivalente, a razón de 0.625 mg/día o más. En el periodo de seguimiento, las que recibieron dosis de 0.625 mg/día suspendieron el tratamiento en 43.7% y a las que se les administraron dosis más altas lo suspendieron en 18.9%. La tasa de prevalencia de las que recibieron dosis más bajas aumentó en 5.8%, aunque en realidad se trataba de pocas usuarias (2,981 en el periodo de seguimiento *vs* más de 20,000 para dosis más altas).

Las tasas de abandono del tratamiento aumentaron del 2.5 al 13.8% al inicio del estudio a octubre del 2002. Posteriormente se estabilizaron o disminuyeron, aunque permanecieron significativamente elevadas. Éstas se expresaron en riesgos relativos de abandono de 5.52 (IC del 95%: 5.30 a 5.75) para estrógenos más progestinas y de 2.59 (IC del 95%: 2.43 a 2.76) para estrógenos solos en octubre del 2002, y de 4.74 (IC del 95%: 4.51 a 4.98) y 2.37 (IC del 95%: 2.21 a 2.54) en diciembre del mismo año. Las tasas de inicio de la terapia hormonal posmenopáusica mostraron disminuciones significativas en el periodo de

seguimiento, con reducción de los riesgos relativos en 54% para el tratamiento con estrógenos más progestinas (IC del 95%: 0.40 a 0.52) y en 24% para el de estrógenos solos (IC del 95%: 0.68 a 0.85).

### Comentario

La importancia de este estudio radica en que los investigadores utilizaron información proveniente de grandes muestras de mujeres entre 40 y 80 años de edad, atendidas en centros de salud en cinco lugares de Estados Unidos. Hubo marcada reducción en el número de prescripciones de estrógenos solos o de estrógenos más progestinas después de suspender el brazo de estrógenos y progestinas de la WHI. Por desgracia, el brazo de estrógenos solos de la WHI terminó en el 2004, así que los datos del estudio no estaban disponibles para éste. Tampoco se prescribieron estrógenos vaginales o combinados. Esto podría ser inadecuado pues sería bueno saber cómo cambiaron las prescripciones médicas por las formulaciones farmacéuticas.

Como ya se sabe, la prevalencia para el uso de estrógenos solos o de estrógenos más progestinas antes del 2002 fue mayor en mujeres alrededor de los 55 años de edad. Los autores no se enfocan a la forma en que éstas percibieron la información publicada por la WHI, donde la edad promedio fue de 63 años. Hubo notable disminución en las dosis de estrógenos prescritas después del reporte de la WHI, lo cual tiene relación directa con las guías de la FDA establecidas después de dicho reporte, que recomiendan la menor cantidad de dosis posible y menor duración. Es bueno saber que las prescripciones médicas y los patrones de uso no cambiaron para las mujeres entre 40 y 44 de edad, ya que éstas pertenecen a la población que, al parecer, llegó tempranamente a la menopausia y es la que podría verse más favorecida con el uso hormonal.

En resumen, el estudio muestra información interesante de los cambios con el uso de estrógenos

solos y de estrógenos más progestinas después de las conclusiones del ensayo de la WHI. Sin embargo, no señala la forma en que la situación ha cambiado desde que el brazo de estrógenos del estudio se suspendió, ni menciona qué otras formulaciones y preparaciones hormonales utilizan las mujeres como sustitutos para tratar sus síntomas.

Veronica A. Ravnikar

*Traducción: Geny Duarte A.*

### Recomendaciones para la prevención de la osteoporosis

**Tomado de:** US Department of Health and Human Services. Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General. Rockville, MD. US Department of Health and Human Services, 2004.

De acuerdo con el primer reporte de salud ósea de la población, emitido por la Dirección General de Salud Pública de Estados Unidos, alrededor de 10 millones de estadounidenses mayores de 50 años de edad tienen osteoporosis y otros 34 están en riesgo de padecerla. Las mujeres mayores de 50 años de edad tienen 50% de probabilidad de sufrir una fractura osteoporótica en lo que les queda de vida, y ésta aumenta con el tiempo. La Dirección de Salud Pública preparó un reporte de 404 páginas con la ayuda de muchos expertos en el campo de la salud ósea. Éste se basó en información científica relevante para mejorar la salud ósea y reducir el riesgo de osteoporosis.

Las recomendaciones incluyen: consumir cantidades adecuadas de calcio (1,200 mg/día para mujeres mayores de 50 años de edad) y de vitamina C (400 UI/día para mujeres entre 51 y 70 años de edad); hacer ejercicio, al menos durante 30 minutos al día, incluyendo el levantamiento de pesas para mejorar la fuerza y el equilibrio;

tomar las medidas necesarias para reducir el riesgo de caídas en casa; limitar o evitar el consumo de alcohol o tabaco.

El reporte también recomienda las pruebas de densidad ósea en mujeres mayores de 65 años de edad y en quienes han sufrido fracturas después de los 50 años, aunque éstas no sean muy graves. Éste incluyó médicos especializados para evaluar los riesgos de osteoporosis en pacientes de cualquier edad, en especial factores que pudieran indicar riesgo elevado, como: múltiples fracturas antes de los 50 años de edad; administración de glucocorticoesteroides orales y tratamientos tiroideos; radiaciones o quimioterapia; uso de antiepilépticos, supresores de la hormona gonadal y agentes inmunodepresivos; trastornos que ocasionan pérdida de la masa ósea, como: hipertiroidismo, enfermedad pulmonar crónica, hepática o renal crónica, enfermedad de Cushing o artritis reumatoide.

### Comentario

En el marco de la “década de los huesos y las articulaciones” (2002-2011), Estados Unidos se sumó a otras naciones para reunir los medios necesarios para la investigación e implantación de programas de salud pública, con el fin de avanzar hacia el entendimiento y tratamiento de las afecciones del sistema musculoesquelético. El congreso delegó a la Dirección General de Salud Pública de Estados Unidos la tarea de crear conciencia entre la salud ósea y las enfermedades de los huesos, en el aspecto clínico y público, y de la información existente a partir de hallazgos clínicos.

El reporte incluye cinco aspectos principales:

1. ¿Qué es la salud ósea? Esto nos sitúa en un contexto científico sin la necesidad de utilizar terminología especializada.
2. ¿Cuál es el estado actual de la salud ósea? Describe la magnitud del problema que existe en la sociedad.

3. ¿Qué pueden hacer las personas para mejorar su salud ósea? Incluye opciones acerca del estilo de vida, entre otras.

4. ¿Qué pueden hacer los médicos para fomentar la salud ósea? Los tres capítulos de esta sección proporcionan información importante, detallada y fácil de utilizar, basada en revisiones para los médicos.

5. ¿Qué pueden hacer los sistemas de salud y los métodos dirigidos a la población para fomentar la salud ósea? Revisan el papel que desempeñan las compañías públicas y privadas para diseñar un plan de acción nacional que favorezca a los estadounidenses.

La última sección del reporte evalúa el contenido y sus perspectivas a futuro. También proporciona medidas de acción para la implantación de programas dirigidos a personas de cualquier edad.

En conclusión, el reporte de la Dirección General de Salud Pública de Estados Unidos destaca los adelantos científicos en la salud ósea que han tenido lugar en las últimas décadas. Éste no ofrece nuevas guías para la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades de los huesos; no obstante, sí revisa la información existente y la manera en que ésta puede utilizarse para estos fines. Asimismo, destaca la importancia de la salud ósea para un envejecimiento saludable. Se invita a todos los médicos a que revisen este excelente documento en la siguiente dirección web: [www.surgeongeneral.gov/library](http://www.surgeongeneral.gov/library).

Risa Kagan

*Traducción: Geny Duarte A.*

### La progesterona puede incrementar menos el riesgo de cáncer de mama que la progestina

**Tomado de:** Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk

in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2004(e-publ in advance).

La progestina oral (forma sintética del progestágeno) incrementa significativamente el riesgo de cáncer de mama asociado con la terapia hormonal postmenopáusica; sin embargo, esto no sucede con la progesterona oral micronizada, según se desprende de los datos del estudio E3N, un subgrupo de la Investigación Prospectiva Europea del Estudio Cáncer y Nutrición.

El E3N es un estudio prospectivo, de cohorte, efectuado en Francia. Los investigadores incluyeron 54,548 mujeres postmenopáusicas (edad promedio 52.8 años) que no hubieran recibido tratamiento con estrógenos durante al menos un año. Cada dos años, a lo largo del estudio, las mujeres contestaron unos cuestionarios relacionados con la terapia hormonal postmenopáusica.

La duración promedio del seguimiento fue de 5.8 años. Más de la mitad de las mujeres ( $n = 29,420$ ) recibieron terapia hormonal postmenopáusica durante el estudio, ya sea estrógenos solos o estrógeno más progestágeno. La duración promedio del uso de estrógenos solos o estrógeno más progestágeno fue de 2.8 años. La mayoría de las mujeres recibieron estradiol transdérmico, administrado en gel o en parche. Todos los progestágenos administrados fueron fórmulas orales.

En general, las usuarias de estrógenos solos o estrógeno más progestágeno tuvieron un riesgo relativo significativamente mayor de cáncer de mama de 1.2 (IC 95%, 1.1-1.4) en comparación con no usuarias. De manera individual, las usuarias de TEP tuvieron un RR significativamente mayor de 1.3 (IC 95%, 1.1-1.5); sin embargo, el tratamiento con estrógenos solos no incrementó el riesgo (RR, 1.1; IC 95%, 0.8-1.6). Sin embargo, la diferencia entre TE y TEP no fue significativa.

Cuando se comparan los tipos de progestágenos contenidos en la TEP, el RR para progestinas fue de 1.4 (IC 95%, 1.2-1.7) y 0.9 (IC 95%, 0.7-1.2) para progesterona micronizada, diferencia entre grupos estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ). Las progestinas incrementaron significativamente el riesgo de cáncer de mama cuando se agregaron a cualquier fórmula estrogénica: transdérmica, percutánea u oral, incluso para uso relativamente corto. Cuando se prescribieron durante menos de dos años, los riesgos relativos fueron de 1.6 (IC 95%, 1.3-2.0) para quienes recibieron progestina más estrógeno transdérmico/percutáneo y de 1.2 (IC 95%, 0.8-1.7) para quienes recibieron progestina más estrógeno oral.

Cuando se administraron durante dos a cuatro años, los riesgos relativos fueron de 1.4 (IC 95%, 1.0-1.8) para progestina más estrógeno transdérmico/percutáneo y de 1.6 (IC 95%, 1.2-3.2) para TEP oral.

### Comentario

Este reporte (de un estudio de cohorte francés) incluyó múltiples manipulaciones estadísticas. La principal conclusión es ésta: el riesgo de cáncer de mama es levemente mayor con un régimen de terapia hormonal postmenopáusica consistente en gran medida en estradiol transdérmico combinado con progestinas sintéticas, pero no cuando se combinan con progesterona. Además, el aumento del riesgo aparece rápidamente, aun con uso a corto plazo.

Existen algunas cuestiones que causan preocupación. Las usuarias de hormonas tienen muchas diferencias con las no usuarias, sobre todo en características que influyen en el riesgo de cáncer de mama. Así, por ejemplo, las usuarias se ven y se sienten más jóvenes, tuvieron la menarquía a edad más temprana y la menopausia más tarde, tuvieron hijos, su propensión a enfermedad de mama benigna fue mayor, tuvieron que hacerse más estudios y consumieron

anticonceptivos orales y agentes progestacionales antes de la menopausia. Los autores establecen que se hicieron ajustes estadísticos para estas variables; sin embargo, los riesgos relativos y los intervalos de confianza antes y después de ajustar son idénticos. ¿Cómo es posible que estos factores de riesgo sean más comunes en el grupo de usuarias y no tengan impacto en las cifras después de ajustar?

El poder estadístico del estudio se concentró en usuarias de progestinas sintéticas (268 vs 55 casos entre usuarias de progesterona micronizada). Debido a que las diferencias reportadas no son grandes, un cambio de unos pocos casos (afectado por los diversos factores de riesgo anotados arriba) podría cambiar las conclusiones.

La rápida aparición de mayor riesgo de cáncer de mama da pie a la siguiente interrogante: ¿los resultados estadísticos reflejan leve incremento del riesgo o impacto en tumores preexistentes? Debido a que ésta sigue siendo una pregunta sin respuesta, no es apropiado que los autores digan que el efecto carcinogénico del estrógeno más progestina en administración continua fue probado por el *Women's Health Initiative*. La fuerza de la discusión de los autores se ve diluida por referencias repetidas al *Million Women Study*, un estudio muy criticado debido a sus múltiples defectos.

Debido a estas inquietudes, yo no basaría mis elecciones de consejo o prescripción en estos resultados.

León Speroff

### **El raloxifeno protege contra el cáncer de mama durante al menos ocho años**

**Tomado de:** Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor B, et al, for the CORE investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic

women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751-61.

Las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, tratadas con raloxifeno, tienen la ventaja añadida de menor riesgo de cáncer de mama invasor, efecto que continúa durante más de cuatro años de uso, según el estudio controlado con placebo, doble ciego, al azar, *Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE)*, una extensión del estudio *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE)*. En el estudio MORE, de cuatro años, el raloxifeno redujo la incidencia de cáncer de mama en 72%. En el estudio CORE, 5,213 mujeres del estudio MORE (n = 6,511) que no tenían cáncer de mama continuaron durante otros cuatro años en sus regímenes de raloxifeno (60 mg/día) o placebo, como se asignó al azar en el estudio MORE. El punto de corte fue: incidencia de cáncer de mama invasor.

Al final del estudio, las participantes que recibieron raloxifeno tuvieron incidencias significativamente menores de cáncer de mama (razón de riesgo [HR], 0.41; IC 95%, 0.24-0.71) y cáncer de mama positivo a receptor de estrógenos (HR, 0.35; IC 95%, 0.18-0.66) al compararlas con las participantes que recibieron placebo. Durante los ocho años de combinación de ambos estudios, las incidencias globales de cáncer de mama y cáncer de mama positivo a receptor de estrógenos se redujeron significativamente en 66% (HR, 0.34; IC 95%, 0.18-0.66) y en 76% (HR, 0.24; IC 95%, 0.15-0.40), respectivamente, en comparación con quienes recibieron placebo. El riesgo de tromboembolia fue más de dos veces mayor para raloxifeno que para placebo, durante el estudio CORE (HR, 2.17; IC 95%, 0.83-5.70). A lo largo del estudio MORE también se observaron riesgos de tromboembolia significativamente mayores. No se observaron nuevos episodios adversos durante el estudio CORE.

### **Comentario**

Este artículo da pie a muchos aspectos importantes que vale la pena comentar. En mujeres

reclutadas para un estudio de osteoporosis, no a causa de algún antecedente personal de cáncer de mama o por estar en riesgo del mismo, ocho años de tratamiento con raloxifeno redujeron significativamente el riesgo de cáncer de mama invasor.

Mucho se ha especulado acerca de la resistencia farmacológica con tamoxifeno, otro modulador selectivo de los receptores de estrógenos, y ha habido inquietudes de que el uso prolongado de tamoxifeno puede incrementar el riesgo de cáncer de mama. Los estudios que muestran esos eventos adversos se efectuaron en mujeres con cáncer de mama que recibían tamoxifeno como tratamiento coadyuvante para su enfermedad. En realidad, la limitación de cinco años en el tratamiento con tamoxifeno se basa en estos dos factores: 1) no se observan ventajas adicionales después de cinco años y 2) existen riesgos, aunque pequeños, de trombosis venosa profunda y carcinomas endometriales con tamoxifeno.

Es prometedor que el raloxifeno, a lo largo de ocho años de uso, no muestre disminución de su capacidad para reducir cáncer de mama en estas mujeres osteoporóticas. Sin embargo, esto no significa que a todas las mujeres en riesgo de cáncer de mama (y sin necesidad de farmacoterapia ósea) se les deba ofrecer raloxifeno. Esa respuesta deberá esperar los resultados del estudio STAR (*Study of Tamoxifen and Raloxifene*) en el cual las mujeres con riesgo alto de cáncer de mama se están comparando una a una. Debe recordarse que las participantes de los estudios MORE y CORE no fueron reclutadas por estar en riesgo de cáncer de mama.

Hasta hace poco se creía que las mujeres con osteoporosis estaban en menor riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, en el grupo placebo de los estudios MORE y CORE hubo incidencia de 5.4 casos por 1,000 mujeres-año, lo cual es mayor que las tasas de 4.4 y 4.5 casos por 1,000 mujeres-año para mujeres de 65 a 74 años de edad y

mayores de 75, respectivamente, de la base de datos *Surveillance, Epidemiology, and End Points* (SEER).

En resumen, los datos del estudio CORE y los datos combinados de ocho años de los estudios MORE y CORE sugieren que la menor incidencia de cáncer de mama invasor en mujeres que recibían raloxifeno puede continuar cinco años más.

Steven R. Goldstein

### Comentario

Este artículo describe las incidencias de cáncer de mama de los estudios MORE y CORE. La reducción del 72% en el grupo de raloxifeno es apremiante y de gran interés. El impacto parece ser enteramente en los cánceres positivos a receptores de estrógenos. No hubo efecto en los cánceres negativos a receptores de estrógenos. Esto sugeriría que las concentraciones de estrógenos de la mujer son las que originan la diferencia en tumores con receptores capaces de reaccionar. Las participantes del estudio son mujeres, presumiblemente, en menor riesgo de padecer cáncer de mama, ya que todas tienen baja densidad ósea, lo cual se ha correlacionado con menor riesgo de cáncer de mama. Con la adición de las participantes del estudio MORE, la tasa fue de 1.4 casos por 1,000 mujeres por año en el grupo de raloxifeno, a diferencia de la tasa de 4.2 casos por 1,000 mujeres por año en el grupo placebo.

Este artículo debe leerse junto con el artículo de Missmer publicado en el número de diciembre de la misma publicación. [Missmer J Natl Cancer Inst 2004] Este artículo es un estudio de control de casos del *Nurses' Health Study* que midió las concentraciones reales de estas hormonas y encontró una clara relación entre estrógenos endógenos e incidencia de cáncer de mama. El mayor cuartil de concentraciones endógenas de estrógenos se asoció con un riesgo relativo de 3.3

de cáncer de mama. Esto también fue verdadero sólo para cánceres de mama positivos a receptores de estrógenos, sin relación con cánceres negativos a receptores de estrógenos. Ni las concentraciones de progesterona ni las de andrógenos alcanzaron significado estadístico.

Si se consideran ambos artículos juntos, los autores añadieron a la literatura acumulada el hallazgo de que las concentraciones de estrógenos juegan un papel principal en el cáncer de mama. No está claro si éste es un papel permisivo o causal. El raloxifeno, que bloquea el estrógeno en el receptor, puede ser tan bueno o mejor que el tamoxifeno en la prevención del cáncer de mama. El estudio STAR compara actualmente raloxifeno con tamoxifeno en la prevención del cáncer de mama.

Ruth Freeman

### **La DHEA disminuye la grasa abdominal y mejora la acción de la insulina en mujeres ancianas**

**Tomado de:** Villareal DT, Holloszy JO. Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men. JAMA 2004;292:2243-8.

El tratamiento con dehidroepiandrosterona (DHEA) reduce la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina en mujeres ancianas, de acuerdo con este estudio controlado con placebo, doble ciego y al azar. Un total de 56 hombres y mujeres mayores de 65 años de edad (edad promedio, 71 años) se distribuyeron al azar para recibir tratamiento con DHEA (50 mg/d) durante seis meses. La DHEA es un andrógeno disponible sin prescripción. La imagen de resonancia magnética se usó para cuantificar la grasa abdominal y la prueba de tolerancia a la glucosa oral para medir la sensibilidad a la insulina.

Al final del estudio, las participantes que recibieron DHEA tuvieron disminuciones

significativas en el área grasa visceral abdominal y el área grasa subcutánea abdominal en comparación con quienes recibieron placebo: disminución de 13 cm<sup>2</sup> en comparación con una ganancia de 3 cm<sup>2</sup> para ambas mediciones de grasa abdominal. Los cambios en la grasa abdominal total también fueron significativos, ya que quienes recibieron DHEA disminuyeron 27 cm<sup>2</sup>, mientras que quienes recibieron placebo ganaron 11 cm<sup>2</sup>. La prueba de tolerancia a la glucosa mostró mejoría significativa en el índice de sensibilidad a la insulina entre quienes recibieron DHEA de 1.4 *vs* una pérdida de 0.7 entre quienes recibieron placebo ( $p = 0.005$ ).

### **Comentario**

Se han definido las ventajas de la administración complementaria en revertir o retrasar el catabolismo del envejecimiento, pero los datos de soporte son mixtos. Los defensores aseguran que la DHEA tiene posibles efectos positivos en la inmunomodulación, el metabolismo y la densidad ósea, la memoria, la calidad de vida, la fuerza muscular, e incluso el riesgo de enfermedad cardiovascular. Una hipótesis es que los efectos en la resistencia a la insulina pueden ser un factor mediador que resulta en efectos positivos en el índice de masa corporal y la obesidad. Villarreal añade datos a este debate con este estudio controlado, al azar, bien efectuado.

Las desventajas de estos hallazgos incluyen el uso necesario de puntos de corte sustitutos en relación con la utilidad médica de la administración complementaria de DHEA en mujeres ancianas. No queda claro si una leve disminución en la grasa subcutánea abdominal tiene algún significado clínico. Además, la mejoría en la prueba de tolerancia a la glucosa en mujeres no diabéticas, aunque es un hallazgo prometedor, aún no se traduce en algún resultado positivo en la salud. Debido a las consecuencias recientes no esperadas del uso de terapia hormonal postmenopáusica y a que poco se sabe acerca de la administración complementaria a largo plazo de la DHEA, sería

premature aconsejar su uso extendido sólo con base en estos hallazgos.

Kart T. Barnhart

### **Estrógenos más progestinas y riesgo de trombosis venosa**

**Tomado de:** Cushman M, Kuller LH, Prentice, R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. JAMA 2004;292:1573-80.

La trombosis venosa, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar son trastornos comunes, con uno a dos casos al año por cada 1,000 personas.<sup>1</sup> El riesgo de trombosis venosa es mayor en personas de edad avanzada y es más frecuente en hombres que en mujeres, en blancos que en negros y en personas obesas. Sin embargo, no suele relacionarse con otros factores de riesgo aterogénicos. La terapia hormonal posmenopáusica, con o sin progestinas, y los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (tamoxifeno y raloxifeno) se relacionan con riesgo elevado dos a tres veces mayor de trombosis venosa.

En estudios de cohortes, de casos y controles y en ensayos clínicos se ha confirmado la relación entre la terapia hormonal posmenopáusica y el riesgo de trombosis. Para prevenir la trombosis venosa en usuarias del tratamiento hormonal es importante definir cuáles son los subgrupos más susceptibles y qué factores pueden disminuir el riesgo.

Los estudios recientes reportan que, al parecer, el factor V de Leiden aumenta, aproximadamente, 15 veces el riesgo de padecer trombosis venosa relacionada con el consumo de estrógenos.<sup>16,17</sup> Ante la existencia de otros factores de riesgo, en especial la edad, la obesidad y supuestos factores de protección, como la aspirina o las estatinas, se requiere mayor comprensión de los efectos de la terapia hormonal posmenopáusica en la trombosis.

El ensayo clínico de estrógenos más progestinas, de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI), reportó riesgo elevado 2.11 veces mayor de trombosis venosa en 16,608 mujeres seleccionadas al azar, las cuales recibieron terapia combinada de estrógenos más progestinas o placebo.

Este artículo se basó en resultados locales, registrados hasta el 30 de abril del 2002, con un periodo de seguimiento de 5.2 años. El tratamiento administrado durante el ensayo se suspendió el 8 de julio del 2002 en respuesta a las recomendaciones del consejo asesor para el control de medicamentos, el cual determinó que los riesgos para la salud sobrepasaban las ventajas. En este mismo artículo se informan los hallazgos previos de trombosis venosa y se evalúa su incidencia en una zona céntrica, hasta el 7 de julio del 2002, con un periodo de seguimiento promedio de 5.6 años. Se reportan los factores de riesgo para trombosis venosa y la interacción de la terapia hormonal posmenopáusica con los factores desencadenantes ambientales y hemostáticos.

### **Comentario**

Los resultados de este ensayo clínico, al azar, de estrógenos más progestinas en mujeres sanas posmenopáusicas señalan que existe aumento del riesgo de trombosis venosa, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en mujeres tratadas con estrógenos más progestinas. Dichos resultados son consistentes con los de estudios previos de estrógenos sin oposición, estrógenos más progestinas y moduladores selectivos de los receptores estrogénicos. Se observaron otros efectos vasculares con la administración de estrógenos más progestinas y, de éstos, la trombosis venosa obtuvo el mayor número de casos.

Con base en las proyecciones a 10 años para mil mujeres tratadas con estrógenos más progestinas, la cifra más alta estimada de episodios fue de 18 para trombosis venosa, 6 para enfermedad

coronaria, 8 para cáncer de mama invasor y 8 para accidente cerebral.

Pueden proponerse diversas conclusiones a partir de estos hallazgos. El aumento de riesgo de trombosis venosa fue mayor en el primer año de tratamiento; no obstante, continuó durante cinco años más. Existe congruencia de datos con diversos reportes, a diferencia de los estudios que no sugieren riesgo elevado luego del primer año de tratamiento. De acuerdo con los hallazgos encontrados en la población general, en este ensayo el riesgo de padecer trombosis venosa aumentó con la edad y con la obesidad. Las mujeres obesas o las que tenían entre 70 y 79 años de edad, tratadas con estrógenos más progestinas, tuvieron un riesgo relativo similar al de las mujeres más jóvenes y delgadas para trombosis venosa. En estos grupos hubo gran número de casos de trombosis debido a que el riesgo fue mayor al inicio.

El riesgo estimado de trombosis venosa a 10 años es del 6% con la administración de estrógenos más progestinas en mujeres entre 70 y 79 años de edad. En mujeres entre 50 y 59 años, edad de mayor indicación de la terapia hormonal posmenopáusica, el riesgo estimado a cinco años con el esquema de estrógenos más progestinas en mujeres obesas es del 1.4%, en comparación con menos del 0.5% en mujeres con peso normal. A pesar de que un estudio reciente reportó que la combinación obesidad y anticonceptivos orales incrementa sinérgicamente el riesgo de trombosis venosa, aún se desconoce si existen otros estudios que evalúen la terapia hormonal posmenopáusica y la obesidad.

En mujeres con diagnóstico previo de trombosis venosa, sin anticoagulación continua, no está del todo indicado el esquema de estrógenos más progestinas. A pesar de que sólo hubo 141 pacientes con dicho diagnóstico, el riesgo elevado de recurrencia con la administración de estrógenos más progestinas, observado en este

estudio, concuerda con otro ensayo, donde se refiere una incidencia de trombosis venosa, a 1.3 años, del 10.7% con el uso de estradiol y acetato de noretisterona en mujeres que ya padecían esta enfermedad.

Las cifras encontradas en este estudio sugieren la falta de efecto protector de la aspirina o de las estatinas en relación con el riesgo de trombosis venosa en mujeres tratadas con estrógenos más progestinas. En poblaciones de alto riesgo, particularmente en pacientes intervenidas quirúrgicamente, el uso de aspirina puede ser un profiláctico eficaz contra esta enfermedad, sobre todo si se combina con otros métodos. Al parecer, en mujeres con enfermedad arterial coronaria del Estudio del Corazón y Reemplazo de Estrógenos/Progestinas (HERS), el consumo de aspirina disminuyó el riesgo de trombosis venosa relacionado con la administración de estrógenos más progestinas; el riesgo relativo en mujeres que tomaron aspirina y las que no la tomaron fue de 1.68 y de 4.23, respectivamente. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa y no se evaluaron los factores que podían crear confusión. En este ensayo, y en el de HERS, las estatinas no fueron eficaces en la prevención del riesgo de trombosis venosa relacionado con el consumo de estrógenos más progestinas, aunque podrían encontrarse diferencias en estatinas que requieren más estudios de investigación.

Entre los polimorfismos genéticos evaluados en este estudio, sólo el factor V de Leiden se relacionó con el riesgo de trombosis venosa y, al parecer, puede combinarse con estrógenos más progestinas para alterar sus cifras de otra manera. Este hallazgo concuerda con los de un estudio de casos y controles y con los resultados de dos ensayos clínicos de mujeres con diagnóstico de enfermedad coronaria.

A partir de nuestros hallazgos se estima que el riesgo absoluto de trombosis venosa en mujeres tratadas con estrógenos más progestinas y con

factor V de Leiden, heterocigoto u homocigoto, es del 0.8% al año. Otros estudios calculan una tasa del 2.9% al año en familias afectadas por el factor V de Leiden y por eventos trombóticos, y del 1.5% al año en mujeres con enfermedad arterial coronaria. Si se examinaran mujeres sanas, que pudieran tener factor V de Leiden y se consideraran susceptibles de tratamiento con estrógenos más progestinas, y no se les diera a conocer el esquema terapéutico a las que padecen la mutación, sería necesario evaluar a 795 pacientes para prevenir un evento trombótico en cinco años de tratamiento.

En este estudio, las interacciones de la administración de estrógenos más progestinas, con los factores de riesgo ambientales y genéticos para trombosis venosa, fueron más pobres que las reportadas con anticonceptivos orales con factores de riesgo para la misma enfermedad. La relación entre obesidad, factor V de Leiden y trombosis venosa aumenta de manera notable con el uso de anticonceptivos orales y, moderadamente, con el de estrógenos más progestinas. A pesar de que la variante 20210A incrementa sustancialmente el riesgo asociado con anticonceptivos orales, no ocurre lo mismo con la administración de estrógenos más progestinas; esto podría deberse a las dosis bajas de estrógenos en el esquema combinado; sin embargo, también es posible que en mujeres posmenopáusicas resulte difícil la detección de dichas interacciones, pues éstas tienen alto riesgo de trombosis venosa al inicio del tratamiento, en comparación con mujeres más jóvenes. La ventaja de este estudio es que es al azar, doble ciego y evalúa los resultados de los distintos eventos en un grupo grande de mujeres. Para fines prácticos, el análisis se limitó a la observación de subgrupos, en especial los relacionados con estudios de casos-controles anidados, que sólo incluyeron 147 casos de trombosis venosa. No obstante, excepto por el factor V de Leiden y, quizá, por el factor XIII Val34Leu, dada la falta de información acerca

de la relación entre los polimorfismos genéticos y la trombosis venosa, es poco probable que haya interacción clínica importante de estos factores genéticos con la administración de estrógenos más progestinas. Al parecer, la falta de apego a los fármacos del estudio redujo la concomitancia observada entre el régimen de estrógenos más progestinas y la trombosis venosa. Por ende, es probable que el riesgo estimado para todos los análisis haya sido bajo. Por último, estos resultados se aplican a la formulación hormonal estudiada. Otras cifras sugieren que la relación entre terapia hormonal posmenopáusica y trombosis venosa no difiere en sus formulaciones (estradiol, estrógenos conjugados, terapia combinada *vs* estrógenos sin oposición). Sin embargo, hay escasa información de las distintas formulaciones y sus interacciones con factores de riesgo genético para trombosis venosa. Además, la relación entre administración transdérmica de estrógenos y trombosis venosa sigue siendo controvertida, y aún no hay estudios que evalúen la interacción de los genes con los fármacos.

En resumen, hubo riesgo elevado de trombosis venosa en mujeres tratadas con estrógenos más progestinas, las cuales se incluyeron en el ensayo clínico de la WHI. La obesidad y la edad avanzada se sumaron al riesgo coexistente con la administración de estrógenos más progestinas. Las mujeres más jóvenes y delgadas tuvieron bajo riesgo de padecer trombosis venosa; no obstante, dicho riesgo fue dos veces mayor en mujeres que recibieron estrógenos más progestinas que en las tratadas con placebo.

Las mujeres con factor V de Leiden, pero sin otras variantes genéticas, fueron especialmente susceptibles a la trombosis venosa inducida por la administración de estrógenos más progestinas. Las implicaciones de estos hallazgos pueden ser relevantes en el consumo de terapia hormonal

posmenopáusicas para aliviar los síntomas de mujeres posmenopáusicas más jóvenes.

*Traducción: Geny Duarte A.*

### **Los estudios que evalúan la prevención de las fracturas con vitamina D y calcio muestran resultados contradictorios**

**Tomado de:** Grant AM, Anderson FH, Avenell A, et al, for the RECORD Trial group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium or Vitamin D, RECORD): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-8.

De acuerdo con un estudio al azar, controlado con placebo, realizado en Inglaterra, los complementos de vitamina D y calcio, solos o combinados, no previenen las fracturas en los adultos mayores. Se incluyeron 5,292 hombres y mujeres de 70 años de edad o mayores (promedio de edad, 77 años) y se les seleccionó al azar para participar en uno de los siguientes grupos: 800 UI/día de vitamina D; 1,000 mg/día de calcio; vitamina D más calcio, o placebo. Todos los participantes habían sufrido una fractura osteoporótica por traumatismo leve en los 10 meses previos, pero no habían necesitado estar en cama o en silla de ruedas antes de la misma. El punto de corte primario fue la incidencia de una fractura nueva por traumatismo leve. El seguimiento duró de 24 a 62 meses.

Durante el estudio, 13% de los participantes sufrieron una fractura nueva, de las cuales 26% correspondieron a fracturas de cadera. La incidencia de las fracturas nuevas no difirió significativamente entre los pacientes que tomaron calcio (12.6 vs 13.7% de los que no recibieron tratamiento); el riesgo relativo en quienes tomaron este último fue de 0.94 (IC 95%: 0.81-1.09) en comparación con los pacientes que recibieron placebo. La tasa de incidencia de las fracturas

nuevas tampoco difirió en quienes ingirieron vitamina D (13.3 vs 13.1% de los que no recibieron tratamiento); el riesgo relativo fue de 1.02 (IC 95%: 0.88-1.19). Asimismo, la tasa de incidencia no fue diferente entre los pacientes que tomaron una combinación de vitamina D más calcio y los que recibieron placebo (12.6 vs 13.4%, respectivamente); el riesgo relativo fue de 1.01 (IC 95%: 0.75-1.36). El apego a los complementos que contenían calcio fue significativamente bajo (diferencia del 9.4% vs placebo); los autores lo atribuyen a los síntomas gastrointestinales. Casi no se apreciaron episodios adversos graves.

**Tomado de:** Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannuci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation. *JAMA* 2005;293:2257-64.

De acuerdo con este metaanálisis de estudios al azar, controlados y doble ciego, los complementos orales de vitamina D reducen el riesgo de las fracturas de cadera y de las no vertebrales en los adultos mayores, pero sólo a dosis de 700 a 800 UI/día. Los criterios de inclusión fueron: haber tomado complementos de vitamina D (con o sin calcio), tener 60 años o más y tener puntos de corte de fracturas de cadera o no vertebrales.

Se incluyeron cinco estudios para la prevención de las fracturas de cadera (n = 9,294) y siete para la prevención de las fracturas no vertebrales. En comparación con la administración de calcio o placebo, una dosis de vitamina D de 700 a 800 UI/día reduce de manera significativa el riesgo relativo de las fracturas de cadera (0.74; IC 95%: 0.61-0.88) y de cualquier fractura no vertebral (0.77; IC 95%: 0.68-0.87). Las dosis de 400 UI/día no proporcionan una ventaja significativa en la prevención de las fracturas de cadera (RR, 1.15; IC 95%: 0.88-1.50) ni en las fracturas no vertebrales (RR, 1.03; IC 95%: 0.86-1.24). El riesgo relativo para cualquier dosis de vitamina D no alcanzó significado estadístico para la fractura de cadera

(0.88; IC 95%: 0.69-1.13), pero sí para todas las fracturas no vertebrales (0.83; IC 95%: 0.70-0.98).

### Comentario

El artículo RECORD es el reporte de un estudio suspendido de prevención secundaria de las fracturas en pacientes con osteoporosis que utilizan calcio y vitamina D pero que no contienen un adecuado agente farmacológico. Se efectuó por correo y era necesario tomarse una tableta diaria. El apego fue pobre. Éste contrasta con otro estudio realizado en Inglaterra (de prevención primaria), publicado hace dos años, que utilizó una dosis similar de vitamina D, la cual se administró en tres grandes bolos por año. Se observó reducción importante y significativa de las fracturas.

Cuando se trata de un agente eficaz uno espera que los estudios no demuestren ninguna diferencia en los resultados, como en las fracturas. En este caso, el análisis por intención de tratar revela más acerca de la forma de utilización (administración oral diaria de tabletas sin supervisión del médico) que de la eficacia intrínseca de los agentes, los cuales han demostrado disminuir las fracturas.

Con frecuencia, los metaanálisis los realizan personas inexpertas en la biología de la enfermedad de interés, hecho que a menudo resulta en aplicación inadecuada de los criterios de inclusión. Este metaanálisis es una excepción notable, ya que dos de sus autores conocen bien el tema de la vitamina D y la osteoporosis.

Lo que este reporte ayuda a aclarar es la importancia de la dosis. Otros hallazgos han demostrado que el efecto biológico de 400 UI/día de vitamina D es mínimo en la prevención del raquitismo y la osteomalacia. En este análisis esto se confirmó al no hallar disminución de las fracturas con dicha dosis. Sin embargo, al duplicar esa dosis se observó disminución significativa de las fracturas de cadera y de las no vertebrales

en los pacientes tratados. La reducción del riesgo de fractura (aproximadamente del 25%) con dosis elevadas de vitamina D es importante desde el punto de vista clínico. Si pudieran implantarse mecanismos adecuados de distribución de vitamina D (fortificación de alimentos), la morbilidad y la carga económica de la osteoporosis podrían tener una importante reducción a un costo insignificante.

Robert P. Heaney

### Comentario

En el estudio RECORD no se encontró que la complementación con vitamina D o calcio redujera las fracturas por traumatismo leve en las mujeres de edad avanzada que ya habían tenido una fractura, lo cual concuerda con otro estudio negativo publicado recientemente y que incluía la administración diaria de 800 UI de vitamina D en 3,314 mujeres con 70 años de edad o más.

En contraste, el metaanálisis de Bischoff-Ferrari, que no incluyó estos dos grandes estudios, demostró que las concentraciones comparables de vitamina D reducen el riesgo de sufrir fracturas de cadera y no vertebrales. Los tamaños de las muestras y la duración del tratamiento en los estudios controlados al azar, publicados hasta la fecha, han producido un poder estadístico limitado como para plantearse el problema; sin embargo, un estudio de la WHI pronto revelará los efectos de los complementos de calcio y vitamina D en la fracturas y proporcionará resultados más concretos.

En un comentario realizado al estudio RECORD, Sambrook considera que los resultados de dicho estudio están inconclusos por la falta de apego a los complementos y porque, en todos los estudios actuales controlados al azar, la concentración sérica de la 25 hidroxivitamina D sólo se determinó en un pequeño subgrupo de la población, lo que hace que la evaluación del impacto del tratamiento de la vitamina D, sobre el estado de

la misma, siga sin conocerse. Sería demasiado esperar que la nutrición complementaria de los próximos años corrija toda una vida de hábitos que originaron la mala calidad ósea que produjo la fractura inicial.

Connie M. Weaver

*Traducción: Mayra Camarillo F.*

### **El parche de testosterona mejora el deseo y la actividad sexual en mujeres posmenopáusicas**

**Tomado de:** Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:944-52.

Según este ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, el parche transdérmico de testosterona aumenta significativamente el número de relaciones sexuales satisfactorias y el nivel de deseo sexual en mujeres posmenopáusicas que han sido intervenidas quirúrgicamente. Se seleccionaron 523 mujeres (edad promedio de 48 a 49 años) con trastorno del deseo sexual hipoactivo, las cuales se dividieron al azar en dos grupos: el grupo 1 recibió testosterona por vía transdérmica, a razón de 300 µg/día por parche; el grupo 2 se trató con parche placebo. Todas las pacientes tenían ooforectomía bilateral y recibieron tratamiento estrogénico durante al menos tres meses, el cual continuó durante el ensayo. Los parches se cambiaron dos veces por semana durante las 24 que duró el ensayo. El punto de corte primario fue la frecuencia de la actividad sexual completa satisfactoria. De acuerdo con el Perfil de la Función Sexual Femenina y la Escala Personal de la Angustia, los puntos de corte secundarios incluyeron el deseo sexual y la angustia.

Al término del estudio, las mujeres tratadas con testosterona tuvieron mayor número de relacio-

nes sexuales completas satisfactorias que las que recibieron placebo. El aumento promedio de encuentros sexuales satisfactorios, al inicio, fue de 1.56 en cuatro semanas (aumento del 51%). En ellas se observó mejoría significativa, en comparación con las del grupo placebo, con promedio de 0.73 ( $p = 0.001$ ). De la misma forma, se apreciaron incrementos sustanciales en el número de relaciones sexuales completas ( $p < 0.02$ ) y de orgasmos ( $p < 0.001$ ).

Por lo que se refiere a los puntos de corte secundarios, el tratamiento con testosterona aumentó de manera notable el deseo sexual (el puntaje del promedio inicial varió, 10.57 vs 4.29 para placebo;  $p < 0.001$ ) y redujo sustancialmente los puntajes de angustia (el promedio inicial disminuyó, -22.72 vs -16.05 para placebo;  $p < 0.01$ ).

Los efectos adversos fueron estadísticamente similares en ambos grupos, aunque los androgénicos, como el acné, la alopecia y el cambio de voz, fueron más comunes en el grupo que recibió testosterona.

### **Comentario**

La disminución de la libido es muy frecuente en mujeres posmenopáusicas y afecta, incluso, a un tercio de ellas en distintos momentos de sus vidas. Aunque los principales factores de predicción de una vida sexual satisfactoria son la salud física, el bienestar general y la calidad de la relación de pareja, las concentraciones bajas de testosterona también influyen en muchas mujeres posmenopáusicas, sobre todo en las que han sido intervenidas quirúrgicamente. Los ovarios son la principal fuente de testosterona en las mujeres, y sus concentraciones disminuyen alrededor del 50% después de una ooforectomía bilateral.

Este ensayo de fase III contó con un buen diseño y utilizó instrumentos adecuados para evaluar la función sexual en mujeres intervenidas quirúrgicamente. A pesar de que el tratamiento

con testosterona mejoró sustancialmente todas las cifras del desempeño sexual, algunos médicos se cuestionan si el aumento de 1.6 fue significativo desde el punto de vista clínico, en relación con las relaciones sexuales satisfactorias (punto primario de corte) que tuvieron lugar en cuatro semanas. Sin embargo, las mujeres experimentaron poca actividad sexual al inicio del tratamiento, con sólo tres encuentros satisfactorios en el mismo periodo. La angustia relacionada con la sexualidad disminuyó notablemente en mujeres tratadas con testosterona y confirmó que la mejoría observada fue significativa desde el punto de vista clínico.

Al parecer, los parches son inocuos pues sólo se registró un ligero aumento de efectos androgénicos en mujeres tratadas con testosterona. Todas las pacientes incluidas en este ensayo eran postmenopáusicas debido a una intervención quirúrgica y, además, recibían tratamiento estrogénico concomitante. Aún continúan los estudios de estos parches en mujeres posmenopáusicas sin ninguna operación y en las no usuarias de tratamiento estrogénico.

¿De qué manera influyen estos hallazgos en la práctica clínica? Hace poco se dieron a conocer los resultados de este ensayo y del ensayo clínico de fase III al comité consultor de la FDA, mismo que no autorizó el uso del parche debido a la falta de pruebas de su inocuidad a largo plazo. Es normal la incertidumbre con respecto a la inocuidad del tratamiento hormonal a largo plazo, sobre todo por los hallazgos de ensayos clínicos de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI), pues se sabía poco del tema cuando se autorizó la comercialización del parche. Curiosamente, sí se aprobaron los productos a base de testosterona masculina, sin la necesidad de ensayos controlados que demostraran su inocuidad a largo plazo. De la misma manera, la FDA rehusó controlar la venta de la dehidroepiandrosterona (DHEA), un poderoso andrógeno que hoy en día se vende como com-

plemento hormonal sin prescripción médica. Al parecer, los hallazgos de este estudio favorecen la prescripción de formulaciones y productos a base de testosterona de venta libre para mujeres posmenopáusicas, lo que, a su vez, aumenta la posibilidad de padecer efectos adversos relacionados con sobredosis de estos fármacos.

Jan L. Shifren

*Traducción: Geny Duarte A.*

### **Eficacia del tratamiento estrogénico con progestina en la reducción de los síntomas menopáusicos (WHI)**

**Tomado de:** Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005;105:1063-73.

El tratamiento oral con estrógenos más progestina alivia muchos de los síntomas relacionados con la menopausia, incluidos los vasomotores y vaginales, como la sequedad. Según un estudio al azar, doble ciego, controlado con placebo, realizado por la WHI, ese tratamiento se vincula con diversos efectos adversos, como: sangrado uterino, molestia en las mamas y riesgo elevado de la necesidad de una operación ginecológica.

Se seleccionaron, al azar, 16,608 mujeres posmenopáusicas entre 50 y 79 años de edad (promedio de edad, 63.3) para darles placebo o tratamiento con estrógenos orales más progestina; es decir, estrógenos equinos conjugados orales (0.625 mg/día) más acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg/día). El promedio del seguimiento fue de 5.6 años. En este análisis se consideraron 15 síntomas que, a menudo, se relacionan con la menopausia: bochornos, sudor nocturno, molestia en las mamas e irritación o comezón vaginal o genital, etc.

En las mujeres sintomáticas, al inicio del estudio, la terapia de estrógenos orales más progestina proporcionó mayor alivio, que el placebo, para los bochornos (57.7 vs 85.7%, respectivamente;  $p < 0.001$  en este y en todos los demás resultados que no se especifican), la sudoración nocturna (57.4 vs 77.6%), la sequedad vaginal o genital (54.6 vs 74.1%), la rigidez de las articulaciones (38.4 vs 47.1%) y las molestias y dolores generales (43.7 vs 49.3%;  $p = 0.002$ ).

No obstante, durante el estudio, las pacientes tratadas con estrógenos orales más progestina manifestaron más efectos adversos que las que recibieron placebo: molestia en las mamas (9.3 vs 2.4%, respectivamente), irritación vaginal o genital (4.2 vs 2.8%) y cefalea (5.8 vs 4.7%;  $p = 0.003$ ). El sangrado vaginal, sobre todo el goteo, fue el efecto adverso más común que se manifestó con la terapia de estrógenos orales más progestina, que se observó en 51% de las pacientes en seis meses, y luego disminuyó gradualmente a 13.0% al quinto año de uso. Entre las pacientes que recibieron placebo, 86.6% nunca reportó sangrado. En el grupo de mujeres tratadas se registraron más casos de histerectomías (3.1 vs 2.5%;  $p < 0.03$ ) o procedimientos de dilatación o curetaje (5.4 vs 2.4%), que en las no tratadas.

### Comentario

El análisis de la suspensión del brazo de terapia de estrógenos orales más progestina de la WHI no ofreció mayores sorpresas: la terapia hormonal es muy efectiva para reducir los síntomas vasomotores, la sudoración nocturna y la sequedad vaginal. Además, se relacionó con una ventaja perceptible en la mejoría y prevención de las afecciones articulares, dolores y molestias en general, y dolencias de la espalda. Las buenas noticias son que la terapia de estrógenos orales más progestina no induce ganancia de peso, de hecho, favorece la pérdida.

Los efectos adversos son los esperados; sin embargo, la publicidad en torno a este reporte

resaltó inadecuadamente la molestia en las mamas, el sangrado vaginal y las intervenciones ginecológicas. Me encantaría ver que las cifras de las mujeres que experimentan efectos adversos fueran mínimas. De hecho, la comparación de las diferencias del porcentaje de los efectos benéficos contra los efectos adversos es muy reveladora. Las diferencias entre los grupos que sí recibieron tratamiento con sustancia activa y los que sólo fueron tratados con placebo para bochornos y sudoración nocturna fueron del 28 y 21%, respectivamente, en comparación con las diferencias para las molestias en las mamas y las intervenciones ginecológicas, que sólo fueron del 6.9 y 0.6%, respectivamente.

Sin duda, el impacto del tratamiento con estrógenos orales más progestina fue positivo. De hecho, puede decirse que los resultados de la WHI subestiman el tamaño del impacto benéfico, debido a que se excluyó del estudio a las mujeres con síntomas menopáusicos significativos.

Es importante recalcar las buenas noticias de este reporte de la WHI. Después de tres años de tratamiento, cerca del 90% de las mujeres tratadas no manifestaron sangrado uterino ni goteo. Para esas mujeres este régimen fue muy exitoso. Debido a que en la actualidad los médicos tienen múltiples opciones de tratamiento para cada mujer, la tasa de éxito puede ser muy elevada. Yo volvería a escribir la conclusión de los autores de la siguiente manera: la terapia hormonal posmenopáusica es muy efectiva para aliviar múltiples síntomas menopáusicos, con muy baja tasa de efectos adversos relacionados con el tratamiento, como: sangrado uterino, molestia en las mamas y elevada probabilidad de requerir una intervención ginecológica. Cada mujer puede tener una relación muy favorable de riesgo-beneficio.

Leon Speroff

### Comentario

Además del estudio de la terapia de estrógenos orales más progestina de la WHI, este reporte confirma la eficacia de este tratamiento en el alivio de los síntomas vasomotores y de la sequedad vaginal. También confirma su participación en los efectos adversos, como el sangrado uterino y la molestia en las mamas. Sin duda, esto se ha documentado en muchos estudios durante los últimos 50 años. Por desgracia, el grado de eficacia y el alcance de los efectos adversos no pueden determinarse con certeza debido a la población seleccionada y al uso de un solo producto de la terapia de estrógenos orales más progestina.

Las mujeres con síntomas moderados a graves se excluyeron de este estudio. La mayoría de ellas tenían más de 10 años en la posmenopausia y, en general, permanecieron asintomáticas. A las mujeres mayores de 65 años de edad se les dio una dosis relativamente alta de estrógenos orales más progestina y fue a esa edad en la que comenzaron a recibir ese tratamiento, lo cual no es habitual en la práctica médica. La incidencia de efectos adversos, como el sangrado uterino que requirió intervención quirúrgica, no se vio afectada por la edad.

Este estudio confirma que el tratamiento con estrógenos orales más progestina es la opción más eficaz para controlar los síntomas relacionados con la menopausia. Además, ofrece la tranquilidad de que es inocuo y eficaz.

Wulf H. Utian, Arthur H. Bill

Traducción: Mayra Camarillo F.

### El *cohosh* negro alivia los síntomas menopáusicos en las mujeres posmenopáusicas tempranas

**Tomado de:** Osmer R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol* 2005;105:1074-83.

Según este estudio al azar, doble ciego, controlado con placebo, efectuado en Alemania, el *cohosh* negro puede aliviar los síntomas relacionados con la menopausia, en particular en las mujeres con posmenopausia temprana. Se seleccionaron al azar 304 mujeres con posmenopausia temprana (promedio de edad, 54 a 55 años) para recibir 40 mg/día de extracto isopropanólico de *cohosh* negro (Remifemin) o placebo durante 12 semanas. Se observó que en la *Menopause Rating Scale* los valores del punto de corte primario fueron distintos a los mostrados al inicio del estudio.

Al final del estudio, la puntuación total de dicha escala para las pacientes que ingirieron *cohosh* negro fue significativamente mejor que en las que recibieron placebo ( $p < 0.001$ ). La diferencia del tratamiento fue mayor en las mujeres que lo tomaron por menos tiempo, por la aparición de los síntomas ( $p < 0.014$ ) y por las bajas concentraciones de la hormona foliculo estimulante ( $p < 0.02$ ). Por lo que se refiere a los subgrupos específicos de síntomas, se reportó que el *cohosh* negro redujo el puntaje para los bochornos ( $p < 0.01$ ), la atrofia urogenital ( $p < 0.02$ ) y los aspectos psiquiátricos ( $p < 0.02$ ). El puntaje de los aspectos somáticos (dolores cardiacos y síntomas de las articulaciones y de los músculos) no difirió de los valores iniciales. No se reportaron diferencias entre los grupos, relacionadas con los efectos adversos y la tolerancia.

### Comentario

Este resumen da una idea general de los resultados útiles reportados en este estudio; sin embargo, debe tenerse precaución. De principio a fin el artículo recomienda el uso de Remifemin®, pero se carece de información adicional que sustente dicho estudio.

En la conclusión, los autores establecen que: “en múltiples estudios el extracto isopropanólico de *cohosh* negro ha demostrado una relación favorable de riesgo-beneficio.” Los principales estudios clínicos citados para sustentar esta con-

clusión se publicaron en el decenio de 1980. No se hace mención alguna de un estudio del mismo fármaco, publicado más recientemente, y que sea al azar, doble ciego, controlado con placebo, lo cual lo convierte en un reporte negativo.

Charles Loprinzi

### **Comentario**

Este estudio controlado, al azar, es el más grande, publicado a la fecha, que utiliza extracto de *cohosh* negro. Estuvo bien controlado y utilizó una herramienta adecuada para medir los síntomas menopáusicos.

El *cohosh* negro fue significativamente mejor que el placebo para aliviar los bochornos, con mayores ventajas en las mujeres con posmenopausia temprana. Esto debería tranquilizar a los médicos que buscan tratamientos alternativos para las mujeres que sufren de bochornos y que no desean tomar hormonas.

Los autores señalan que su estudio no se hizo con el fin de evaluar las variables de inocuidad; sin embargo, el apego fue excelente (91%) y no hubo efectos adversos importantes. En la bibliografía reciente se reportaron tres casos de toxicidad hepática debida, quizás, al *cohosh* negro; no obstante, en ninguno de ellos se demostró asociación directa con dicho producto. Resultó interesante saber que en este estudio el *cohosh* negro no elevó las enzimas hepáticas. No se realizó ninguna evaluación endometrial. En tres estudios previos [Nesselhut *Menopause* 1999; Maamari *Menopause* 2001; Georgiev *Maturitas* 1997] se vigiló el endometrio mediante ultrasonido o biopsia endometrial y no se encontraron cambios en los valores iniciales durante tres meses. Dos estudios clínicos patrocinados por el NCCAM están por evaluar el efecto del *cohosh* negro en el endometrio durante 12 meses, lo cual proporcionará información más certera. Otro estudio del NCCAM planea evaluar el efecto del mismo producto en el tejido mamario.

En mi experiencia clínica he visto que ciertas preparaciones que contienen *cohosh* negro sirven para aliviar los bochornos. Sin embargo, sólo recomiendo las que han sido probadas en estudios clínicos, como éste.

Suzanne Montemuro

*Traducción: Mayra Camarillo F.*

### **En mujeres perimenopáusicas la TRH no incrementa las tasas de mortalidad cardiovascular**

**Tomado de:** Graff-Iversen S, Hammar N, Thelle DS, Tonstad S. Hormone therapy and mortality during a 14-year follow-up of 14,324 Norwegian Women. *J Intern Med* 2004;256:437-45.

De acuerdo con este estudio noruego de cohorte, basado en la población, en las mujeres perimenopáusicas y con posmenopausia temprana las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular y las de otras múltiples causas no son significativamente diferentes entre las usuarias y no usuarias de terapia hormonal posmenopáusica. Durante 14 años, varios investigadores les dieron seguimiento a 14,324 mujeres peri o posmenopáusicas, con edades de 35 a 62 años, para evaluar cualquier vínculo de mortalidad relacionada con la terapia hormonal posmenopáusica. La población incluyó a 702 consumidoras de terapia hormonal posmenopáusica (4.9%), ya fuera de estrógenos solos o de estrógenos más un progestágeno. Los promedios de edad fueron de 48.8 años para las consumidoras y de 51.2 años para la no consumidoras.

En términos de edad, o edad y otro análisis ajustado por covariancia, no se encontraron correlaciones significativas entre la utilización de la terapia hormonal posmenopáusica y la mortalidad por enfermedad cardiovascular o coronaria. Sin embargo, en los análisis clasificados por problemas de salud cardiovascular

proporcionados por la misma paciente al inicio del estudio, las mujeres con enfermedad cardiovascular al inicio del mismo y que recibieron terapia hormonal posmenopáusica tuvieron riesgos relativos elevados de enfermedad coronaria y cardiovascular en comparación con las no usuarias: 2.66 (IC 95%: 1.07-6.64) para enfermedad coronaria y 1.43 (IC 95%: 0.59-3.51) para enfermedad cardiovascular.

En un subgrupo de mujeres que recibían regímenes de terapia hormonal posmenopáusica y que contenían levonorgestrel o noretisterona los riesgos fueron aún mayores en las que tuvieron problemas de enfermedad cardiovascular al inicio del estudio, en comparación con las no usuarias: riesgo relativo, 4.77 (IC 95%: 1.70-13.3) para enfermedad coronaria y 2.61 (IC 95%: 0.95-7.13) para enfermedad cardiovascular. La mortalidad total también fue significativamente mayor con estos regímenes: riesgo relativo 2.23 (IC 95%: 1.04-4.76).

**Comentario:** éste es un estudio de cohorte, no-ruego, grande y de larga duración, de mujeres posmenopáusicas, que incluye a pocas usuarias de terapia hormonal posmenopáusica (alrededor de 700). Los estudios de cohorte, como éste, están sujetos a tener importantes márgenes de error, donde la calidad de las pruebas no debería confundirse con la que se obtiene de los estudios clínicos al azar. Sin embargo, este estudio señala importantes diferencias de los efectos de la terapia hormonal posmenopáusica en mujeres con y sin enfermedad coronaria; asimismo, aporta más motivos para continuar estudiando los efectos adversos potenciales de las progestinas en la salud cardiovascular.

David Herrington

*Traducción: Mayra Camarillo F.*

**Diferencias raciales en los reportes de las pruebas genéticas para detectar riesgo de cáncer de mama**

**Tomado de:** Armstrong K, Micco E, Carney A, Stopfer J, Putt M. Racial differences in the use of BRCA 1/2 testing among women with a family history of breast or ovarian cancer. JAMA 2005;293:1729-36.

De acuerdo con este estudio retrospectivo de caso-control, entre las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama, las afroamericanas tienen menor probabilidad que las blancas de recibir asesoramiento genético para realizarse pruebas que detectan una mutación en el gen BRCA1 o BRCA2.

Los investigadores seleccionaron una población, que sirviera como referencia, de mujeres del Hospital de la Universidad de Pennsylvania. Las participantes debían tener entre 18 a 80 años de edad, contar con diagnóstico de cáncer mamario u ovárico de primer o segundo grado, pero no tener antecedentes personales de los mismos. En esa población, 217 mujeres habían recibido asesoramiento genético para hacerse las pruebas que detectan una mutación en el gen BRCA1/2. De la población de referencia, los investigadores seleccionaron al azar una muestra de 191 mujeres que reunían los requisitos para que fungieran como grupo control. El principal objetivo era evaluar la asociación entre la raza y el uso del asesoramiento genético.

Se observó que las afroamericanas tenían menos probabilidades de recibir asesoramiento genético para las pruebas de detección de una mutación en el gen BRCA1/2 que las blancas (razón de momios, 0.33; IC 95%: 0.12-0.40). La probabilidad de recibir asesoramiento genético fue aún menor después de ajustar los principales factores que podrían crear confusión: posibilidad de tener la mutación en el gen BRCA1/2, características socioeconómicas, percepción del riesgo de cáncer y preocupación por el mismo, actitudes concomitantes con las pruebas genéticas, y pláticas con los médicos de atención primaria relacionadas con los riesgos y ventajas de las

pruebas. La razón de momios ajustada demostró que las afroamericanas tuvieron 72% menos probabilidad que las blancas de recibir asesoramiento genético (IC 95%: 0.09-0.89).

### Comentario

Comprender las diferencias raciales que existen en la atención a la salud es fundamental para poder ofrecer una atención óptima a todas las estadounidenses. Podría resultar difícil identificar las barreras específicas que hay para ciertas estrategias de vigilancia o prevención para cada raza o población.

Armstrong y sus colaboradores han demostrado diferencias raciales en la forma de proporcionar asesoramiento genético para detectar una mutación en el gen BRCA en un gran sistema urbano de atención a la salud. Las barreras hipotéticas no pudieron explicar esta disparidad, entre ellas: el nivel socioeconómico, la percepción del riesgo de cáncer, la probabilidad de tener la mutación en el gen BRCA, las preocupaciones y actitudes relacionadas con las pruebas genéticas, o las prácticas del médico acerca de las pruebas para detectar una mutación en dicho gen.

Este estudio ofrece un excelente comienzo para comprender la disparidad relacionada con el asesoramiento genético. Sin embargo, la población estudiada pertenecía a un solo sistema urbano de salud, lo cual aumenta los problemas vinculados con la generalización de los resultados.

No se espera que falte una barrera identificada, pero esto podría estar influido por ciertas limitaciones del estudio. El sesgo de autoselección fue mayor en el grupo control y es posible que la información proporcionada por las mismas pacientes también ocasionara otros errores.

Otras barreras no hipotéticas de este estudio incluyeron: tiempo invertido con el médico o residente, facultad del médico para involucrarse con el problema, enfermedades comórbidas, otras

actividades que generaban estrés y que pudieron aminorar la importancia de la vigilancia y la prevención, y, tal como sugieren los autores, la evaluación de las actitudes hacia la discriminación genética.

Es necesario realizar más estudios para comprender la causa de la disparidad y las intervenciones posteriores que pudieran corregirla.

Carolyn Y. Muller

### Comentario

Se sabe que las mutaciones del gen BRCA1/2 ocasionan un riesgo significativamente elevado de sufrir cáncer de mama u ovario: 50 a 85% más elevado para el cáncer mamario y 14 a 40% más alto para el ovárico. La ventaja de hacer pruebas para detectar mutaciones en todas las mujeres con antecedentes familiares es polémica, pero luego dichas pruebas pueden proporcionar información que puede influir en la toma de decisiones relacionada con la reducción del riesgo de cáncer. Por desgracia, estas pruebas son costosas y las mutaciones son relativamente raras, incluso entre las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama u ovario.

En Estados Unidos, la incidencia del cáncer mamario es menor entre las mujeres afroamericanas que entre las blancas, pero el número de muertes es mayor. La detección y prevención temprana beneficiaría a este grupo de mujeres. Sin embargo, este estudio demuestra que las mujeres afroamericanas tienden a recibir menos asesoramiento genético y a hacerse menos pruebas para detectar mutaciones.

Una de las limitaciones más importantes por las que las mujeres afroamericanas no se hacen las pruebas es su desconfianza en el sistema de atención a la salud. De igual forma, algunos médicos no se las solicitan o no consideran necesario informarles acerca de las mismas.

Este estudio ayudó a demostrar que a los médicos aún nos falta un largo camino por recorrer para alcanzar la armonía racial. Necesitamos crear conciencia en las pacientes acerca de las pruebas de prevención. Es fundamental actuar bien para que éstas confíen en el sistema de atención a la salud. Asimismo, se requiere saber cuáles grupos son los que tienen mayor riesgo de sufrir cáncer de mama u ovario y alentar a esas mujeres para que se realicen las pruebas.

Robyn B. Faye

*Traducción: Mayra Camarillo F.*

### **Los progestágenos no previenen la pérdida ósea posmenopáusicas**

**Tomado de:** Liu JH, Muse KN. The effects of progestins on bone density and bone metabolism in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1216-324.

De acuerdo con este estudio clínico, al azar, doble ciego, controlado con placebo relacionado con la terapia combinada de estrógenos-progestágenos, estos últimos tienen mucho menor efecto en el metabolismo óseo y en la densidad mineral ósea que los estrógenos. Los investigadores asignaron a 132 mujeres, con menos de cinco años de ser menopáusicas (promedio de edad, 52.5), a recibir cualquiera de los siguientes seis grupos de tratamiento: 300 mg/día de progesterona micronizada, 10 mg/día de acetato de medroxiprogesterona, 1 mg/día de noretindrona, 1 mg/día de estradiol micronizado, 10 mg/día de acetato de medroxiprogesterona más 1 mg/día de estradiol micronizado, o placebo. El estudio duró dos años. Los puntos de corte primarios fueron los cambios de la densidad mineral ósea en la columna y en el cuello femoral. Las variables secundarias fueron los marcadores del recambio óseo.

Del inicio del estudio al final de éste, las mujeres que recibieron estradiol solo o combinado con acetato de medroxiprogesterona mostraron incrementos de la densidad mineral ósea de la columna del 2 al 4% ( $p < 0.01$ ) y del cuello femoral del 2% (no significativo). Las mujeres tratadas con placebo perdieron, aproximadamente, 2% de la densidad mineral ósea de la columna y no tuvieron pérdida perceptible de la del cuello femoral.

Los resultados de densidad mineral ósea de los tres grupos de progestágenos se agruparon en torno a los resultados del grupo tratado con placebo.

Los resultados de los tres marcadores del recambio óseo demostraron que las pacientes que recibieron regímenes de estradiol tuvieron disminuciones importantes desde el inicio del estudio en las medidas de la fosfatasa alcalina específica para el hueso y en el n-telopéptido urinario que se convierte a creatinina ( $p < 0.05$  para ambos). Las concentraciones séricas de osteocalcina también tuvieron tendencia a la baja. Ningún régimen de progestágenos solos o el placebo produjeron cambios significativos en los marcadores.

### **Comentario**

Aunque en este estudio no se contó con un número adecuado de participantes para realizar comparaciones significativas, éste reforzó dos lecciones clínicas: 1) la adición diaria de acetato de medroxiprogesterona, incluso en una dosis cuatro veces mayor que la que se estaba utilizando (10 mg/día), aumenta ligeramente los efectos óseos de los estrógenos, y 2) si los progestágenos se toman solos, éstos no previenen la pérdida ósea.

Este estudio, diseñado a principios de la década de 1990, utilizó dosis de progestágenos que, en ese tiempo, se consideraban necesarias para proteger el endometrio. Esto se basó en estu-

dios fisiológicos e incorrectos de las células endometriales. A finales de dicha década se descubrió que la administración de dosis mucho más bajas prevenía la hiperplasia endometrial.

Para el año 2000, cuando se completó la selección de pacientes, los resultados de diversos estudios grandes (PEPI, HOPE, HERS) habían cambiado de manera importante nuestra percepción acerca de los progestágenos. Había preocupación en cuanto a los efectos adversos de estos fármacos en el humor y metabolismo de las pacientes. Para el 2005 varios estudios adicionales (WHI, Estudio del Millón de Mujeres) señalaron que los progestágenos aumentan el riesgo de cáncer de mama.

Cada día es mayor el interés por los regímenes de la terapia combinada de estrógenos-progestágenos que utilizan progestágenos de ciclo largo como una manera de reducir su exposición. Sería interesante que dentro de los próximos años se promoviera un régimen de terapia combinada de estrógenos-progestágenos que utilice un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM) y que se oponga a la estimulación endometrial causada por los estrógenos. Es posible que, después de 25 años, los progestágenos de la terapia combinada de estrógenos-progestágenos estén acercándose al final de su vida útil.

Bruce Ettinger

*Traducción: Mayra Camarillo F.*

La Asociación Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral, A.C.  
y la Facultad de Medicina Mexicali, Universidad Autónoma de Baja California, México  
invitan al

## **Diplomado en enfermedades óseas y metabólicas que afectan el esqueleto**

Dirigido a: médicos generales, médicos especialistas interesados en las enfermedades óseas y metabólicas que afectan el esqueleto.

### **Características del curso:**

- El curso estará disponible en internet desde el 2004 en forma permanente dentro de la página [www.ammom.com.mx](http://www.ammom.com.mx) con acceso restringido a los alumnos inscritos
- El alumno puede iniciar el curso en cualquier momento durante el 2005.
- Cada alumno tendrá un mínimo de 4 meses y un máximo de 1 año para completar el curso.
- El curso consta de 17 módulos.
- Cada módulo consta de 5 a 6 temas
- Se agregará un módulo adicional durante el 2005
- Durante el 2005 se actualizarán los temas que tengan los avances más importantes.
- Cada alumno puede llevar el curso al ritmo que desee de acuerdo con su tiempo disponible.
- El alumno debe enviar por e-mail un examen de evaluación por cada tema estudiado.
- Se asignan tareas por cada tema: lectura y resumen de artículos seleccionados, que se envían por e-mail a la coordinación.

### **Requisitos**

- Acreditar ser médico titulado en México o en el extranjero
- Conocimientos básicos de computación
- Contar con una computadora
- Acceso a internet
- Cuenta de correo electrónico

### **Diploma universitario**

- Se otorgará un diploma con aval de la Universidad Autónoma de Baja California a quien acredite cuando menos 180 h
- De no completar las horas requeridas para un diploma se otorgará un certificado por las horas acreditadas.

### **Costo del curso por alumno**

- 5,000 pesos MN (en México)
- \$450 dólares (fuera de México)

### **Formas de pago**

- Cheque o depósito bancario
- Pago en línea con tarjeta de crédito

### **Horas: 250 h**

- 150 h de estudio
- 100 h en actividades y tareas

### **Informes**

#### **Coordinador general**

Dr. Fidencio Cons Molina. Secretario de Difusión Científica de AMMOM, A.C. Av. Álvaro Obregón 1257-1 zona centro, Mexicali, BC. Tel.: + 52 (686) 553-4121. E-mail: [fcons@telnor.net](mailto:fcons@telnor.net)

Asociación Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral, A.C. (AMMOM). Durango 290-504, Col. Roma, México, DF, CP 06700. Tel./fax: (01-55) 5212-1459. E-mail: [ammom2002@prodigy.net.mx](mailto:ammom2002@prodigy.net.mx) o visite nuestra página web: <http://www.ammom.com.mx>

Para información más detallada del curso, temas por módulo, objetivos generales y específicos, visite: <http://www.ammom.com.mx/AMMOM/CursoEMC/portada.htm>

Con acreditación curricular de: Consejo Mexicano de Reumatología, Consejo Mexicano de Medicina Interna, Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral