

**AÑO**

**2013 VOLUMEN** Volumen 19 NO. 3

**ARCHIVO**

Portada  
1-Inicio  
2-Indicaciones a los autores  
3-Tabla de contenido  
  
4-Editorial  
  
4-Diabetes  
  
  
5-Extracto de soya  
  
  
6-Actualidad inmediata  
  
7-Cranberry  
8-Menopausia al día  
9-Perlas  
10-Congresos

**TITULO**

Portada  
Inicio  
Indicaciones a los autores  
Tabla de contenido  
Editorial - Futuro en medicina de  
«Stem Cell»  
Diabetes tipo 2 y menopausia: un  
estudio multinacional  
Eficacia de una dosis diaria de un  
extracto estandarizado de isoflavonas  
de soya rico en  
daidzeína en el alivio de síntomas  
relacionados con la menopausia. Un  
estudio prospectivo  
Manejo de la atrofia vulvovaginal  
sintomática: 2013. Declaración de  
posición de la  
North American Menopause Society.  
Parte I  
Tratamiento con productos de  
Cranberry  
Menopausia al día  
Perlas  
Congresos

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia  
Resolución Mingobierno Núm. 107 de 1995

Volumen 19 - Núm. 3 - Año 2013  
Décimo noveno número - Tercer milenio

## Editor - Jefe

Gustavo Gómez Tabares

## Editores Adjuntos

Germán Barón Castañeda, Hoover Canaval Erazo

## Comité Financiero

Frank José Ospina Morales  
Camilo Rueda Betlz, Beatriz Sierra Londoño

## Comité Científico

Sergio A. Alvernia G.	Ginecólogo	Bucaramanga	John Stevenson	Endocrinólogo	UK
Andrés Calle M.	Ginecólogo	Quito	William Onatra H.	Ginecólogo endocrino	Bogotá
Pieter Chedraui	Ginecoobstetra	Guayaquil	Héctor Jaime Posso V.	Epidemiólogo	Bogotá
Álvaro Cuadros C.	Ginecólogo	Cali	Gabriel Tovar R.	Ginecólogo endocrino	Bogotá
Israel Díaz R.	Ginecólogo	Barranquilla	Adolfo Vera D.	Cardiólogo	Cali
Hoover Canaval E.	Ginecólogo	Cali	Juan E. Blümer	Endocrinólogo	Chile
Giuseppe Rosano	Internista	Italia	J. Christopher Gallagher	Endocrinólogo	EUA
Santiago Palacios G.	Ginecólogo	España	Marco Gambacciani	Ginecólogo endocrino	Italia
Arturo Zárate T.	Internista endocrino	México			

## Comité Editorial

Gustavo Gómez Tabares, MD.	Cali	Luciano Melo P., MD. PhD.	Brasil
Gladys E. Canaval E., Enf. PhD.	Cali	José R. Cifuentes B, MD. PhD.	Cali
Nilson R. de Melo, MD. PhD.	Brasil	Néstor O. Siseles, MD. PhD.	Argentina

## Comité WEB

### Director

Germán Barón C.

Hoover Canaval E.	Ginecólogo	Cali	Gustavo Gómez T.	Ginecólogo endocrino	Cali
Fabio Sánchez E.	Ginecólogo	Medellín	Gloria S. Penagos V.	Ginecóloga	Medellín

## Asociación Colombiana de Menopausia

Carrera 13 Núm. 48-26 Oficina: 103

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

Correo electrónico: [asomenopausia@hotmail.com](mailto:asomenopausia@hotmail.com)

Página web: <http://www.asomenopausia.com>

Correo electrónico del editor: [gusgomez@univalle.edu.co](mailto:gusgomez@univalle.edu.co)  
El contenido conceptual de los artículos incluidos en la revista  
es responsabilidad exclusiva de los autores.

**JUNTA DIRECTIVA**  
**Asociación Colombiana de Menopausia (2013-2015)**

Beatriz Sierra Londoño, MD - Presidenta  
Carlos Augusto Pérez Niño, MD - Secretario  
Martha Lucía Marrugo Flórez, MD - Fiscal  
Andrés Ricaurte Sossa, MD - Vocal

Camilo Rueda Beltz, MD - Vicepresidente  
Adriana Patricia Camero Lascano, MD - Tesorera  
Sergio Augusto Alvernia González, MD - Vocal  
Frank J. Ospina Morales, MD - Vocal

**Juntas Directivas de Capítulos**

**Capítulo del Atlántico**

Martha Lucía Marrugo Flórez, MD - Presidente  
Ricardo Torrents González, MD - Vicepresidente  
Paola Royo Peña, MD - Secretaria  
Carlos Jassir Ruiz, MD - Tesorero  
Alvaro González Rubio, MD - Fiscal  
Alfredo Gómez Méndez, MD - Vocal  
Mario Martínez Vélez, MD - Vocal

**Capítulo de Bolívar**

Samuel Cantillo Villar, MD - Presidente  
Janire Buelvas Caparros, MD - Vicepresidente  
Irina Sequeda Luján, MD - Secretaria  
Jaime Barrios Amaya, MD - Tesorero  
Julio Faciolince Camargo, MD - Fiscal  
Carmen Cavadia Martínez, Fis - Vocal  
Ariel Herrera, MD - Vocal

**Capítulo de Santander**

Hermes Jaimes Carvajal, MD - Presidente  
Isabel Eugenia Jáuregui Durán, MD - Vicepresidente  
Irma Moreno Hernández, Lic. - Secretaria  
Luisa de la C. Salamanca Garzón, MD - Tesorera  
Miguel Angel Alarcón Nivia, MD - Fiscal  
Sergio Augusto Alvernia González, MD - Vocal  
Martín Bernardo Mejía C., MD - Vocal

**Capítulo Eje Cafetero**

Eduardo Rodrigo Henao Flórez, MD - Presidente  
Cesar Augusto Grajales Marulanda, MD - Vicepresidente  
Franklin José Espitia de la Hoz, MD - Secretaria  
Gustavo Adolfo Cardona Zuleta, MD - Tesorero  
Héctor Jaime Hurtado Bedoya, MD - Fiscal  
Leonardo José González García, MD - Vocal  
Carlos Alberto Valencia Aguirre, MD - Vocal

**Capítulo Valle del Cauca**

Enrique Herrera Castañeda, MD - Presidente  
Hoover Canaval Erazo, MD - Vicepresidente  
Clara H. Torres Contreras, MD - Secretaria  
Álvaro J. Cuadros Caro, MD - Tesorero  
Óscar J. Arana Navarra, MD - Fiscal  
Sandra P. Alfaro Barragán, MD - Vocal  
Támara S. Cantillo Hernández, MD - Vocal

**Capítulo de Nariño**

Andrés José Ricaurte Sossa, MD - Presidente  
Mauricio Caicedo Portilla, MD - Vicepresidente  
Andrea Paredes Delgado, MD - Secretaria  
Ana Lucía Guevara Martínez, MD - Tesorera  
Víctor Suárez L'Hoeste, MD - Vocal  
Edgardo Benavides Arcos, MD - Fiscal

**Capítulo de Antioquia y Chocó**

Frank José Ospina Morales, MD - Presidente  
Lina María Girard Villa, MD - Vicepresidenta  
Gloria Stella Penagos Velásquez, MD - Secretaria  
Beatriz Sierra Londoño, MD - Tesorera  
María Elena Osorio Cortés, MD - Vocal  
Javier Alberto González Jiménez, MD - Vocal

**Capítulo Bogotá**

Camilo Rueda Beltz, MD - Presidente  
Carlos A. Pérez Niño, MD - Vicepresidente  
Andrés Velásquez Gavilanes, MD - Secretario  
María Fernanda Martínez Flórez, MD - Tesorera  
Francisco Pardo Vargas, MD - Fiscal

---

**Armada digital, impresión y acabados**

GRAFIWEB PUBLICISTAS IMPRESORES

Correo electrónico: [grafwebgerencia@gmail.com](mailto:grafwebgerencia@gmail.com) – Bogotá, D. C., Colombia

## Indicaciones a los autores

1. La **Revista Colombiana de Menopausia**, como órgano oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia, publica artículos de la especialidad o relacionados con ella, previa aprobación del Comité Editorial.
  2. Los trabajos deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la revista. Su reproducción total o parcial debe contar con la aprobación del editor y dar crédito a la publicación original.  
Al someter un trabajo para publicación, el autor debe siempre informar al editor sobre las remisiones e informes previos que puedan considerarse publicaciones previas. Para facilitar el trabajo del editor debe remitirse copia de todo el material mencionado anexo al original. En algunos casos, y solo por acuerdo con el editor, podrá aceptarse la difusión pública previa de los datos contenidos en el artículo, por ejemplo, para alertar sobre riesgos de salud pública.  
La publicación posterior o reproducción total o parcial de un artículo aparecido en **Revista Colombiana de Menopausia**, por parte del mismo autor o de otras personas interesadas, requerirá de la autorización del editor.
  3. Los trabajos deben ser remitidos a **Revista Colombiana de Menopausia**, Apartado Aéreo 76827, Bogotá-2, en original y una copia, escritos a máquina en papel blanco tamaño carta empleando una sola cara del papel, con tinta negra y doble espacio, guardando un margen izquierdo de 4 cm.  
Si se utiliza reproducción de computador, esta debe llenar los requisitos de puntuación y ortografía de las composiciones usuales y, preferiblemente, enviar el CD, indicando el programa o procesador utilizado. El trabajo debe venir acompañado de una carta firmada por todos los autores, en donde se exprese claramente que ha sido leído y aprobado por todos. Igualmente, debe informar si se ha sometido parcial o totalmente a estudio por parte de otra revista.  
El autor debe guardar copia de todo el material enviado.
  4. Se debe seguir las siguientes secuencias: página del título, resumen, texto, resumen en inglés, agradecimientos, referencias, tablas (cada tabla en página separada con su título y notas) y leyendas para las figuras.
  5. En la primera página se incluye el título, corto y que refleje el contenido del artículo, el nombre del autor y sus colaboradores con los respectivos títulos académicos y el nombre de la institución a la cual pertenecen.  
Se señalan los nombres y direcciones del autor responsable de la correspondencia relacionada con el trabajo y de aquel a quien deben solicitarse las separatas. Se especifican las fuentes de ayuda para la realización del trabajo en forma de subvenciones, equipos y drogas.
  6. El resumen, de no más de 250 palabras, debe enunciar los propósitos del estudio de la investigación, los procedimientos básicos, los hallazgos principales y las conclusiones, de acuerdo con los siguientes títulos: objetivos, métodos, resultados y conclusiones.
  7. El texto debe incluir introducción, material y métodos, resultados y discusión; las abreviaturas deben explicarse y su uso limitarse.
  8. Las referencias se numeran de acuerdo con el orden de aparición de las citas en el texto y se escriben a doble espacio.
    - a) En caso de revistas: apellidos e iniciales del nombre del autor y sus colaboradores (si son más de seis puede escribirse, después de los seis primeros, «et al.»); título completo del artículo; nombre de la revista abreviado según estilo del Index medicus; año de publicación; volumen; paginación; volumen; páginas inicial y final.  
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo:  
**Jones HR, Siekert RG, Geraci JE.** Neurologic manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1969; **71**: 21-28.
    - b) En caso de libros: apellidos e iniciales de todos los autores; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.  
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo:  
**Fenichel O.** Teoría psicoanalítica de las neurosis. 3a. ed. Buenos Aires; Editorial Paidós; 1966: 56.
    - c) En caso de capítulos de libros: apellidos e iniciales de los autores del capítulo; título del capítulo; autores o editores del libro; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.  
Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: **Drayer**
- BP, Poser CM.** Enfermedad e inclusión citomegálica del SNC. En: Toro G, Vergara I, Saravia J, Poser CM, eds. *Infecciones del sistema nervioso central*. Bogotá: Fondo Educativo Interamericano S.A.; 172-175.
9. Las tablas y cuadros se denominarán tablas, y deben llevar numeración arábica de acuerdo con el orden de aparición. El título correspondiente debe estar en la parte superior de la hoja y las notas en la parte inferior. Los símbolos para unidades deben aparecer en el encabezamiento de las columnas.  
Las fotografías, gráficas, dibujos y esquemas se denominan figuras, se enumeran según el orden de aparición y sus leyendas se escriben en hojas separadas. Al final de las leyendas de las microfotografías se deben indicar la técnica de colaboración y el aumento utilizados.  
No se utilizarán fotografías en color; los originales en blanco y negro deben enviarse en papel y tener nitidez y contraste suficientes para lograr una buena reproducción.  
Si son gráficas o dibujos deben ser elaborados en cartulina blanca o papel vegetal con tinta china e identificarse con su número de orden en la parte inferior.  
Si una figura o tabla ha sido previamente publicada se requiere el permiso escrito del editor y debe darse crédito a la publicación original. Si se utilizan fotografías de personas, estas no deben ser identificables; en caso contrario, debe obtenerse el permiso escrito para emplearlas. El Comité Editorial se reserva el derecho de limitar el número de figuras y tablas.
  10. Los editoriales y las actualizaciones se publicarán exclusivamente por solicitud del Comité Editorial.
  11. Se consideran actualizaciones aquellos trabajos que contienen una completa revisión de los adelantos recientes ocurridos en un campo específico de la medicina interna.
  12. Comunicaciones y conceptos son aquellos que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina o para la práctica médica. Pueden incluir una revisión del tema.
  13. Comunicaciones breves son aquellas que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina y puede acompañarse de una breve revisión. Su extensión no debe sobrepasar 12 páginas y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
  14. Notas técnicas son aquellas comunicaciones que describen de manera completa y detallada una técnica original o la modificación de un procedimiento, que tengan aplicación definitiva en alguna disciplina médica, sin incluir experiencias clínicas. Se debe presentar las referencias bibliográficas del caso, así como las correspondientes a los aspectos técnicos descritos, tales como equipos, reactivos, instrumentos y otros. Su extensión no debe ser mayor de 10 páginas a doble espacio y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
  15. Los apuntes de la literatura biomédica son de la competencia de uno o varios colaboradores permanentes de **Revista Colombiana de Menopausia**. Se trata de cubrir los temas más interesantes y actualizados de la medicina interna a partir de artículos de importantes revistas y autores reconocidos, de forma que los lectores de la Revista puedan hacer una revisión rápida pero ilustrativa de un tópico específico.
  16. Presentación de casos son los trabajos destinados a describir uno o más casos que el autor considere de interés especial; debe constar de resumen, descripción detallada del caso y discusión. Su extensión no debe ser mayor de ocho páginas a doble espacio y se acepta un máximo de cinco ilustraciones. No se admitirá revisión de la literatura.
  17. Las cartas al editor son comentarios cortos sobre algún material previamente publicado por **Revista Colombiana de Menopausia**.
  18. El título resumido de los artículos publicados aparece en la carátula y en las páginas impares interiores, por lo cual el autor debe sugerir este título si el de su trabajo contiene más de cinco palabras.
  19. **Revista Colombiana de Menopausia** no asume ninguna responsabilidad por las ideas expuestas por los autores.
  20. Para citas de referencias la abreviatura de **Revista Colombiana de Menopausia** es: *Rev Col de Menop*.
  21. **Revista Colombiana de Menopausia** hace parte de las revistas que suscribieron el acuerdo «Requisitos Uniformes para Trabajos Presentados a Revistas Biomédicas».

---

# CONTENIDO

---

## EDITORIAL

### Futuro en medicina de «Stem Cell»

Gustavo Gómez Tabares

178

---

## ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

### Diabetes tipo 2 y menopausia: un estudio multinacional

A. Monterrosa-Castro, J. E. Blümel, K. Portela-Buelvas, E. Mezones-Holguín, G. Barón, A. Bencosme, Z. Benítez, L. M. Bravo, A. Calle, P. Chedraui, D. Flores, M. T. Espinoza, G. Gómez, J. A. Hernández-Bueno, F. Laribezcoa, S. Lima, M. Martino, D. Mostajo, E. Ojeda, W. Onatra, H. Sánchez, D. Navarro, K. Tserotas, M. S. Vallejo, S. Witis, M. C. Zuñiga

180

### Eficacia de una dosis diaria de un extracto estandarizado de isoflavonas de soya rico en daidzeína en el alivio de síntomas relacionados con la menopausia. Un estudio prospectivo

Hoover Canaval, Arturo María Cecilia, Mauricio Castellanos, María Cecilia Cock, Clara Torres H., Oscar Gómez, Roberto Gallo, Miriam Gómez A., Adriana Trujillo

195

---

## ACTUALIDAD INMEDIATA

### Manejo de la atrofia vulvovaginal sintomática: 2013. Declaración de posición de la North American Menopause Society. Parte I

Margery L.S. Gass, Gloria A. Bachmann, Sheryl A. Kingsberg, James H. Liu, Mark G. Martens, JoAnn V. Pinkerton, Diane T., Jan L. Shifren, JoAnn E. Manson, Pauline M. Maki, Michelle P. Warren, Howard N. Hodis, Andrew M. Kaunitz, Gloria Richard-Davis, Peter F. Schnatz, Marla Shapiro, Lynnette Leidy Sievert, Isaac Schiff, Wulf H. Utian, Penny Allen

208

### Tratamiento con productos de Cranberry

222

---

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Terapia cognitiva conductual para los síntomas menopáusicos

Green Sm, Haber E, McCabe Re, Soares Cn. Cognitivebehavioral. Group Treatment For Menopausal Symptoms: A Pilot Study.

225

### Efectos de dieta mediterránea sobre el desorden cognitivo

Tsivgoulis G, Judd S, Letter AJ, Et Al.

227

### Severidad de incontinencia urinaria y calidad de vida (CDV)

Barentsen JA, Visser E, Hofstetter H, Maris AM, Dekker JH, de Bock GH.

229

### Estrógenos y dolor articular en menopausia

Chlebowski RT, Et Al.

230

### Artículos escogidos por el editor jefe de «Menopause»

231

### La TH no afecta la cognición en mujeres jóvenes del WHI

Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, Et Al.

232

### Resultado a largo plazo de la sacrocolpexia abdominal para prolapso

Nygaard I, Brubaker L, Zyczynski HM, Et Al.

234

### Anticonceptivos Orales (AOs) reducen el riesgo de tumores microsatélites endometriales inestables

Amankwah EK, Friedenreich C, Magliocco AM, Et Al.

236

### Efectos de los cambios en el índice de masa corporal IMC estradiol y testosterona en relación con el riesgo de cáncer de mama

Jones ME, Schoemaker M, Rae M, Et Al.

237

¿La terapia hormonal menopáusica está asociada a exceso de riesgo de cáncer de ovario? Yang HP, Anderson WF, Rosenberg PS, Et Al.	239
<b>Artículos escogidos por el editor de la revista «Menopause» en junio del 2013</b>	240
¿No uso de TE asociada con muerte temprana en mujeres con histerectomía? Sarrel Pm, Njike VY, Vinante V, Katz DL.	241
<b>Factores sociales y de salud afectan la edad de la menopausia en el estudio SWAN</b>	
<b>El estudio no encuentra diferencias raciales o étnicas</b> Gold EB, Crawford SL, Avis NE, Et Al.	242
<b>Efectos positivos y negativos de los estrógenos sobre la defensa urotelial</b> Lüthje P, Brauner H, Ramos NL, Et Al.	243
<b>Gel de ácido hialurónico vaginal es efectivo para la resequedad vaginal</b> Chen J, Geng L, Song X, LI H, Giordan N, Liao Q.	244
<b>Lo que es viejo es nuevo otra vez: paroxetina para los sofocos</b>	246
<b>Artículos escogidos por el editor de «Menopause»</b>	247
<hr/>	
<b>PERLAS</b>	
<b>Embarazo en el síndrome de Turner conlleva alto riesgo de hipertensión</b>	248
<b>El tratamiento adecuado del hipotiroidismo ayuda al éxito de la fertilidad asistida</b>	249
¿Cómo tratar la infección vaginal persistente por hongos debido a especies distintas de <i>candida albicans</i> ?	251
<b>Revisión sistemática de la incidencia y prevalencia de las verrugas genitales</b>	255
<b>Discusión de tratamiento con drospirenona para los fogajes</b>	256
<b>El sexo mejora con el tratamiento de la atrofia vaginal. Hallazgo de una encuesta</b>	257
<hr/>	
<b>CONGRESOS</b>	259
<hr/>	
<b>NOTICIAS DE LA ASOCIACIÓN</b>	261
<hr/>	
<b>HOJA DE SUSCRIPCIÓN</b>	262

Foto de portada:

**CEREBRO EN CRECIMIENTO:** Para reemplazar las células cerebrales perdidas en los trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Parkinson, algunos investigadores están experimentando con injertos de tejido cerebral fetal y las inyecciones de neuronas jóvenes cultivadas a partir de células madre en el laboratorio.

Imagen: *Bryan Christie*.

## Futuro en medicina de «Stem Cell»

**E**l envejecimiento es un proceso inexorable que conjuga el paso de los años en las maravillosamente funcionales células, máquinas biológicas de asombrosa eficiencia y diversidad, y el paso del tiempo que expone al ser humano a todas las contingencias comprendidas entre los problemas de disfunciones orgánicas genéticas hasta los traumas y la violencia. Todo lo anterior ha generado una disciplina de mucho auge, creando así, la medicina regenerativa.

Desde hace varias décadas, se han suplido algunas deficiencias de órganos, con el reemplazo de los mismos –principalmente corazón y articulaciones, pasando por otros como riñón, pulmón e hígado–, con buenos resultados con relación a la prolongación de la vida y de la funcionalidad de las estructuras reemplazadas. Sin embargo, hay limitaciones y efectos secundarios como la respuesta inmune que hace que haya efectos secundarios por los inmunosupresores utilizados.

El hígado entre los órganos más grandes del cuerpo humano, es el único que tiene una gran capacidad para recuperarse de una lesión. Una persona puede perder gran parte de él en un accidente o durante una cirugía, pero siempre y cuando al menos una cuarta parte del hígado se mantenga intacto y generalmente libre de cicatrices, pues puede crecer de nuevo a su tamaño y función completa. Por desgracia, esta capacidad de auto-regeneración no es válida para otras partes del cuerpo. Una salamandra puede regenerar su cola, pero una persona no puede recuperar una pierna amputada o renovar las secciones del cerebro perdido con la enfermedad de Alzheimer.

Desde el descubrimiento y la investigación frenética de células madre, la medicina regenerativa esta ya dando frutos y el futuro es muy prometedor. Ya hay estudios serios sobre regeneración de la retina en pacientes ciegos, y en Francia se ha permitido ofrecer este tratamiento, para lograr, si no una visión perfecta si tener luz al final del túnel.

Las células madre –células progenitoras que pueden dar lugar a una variedad de tejidos– juegan un papel importante en este esfuerzo. Los científicos están aprendiendo cómo hacer una mezcla de moléculas de azúcar, proteínas y fibras para crear un entorno en el que las células madre puedan desarrollarse en el tejido de reemplazo. Los investigadores han hecho grandes progresos en la sustitución de tejido dañado del corazón y la reconstrucción muscular. También se encuentran en las primeras etapas de desarrollo de nuevas células nerviosas. Algunos de estos avances podrían surgir del laboratorio, para tratamientos en unos pocos años. Pueden pasar décadas o en última instancia, fallar. Algunos de los avances y realizaciones más prometedoros se pueden resumir como:

- El campo emergente de la medicina regenerativa puede un día revolucionar el tratamiento de enfermedades del corazón y trastornos neurodegenerativos; resolver el problema de la escasez de donantes de órganos y restaurar completamente los músculos dañados, los tendones y otros tejidos.

- La clave, los investigadores están aprendiendo a dar al cuerpo, una especie de impulsor inicial hecho de varias proteínas, fibras o células –o para clonar copias adicionales de las células madre– semiespecializado que ya se encuentra en los pacientes adultos y para permitir que el cuerpo tome el control de allí.
- La ayuda adicional permite que el cuerpo pueda regenerar los tejidos del tipo o la cantidad que normalmente no podía hacer por sí mismo. Ya estos tratamientos de auto-sanación han rejuvenecido algunos corazones de unos pacientes y han ayudado a los cirujanos en la reparación de músculos lesionados.

La medicina regenerativa, la clonación de órganos, el desarrollo incontrolable de la tecnología en medicina, la educación, los hábitos alimenticios, el ejercicio, los medicamentos espaciales, las sofisticadas salas de cuidados intensivos, van a hacer que cada vez sea más difícil morir. Obviamente estas terapias serán costosas y solo un puñado de la población las podrá pagar, mientras se socializan. La brecha se hace más grande y la longevidad tendrá su costo.

**Gustavo Gómez Tabares**  
Editor - Jefe



## Diabetes tipo 2 y menopausia: un estudio multinacional

Recibido: marzo 25 de 2013. Aceptado: abril 18 de 2013

A. MONTERROSA-CASTRO\*, J. E. BLÜMEL\*\*, K. PORTELA-BUELVAS\*\*, E. MEZONES-HOLGUÍN\*\*, G. BARÓN\*\*, A. BENCOSME\*\*, Z. BENÍTEZ\*\*, L. M. BRAVO\*\*, A. CALLE\*\*, P. CHEDRAUI\*\*, D. FLORES\*\*, M. T. ESPINOZA\*\*, G. GÓMEZ\*\*, J. A. HERNÁNDEZ-BUENO\*\*, F. LARIBEZCOA\*\*, S. LIMA\*\*, M. MARTINO\*\*, D. MOSTAJO\*\*, E. OJEDA\*\*, W. ONATRA\*\*, H. SÁNCHEZ\*\*, D. NAVARRO\*\*, K. TSEROTAS\*\*, M. S. VALLEJO\*\*, S. WITIS, M. C. ZUÑIGA\*\*

### Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 causa cambios metabólicos que llevan a menopausia temprana y agravan los síntomas menopáusicos.

**Objetivos:** Determinar los factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 y evaluar el impacto de esta enfermedad.

**Métodos:** A un total de 6.079 mujeres entre 40 y 59 años de edad, procedentes de 11 países de América Latina, se le solicitó responder a Menopause Rating Scale (MRS) y la escala Goldberg de ansiedad-depresión.

**Resultados:** La prevalencia de diabetes fue de 6.7%. La diabetes mellitus se asoció con hipertensión arterial (odds-ratio [OR] 4.49, 95% intervalo de confianza [IC] 3.47 a 5.31), el uso de psicofármacos (OR 1.54, IC del 95%: 1.22-1.94), la terapia hormonal (OR 1.46, IC 95%: 1.11-1.92), 50 años de edad (OR 1.48, IC del 95%: 1.17-1.86) con sobrepeso u obesidad (OR 1.47, IC 95%: 1.15-1.89), y la circunferencia de la cintura 88 cm (OR 1.32, IC del 95%: 1.06-1.65). Los factores asociados con un menor riesgo de diabetes fueron el uso de anticonceptivos hormonales (OR 0.55, IC del 95%: 0.35-0.87), alcohol (OR 0.73, IC del 95%: 0.54-0.98) y vivir en ciudades de 2.500 metros sobre el nivel del mar (OR 0.70, IC 95%: 0.53-0.91), o con altas temperaturas (OR 0.67, IC 95%: 0.51-0.88).

A su vez, la diabetes triplica el riesgo de la menopausia en las mujeres menores de 45 años de edad. La diabetes no aumentó el riesgo de deterioro de la calidad de vida debido a los síntomas climatéricos.

**Conclusiones.** La menopausia no aumenta el riesgo de diabetes tipo 2. La diabetes está asociada con menopausia temprana en mujeres por debajo de 45 años de edad.

**Palabras clave:** Diabetes tipo 2, menopausia, síntomas climatéricos, presión sanguínea, América Latina.

### Abstract

Type 2 diabetes mellitus causes metabolic changes that may lead to early menopause and worsen climacteric symptoms.

\* Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Campus de Zaragocilla, Cartagena, Colombia.

\*\* Grupo de Colaboración para la Investigación del Climaterio en América Latina (REDLINC).

**Objectives:** To determine the risk factors for type II diabetes mellitus and assess the impact of this disease on the age of menopause and on climacteric symptoms.

**Methods:** A total of 6079 women aged between 40 and 59 years from 11 Latin American countries were requested to answer the Menopause Rating Scale and Goldberg Anxiety-Depression Scale.

**Results:** The prevalence of diabetes was 6.7%. Diabetes mellitus was associated with arterial hypertension (odds ratio (OR) 4.49; 95% confidence interval (CI) 3.47-5.31), the use of psychotropic drugs (OR 1.54, 95% CI 1.22-1.94), hormonal therapy (OR 1.46, 95% CI 1.11-1.92), 50 years of age (OR 1.48, 95% CI 1.17-1.86), overweight or obese (OR 1.47, 95% CI 1.15-1.89), and waist circumference 88 cm (OR 1.32, 95% CI 1.06-1.65). Factors associated with lower risk of diabetes were the use of hormonal contraceptives (OR 0.55, 95% CI 0.35-0.87), alcohol (OR 0.73, 95% CI 0.54-0.98) and living in cities 2500 meters above sea level (OR 0.70, 95% CI 0.53-0.91) or with high temperatures (OR 0.67, 95% CI 0.51-0.88). In turn, diabetes tripled the risk of menopause in women under 45 years of age. Diabetes did not increase the risk of deterioration of quality of life due to climacteric symptoms.

**Conclusion:** Menopause does not increase the risk of type II diabetes mellitus. Diabetes is associated with early menopause in women under 45 years of age.

**Key words:** Diabetes tipe 2, menopause, climateric symptoms, blood tension, Latin América.

## Introducción

En la mayoría de los países, en las últimas décadas, el desarrollo económico y los cambios en el estilo de vida han aumentado la longevidad y el número de personas que tienen sobrepeso o son obesas. Estos cambios han aumentado significativamente la prevalencia de diabetes mellitus, especialmente la diabetes tipo II (DM-2). En el 2000 se estimaba que 171 millones de personas tenían diabetes en todo el mundo, y se espera que esta cifra aumente a 366 millones en el 2030<sup>1</sup>.

La DM-2 es muy influyente en las mujeres, ya que es una de las enfermedades crónicas más comunes en las posmenopáusicas y es un factor subyacente a las enfermedades cardiovasculares, que son la principal causa de muerte en las sociedades occidentales<sup>2</sup>.

Además, la DM-2 se asocia con un aumento de cáncer de mama, que es una enfermedad con alta prevalencia en mujeres mayores. Un meta-análisis mostró 23% más de riesgo de cáncer de mama en mujeres diabéticas<sup>3</sup>. También, la DM-2 representa una mayor proporción de muertes en las mujeres que en los hombres<sup>4</sup>.

La menopausia ha sido asociada con un aumento en la grasa abdominal, causado por el

agotamiento de la función ovárica<sup>5</sup>. Estos cambios en la composición corporal pueden causar perturbaciones en la sensibilidad a la insulina y en el metabolismo de la glucosa en las mujeres posmenopáusicas<sup>6</sup>. La menopausia es un evento fisiológico relevante en la vida de una mujer, y debido a los cambios biológicos y psicosociales que provoca, puede tener un impacto sobre el riesgo de diabetes; sin embargo, pocos estudios han evaluado el efecto de la diabetes en la edad de la menopausia y la sintomatología climatérica.

Algunos autores han sugerido que la menopausia puede aumentar el riesgo de la diabetes<sup>7</sup>, pero esto es polémico<sup>6</sup>. La terapia de reemplazo hormonal (TH) en la posmenopausia mejora el control metabólico de las mujeres con DM-2 y/o disminuye la prevalencia de la diabetes; por lo tanto, ha sido sugerido un papel protector de los esteroides ováricos en el riesgo de la diabetes<sup>8</sup>. Son pocos los estudios que analizan la relación entre la DM-2 y la menopausia. El análisis se complica, ya que cada una de estas dos condiciones que pueden modular la expresión clínica tiene múltiples variables que interactúan<sup>9</sup>. El objetivo de este estudio fue determinar los factores de riesgo para DM-2 y evaluar el impacto de esta enfermedad en la edad de la menopausia y en los síntomas climatéricos.

## Materiales y métodos

**Participantes.** Un estudio transversal grande se llevó a cabo en mujeres entre las edades de 40 y 59 años, en los centros de salud de las ciudades con poblaciones de 500 000 habitantes o más en 11 países de América Latina. Los criterios de inclusión fueron mujeres hispanas con salud normal que eran compañeras de los pacientes que consultaron en los centros médicos. Según el Centro Nacional de Estadísticas de Salud, la salud normal se refiere a la posibilidad de realizar actividades de rutina<sup>10</sup>. Se excluyeron las mujeres si eran negras o indígenas, o si presentaban trastornos mentales, por lo que no podían llenar el formato, o tenían condiciones psíquicas o físicas que podrían obstaculizar el proceso de la entrevista.

A las mujeres que llenaron los criterios de inclusión se les pidió completar el cuestionario. Se obtuvo el consentimiento previo a la aplicación de la encuesta, de acuerdo con la Declaración de Helsinki<sup>11</sup>. El protocolo de investigación de este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética de la Fundación PROSAM, Santiago de Chile, Chile. Para la estadística se usó el *software* EPI-INFO 6.04, Centros para el Control de Enfermedades y Prevención, Atlanta, EE. UU., 2001. Un pequeño tamaño de la muestra fue calculado como 196 mujeres por cada centro, teniendo en cuenta que cada centro cubría una población estimada de 50 000 mujeres<sup>12</sup> y suponiendo que el 9% de la población encuestada podría sufrir DM-2<sup>13</sup> con un error estimado de 5% y un intervalo de confianza del 95%. Se pidieron por lo menos 250 encuestados para cada centro.

## Herramientas

**Datos generales.** Para grabar los datos, un cuestionario detallado anteriormente era construido y validado con 50 mujeres antes de la aplicación en los centros de América Latina afiliados al Grupo de Investigación del Clima en América Latina (REDLINC) participantes en este estudio; el llamado REDLINC V.

**Variables de estudio.** Se recogieron datos sobre la edad, el nivel educativo (años de escolaridad), paridad, estado menopáusico, años de

posmenopausia, menopausia quirúrgica y el estado civil y/o si actualmente tienen un compañero. Además, el estilo de vida y otros factores personales; es decir, tabaquismo, consumo de alcohol y la actividad física se incluyeron en los datos. La atención médica, el consumo de drogas, los antecedentes de enfermedades crónicas, la atención psiquiátrica, así como el uso de psicofármacos y la terapia hormonal/terapias alternativas para la menopausia o los anticonceptivos fueron evaluados. A cada grupo de se le asignó un número del centro REDLINC (ciudad y país).

**Definición de variables.** Nivel educativo insuficiente fue considerado como de 12 años de escolaridad o menos<sup>14</sup>. Las definiciones de estado menopáusico se basaron en STRAW<sup>15</sup>: premenopausia (mujeres que tienen menstruaciones regulares); perimenopausia (menstruaciones irregulares de 7 días a partir de su normalidad ciclo), posmenopausia temprana (1-4 años) y la posmenopausia tardía (5 años). Las mujeres premenopáusicas se dividieron en dos grupos: las que eran mayores y las menores de 45 años de edad. Otras características se definen como: fumadora actual: un cigarrillo por día; alcohol: una bebida por semana; obesidad: índice de masa corporal (IMC) 30 kg/m<sup>2</sup>, la obesidad abdominal con la circunferencia de la cintura 88 cm; hipertensión: presión arterial 140/90 mm Hg o tratamiento antihipertensivo y la diabetes mellitus; diagnóstico médico (glucemia 125 mg/dl en dos veces) o el uso de medicamentos hipoglucemiantes. Las ciudades con altitudes de 2500 m fueron consideradas como ciudades altas y aquellas con temperaturas medias de 30 °C fueron consideradas como ciudades calientes.

## Escala de clasificación de menopausia (MRS)

El Menopause Rating Scale (MRS)<sup>16</sup> es un cuestionario que evalúa la presencia y la intensidad de los síntomas climatéricos<sup>11</sup>. Se divide en tres subescalas: (1) somáticas: fogajes, molestias cardíacas, trastornos del sueño, problemas musculares y problemas en las articulaciones; (2) psicológico: estado de ánimo depresivo, irritabilidad, la ansiedad y el cansancio físico y mental, y (3) problemas sexuales, problemas de la vejiga y la vagina: sequedad

urogenital. Las encuestadas ofrecen su percepción personal marcando uno de cinco posibles ítems de «gravedad» para cada uno de los artículos de 0 a 4 (0, ninguna queja; 1, leve; 2, moderado; 3 graves; 4 síntomas muy graves). El puntaje compuesto de cada uno de los dominios se obtiene sumando las puntuaciones de los elementos individuales de los dominios respectivos. Cuanto más alto sea el puntaje, más el aumento del deterioro de la calidad de vida del que responde la encuesta. Si la puntuación total es superior a 16 puntos, hay un grave deterioro en la calidad de la vida. Este cuestionario ha sido traducido a 27 idiomas y validado en varios países de habla española<sup>17,18</sup>.

**Escala de ansiedad y depresión de Goldberg.** La escala de ansiedad y depresión de Goldberg (GADS)<sup>19</sup> para el diagnóstico de depresión y ansiedad también diferencia entre los síntomas y sus respectivas intensidades.

El GADS tiene dos subescalas, cada una de ellas con 9 preguntas de sí-no: ansiedad (preguntas de 1-9) y depresión (preguntas de 10-18). Ha sido validada en español por Mont y cols<sup>20</sup>.

## Análisis estadístico

El análisis de datos se realizó a través del programa estadístico EPI-NFO (versión 3.5.1 2008, los Centros de Control de Enfermedades del programa y prevención, Atlanta, GA, EE. UU., la OMS, Basilea, Suiza). Los resultados se presentaron como desviación estándar (DE) y porcentajes (95% intervalo de confianza, CI). La prueba de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para evaluar la normalidad de distribución de datos; la prueba de Bartlett se utilizó para evaluar la homogeneidad de la medida de varianza. De acuerdo con este grupo, se hicieron comparaciones con la t de Student-test (promedio), análisis de la varianza (varios datos continuos) o la prueba de Mann-Whitney (datos no paramétricos).

Los porcentajes entre grupos fueron evaluados con la prueba 2. Un valor de  $p=0.05$  fue considerado como estadísticamente significativo. Se realizaron dos modelos de análisis de regresión logística para la evaluación simultánea de varias variables que afectan la presencia de DM-2 o la menopausia (variable dependien-

te). Las variables independientes que deben figurar en el modelo de regresión son las siguientes: la depresión/ansiedad, Goldberg (sí/no), tabaquismo (sí/no), alcohol (sí/no), la obesidad (sí/no), hipertensión arterial (sí/no), diabetes mellitus (sí/no), edad avanzada (sí  $\geq 50$  años, mediana), estado posmenopausia (sí/no), la menopausia quirúrgica (sí/no), síntomas vasomotores (sí/no), el uso de fármacos (anticonceptivos, terapia de reemplazo hormonal para la menopausia, psicofármacos), tener una pareja estable (sí/no) y el bajo nivel de escolaridad ( $\leq 12$  años, sí). Se consideró entrada de variables en el modelo con un nivel de significancia 5% y el procedimiento paso a paso realizado. Se estudian las interacciones entre las variables significativas encontradas durante modelo de regresión. También se considera la construcción del modelo final. La adecuación del modelo de regresión se demostró con el Hosmer-Lemeshow test.

## Resultados

La tasa de rechazo para la participación en el estudio fue de 7,9%, dejando 6079 encuestas para el análisis. Las características generales de todas las mujeres estudiadas se dan en la tabla 1.

El estudio encontró que 410 mujeres (6.7%) eran diabéticas. La edad media fue de  $49.7 \pm 5.4$  años y la duración media de la escolaridad fue de  $10.8 \pm 4.9$  años. Un porcentaje relativamente alto (36.8%) vivía en las ciudades situadas a 2500 metros sobre el nivel del mar y con temperaturas superiores a 30 grados centígrados (40.5%), 68.9% de las mujeres tenían una pareja estable, y el número promedio de hijos era de  $2.6 \pm 1.6$ . Más de la mitad (57.6%) se encontraban en la posmenopausia y el 13.2% utilizaban TH, 11.3% eran fumadoras y el 17.4% bebió al menos una bebida alcohólica por semana. La ansiedad y la depresión afectaban a la mitad de las mujeres y, por lo tanto, un 20% utilizaba psicofármacos, o eran obesas, sedentarias e hipertensas. Más de la mitad de las encuestadas considera que está en buen estado de salud.

La tabla 1 muestra que las mujeres diabéticas tienen características diferentes en comparación con las mujeres no diabéticas. Ellas son más o

**Tabla 1.** Características epidemiológicas de mujeres diabéticas y no diabéticas.

	Todas (n = 6079)	No diabéticas (n = 5669)	Diabéticas (n = 410)	Valor p
Edad (años)	49.7 ± 5.4	49.7 ± 5.4	52.0 ± 5.4	0.0001 *
Años de estudio	10.8 ± 4.9	10.8 ± 4.9	10.8 ± 5.0	ns *
Vivir a grandes alturas (≥ 2500 m)	36.8	37.2	30.5	< 0.006 †
Vivir en ciudades calientes (> 30 °C)	40.5	40.7	36.6	ns †
Vivir con pareja estable	68.9	68.6	72.2	ns †
Paridad	2.6 ± 1.6	2.5 ± 1.5	2.9 ± 1.7	< 0.0001 †
Posmenopáusica	57.6	56.4	73.9	< 0.0001 †
Edad mediana de la menopausia	49.8	50.1	48.5	
Uso de terapia hormonal	13.2	12.6	21.2	< 0.0001 †
Fumadora actual	11.3	11.3	11.0	ns †
Alcohol (≥ 1 trago a la semana)	17.4	19.7	14.4	ns †
Ansiedad (Goldberg)	59.7	59.3	65.6	< 0.01 †
Depresión (Goldberg)	46.5	45.9	55.1	< 0.0002 †
Uso drogas psicotrópicas	20.4	19.5	31.7	< 0.0001 †
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	18.5	17.9	28.0	< 0.0001 †
Circunferencia abdominal ≥ 88 cm	40.0	39.0	53.4	< 0.0001 †
Actividad física (30 min/4veces/sem)	19.5	19.5	18.5	ns †
Hipertensión	22.9	20.4	56.8	< 0.0001 †
Buena salud (autopercepción)	55.1	55.9	44.4	< 0.0001 †

\*, prueba de t de student; † prueba chi<sup>2</sup>

IMC, índice de masa corporal; ns, no significativo

menos mayores (52.0 ± 5.4 vs. 49.7 ± 5.4 años. P < 0.0001), un menor número de ellas viven en las ciudades ubicadas a más de 2500 metros sobre el nivel del mar (30,5% frente a 37,2%, p < 0.006), tienen una paridad más alta (2,9±1,7 vs. 2,5±1,5 hijos, p < 0.001), su promedio de edad de la menopausia es menor (48.4 frente a 50,1 años de edad) y utilizan TH con más frecuencia (21.2% vs. 12.6%, p < 0.001). Por otra

parte, las mujeres diabéticas experimentan más ansiedad, depresión y consumo de drogas psicotrópicas, mayor obesidad, mayor circunferencia de la cintura y mayor hipertensión arterial. En general, las mujeres diabéticas tienen una peor percepción de su salud.

La tabla 2 presenta la prevalencia de la diabetes y las probabilidades proporcionales

**Tabla 2.** Variables asociadas con el riesgo de diabetes tipo 2 en mujeres de edad media.

Variables	Número total de mujeres	Porcentaje de mujeres con diabetes (Intervalo de confianza 95%)	OR (Intervalo de confianza 95%)
<i>Edad (años)</i>			
40-44	1175	4.1 (3.1-5.4)	1.00
45-49	1692	4.3 (3.4-5.4)	1.06 (0.72-1.57)
50-54	1761	7.0 (5.9-8.3)	1.76 (1.23-2.53)
55-59	1451	11.4 (9.9-13.2)	3.03 (2.15-4.30)
<i>Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>)</i>			
< 18.5	113	1.8 (0.2-6.2)	0.38 (0.06-1.63)
18.5-24.9	2248	4.5 (3.7-5.4)	1.00
25-29.9	2491	7.5 (6.6-8.7)	1.74 (1.35-2.25)
≥ 30	1127	10.2 (8.5-12.2)	2.43 (1.82-3.23)
<i>Circunferencia abdominal ≥ 88 cm</i>			
No	3649	5.2 (4.5-6.0)	1.00
Sí	2430	9.0 (7.9-10.2)	1.79 (1.46-2.21)
<i>Hipertensión arterial</i>			
No	4668	3.8 (3.3-4.4)	1.00
Sí	1391	16.8 (14.8-18.8)	5.13 (4.14-6.35)
<i>Estado menopáusico</i>			
Premenopausia, 40-44 años	711	3.5 (2.3-5.2)	1.00
Premenopausia, ≥ 45 años	949	4.8 (3.6-6.5)	1.40 (0.82-2.38)
Perimenopausia	916	3.9 (2.8-5.5)	1.12 (0.65-1.96)
Posmenopausia temprana (< 5 a)	1758	6.3 (5.2-7.6)	1.85 (1.16-2.97)
Posmenopausia tardía (≥ 5 a)	1745	11.0 (9.6-12.6)	3.39 (2.17-5.35)
<i>Menopausia quirúrgica</i>			
No	5120	6.1 (5.4-6.8)	1.0
Sí	959	10.3 (8.5-12.5)	1.78 (1.39-2.28)

**Continuación tabla 2.**

Sí	804	10.8 (8.8-13.2)	1.86 (1.43-2.41)
<i>Contraceptivo hormonal</i>			
No	5378	7.2 (6.5-7.8)	1.00
Sí	701	3.1 (2.0-4.8)	0.42 (0.26-0.66)
<i>Vivir a gran altura (<math>\geq 2500</math> m)</i>			
No	3844	7.4 (6.6-8.3)	1.00
Sí	2235	5.6 (4.7-6.6)	0.74 (0.59-0.93)
<i>Vivir en ciudades calientes (<math>&gt;30^{\circ}\text{C}</math>)</i>			
No	3620	7.2 (6.4-8.1)	1.00
Sí	2459	6.1 (5.2-7.1)	0.84 (0.68-1.04)
<i>Ansiedad (Goldberg)</i>			
No	2451	5.8 (4.9-6.8)	1.00
Sí	3628	7.4 (6.6-8.3)	1.31 (1.06-1.63)
<i>Depresión (Goldberg)</i>			
No	3523	5.7 (4.9-6.5)	1.00
Sí	2826	8.0 (7.0-9.1)	1.45 (1.18-1.79)
<i>Uso drogas psicotrópicas</i>			
No	4841	5.8 (5.2-6.5)	1.00
Sí	1238	10.5 (8.9-12.4)	1.91 (1.52-2.40)

(odds-ratio) de diferentes variables observadas con más prevalencia en las mujeres diabéticas en la tabla 1. La edad solo empieza a aumentar el riesgo de los 50 a 54 años de edad (OR 1.76, IC 95% 1.23-2.53), y el riesgo aumenta con fuerza durante el quinquenio de 55 a 59 años (OR 3.03, IC 95% 2.15-4.30). El exceso de peso implica un aumento significativo en el riesgo (OR 1.74; IC del 95% 1,35-2.25), y en las mujeres obesas este aumento es incluso superior (OR 2.43, IC 95% 1.82-3.23). Una circunferencia de la cintura 88 cm tiene un riesgo equivalente al sobrepeso (OR 1.79; IC del 95%

1.46 2.21). El factor de riesgo principal que se encuentra en este estudio es la hipertensión arterial (OR 5.13, IC 95% 4.14-6.35). La menopausia precoz implica un aumento del riesgo de DM-2 (OR 1.85, IC 95% 1.16-2.97), dicho riesgo aumenta en la posmenopausia tardía (OR 3.39, IC 95% 2.17-5.35). La menopausia quirúrgica y el uso de la TH parecen plantear un riesgo significativo de diabetes. Por otro lado, el uso de anticonceptivos orales se asoció con un menor riesgo (OR 0.42, IC 95% 0.26-0.66), lo mismo que vivir en ciudades ubicadas a 2.500 metros sobre el nivel del mar (OR 0.74,

IC del 95%: 0.59-0.93). La depresión, la ansiedad y el uso de drogas psicoactivas se asociaron con mayor riesgo de diabetes.

La tabla 3 presenta el modelo de regresión logística donde la hipertensión arterial es la variable más importante asociada con el riesgo de DM-2 (OR 4.29, IC 95% 3.47-5.31). La posmenopausia ajustada solo por la edad era todavía un factor de riesgo para la diabetes (OR 1.54, IC 95% 1,15-2.05), pero cuando las variables de la tabla 3 se incluyeron en el modelo, esta asociación desapareció.

La tabla 4 muestra el porcentaje de mujeres con menopausia natural a diferentes edades, de acuerdo con la ausencia o presencia de la DM-2. En el rango de edad de 40 a 44 años, justo el 13.2% de las mujeres no diabéticas había experimentado la menopausia natural; este porcentaje aumenta al 29.5% en las mujeres diabéticas de la misma edad. El riesgo de la posmenopausia en las mujeres diabéticas de 40 a 44 años de edad aumenta casi tres veces (OR 2.76; IC del 95% 1.32-5.67). Después de ajustar factores de confusión relacionados, el OR no cambió significativamente

**Tabla 3.** Factores de riesgo relacionados con la diabetes tipo 2: Análisis de regresión logística.

Factores de riesgo	OR	Intervalo de confianza 95%
Hipertensión arterial	4.29	3.47-5.31
Uso de drogas psicotrópicas	1.54	1.22-1.94
Edad $\geq$ 50 años	1.48	1.17-1.86
índice de masa corporal $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	1.47	1.15-1.89
Terapia hormonal	1.46	1.11-1.92
Circunferencia abdominal $\geq$ 88 cm	1.32	1.06-1.65
Consumo de alcohol ( $\geq$ 1 vez/semana)	0.73	0.54-0.98
Vivir en ciudades altas ( $\geq$ 2500 m)	0.70	0.53-0.91
Vivir en ciudades calientes ( $>$ 30°C)	0.67	0.51-0.88
Uso de anticonceptivos	0.65	0.35-0.87

**Tabla 4.** Mujeres con menopausia a diferentes edades de acuerdo con la presencia o ausencia de diabetes tipo 2.

Edad (años)	Número de mujeres	Número de mujeres posmenopáusicas	Mujeres posmenopáusicas (%)		OR (intervalo de confianza 95%)
			No diabéticas	Diabéticas	
40 - 44	1082	1.22-1.94	13.2 (11.2-15.4)	29.5 (16.8-45.2)	2.76 (1.32-5.67)
45 - 49	1462	1.17-1.86	25.9 (23.6-28.3)	35.0 (23.1-48.4)	1.54 (0.86-2.75)
50 - 54	1464	1.15-1.89	61.7 (59.1-64.3)	59.3 (48.5-69.5)	0.91 (0.57-1.43)
55 - 59	1112	0.35-0.87	100.0	100.0	-



dentro de ese grupo de las mujeres (OR 2.71, IC 95% 1.38-5.34). Por otra parte, en mujeres > 45 años de edad, la diabetes no se asoció con un mayor riesgo de convertirse en posmenopáusicas.

La tabla 5 presenta los 11 síntomas climatericos evaluados por el MRS en las mujeres diabéticas y normales. Las mujeres diabéticas tienen más riesgo de sufrir trastornos del sueño asociados (OR 1.51, IC 95% 1,20-1,90), molestias en las articulaciones/muscular (OR 1.42, IC 95% 1.13-1.80), ansiedad (OR 1.31, IC 95% 1.06-1.61), el agotamiento físico/mental (OR 1,54, IC 95% 1.21-1.98) y síntomas genitourinarios. En mujeres diabéticas el riesgo de tener deterioro de la calidad de vida debido a los síntomas climatericos

es 34% más alto que en las mujeres no diabéticas (OR 1.34, IC del 95%: 1,02-1.778). Sin embargo, en un modelo de regresión logística, después de ajustar por la edad, la menopausia, el uso de anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal y sustancias psicotrópicas, la obesidad, la actividad física, los años de escolaridad, el tabaquismo, la altitud y temperatura de las ciudades en las que viven las mujeres, la DM-2 no fue asociada con un deterioro en la calidad de vida debido a una mayor sintomatología climaterica (OR 1.05, IC 95% 0.79-1.38).

La tabla 6 presenta los resultados obtenidos con GADS. Las mujeres diabéticas sentían que se habían ralentizado, perdían interés en las

**Tabla 5.** Sintomatología climaterica en mujeres diabéticas y no diabéticas.

Dominios	Porcentaje de prevalencia de sintomatología (intervalo de confianza 95%)		OR (intervalo de confianza 95%)
	No diabéticas	Diabéticas	
<i>Dominio somático</i>			
Oleadas de calor, sudoración	55.3 (54.0-56.6)	58.0 (53.1-62.8)	1.12 (0.91-1.38)
Malestar cardíaco	34.5 (33.3-35.7)	37.3 (32.7-42.2)	1.13 (0.91-1.40)
Problemas de sueño	61.5 (60.2-62.8)	70.7 (66.0-75.0)	1.51 (1.20-1.90)
Malestar muscular/óseo	66.3 (65.0-67.5)	73.7 (69.1-72.8)	1.42 (1.13-1.80)
<i>Dominio psicológico</i>			
Ánimo depresivo	58.1 (56.8-59.3)	62.2 (57.3-66.9)	1.19 (0.96-1.47)
Irritabilidad	59.0 (57.7-60.3)	60.5 (55.6-65.2)	1.06 (0.86-1.32)
Ansiedad	47.4 (46.1-48.7)	54.1 (49.2-59.0)	1.31 (1.06-1.61)
Cansancio físico y mental	68.8 (67.6-70.0)	77.3 (72.9-81.2)	1.54 (1.21-1.98)
<i>Dominio genitourinario</i>			
Problemas sexuales	44.6 (43.3-45.9)	51.0 (46.0-55.9)	1.29 (1.05-1.59)
Problemas de vejiga	40.6 (39.3-41.9)	49.0 (44.1-54.0)	1.41 (1.14-1.73)
Sequedad de la vagina	46.9 (45.6-48.2)	57.3 (52.4-62.1)	1.52 (1.23-1.87)
Calidad de vida alterada (MRS puntaje ≥ 17)	13.9 (13.0-14.8)	17.8 (14.3-21.9)	1.34 (1.02-1.77)

**Tabla 6.** Escala de ansiedad-depresión de Goldberg en mujeres diabéticas y no diabéticas.

	Respuestas 'Sí' (%)		Valor p
	No diabéticas (n = 5669)	Diabéticas (n = 410)	
<i>Ítems de depresión</i>			
¿Ha ido perdiendo energía?	55.8	62.4	< 0.08
¿Ha perdido el interés en las cosas?	30.7	38.0	< 0.001
¿Ha perdido confianza en sí misma?	18.5	20.3	ns
¿Se ha sentido sin esperanzas?	21.7	23.9	ns
¿Ha tenido dificultad para concentrarse?	7.0	8.3	< 0.008
¿Ha perdido peso? (Debido a pobre apetito)	7.0	7.8	ns
¿Se ha estado despertando temprano?	7.0	7.6	< 0.005
¿Se ha sentido lenta?	39.2	48.0	< 0.0004
¿Tiende a sentirse peor en la mañana?	32.5	39.8	< 0.002
<i>Porcentaje de depresión (≥ 3 respuestas 'Sí')</i>	45.9	55.1	< 0.002
<i>Ítems de ansiedad</i>			
¿Se ha sentido estando en el límite?	45.2	48.8	ns
¿Se ha estado preocupando mucho?	58.2	60.2	ns
¿Ha estado irritable?	40.4	42.2	ns
¿Ha tenido dificultad para relajarse?	40.0	42.9	ns
¿Ha estado durmiendo mal?	51.1	62.2	< 0.0001
¿Ha tenido dolor de cabeza o en el cuello?	60.5	67.6	< 0.004
¿Ha tenido alguno de los siguientes síntomas: temblor, zumbido, mareos, sudoración, diarrea?	47.9	53.2	< 0.03
¿Se ha estado preocupando por su salud?	55.4	66.3	< 0.0001
¿Ha tenido dificultad para quedarse dormida?	47.3	60.5	< 0.0001
<i>Porcentaje de ansiedad (≥ 4 respuestas 'Sí')</i>	59.3	65.6	< 0.01

ns, no significativo

cosas y se sentían peor por la mañana ( $p < 0.005$ ) en la mayoría de los ítems de depresión. También informaron haber estado durmiendo mal, haber estado más preocupadas por su sa-

lud, haber tenido dolores de cabeza o dolores de cuello y haber tenido más dificultad para conciliar el sueño que otras mujeres en este estudio ( $p < 0.005$ ).

## Discusión

La Federación Internacional de Diabetes (IDF) informó que 366 millones de personas tenían diabetes en el 2011, y que para el año 2030 esta cifra habrá aumentado a 552 millones. El número de personas con diabetes tipo 2 está aumentando en todos los países. La mayoría de las personas con diabetes tienen entre 40 y 59 años de edad. En el 2011, el 4.4% de la población mundial adulta tenía diabetes. La prevalencia global estimada fue del 8.3% en 2011<sup>21</sup>. La tasa de prevalencia de 3.1% para la región occidental Pacífico es significativamente inferior al 7.9% en el Área de Norteamérica y el 7.8% en la región europea. En América Latina, la IDF estima una prevalencia del 5.5%. El porcentaje encontrado en este estudio fue 6.7%, lo que está de acuerdo con las estimaciones de la IDF, a pesar de que estas fueron hechas hace una década.

La IDF calcula que, para el año 2025, la prevalencia de la diabetes en el mundo llegará a 6.3%. Por la misma fecha, más de un 7% de la población adulta de América Latina tendrá diabetes.

Al comparar las características epidemiológicas de mujeres diabéticas con las de las mujeres normales, este estudio encontró un número de diferencias relacionadas con la edad, el peso, la menopausia, etc.; pero, cuando se realizó una regresión logística, la asociación continuó solo con unas pocas variables. La hipertensión en la regresión logística es el principal factor de riesgo para DM-2 y cuadruplica el riesgo en este grupo de mujeres de América Latina.

Progetto Menopausia de Italia, un estudio de más de 40 000 mujeres con síntomas climatéricos, coloca la hipertensión arterial entre los principales factores de riesgo de la diabetes con un OR de 3.03 (IC 95% 2.62-3.31)<sup>22</sup>. Otro estudio, el representativo de todo México, investigó 45 000 individuos de ambos sexos, mayores de 20 años de edad, y también encontraron que la hipertensión es un significativo factor de riesgo para la diabetes en ambos sexos, pero especialmente para las mujeres<sup>23</sup>.

No es que la hipertensión también sea prevalente en mujeres diabéticas, considerando que hay una sustancial superposición entre dia-

betes e hipertensión en la etiología y los mecanismos de la enfermedad. Se piensa que la obesidad, la inflamación, el estrés oxidativo y la resistencia a la insulina tienen una vía común<sup>24</sup>.

Nuestro estudio también encontró que el envejecimiento es otro factor que aumenta el riesgo de diabetes en las mujeres. Al comparar las mujeres de 40 a 44 años de edad con las mujeres de 55 a 59 años, el riesgo de este último se triplica. Esta progresión de riesgo es similar a los hallazgos del estudio italiano sobre la diabetes durante el climaterio, que indica que, si tenemos en cuenta mujeres menores de 50 años de edad como la base del riesgo, los OR de diabetes aumentan de 1.31 en mujeres de 50 a 52 años de edad y 1.66 en mujeres de 53 a 56 años de edad y de 2.84 en mujeres mayores 56 años de edad. En la asociación de la diabetes con la edad, el aumento de la acumulación de grasa abdominal que se produce con la edad juega un papel muy importante.

Por otra parte, la disminución en el tamaño y la fuerza de los músculos, los tejidos que son importantes para el metabolismo de la glucosa, lleva a la reducción de la actividad física en las personas mayores. Estos cambios finalmente conducen a un aumento de la resistencia a la insulina<sup>26</sup>. Para esto, es necesario añadir que varias anormalidades en los islotes de células beta y la secreción de la insulina también se han señalado en las personas de edad avanzada (es decir, aumentó la deposición de amiloide y disminuyó la secreción de amilina, se deteriora la pulsatilidad de la secreción de insulina, disminuye la sensibilidad a la insulina de las células beta pancreáticas a las hormonas insulínótropas intestinales y disminuye la respuesta de la insulina a los estímulos no-glucosa, tales como arginina)<sup>25</sup>.

Por lo tanto, hay una interacción entre el aumento de resistencia a la insulina y disminución de la secreción de insulina, que en gran medida explica el metabolismo anormal de la glucosa que se ve en las personas de edad avanzada.

Los factores de IMC = 25 kg/m<sup>2</sup> y el perímetro abdominal mayor o igual a 88 cm también se encontraron como factores de riesgo para la diabetes en estas mujeres.

Nuestros resultados están de acuerdo con la mayoría de los estudios que evalúan algunos de estos parámetros como factores de riesgo para la diabetes. Por ejemplo, un estudio<sup>25</sup> en las mujeres indica un aumento del riesgo de diabetes de 4.49 cuando ellas tenían un IMC de 26 kg/m<sup>2</sup> cuando se comparan con las mujeres con IMC de 24 kg/m<sup>2</sup>. La relación entre tener sobrepeso y la diabetes es un concepto ampliamente conocido y aceptado, pero esta relación parece cambiar en algunos grupos étnicos. Por ejemplo, el riesgo de diabetes aumenta en las poblaciones asiáticas con un IMC inferior al de poblaciones occidentales<sup>27</sup>.

En cuanto a la influencia de la menopausia sobre el riesgo de la diabetes, nuestro estudio mostró en el análisis univariado que mujeres posmenopáusicas naturales o quirúrgicas eran más propensas a tener diabetes y este riesgo persiste al ajustar solo para edad. Este resultado es consistente con el estudio italiano acerca de la menopausia y la diabetes, que muestra que las mujeres con menopausia natural tienen un riesgo mayor de diabetes en todos los estratos de edad<sup>25</sup>.

Sin embargo, cuando en nuestro modelo de regresión logística incluimos variables diferentes a la edad, la posmenopausia natural o quirúrgica desapareció como factor de riesgo para la diabetes. Del mismo modo, un estudio americano no mostró ninguna asociación entre la menopausia natural y el riesgo para la diabetes<sup>28</sup>. Un estudio reciente que analizó este tema llegó a la conclusión de que el riesgo de diabetes parece estar más fuertemente relacionado con los factores asociados con el envejecimiento cronológico y las hormonas sexuales, en lugar de los cambios en la condición de la menopausia en sí<sup>7</sup>. Diferentes estudios han demostrado que la TH posmenopáusica reduce el riesgo de diabetes mellitus<sup>25,29-31</sup>. Sin embargo, nuestro estudio demostró que la TH aumenta el riesgo de diabetes.

No obstante, esta población es étnicamente diferente de las estudiadas en publicaciones anteriores y puede tener variantes genéticas de los receptores de estrógeno que podrían determinar un riesgo diferente al de poblaciones anglo, entre las que la mayoría de los estudios se han llevado a cabo. De hecho, los polimorfismos de receptores estrógenos han descrito en muje-

res diabéticas que, cuando están presentes, se asocian con niveles bajos de adiponectina<sup>32</sup>, una condición que implica un mayor riesgo de la diabetes<sup>33</sup>.

Una segunda posible explicación podría ser que las mujeres de nuestro estudio, a diferencia de los estudios anteriores, se evaluaron varios años después de la publicación del estudio de la Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI) que introdujo cambios en la prescripción de TH al incluir el uso de dosis más bajas de estrógeno. Es muy interesante que mujeres en nuestro estudio, que utilizaron anticonceptivos hormonales orales (que tienen más potentes efectos metabólicos que la terapia hormonal con estrógeno), tuvieron un riesgo menor de diabetes, lo mismo que el de las mujeres pre-WHI. Los esteroides hormonales sintéticos que están presentes en los anticonceptivos orales están relacionados con el riesgo de deterioro de la tolerancia a la glucosa porque inducen resistencia a la insulina.

Los factores asociados con un menor riesgo de DM-2 en nuestro estudio, al lado de los anticonceptivos orales, incluyen vivir en las ciudades altas o en lugares con climas cálidos. La Organización Panamericana de la Salud, de acuerdo con nuestra observación, ha indicado que la prevalencia de DM-2 en poblaciones situadas a 3000 metros sobre el nivel del mar es casi la mitad de lo que se encontró en el entorno socioeconómico y étnico de poblaciones que viven en ciudades con niveles más bajos<sup>34</sup>. La mayor captación de glucosa por el tejido muscular, causada por la hipoxia crónica, podría ser una de las causas de este menor riesgo de diabetes<sup>35</sup>. Por el contrario, nuestro estudio encontró que vivir en ciudades con climas cálidos es un factor de protector independiente. Sin embargo, no hemos sido capaces de encontrar en la literatura la relación entre la temperatura y el riesgo de diabetes.

Otro factor de protección es el consumo de alcohol. Alto consumo de alcohol aumenta el riesgo de anormalidad de la glucosa en los hombres. En las mujeres, las asociaciones son más complejas, con una disminución del riesgo con consumo baja o medio y un aumento del riesgo con consumo elevado de alcohol<sup>36</sup>. Este estudio demostró que la edad en mujeres

menopáusicas diabéticas fue menor que en las mujeres no diabéticas (48.5 vs. 50.1 años de edad).

El Estudio de Salud de las Mujeres a través de la Nación (SWAN), en una muestra multiétnica en los EE. UU., mostró la misma tendencia, pero con una mayor diferencia: 2.8 años menos de la edad de la menopausia en las mujeres diabéticas<sup>37</sup>. Sin embargo, ese estudio incluyó mujeres con diabetes tipo I; un grupo donde la menopausia se había producido seis años antes que en el de las mujeres del grupo de control<sup>38</sup>. En contraste, nuestro estudio solo incluyó a mujeres con diabetes tipo II, que podría explicar la diferencia que existe con los resultados del SWAN. Del mismo modo, este último estudio incluye principalmente mujeres de razas caucásica y afroamericana (95%), mientras que nuestro estudio sólo incluye mujeres hispanas.

Por el contrario, cuando se realiza un análisis de estratificación, observamos que el riesgo de las mujeres de convertirse en menopáusicas versus las mujeres no diabéticas fue casi el triple en mujeres de 40 a 44 años de edad, pero para las mujeres mayores en este rango la diferencia desapareció. Esta observación puede llevar a considerar que hay un subgrupo de mujeres diabéticas en quienes los trastornos metabólicos de la enfermedad van a acelerar el envejecimiento reproductivo, y por lo tanto van a experimentar una menopausia temprana.

Alternativamente, otros grupos de mujeres diabéticas podrían no seguir esta tendencia hacia una menopausia más temprana, lo cual explicaría nuestras observaciones de que las mujeres diabéticas de 45 años de edad tienen el mismo riesgo de experimentar la menopausia que las mujeres no diabéticas. Este estudio tiene las limitaciones de los estudios transversales llevados a cabo con escalas que pueden conducir a resultados subjetivos. La fortaleza de este estudio es la participación de una amplia población de mujeres de diferentes países de América Latina. Como punto final, en relación con el efecto de la diabetes sobre los síntomas climatéricos en el análisis univariante, encontramos deterioro de la calidad de vida debido a esta sintomatología en mujeres diabéticas. Un análisis conjunto de la población

con DM-2 en Alemania, estratificado por edad y utilizando un instrumento de la vida no específico para climaterio (36-item Short Form Health Survey), también indica que la DM-2 deteriora significativamente la calidad de vida de las mujeres, especialmente en lo que se refiere a la salud mental<sup>39</sup>. Sin embargo, en nuestro estudio, utilizando un cuestionario específico para evaluar la calidad de vida en el climaterio (MRS) y después de ajustar por factores de confusión relacionados, encontramos que el deterioro de la calidad de vida asociado con la diabetes, que se muestra en el análisis univariado, podría desaparecer.

## Conclusión

Este estudio indica que la prevalencia reportada (6,7%) de la diabetes tipo II está de acuerdo con el valor proyectado para América Latina durante esta década. La obesidad, la edad, la hipertensión arterial y el uso de fármacos psicotrópicos se asocian con un mayor riesgo de diabetes. No obstante, la menopausia no aumenta este riesgo. Por el contrario, la diabetes triplica el riesgo de la menopausia en mujeres de 45 años de edad. Y aunque las mujeres diabéticas tienen un mayor riesgo de experimentar síntomas climatéricos y deterioro de su calidad de vida, este mayor riesgo desaparece si se ajusta por variables como la edad, la obesidad y la hipertensión, entre otros.

Grupo Colaborativo de la Red Latinoamericana para Investigación del Climaterio en América Latina (REDLINC): A. Monterrosa-Castro, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia; J. E. Blümel, Universidad de Chile, Santiago, Chile; K. Portela-Buelvas, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia; E. Mezones-Holguín, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú; G. Barón, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia; A. Bencosme, Hospital Metropolitano, Santiago, República Dominicana; Z. Benítez, Hospital Central, IPS, Asunción, Paraguay; L. M. Bravo, Universidad de Guadalajara, México; A. Calle, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador; P. Chedraui, Universidad Católica, Guayaquil, Ecuador; D. Flores, Universidad Diego Portales, Santiago, Chile; M. T. Espinoza, Caja de Salud de la Banca Privada, Cochabamba, Bolivia; G. Gómez, Universidad

del Valle, Cali, Colombia; J. A. Hernández-Bueno, Atención Médica Integral para la Mujer, México, México; F. Laribezcoa, Universidad Nacional de Piura, Piura, Perú; S. Lima, Hospital Militar, Montevideo, Uruguay; Mabel Martino, Universidad Nacional de Rosario, Argentina; D. Mostajo, Unidad de Diagnóstico Médico, Santa Cruz, Bolivia; E. Ojeda, Universidad Andina del Cusco, Cusco, Perú; W. Onatra, Universidad Ciencias Aplicadas y Ambientales, Colombia; H. Sánchez, Hospital de SOLCA, Machala, Ecuador; D. Navarro, Instituto Nacional de Endocrinología, La Habana, Cuba; K. Tserotas, Universidad de Panamá, Ciudad de Panamá, Panamá; M. S. Vallejo, Universidad de Chile, Santiago, Chile; S. Witis, Hospital de Clínicas San Martín, Buenos Aires, Argentina; M. C. Zúñiga, Obra Social de Empleados Públicos, Mendoza, Argentina.

**Conflicto de intereses.** Los autores no reportan conflictos de intereses. Solo los autores son responsables por el contenido y el escrito de este artículo.

## Referencias

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
2. Wedisinghe L, Perera M. Diabetes and menopause. *Maturitas* 2009; 63: 200-3.
3. Liao S, Li J, Wei W, et al. Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 1061-5.
4. Roglic G. Diabetes in women: the global perspective. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104(Suppl 1): S11-13.
5. Meyer MR, Clegg DJ, Prossnitz ER, Barton M. Obesity, insulin resistance and diabetes: sex differences and role of oestrogen receptors. *Acta Physiol (Oxf)* 2011; 203: 259-69.
6. Szmuiłowicz ED, Stuenkel CA, Seely EW. Influence of menopause on diabetes and diabetes risk. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 553-8.
7. Kim C. Does menopause increase diabetes risk? Strategies for diabetes prevention in midlife women. *Women's Health (Lond Engl)* 2012; 8: 155-67.
8. Khoo CL, Perera M. Diabetes and the menopause. *J Br Menopause Soc* 2005; 11: 6-11.
9. Progetto Menopausa Italia Study Group. General and medical factors associated with hormone replacement therapy among women attending menopause clinics in Italy. *Menopause* 2001; 8: 290-5.
10. National Center for Health Statistics. Healthy people 2010. Final review. [http://www.cdc.gov/nchs/data/hpdata2010/hp2010\\_final\\_review.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/hpdata2010/hp2010_final_review.pdf). Accessed: 14/04/2013.
11. World Medical Association. Declaration of Helsinki. *J AMA* 1997; 277: 925-6.
12. CEPAL-ECLAC. Statistical Yearbook for Latin America and the Caribbean 2010. Santiago, Chile: United Nations Publication, 2011.
13. Organización Panamericana de la Salud. Guías ALAD de Diagnóstico, Control y Tratamiento de Diabetes Mellitus Tipo II. Washington, DC: OPS, 2008: 9.
14. CEPAL. Panorama Social de América Latina. 2012. <http://www.eclac.org/publicaciones/xml/5/48455/PanoramaSocial2012DocI-Rev.pdf>. Accessed: 14/04/2013.
15. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive Summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric* 2001; 4: 267-72.
16. Heinemman K, Ruebig A, Potthof P. The menopause rating scale (MRS): A methodological review. *Qual Life Res* 2004; 2: 45.
17. Aedo S, Porcile A, Irribarra C. Calidad de vida relacionada con el climaterio en una población chilena de mujeres saludables. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006; 71: 402-9.
18. Chedraui P, Aguirre W, Hidalgo L, Fayad L. Assessing menopausal symptoms among healthy middle aged women with the Menopause Rating Scale. *Maturitas* 2007; 57: 271-8.
19. Gildberg D, B ridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ* 1988; 297: 897-9.
20. Montón C, Pérez Echeverría Mi, Campos R, et al. Escalas de ansiedad y depresión de Goldberg: Una guía de entrevista eficaz para la detección del malestar psíquico. *Atención Primaria* 1993; 12: 345-9.

21. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 5th edn. Brussels, 2012. <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden>. Accessed: 14/04/2013.
22. Gruppo di studio Progetto Menopausa Italia. Risk factors for type II diabetes in women attending menopause clinics in Italy: a cross-sectional study. *Climacteric* 2005; 8: 287-93.
23. Olaiz-Fernández G, Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Rauda J, Villalpando S. Diabetes mellitus in mexican adults: results from the 2000 National Health Survey. *Salud Pública Méx* 2007; 49(Suppl 3): s331-7.
24. Cheung B M, Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? *Curr Atheroscler Rep* 2012; 14: 160-6.
25. Scheen A J. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes Metab* 2005; 31(Spec No 2): 5S27-34.
26. Kesavadev J D, Short KR, Nair KS. Diabetes in old age: an emerging epidemic. *J Assoc Physicians India* 2003; 5: 1083-94.
27. Seidell JC. Obesity, insulin resistance and diabetes –a worldwide epidemic. *Br J Nutr* 2000; 83(Suppl 1): S5-8.
28. Kim C, Edelstein SL, Crandall JP, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Menopause and risk of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Menopause* 2011; 18: 857-68.
29. Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, et al. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 665-73.
30. de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, et al. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Étude Épidémiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 2009; 52: 2092-100.
31. Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, et al. Hormone therapy protects from diabetes: the Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 979-83.
32. Yoshihara R, Utsunomiya K, Gojo A, et al. Association of polymorphism of estrogen receptor-alpha gene with circulating levels of adiponectin in postmenopausal women with type II diabetes. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16: 250-5.
33. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type II diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 302: 179-88.
34. Organización Panamericana de la Salud. Guías ALAD de Diagnóstico, Control y Tratamiento de Diabetes Mellitus Tipo II. Washington, DC: OPS, 2008.
35. Gamboa JL, Garcia-Cazarin ML, Andrade FH. Chronic hypoxia increases insulin-stimulated glucose uptake in mouse soleus muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 300: R85-91.
36. Cullmann M, Hilding A, Östenson C G. Alcohol consumption and risk of pre-diabetes and type II diabetes development in a Swedish population. *Diabet Med* 2012; 29: 441-52.
37. Khalil N, Sutton-Tyrrell K, Strotmeyer ES, et al. Menopausal bone changes and incident fractures in diabetic women: a cohort study. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1367-76.
38. Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP, et al.; Familial Autoimmune and Diabetes (FAD) Study. Menopause in type I diabetic women: is it premature? *Diabetes* 2001; 50: 1857-62.
39. Schunk M, Reitmeir P, Schipf S, et al. Health-related quality of life in subjects with and without type II diabetes: pooled analysis of five population-based surveys in Germany. *Diabet Med* 2012; 29: 646-53.

# Eficacia de una dosis diaria de un extracto estandarizado de isoflavonas de soya rico en daidzeína en el alivio de síntomas relacionados con la menopausia. Un estudio prospectivo

Recibido: mayo 23 de 2013. Aceptado: agosto 19 2013

HOOVER CANAVAL, ARTURO MARÍA CECILIA, MAURICIO CASTELLANOS, MARÍA CECILIA COCK, CLARA TORRES H., OSCAR GÓMEZ, ROBERTO GALLO, MIRIAM GÓMEZ A., ADRIANA TRUJILLO\*

## Resumen

La menopausia afecta la calidad de vida de la mujer; como alternativa para aliviar los síntomas relacionados, se han usado fitoestrógenos; de estos, las isoflavonas de soya han demostrado soporte científico de uso, pero no se les ha definido un único esquema validado como el más adecuado. Un extracto estandarizado rico en daidzeína, utilizado en dosis de 70 mg diarios repartidos en dos tomas, ha demostrado alta efectividad. Se cree que el empleo de dosis más bajas de estos compuestos y administrándose en una sola toma diaria puede ser eficaz en el alivio de los síntomas climatéricos en miles de pacientes.

**Método.** Se realizó un estudio prospectivo multicéntrico, cuasi experimental, con mediciones antes y después de la exposición a una dosis diaria de 35 mg de un extracto estandarizado de isoflavonas de soya, rico en daidzeína, administrado durante 12 semanas; se incluyeron 120 pacientes en cinco ciudades de Colombia, con menopausia natural, y edades entre 43 y 63 años con menos de cinco años de experimentar sintomatología climatérica. Al inicio se realizó evaluación de la calidad de vida, mediante auto-aplicación de la encuesta *Menopause Rating Scale* (MRS) y controles a las 4 y 12 semanas.

**Resultados.** Noventa y cinco pacientes completaron todo el seguimiento. Se encontró una edad promedio de 51.12 años. Al ingreso tenían sintomatología severa; de acuerdo con la MRS, el 44.21%, presentándose un comportamiento diferencial para cada uno de los dominios (somático-vegetativo, psicológico y urogenital). El 52.63% de las que presentaban sintomatología severa, la referían en el dominio urogenital y 28.42% en el somático (síntomas vasomotores), contando este con la mayor frecuencia de sintomáticas (91.58%).

Durante el seguimiento se encontró disminución de los síntomas climatéricos; de las que ingresaron con síntomas severos, el 34.74% estaban asintomáticas al finalizar y solo 16.84% seguían refiriendo síntomas severos, con diferencias significativas entre los controles y la intensidad de síntomas al ingreso ( $p < 0.0000$ ); de aquellas con sintomatología leve, desde el primer mes de manejo el 62.5% se vuelven asintomáticas, porcentaje que ascendió a un 83.3% al completar las 12 semanas. Los mayores cambios con relación a mejoría se observaron en el dominio somático (oleadas de calor o sofocos, sudoración y alteraciones del sueño) y los menores cambios en el dominio urogenital.

**Conclusión.** Una dosis diaria de 35 mg de isoflavonas estandarizadas de soya reduce la sintomatología climatérica y mejora notablemente la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas. Las mujeres que cursan con síntomas severos presentan mayor porcentaje de mejoría; y aunque

\* Médicos ginecólogos y obstetras (Bogotá, Bucaramanga, Cali, Ibagué, Medellín).



el período de seguimiento fue corto, se muestra un efecto beneficioso en la calidad de vida, que se observa desde las pocas semanas de iniciar la medicación.

**Palabras clave:** Isoflavona, síntomas vasomotores, menopausia.

## Abstract

Menopause affects the quality of life of women, phytoestrogens have been used as an alternative to alleviate vasomotor symptoms, of these, soyisoflavones have been shown scientific evidence for use, but are not defined a single schema, validated as suitable. A standardized soy extract rich in daidzein used in doses of 70 mg daily in 2 divided doses, has proven highly effective. It is believed that the use of lower doses of these compounds and administered in a single daily dose may be effective in relieving menopausal symptoms in thousands of patients.

**Methods.** We conducted a prospective multicenter study, quasi-experimental, with measurements before and after exposure to 1 daily dose of 35 mg of a standardized extract of soy-based isoflavones, rich in daidzein, administered for 12 weeks; 120 patients were included of 5 cities of Colombia, with natural menopause, and age between 43-63 years with less than 5 years of experience climacteric symptoms. At baseline was measured of the quality of life through the Menopause Rating Scale (MRS) survey self-applique and controls at 4 and 12 weeks.

**Results.** 95 patients completed the entire follow-up, there was a mean age of 51.12 years, those had severe symptoms at admission according to the MRS the 44.21%, presenting a different behavior for each of the domains (somatic-vegetative, psychological and urogenital), the 52.63% of those with severe symptoms, were in the urogenital domain and 28.42% in the somatic (vasomotor symptoms), this group presenting the highest percentage of symptomatic women (91.58%). During follow-up found decreased menopausal symptoms, and all admitted with severe symptoms, the 34.74% were asymptomatic at the end of the study and only 16.84% still had severe symptoms, with significant differences between controls and the intensity of symptoms at baseline ( $p < 0.0000$ ); were asymptomatic from the first month of follow-up, 62.5% of the women in the group who reported mild symptoms at baseline, the percentage rose to 83.3% at the end of 12 weeks. The biggest changes in relation to the improvement observed in the somatic domain (Hot flashes or flushes, sweating and sleep disturbances) and the minor changes in the urogenital domain.

**Conclusion.** A daily dose of 35 mg of soy isoflavonas standardized decreases climacteric symptoms and improves the quality of life in postmenopausal women. Those who present severe symptoms have a higher percentage of improvement and although the follow-up period was short, show a beneficial effect on quality of life, an effect that is observed from a few weeks of starting medication.

**Key words:** Isoflavone, vasomotor symptoms, menopause.

## Introducción

La menopausia, aunque es un proceso fisiológico, afecta profundamente la calidad de vida de la mujer por los síntomas que la acompañan, en especial los vasomotores o sofocos, los cuales pueden presentarse aun en la etapa de la premenopausia. Los sofocos son el trastorno más común;

afectan a un poco más del 80% de las mujeres menopáusicas y a un 25% de ellas les durarán cinco años o más. Otros síntomas frecuentes en la menopausia son los trastornos neurosíquicos (astenia, insomnio, depresión, ansiedad, irritabilidad), alteraciones del sueño, disminución de la libido, dispareunia por sequedad vaginal, aumento de peso, artralgias, entre otros.

Los fitoestrógenos en la naturaleza son muy diversos, constituyen un grupo variado de principios activos, de diversa estructura química, y están presentes en muchas especies vegetales (soya, té, cereales, legumbres). Las isoflavonas son el grupo de fitoestrógenos más abundante y más importante considerando su actividad biológica, pues además de su actividad estrogénica débil se les ha demostrado otras propiedades, como acción antioxidante, hipolipemiante y antineoplásica<sup>1</sup>. Las isoflavonas más conocidas y estudiadas son la genisteína, daidzeína y gliciteína, y las tres se encuentran presentes en la soya, resaltando que la daidzeína se encuentra en mayor proporción en el hipocotileo de la planta, y es el equol su principal metabolito<sup>2,3</sup>.

Desde hace muchos años se han usado diversos fitoestrógenos, en especial los derivados de la soya, como una alternativa para aliviar los síntomas relacionados con la menopausia. Se ha discutido mucho sobre las dosis, la concentración de los componentes y su aporte en equol, reconocido como el metabolito más activo, así como la vida media de cada uno de los fitoestrógenos empleados<sup>8,11,15</sup>, siempre buscando cuál de todas las alternativas disponibles es la mejor en el control de los síntomas; a la fecha las isoflavonas derivadas de la soya han demostrado mejor soporte científico alrededor de su uso, aunque no se ha definido un solo esquema para ser validado como el más adecuado. Hoy por hoy las investigaciones publicadas con isoflavonas estandarizadas de soya (*Phytosoya*®) revelan una mejor seguridad de uso, y con resultados validados en el control de la sintomatología climatérica<sup>4-7,9,10</sup>.

Otro de los aspectos que contribuye a la confusión generada en las publicaciones se relaciona con reconocer y definir cuál escala o índice se emplea para evaluar los síntomas en las pacientes estudiadas y por ende comparar el impacto de una o varias terapias, y aunque llegan a ser diversas las escalas de valoración clínica que se han utilizado a lo largo de los últimos años, la Escala de Puntuación de Menopausia (MRS por sus siglas en inglés: *Menopause Rating Scale*) permite dividir los síntomas en distintas esferas, empezando por la somática, que incluye los síntomas vasomotores<sup>3,12</sup>.

Existen varios estudios aleatorios y controlados que han evaluado el efecto de los fitoestrógenos derivados de la soya en el alivio de los síntomas vasomotores<sup>4-6</sup>. Muchos de ellos han demostrado contundentemente que su efecto supera al placebo, en especial cuando se manejan para el control de los síntomas vasomotores clasificados como leves a moderados, proceso clínico sustentado para los estudios que utilizaron extractos estandarizados de isoflavonas de soya, donde la reducción observada en la sintomatología no es inmediata sino que progresa llegando a ser máxima cerca de las 12 semanas, para lo cual se ha utilizado *Phytosoya*®, un extracto estandarizado de soya rico en daidzeína a una dosis de 70 mg diarios repartidos en dos tomas, demostrando una alta efectividad. Se cree que es posible que el empleo de dosis más bajas de estos compuestos, y administrándose en una sola toma diaria, puedan ser eficaces en el alivio de los síntomas climatéricos que afectan la calidad de vida de miles de pacientes<sup>4,7,9,10,13</sup>. En este estudio se pretende evaluar la utilidad de una dosis diaria de un extracto estandarizado de isoflavonas de soya, rico en daidzeína, en el alivio de los síntomas vasomotores relacionados con la menopausia y la mejoría de la calidad de vida.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio prospectivo multicéntrico, cuasi experimental, con mediciones antes y después de la exposición a un extracto estandarizado de isoflavonas de soya, en cinco ciudades de Colombia (Bogotá, Bucaramanga, Cali, Ibagué y Medellín) desde octubre de 2011 hasta abril de 2012, seleccionando mujeres que asistían a consulta médica con ginecología. Los criterios de inclusión fueron pacientes con menopausia natural, determinada por más de 12 meses de amenorrea y/o un nivel de FSH superior a 40 UI/ml, con edades entre 40 y 65 años, con menos de cinco años refiriendo sintomatología climatérica, quienes no habían recibido en los tres meses previos terapia hormonal de reemplazo, residentes en la ciudad de inclusión al estudio, que aceptaron ser incluidas mediante consentimiento informado escrito. Se excluyeron pacientes que tuviesen comorbilidades (enfermedad psiquiátrica, hipertensión arterial no

controlada o hipertensas recibiendo clonidina o *alfa*-metildopa, así como aquellas con diabetes mellitus u obesidad mórbida) o mujeres con contraindicaciones para el medicamento (antecedente personal de cáncer de mama, antecedente o sospecha de cualquier evento trombotico o tromboembólico, alteraciones hepáticas activas, sangrado genital de causa no establecida, sospecha de embarazo)<sup>5,6</sup>.

Una vez la paciente aceptó ser incluida en el estudio, se le ordenaron exámenes básicos (mamografía, lípidos séricos, glicemia, TSH) por parte de su médico ginecólogo tratante, quien le informó acerca del propósito del estudio previamente y la posibilidad de retirarse del mismo cuando así lo decidiese. Todos los exámenes debían estar en rangos de normalidad y no podían relacionarse con alguna alteración mórbida no controlada.

Se administró durante mínimo 12 semanas, una dosis diaria de una tableta con 35 mg de isoflavonas estandarizadas de soya (*Fitoflavona*®), la cual contiene 50% de daidzeína, 30% de gliciteína y 20% de genisteína<sup>6</sup>. Previo al inicio del medicamento, corroborándose que los exámenes paraclínicos solicitados se encontrasen en rangos de normalidad, se realizó una evaluación de la calidad de vida, mediante autoaplicación por parte de la paciente de la encuesta Menopause Rating Scale (MRS), y a quienes posteriormente se les aplicó nuevamente la misma encuesta a las 4 y a las 12 semanas después de iniciada la terapia. De esta manera, se realizaron tres evaluaciones para cada paciente: T<sub>0</sub> (visita inicial), T<sub>1</sub> (visita de seguimiento, al mes) y T<sub>2</sub> (visita final, al tercer mes); adicionalmente, en cada visita de control las pacientes fueron valoradas por su médico tratante, quien evaluaba si había presencia de efectos indeseables; además a cada paciente se le solicitó que registrase en un «diario» cualquier molestia particular que experimentase durante el tiempo de consumo del medicamento.

La Escala de Puntuación de Menopausia (MRS) es un instrumento específico de calidad de vida (QoL) diseñado en 1990 y validado inicialmente en Alemania y en idioma alemán. Posteriormente fue adaptada culturalmente y validada en 25 idiomas, entre ellos el español. Ha sido aplicada en diferentes países de Latinoamérica, con un coefi-

ciente *alfa de cronbach* de 0,85 similar a la validación en el idioma original, con adecuada consistencia interna y validez de constructo<sup>16,17</sup>.

La MRS consta de 11 preguntas (gráfica 1) relacionadas con síntomas propios de la menopausia que representan tres dominios: somático-vegetativo, psicológico y urogenital. Cada pregunta puede ser calificada por la paciente desde 0 hasta 4 (0 síntoma no presente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave y 4 extremadamente grave), para una calificación final entre 0 y 44, que finalmente clasifica la paciente en 4 grados diferentes de severidad, así: asintomática (0-4), sintomatología leve (5-8), moderada (9-16) y severa (> 17). El dominio somático-vegetativo se evalúa mediante 4 preguntas (1, 2, 3 y 11) para una puntuación entre 0 y 16 y una severidad clasificada como: asintomática (0-2), sintomatología leve (3-4), moderada (5-8) y severa (> 9); el dominio psicológico se evalúa mediante las preguntas 4, 5, 6 y 7, para una puntuación entre 0 y 16 y una severidad clasificada como: asintomática (0-1), sintomatología leve (2-3), moderada (4-6) y severa (> 7); y el dominio urogenital se evalúa mediante las preguntas 8, 9 y 10 para una puntuación entre 0 y 12 y clasificación de severidad como: asintomática (0), sintomatología leve (1), moderada (2-3) y severa (> 4). Cada paciente en las tres visitas llenaba la información de la escala MRS durante la consulta médica.

## Análisis estadístico

La recolección de la información se realizó en un formato diseñado para tal fin por parte del médico que incluyó a cada paciente y se les aportó el cuestionario MRS, el cual fue auto-diligenciado por cada una de las pacientes. La información se digitó en Excel 2011 y posteriormente fue transportada a Stata 8 para su análisis. La variable edad se presenta por grupos etarios con su frecuencia absoluta y relativa, y la calidad de vida se analiza en categorías de acuerdo con los dominios presentados y la escala total; el cambio en el puntaje obtenido antes de la administración del extracto de soya estandarizado y después en cada seguimiento se analizó mediante la prueba de rango con signo de Wilcoxon y con la prueba de Chi cuadrado o exacta de Fisher de acuerdo con el número de

## Menopause Rating Scale (MRS)

¿Cuál de los siguientes síntomas sufre en la actualidad y con qué intensidad? Marque la casilla pertinente de cada síntoma. Marque "no procede" cuando no sufra el síntoma.

Síntomas:	extremadamente				
	no procede	leve	moderado	grave	grave
	-----	-----	-----	-----	-----
Puntuación =	0	1	2	3	4
1. Sofocos, sudación (episodios de sudación).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Molestias cardíacas (consciencia no habitual de los latidos, bradicardia, taquicardia, opresión torácica).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Trastornos del sueño (dificultades a la hora de dormirse, se despierta con facilidad, se despierta pronto).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Estado de ánimo depresivo (sentirse deprimida, triste, a punto de llorar, falta de ímpetu, cambios de estado de ánimo).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Irritabilidad (sentirse nerviosa, tensión interna, sentirse agresiva) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Ansiedad (inquietud interna, se deja llevar por el pánico) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Cansancio físico y mental (menor rendimiento generalizado, problemas de memoria, menor concen- tración, mala memoria).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Problemas sexuales (alteraciones de la libido/deseo, de la actividad y la satisfacción sexual) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Problemas de vejiga (dificultades a la hora de orinar, mayor necesidad de orinar, incontinencia vesical) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Sequedad vaginal (sensación de sequedad o escozor en la vagina, dificultades a la hora de realizar el coito) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Molestias musculares y de las articulaciones, (dolor en las articulaciones, reumatismos) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Gráfica 1.** Escala de puntuación de menopausia (MRS).

casos esperados en cada una de las celdas. Se consideró como diferencia estadísticamente significativa un valor de  $p < 0.05$ .

### Resultados

Durante la primera fase se incluyeron 120 pacientes, de las cuales 19 abandonaron el

estudio antes del primer control, 6 antes del segundo control, y 95 completaron todo el esquema de seguimiento hasta el final programado. La edad promedio (D.S.) fue de 51.12 (4.43) años, con un rango entre 43 y 63 años. Todas las pacientes tenían menos de 5 años de haber entrado en su falla ovárica definitiva (menopausia) y ninguna de ellas requirió ser evaluada

con niveles de FSH, antes ni después. Las características de ingreso de las pacientes al estudio se presentan en la tabla 1.

La mayor parte de las pacientes (44.21%) ingresaron al grupo con sintomatología severa de acuerdo al MRS y un 7.37% ingresaron al grupo de asintomáticas; sin embargo, el comportamiento fue diferencial para cada uno de los dominios, siendo la sintomatología severa más frecuente en el dominio urogenital (52.63%) y menos en el dominio somático (28.42%).

Durante el seguimiento al primer y tercer mes se reportó disminución en la severidad de

los síntomas climatéricos relacionados por las pacientes en el puntaje total y para cada uno de los dominios. En la tabla 2 se presenta la frecuencia de severidad de síntomas totales durante el seguimiento, con un aumento importante en la proporción de pacientes que se tornaron asintomáticas, pasando de 7.37% a 34.74% (desaparición de los sofocos y las alteraciones del sueño), y una disminución en la proporción de pacientes con sintomatología severa de 44.21% para quedar en este rango apenas el 16.84%, con diferencias significativas entre las evaluaciones control y la intensidad de síntomas al ingreso ( $p < 0.0000$ ) y entre la intensidad de

**Tabla 1.** Características de las pacientes al ingreso al estudio.

Variable	Frecuencia	
	Absoluta (N)	Relativa (%)
<b>Edad (Años)</b>		
41-45	08	8.42
46-50	34	35.79
51-55	37	38.95
56-60	07	7.37
60-65	06	6.32
No dato	03	3.16
<b>Puntaje total MRS</b>		
Asintomática (0-4)	07	7.37
Leve (5-8)	18	18.95
Moderada (9-16)	28	29.47
Severa (> 17)	42	44.21
<b>Dominio somático</b>		
Asintomática (0-2)	08	8.42
Leve (3-4)	24	25.26
Moderada (5-8)	36	37.89
Severa (> 9)	27	28.42
<b>Dominio sicológico</b>		
Asintomática (0-1)	21	22.11
Leve (2-3)	19	20.00
Moderada (4-6)	24	25.26
Severa (> 7)	31	32.63
<b>Dominio urogenital</b>		
Asintomática (0)	20	21.05
Leve (1)	06	6.32
Moderada (2-3)	19	20.00
Severa (> 4)	50	52.63

**Tabla 2.** Frecuencia de intensidad de síntomas durante el seguimiento según la escala MRS.

Puntaje total MRS	Inicial N (%)	T1 N (%)	Valor de P (Primer control vs. inicio) <sup>1</sup>	T2 N (%)	Valor de P (Segundo control vs. inicio) <sup>1</sup>
Asintomática (0-4)	7 (7.37)	23 (24.21)	< 0.000	33 (34.74)	< 0.000
Leve (5-8)	18 (18.95)	24 (25.26)		19 (20.00)	
Moderada (9-16)	28 (29.47)	29 (30.53)		27 (28.42)	
Severa (> 17)	42 (44.21)	19 (20.00)		16 (16.84)	

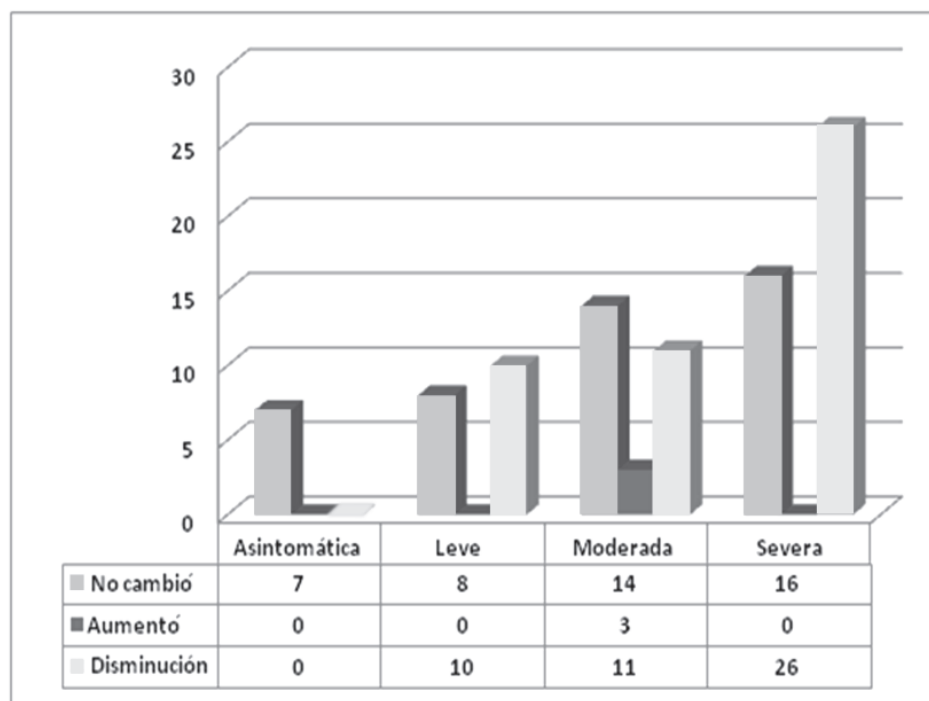
T1. Control al primer mes. T2 control al tercer mes.<sup>1</sup> Wilcoxon signed-rank test.

síntomas entre el segundo y el primer control ( $p > 0.0000$ ).

Según la severidad de síntomas al ingreso (gráfica 2), el grupo de pacientes con síntomas severos presentó disminución de los síntomas (61.9%) desde el primer control; sin embargo, de las 26 pacientes que refirieron esta mejoría, 15 (35.71%) presentaron disminución a sintomatología moderada y 3 pacientes (7.14%) se clasificaron como asintomáticas. En el grupo de pacientes con sintomatología moderada, 11 refirieron disminución de los síntomas, y las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0.08$ ); en este grupo 3 pacientes se tornaron asintomáticas. En el grupo de pacientes que

ingresaron con sintomatología leve, 10 de las 18 pacientes (55.56%) refirieron ausencia de síntomas apenas en el primer mes de terapia, mostrando tener diferencias significativas ( $p = 0.002$ ).

En el segundo y en el último control, al tercer mes de iniciado el manejo con 35 mg/día del extracto estandarizado de isoflavonas, aumentó el número global de pacientes que referían disminución de los síntomas con respecto a lo consignado en el primer control (62 vs. 47 casos). Para este último control la más alta proporción de pacientes con mejoría clínica se encontró en las que ingresaron con sintomatología leve, grupo en el cual 16 de las 18



**Gráfica 2.** Cambios en la intensidad de los síntomas en el primer control según la severidad al ingreso.

pacientes (88.89%) estaban asintomáticas después de 12 semanas de recibir las isoflavonas de soya. En el caso de aquellas que experimentaban síntomas severos al ingreso, posterior al tratamiento el 78.57% refirieron mejoría notable de su sintomatología.

En los diferentes dominios también se encontró disminución en la frecuencia de pacientes con síntomas severos tanto en el primer control como en el último y un aumento notable en la proporción de pacientes agrupadas como asintomáticas, con diferencias significativas en todos los dominios (tabla 3). Los mayores cambios hacia la mejoría se presentaron en el dominio somático (oleadas de calor o sofocos, sudoración y alteraciones del sueño) y los menores cambios se observaron en el dominio urogenital.

De acuerdo con la severidad de los síntomas al ingreso al estudio, en todos los dominios se presentó disminución en el número de pacientes con sintomatología severa desde el primer control. Al mes, sin embargo, en el dominio somático (gráfica 3A), de 21 pacientes (77.78%), que presentaron disminución en la severidad de sus síntomas climatéricos, 14 persistieron con

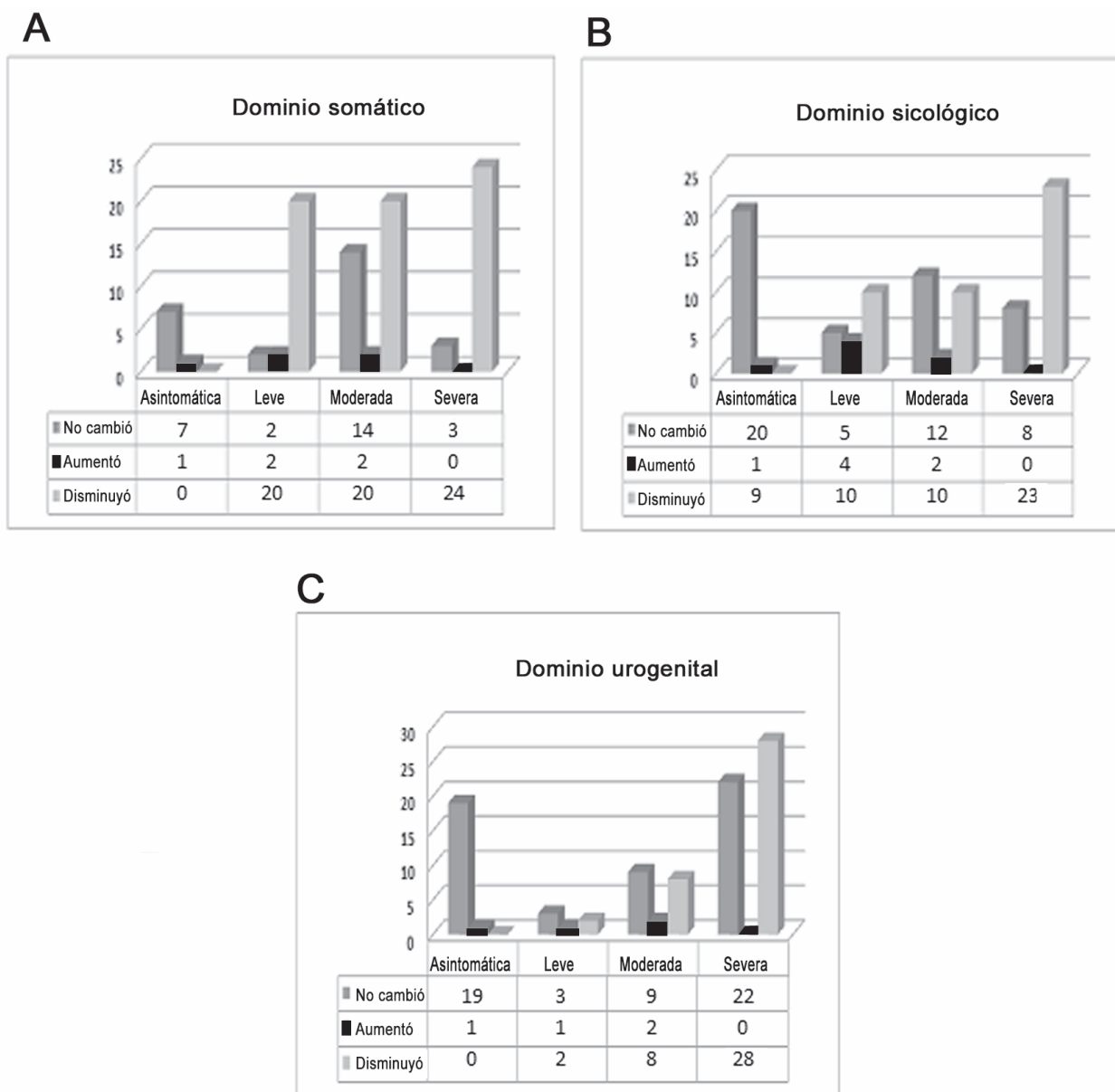
sintomatología moderada y solo 3 refirieron ausencia de los síntomas. Similar comportamiento se presentó en pacientes con sintomatología moderada al ingreso. Por el contrario, de 24 pacientes que ingresaron con sintomatología somática referida como leve, 15 (62.5%) se clasificaron como asintomáticas, después de apenas un mes de terapia, con diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.001$ ).

En el dominio psicológico, en el primer control, todos los grupos de severidad de síntomas al ingreso presentaron una disminución del número de pacientes a una categoría con menor severidad (gráfica 3B), aunque las diferencias no fueron significativas, excepto para las pacientes que ingresaron en la categoría severa ( $p = 0.0000$ ), grupo en el cual de 31 pacientes, refirieron mejoría 20 (64.52%), y solo 7 pasaron al grupo de asintomáticas, con 13 al grupo de síntomas moderados. En el grupo de pacientes que ingresaron con sintomatología psicológica leve, solo 7 (36.84%) de 19 pacientes refirieron mejoría y 3 (15.79%) presentaron aumento de la sintomatología, clasificándose luego en el grupo de síntomas moderados.

**Tabla 3.** Frecuencia de intensidad de síntomas por dominio durante el seguimiento según la escala MRS.

Dominio somático	Inicial N (%)	T1 N (%)	Valor de P (Primer control vs. inicio) <sup>1</sup>	T2 N (%)	Valor de P (Segundo control vs. inicio) <sup>1</sup>
Asintomática (0-2)	8 (8.42)	29 (30.53)	< 0.000	39 (41.05)	< 0.000
Leve (3-4)	24 (25.26)	24 (25.26)		17 (17.89)	
Moderada (5-8)	36 (37.89)	34 (35.79)		34 (35.79)	
Severa (> 9)	27 (28.42)	8 (8.42)		5 (5.26)	
<b>Dominio psicológico</b>					
Asintomática (0-1)	21 (22.11)	37 (38.95)	< 0.000	37 (38.95)	< 0.000
Leve (2-3)	19 (20.00)	22 (23.16)		19 (20.00)	
Moderada (4-6)	24 (25.26)	20 (21.05)		27 (28.42)	
Severa (> 7)	31 (32.63)	16 (16.84)		12 (12.63)	
<b>Dominio urogenital</b>					
Asintomática (0)	20 (21.05)	27 (28.42)	< 0.000	29 (30.53)	< 0.000
Leve (1)	6 (6.32)	18 (18.95)		20 (21.05)	
Moderada (2-3)	19 (20.00)	20 (21.05)		21 (22.11)	
Severa (> 4)	50 (52.63)	30 (31.58)		25 (26.32)	

T1. Control al primer mes. T2 control al tercer mes.<sup>1</sup> Wilcoxon signed-rank test.



**Gráfica 3.** Cambios en la intensidad de los síntomas en el primer control según la severidad al ingreso para cada dominio de la MRS.

En el dominio urogenital el comportamiento fue similar al encontrado en el dominio psicológico (gráfica 3C), con diferencias significativas ( $p = 0.0000$ ) desde el primer control, siendo más notorio en las pacientes clasificadas con sintomatología severa al ingreso. En esta categoría de 50 pacientes, si bien 21 (42%) refirieron mejoría, 11 presentaban síntomas leves, con apenas 2 que se clasificaron en el grupo de asintomáticas y 8 en el grupo con sintomatología moderada. En el grupo de pacientes con

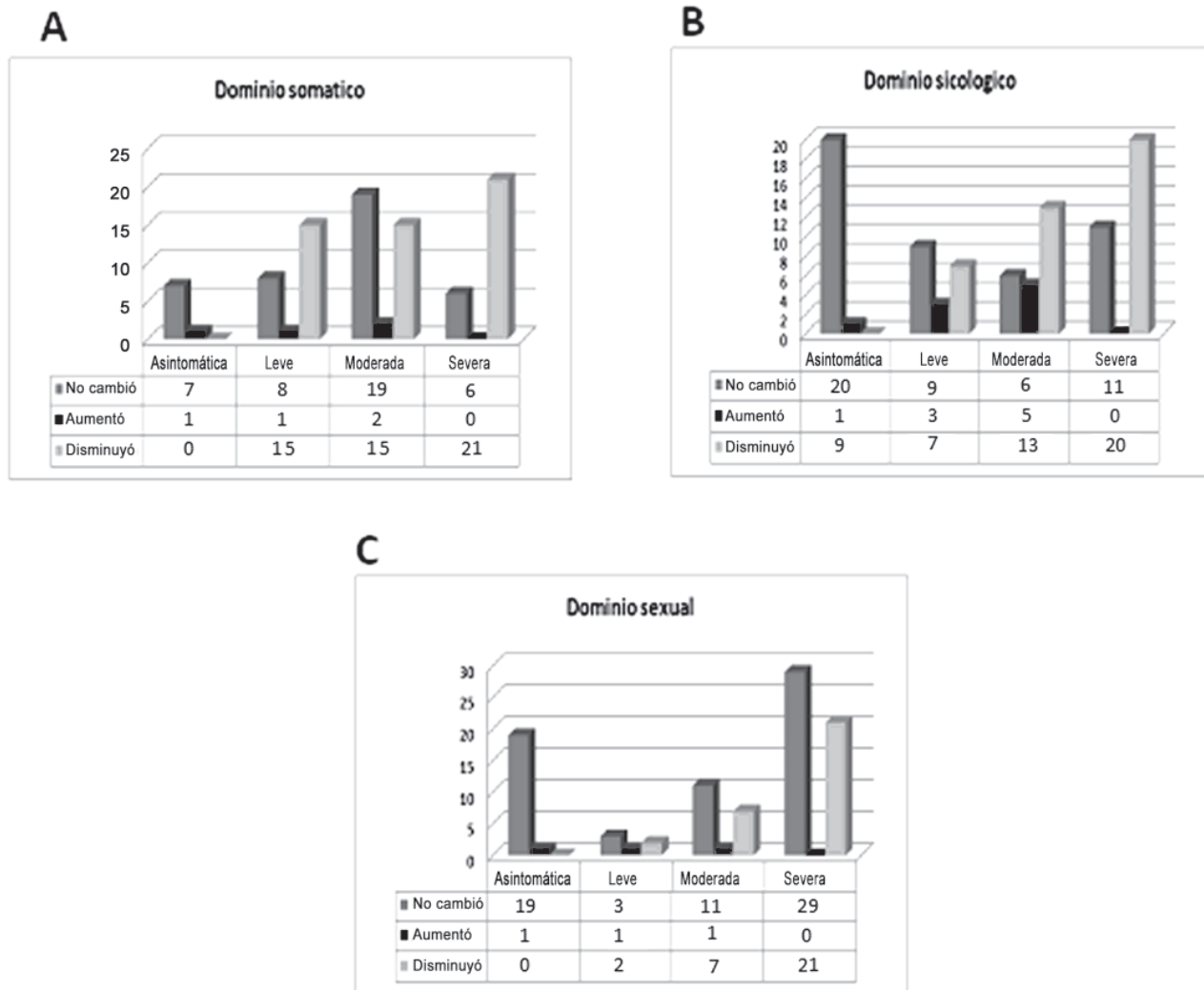
sintomatología urogenital leve, 2 de 6 (33.33%) refirieron mejoría; las restantes 4 no presentaron cambio, excepto una paciente que presentó aumento de los síntomas.

En el segundo y último control también se encontró disminución en la proporción de pacientes con sintomatología severa en todos los dominios, respecto al momento de inclusión y al primer control. En el dominio somático (gráfica 4A) de 27 pacientes que se clasificaron al ingreso



con sintomatología severa, 24 (88.89%) presentaron disminución de la severidad, donde 4 (14.81%) llegaron a tornarse como asintomáticas y 2 (7.41%) como leves; las restantes 18 (66.67%) referían tener sintomatología que se clasificó como moderada. En las pacientes que al ingreso se clasificaron con sintomatología moderada el comportamiento fue similar, con un bajo porcentaje de pacientes que se clasificaron como asintomáticas al final del seguimiento, pero la gran mayoría pasaron al grupo de las que referían síntomas leves, mientras aquellas que ingresaron con sintomatología leve en relación a presentar oleadas de calor (sofocos), sudoración o trastornos del sueño, el 83.33% (20 de 24 pacientes) se clasificaron como asintomáticas al final de las 12 a 14 semanas de seguimiento.

En el dominio psicológico (gráfica 4B), aunque si bien se presentaron reducciones de los síntomas en todos los grupos, las diferencias no fueron significativas, excepto para las pacientes en el grupo que ingresó con sintomatología severa ( $p = 0.0000$ ), en el cual de 31 pacientes, el 74.19% (23) refirieron disminución de los síntomas; de ellas 4 pasaron al grupo de asintomáticas y 12 al grupo que refería solo síntomas moderados. En el grupo de las que ingresaron con sintomatología psicológica leve, el 52.63% (10 de 19 pacientes) presentaron mejoría, pasando al grupo de asintomáticas; sin embargo, 4 (21.05%) refirieron aumento de la sintomatología y quedaron finalmente en el grupo de sintomatología moderada.



**Gráfica 4.** Cambios en la intensidad de los síntomas en el segundo control según la severidad de síntomas al ingreso para cada dominio de la MRS.

En el dominio urogenital (gráfica 4C), al igual que lo observado en el dominio psicológico, solo se presentaron diferencias significativas en el grupo que se clasificó al ingreso con sintomatología severa, 28 de las 50 pacientes (56%) pasaron a una categoría inferior, donde solo 4 se agruparon como asintomáticas, 8 ya solo referían síntomas leves y 16 pasaron al grupo de síntomas moderados. En las pacientes con sintomatología leve al ingreso al estudio, solo 2 de 6 disminuyeron los síntomas y pasaron al grupo de asintomáticas y apenas una paciente aumentó la sintomatología, clasificándose en el grupo de síntomas moderados.

## Discusión

La menopausia, aunque es un estado fisiológico en la vida de la mujer, se presenta con mucha frecuencia con sintomatología vasomotora que afecta su calidad de vida (85%), en diferentes grados de severidad. Aunque se sabe que la terapia hormonal de suplencia es la mejor alternativa que existe para el alivio de los síntomas relacionados con la menopausia, las mujeres y los médicos cada vez tienen más prevención para su uso, dadas las publicaciones que han implicado el empleo de estrógenos con incremento en el riesgo de algunos problemas de salud, principalmente cáncer de mama y de endometrio. Es por ello que se continúa buscando opciones para el manejo de la sintomatología climatérica, como el manejo con fitoestrógenos, donde las isoflavonas estandarizadas derivadas de la soya constituyen una muy buena alternativa de manejo<sup>7,10,11,14,15</sup>.

En este estudio se evaluó la utilidad de una dosis diaria de 35 mg de un extracto estandarizado de soya, rico en daidzeína, reconocido por no estimular el endometrio<sup>9,13</sup>, ni inducir cambios en la densidad mamaria<sup>13</sup>. Dicho extracto ha demostrado evidencia clínica de su eficacia sobre los síntomas vasomotores<sup>7,10,14,15</sup>, reduciendo oleadas de calor, sudoraciones nocturnas, alteraciones del sueño. Es ahora nuevamente demostrado en pacientes de varias ciudades de Colombia, encontrándose con apenas una sola dosis al día, una muy buena adherencia, reducción en la sintomatología climatérica, y mejoría notable en la calidad de vida de las pacientes

que la recibieron, determinada por la escala MRS, donde de las 95 pacientes evaluadas en el estudio, 88 presentaban al ingreso síntomas severos a moderados relacionados con el climaterio; pero al cabo de las 12 semanas recibiendo 35 mg diarios de isoflavonas estandarizadas de soya, en una sola cápsula, el 83% se encontraban asintomáticas o solo refiriendo síntomas de muy baja intensidad, asociándose a una efectiva mejoría en los parámetros que evalúan la calidad de vida de las mujeres climatéricas.

Al igual que en otros estudios que han empleado esta escala de calidad de vida (MRS), se presentó un 15,8% de pacientes que no cumplieron con asistir al primer control programado, para lo cual no se conocen las causas<sup>16</sup>. Debemos resaltar que una vez aplicada la evaluación con la escala MRS un 7.37% de las pacientes se clasificaron en el grupo de «Asintomáticas», grupo en el cual la puntuación va en un rango de 0 a 4, a pesar de estar presentando síntomas en 1 o 2 dominios, dado que solo presentaban 3-4 puntos.

*Validez discriminante:* Al revisar los puntajes de la escala MRS se demuestra que hay sintomatología climatérica, pero muchas veces no es ese el motivo principal de consulta al ginecólogo. Esto demuestra que el instrumento es capaz de distinguir las diferencias determinadas por el proceso de selección. En la publicación original de Heinemann<sup>17</sup>, en algunos países se observó que el insomnio se agrupaba en el dominio psicológico, y en otros, en el dominio somático. En las pacientes estudiadas se evidencia que el insomnio se agrupa en el dominio somático; ello entonces tal vez sugiera una asociación con las oleadas de calor nocturnas.

Una ventaja de este estudio fue la aplicación de un cuestionario por las mismas pacientes, instrumento ya validado<sup>16,18</sup> y que al ser evaluado se encuentran estos efectos benéficos con la medicación. Como debilidad se denota que no se tuvo grupo control con otro medicamento o contra placebo para poder comparar; sin embargo se debe reconocer que hay publicados en la literatura médica estudios que revelan cambios similares a lo observado en el presente estudio<sup>4,5,7,10,11,14</sup>. Si bien el período de seguimiento es de solo 12-14 semanas, lo cual no permite determinar si hay un

aumento benéfico en el tiempo o si el mismo se va diluyendo a posteriori, se puede concluir que el estudio muestra un efecto beneficioso en la calidad de vida en mujeres peri y posmenopáusicas entre los 43 y 63 años de edad, y este efecto terapéutico positivo se observa temprano, desde la cuarta semana después de iniciada la medicación<sup>19,20</sup>.

## Bibliografía

1. Cassidy A. Potential tissue selectivity of dietary phytoestrogens and estrogens. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:47-52.
2. Setchell KDR, et al. The Clinical Importance of the Metabolite Equol-A Clue to the Effectiveness of Soy and Its Isoflavones. The American Society for Nutritional Sciences, *J Nutr* 2002;132:3577-3584.
3. Kuiper GG, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor $\beta$ . *Endocrinology* 1998;139:4252-4263.
4. Albert A, et al. Valoración de la eficacia y seguridad de una preparación de fitoestrógenos extraídos de la soya (*Glycinemax L.*) en el tratamiento de la sintomatología climatérica. Resultados de un ensayo piloto multicéntrico, abierto y prospectivo. *Tokio Gin Pract* 2001;60:257-264.
5. Setchell KDR. Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements. *J Nutr* 2001;131:1362S-1375S.
6. Setchell KDR, et al. Soy Isoflavones-Benefits and Risks from Nature's Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs). *J Am Coll Nutr* 2001;20(90005):354S-362S.
7. Faure ED, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2002; 9(5):329-334.
8. Muthyala RS, et al. Equol, a natural estrogenic metabolite from soy isoflavones: convenient preparation and resolution of R-and S-equol and their differing binding and biological activity through estrogen receptors alpha and beta. *Bio Org Med Chem* 2004;12(6):1559-1567.
9. Palacios S, et al. Endometrial safety assessment of specific and standardized soy extract according to international guidelines. *Menopause* 2007;14(6):1006-1011.
10. Scambia G, Mango D, Signorile P, et al. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000;7:105-111.
11. Tempfer CB. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the Literature. *Fertil Steril* 2007;87:1243-1249.
12. Cederroth CR, Nef S. Soy, phytoestrogens and metabolism: A review. *Mol Cel Endocrinol* 2009;304:30-42.
13. Palacios S, et al. Long-term endometrial and breast safety of specific standardized soy extract. *Climacteric* 2010;13(4):368-375.
14. Burke GL, Legault C, Anthony M, et al. Soy protein and isoflavone effects on vasomotor symptoms in peri and postmenopausal women: the Soy Estrogen Alternative Study. *Menopause* 2003;10:147-153.
15. Clarkson TB, Utian WH, et al. Isoflavones Report. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause* 2011;18(7):732-753.
16. Del Prado M, et al. Evaluación de la calidad de vida en mujeres de 40 a 59 años mediante la escala MRS (Menopause Rating Scale). *Rev Med Chile* 2008;136:1511-1517.
17. Heinemann K, Ruebig A, Potthoff P, Schneider HPG, Strelow F, Heinemann L, et al. The menopause rating scale (MRS) scale: A methodological review. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:45-52.
18. Schneider HP, et al. The Menopause Rating Scale (MRS): comparison with Kupperman index and quality-of-life scale SF-36. *Climacteric* 2000;3(1):50-58.
19. Palacios S, et al. Calidad de vida relacionada con la salud en la mujer española durante la perimenopausia y posmenopausia. Desarrollo y validación de la Escala Cervantes. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:205-211.
20. Krebs EE, Ensrud KE, McDonald R, Kilt TJ. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2004;104:824-836.

## Manejo de la atrofia vulvovaginal sintomática: 2013. Declaración de posición de la North American Menopause Society.\* Parte I

MARGERY L.S. GASS<sup>A1</sup>, GLORIA A. BACHMANN<sup>A2</sup>, SHERYL A. KINGSBERG<sup>A3</sup>, JAMES H. LIU<sup>A4</sup>, MARK G. MARTENS<sup>A5</sup>, JOANN V. PINKERTON<sup>A6</sup>, DIANE T.<sup>A7</sup>, JAN L. SHIFREN<sup>A8</sup>, JOANN E. MANSON<sup>A8</sup>, PAULINE M. MAKI<sup>A9</sup>, MICHELLE P. WARREN<sup>A10</sup>, HOWARD N. HODIS<sup>A11</sup>, ANDREW M. KAUNITZ<sup>A12</sup>, GLORIA RICHARD-DAVIS<sup>A13</sup>, PETER F. SCHNATZ<sup>A14</sup>, MARLA SHAPIRO<sup>A15</sup>, LYNNETTE LEIDY SIEVERT<sup>A16</sup>, ISAAC SCHIFF<sup>A17</sup>, WULF H. UTIAN<sup>A18</sup>, PENNY ALLEN<sup>A19</sup>

### Resumen

**Objetivos:** Actualizar y ampliar el consenso previo de la North American Menopause Sociedad (NAMS) en el tratamiento de la atrofia vulvovaginal sintomática (AVV) en mujeres posmenopáusicas.

**Métodos:** La NAMS realizó búsquedas en PubMed para literatura médica de AVV, publicado desde su consenso de 2007, del papel de los estrógenos vaginales locales para el tratamiento de la atrofia vaginal en mujeres posmenopáusicas. Un jurado de reconocidos expertos en el campo de la salud genitourinaria revisó la literatura para evaluar nuevas pruebas en estrógenos locales.

\* Menopause: The Journal of The North American Menopause Society. Vol. 20, No. 9, pp. 888/902. DOI: 10.1097/gme.0b013e3182a122c2. 2013 by The North American Menopause Society.

<sup>A1</sup> MD, NCMP. Sociedad Norteamericana de Menopausia, Cleveland, OH.

<sup>A2</sup> MD, NCMP. Universidad de Medicina y Odontología de Nueva Jersey. Escuela de Medicina Robert Wood Johnson, New Brunswick, NJ, Consejo Consultivo. Becas y ayuda a la investigación: Shionogi Steven R. Goldstein. Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York. Junta Consultiva: Bayer, Depomed, NovoNordisk, Shionogi.

<sup>A3</sup> PhD. Psicóloga clínica y profesora asociado en los dos Departamentos de Biología de la Reproducción y de la Psiquiatría en la Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH. Actualmente es la investigadora principal de dos ensayos clínicos en el tratamiento del trastorno de deseo sexual hipoactivo. Consultor/Consejo Asesor: Apricus, Biosante, Novo Nordisk, Palatin, Pfizer, Shionogi, Sprout, Trimel Biopharm, Vivevesor de la Declaración de Posición.

<sup>A4</sup> MD. Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH. Junta Consultiva en: Noven, Shionogi, Teva Consultant: Noven. Becas/Apoyo a la investigación: ABVie.

<sup>A5</sup> MD. Jersey Shore University Medical Center, Neptune, NJ

<sup>A6</sup> MD, NCMP. Universidad de Virginia Health Sciences Center, Charlottesville, VA. Consultor/Contratista: Pfizer, Depomed, Noven, Novogyne, Shionogi.

<sup>A7</sup> PhD, FNP, FAANP, NCMP. Universidad de Tennessee Health Science Center College of Nursing, Memphis, TN.

<sup>A8</sup> MD, NCMP. Escuela de Medicina de Harvard, Boston, MA.

<sup>A9</sup> PhD. Universidad de Illinois, Chicago.

<sup>A10</sup> MD, NCMP. Columbia Presbyterian Medical Center, New York. Consejo Asesor(Consultor: Agile Therapeutics, Depomed-Serada, Ferring, Pfizer, Yoplait. Becas/Apoyo a la investigación: Pfizer Speakers bureau: Ascend Therapeutics.

<sup>A11</sup> MD. Universidad del Sur de California, Los Angeles, CA.

<sup>A12</sup> MD, FACOG, NCMP. University de Florida. Colegio de Medicina, Jacksonville, FL. Junta Consultiva/Consultor: Bayer, Merck. Becas/Apoyo a la investigación: Bayer, Endoceutics, Medical Diagnostic Laboratories, Noven, Teva.

<sup>A13</sup> MD, FACOG. Universidad de Arkansas para las Ciencias Médicas, Little Rock, AR. Consejo Asesor/Consultor: Bayer.

<sup>A14</sup> DO, FACOG, FACP, NCMP. The Reading Hospital and Medical Center, Reading, PA.

<sup>A15</sup> MDCM, CCFP, MHSc, FRCP(C). Universidad de Toronto, ON. Consejo Asesor/Consultor: Amgen, AstraZeneca, Merck, Novartis, Pfizer. Becas/Apoyo a la investigación: Amgen, Pfizer, SIGMA Speakers bureau: Amgen, AstraZeneca, Bayer, GlaxoSmithKline, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi Pasteur, Warner Chilcott.

<sup>A16</sup> PhD. Universidad de Massachusetts, Amherst, MA.

<sup>A17</sup> MD. Escuela de Medicina de Harvard, Boston, MA.

<sup>A18</sup> MD, PhD, DSc. Case Western Reserve University School of Medicine, The North American Menopause Society. Asesor/Consultor: Cleveland Clinic Foundation Innovations Center, Hygeia, Pharmavite, Seno SENSE, Inc., Shire Pharma, Therapeutics MD NAMS Staff Kathy Method.

<sup>A19</sup> Médico y cirujano de retina vítreo-retiniana, Hospital Alfred. Oftalmólogo, Unidad Médica, Royal Victorian Eye y Ear Hospital (RVEEH).

**Resultados:** La AVV sintomática puede mermar de forma significativa la calidad de vida (CDV) de las mujeres posmenopáusicas y puede ser subdiagnosticada. En la mayoría de los casos, se logra manejar con éxito. Una serie de prescripciones disponibles libres y terapias aprobadas por el gobierno en los Estados Unidos y Canadá demuestran la eficacia, dependiendo de la gravedad de los síntomas AVV. Estas incluyen lubricantes y humectantes vaginales, terapia hormonal de estrógeno vaginal, y el modulador selectivo del receptor de estrógeno ospemifeno (indicado para la dispareunia). Faltan estudios a largo plazo sobre la seguridad endometrial de estrógeno local y ospemifeno. Los cambios en el microbioma de la vagina tienen diversos efectos sobre los síntomas.

**Conclusiones:** Los médicos pueden mejorar la salud sexual y la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas, educando a las mujeres acerca del diagnóstico, y el manejo apropiada de la AVV sintomática. La elección de la terapia depende de la gravedad de los síntomas, la efectividad y seguridad del tratamiento para cada paciente individual, y la preferencia del paciente. La terapia con estrógenos es el tratamiento más eficaz para los síntomas moderados a severos, aunque una comparación directa de estrógeno y ospemifeno no está disponible. Terapias no hormonales, disponibles sin receta, proporcionan alivio suficiente para la mayoría de las mujeres con síntomas leves. Cuando el estrógeno en dosis bajas se administra localmente, un progestágeno no está indicado para las mujeres sin útero y generalmente no está indicado para mujeres con el útero intacto. Sin embargo, la seguridad de endometrio no se ha estudiado en ensayos clínicos más allá de un año. No hay datos suficientes para confirmar la seguridad de los estrógenos locales en mujeres con cáncer de mama; el manejo de la AVV debe tomar en consideración las necesidades de la mujer y la recomendación de su oncólogo. La investigación sobre el microbioma vaginal puede dar lugar a otras terapias en el futuro.

**Palabras clave:** Menopausia, atrofia vulvovaginal, resequedad vaginal, estrógeno vaginal, ospemifeno, dispareunia.

## Summary

**Objectives:** To update and expand the previous position statement of The North American Menopause Society (NAMS) on the management of symptomatic vulvovaginal atrophy (VVA) in postmenopausal women.

**Methods:** NAMS searched PubMed for medical literature on VVA published since their 2007 position statement on the role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. A panel of acknowledged experts in the field of genitourinary health reviewed the literature to evaluate new evidence on local estrogen as well as on other management options available or in development for symptomatic VVA. The panels conclusions and recommendations were reviewed and approved by the NAMS Board of Trustees.

**Results:** Symptomatic VVA can significantly impair the quality of life (QOL) of postmenopausal women and may be underdiagnosed. In most cases, it can be managed successfully. A number of over-the-counter and government-approved prescription therapies available in the United States and Canada demonstrate effectiveness, depending on the severity of VVA symptoms. These include vaginal lubricants and moisturizers, vaginal estrogen, hormone therapy, and the selective estrogen-receptor modulator ospemifene (indicated for dyspareunia). Longterm studies on the endometrial safety of local estrogen and ospemifene are lacking. Changes in the vaginal microbiome have various effects on symptoms.

**Conclusions:** Clinicians can improve the sexual health and QOL of postmenopausal women by educating women about, diagnosing, and appropriately managing symptomatic VVA. Choice of therapy depends on the severity of symptoms, the effectiveness and safety of therapy for the individual patient, and patient preference. Estrogen therapy is the most effective

treatment for moderate to severe symptoms, although a direct comparison of estrogen and ospemifene is not available. Nonhormonal therapies available without a prescription provide sufficient relief for most women with mild symptoms. When low-dose estrogen is administered locally, a progestogen is not indicated for women without a uterus and generally is not indicated for women with an intact uterus. However, endometrial safety has not been studied in clinical trials beyond 1 year. There are insufficient data to confirm the safety of local estrogen in women with breast cancer; management of VVA should take the woman's needs and the recommendation of her oncologist into consideration. Research on the vaginal microbiome may lead to other therapies in the future.

**Key words:** Menopause, vulvovaginal atrophy, vaginal dryness, vaginal estrogen, ospemifene, dyspareunia.

Los síntomas asociados con la atrofia vulvovaginal (AVV), tales como la falta de lubricación y dolor durante el coito, afecta entre un 20% y 45% de las mujeres de mediana edad,<sup>1,2</sup> pero solo una minoría busca ayuda o se le ha ofrecido esta por parte de sus proveedores. En contraste con los síntomas vasomotores que generalmente mejoran con el tiempo, incluso sin tratamiento, la AVV puede ser progresiva y menos probable que se resuelva sin intervención. Puede tener un efecto significativo en la salud sexual de la mujer y en la calidad de vida (CDV).

Una serie de encuestas de mujeres posmenopáusicas (VIVA, REVELAR, HealthyWomen, CLOSER, REVIVE) han demostrado que la AVV afecta negativamente la salud sexual y la calidad de vida. En una encuesta en línea realizada en seis países, se estima que el 45% de las mujeres posmenopáusicas reportaron experimentar síntomas vaginales,<sup>3</sup> pero solo el 4% pudo identificar estos síntomas como relacionados con la menopausia. Setenta y seis por ciento de las mujeres en Finlandia se mostraron satisfechas con la información disponible sobre AVV; sin embargo, en los otros cinco países, entre ellos Estados Unidos y Canadá, menos de la mitad (37% a 42%) estaban satisfechas. Entre las mujeres de EE. UU. (n = 500), el 63% asocia los síntomas vaginales con la menopausia, y solo el 41% de las encuestadas creyó que para ellas está disponible suficiente información acerca de la molestia vaginal.<sup>4</sup>

El VIVA (Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes) en encuesta en línea preguntó a las mujeres cómo el malestar vaginal afectó su vidas.<sup>4</sup> Entre las mujeres estadounidenses que

respondieron, el 80% considera que esto afectó negativamente a sus vidas; el 75% informó de las consecuencias negativas en la vida sexual; el 68% informó que las hace sentir menos sexuales; el 36% informó que las hace sentir viejas; el 33% informó consecuencias negativas sobre la relación en el matrimonio; el 26% informó de un efecto negativo en la autoestima, y 25% informó que disminuye la calidad de vida. La encuesta más grande de las mujeres estadounidenses, REVIVE (Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes), incluye 3.046 mujeres con síntomas de AVV.<sup>5</sup> Sólo el 7% informó que su profesional de la salud haya iniciado una conversación sobre AVV y aun al 85% de las mujeres se asoció que tenían «alguna pérdida de intimidad». El 59% indicó que síntomas AVV perjudicaron el disfrute del sexo; 47% de las mujeres indicó que la AVV interfería su relación; 29% informaron que AVV tuvo un efecto negativo sobre el sueño, y 27% informaron que AVV tuvo un efecto negativo en su disfrute general de la vida.

En contraste con los estudios de las mujeres que se sabía que tenían AVV sintomática, un estudio de 98.705 mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años, que no fueron reclutadas específicamente para una encuesta de la función sexual, encontró tasas más bajas de síntomas vaginales. Solo el 19% a 27% informaron sequedad, irritación o prurito.<sup>6</sup>

En respuesta a esta necesidad insatisfecha, The North American Menopause Society (NAMS) ha actualizado y ampliado su declaración de posición 2007: El Papel de los Estrógenos Vaginales Locales para el Tratamiento de la Atrofia

Vaginal.<sup>7</sup> Esta declaración de posición actualizada examina la ciencia del envejecimiento vulvovaginal y evalúa la seguridad y eficacia de los productos para el tratamiento de la AVV sintomática en mujeres posmenopáusicas.

## Métodos

NAMS investigó en la literatura sobre AVV «vaginitis atrófica» (así como la lubricación vaginal y la dispareunia en las mujeres posmenopáusicas). Un Panel de nueve personas compuesto por expertos clínicos e investigadores en el campo de la salud vulvovaginal revisó la literatura para evaluar la nueva evidencia sobre estrógenos locales, así como sobre otras opciones de tratamiento disponibles o en desarrollo para AVV sintomática. Si las evidencias eran contradictorias o insuficientes para llegar a una conclusión, se estableció opinión concesuada. Una vez que el Panel concluyó su proyecto, se presentó la Declaración de Posición a la Junta de Síndicos de NAMS para una revisión adicional, comentarios y modificaciones. La Junta estuvo integrada por clínicos e investigadores de múltiples especialidades y disciplinas. La Junta aprobó la Posición de Declaración de ediciones, y el Panel la revisó por última vez.

## Anatomía y fisiología de la atrofia vulvovaginal

Las tres cuartas partes superiores de la vagina se derivan embrionariamente del mesodermo y el cuarto inferior distal se deriva del endodermo, que también forma el seno urogenital. La vagina se compone de un epitelio escamoso estratificado interior, una capa muscular media y una capa fibrosa externa. En la presencia de estrógeno-endógenos después de la pubertad y antes de la menopausia, el revestimiento de la vagina se caracteriza por una superficie engrosada, rugosa, que es bien vascularizada y lubricada en la mayoría de las mujeres. La vulva también se deriva del seno urogenital, pero el epitelio de los labios mayores es de origen ectodérmico.

El estrógeno es un regulador dominante de la fisiología vaginal. El receptor de estrógeno  $\alpha$  está presente en los tejidos vaginales de

mujeres premenopáusicas y mujeres posmenopáusicas, mientras que el receptor estrógeno  $\beta$  parece no tener ninguna o tener baja expresión en el tejido vaginal de mujeres posmenopáusicas. La terapia con estrógeno no parece afectar a la presencia de receptores de estrógeno  $\beta$ .<sup>8,9</sup> La densidad del receptor de estrógeno es más alta en la vagina, con disminución de la densidad a través de la piel de los genitales externos. La densidad de los receptores de andrógenos es a la inversa. Hay niveles bajos en la vagina y más altos niveles en los genitales externos. El receptor de progesterona solo se encuentra en la vagina y el epitelio de transición de la unión vulvovaginal.<sup>10</sup>

Los receptores de estrógeno también se han encontrado en las neuronas sensoriales autónomas de la vagina y la vulva. La terapia con estrógenos se ha informado que disminuye la densidad de las neuronas nociceptores sensoriales en la vagina. Esta función puede servir para disminuir la molestias asociadas con AVV.<sup>11</sup> El término atrofia vulvovaginal se refiere específicamente a los cambios en las superficies vaginales y vulvares que en el examen son delgadas, pálidas y secas. La vagina se puede reducir y acortar, y el introito se puede constreñir, especialmente en ausencia de actividad sexual con penetración. El revestimiento vaginal puede presentar Petequias y se vuelve más delgado (a menudo solo unas pocas capas de células de espesor), menos elástico y progresivamente más suave, y los pliegues rugosos disminuyen. El flujo de sangre disminuye dentro de la vagina. A pesar de que las glándulas sebáceas permanecen prominentes, sus secreciones disminuyen, y la lubricación durante la estimulación sexual se reduce y se demora.<sup>12</sup> El término vaginitis atrófica se utiliza comúnmente cuando también se observa inflamación.

La fisiología del epitelio vaginal no está completamente entendida. Con base en un modelo de cultivo celular que utiliza células epiteliales vaginocervicales, el envejecimiento y la disminución de los niveles de estrógeno resultaron ser factores independientes de la disminución de permeabilidad paracelular vaginal y cervical, un cambio potencialmente relacionado con resequedad vaginal.<sup>13</sup>

Con atrofia vaginal, la microscopía montada en húmedo muestra más de un glóbulo blanco por célula epitelial, células epiteliales vaginales inmaduras con núcleos relativamente grandes (células parabasales), y reducción o ausencia de lactobacilos. La citología muestra cambios en los tipos de células epiteliales vaginales. En mujeres premenopáusicas, predominan las células superficiales e intermedias, y se observan pocas células parabasales. Después de la menopausia, las células parabasales y, en ocasiones, las células intermedias, aumentan, y las células superficiales disminuyen o están ausentes.<sup>12</sup>

Los cambios hormonales durante todo el ciclo a través de la vida influyen en el microbioma vaginal desde el nacimiento hasta la posmenopausia.<sup>14</sup> Durante los años reproductivos, la producción de ácido láctico y peróxido de hidrógeno a través de la acción de los lactobacilos ayuda a mantener una fuerte barrera epitelial con un pH en el rango de 3.8 a 4.5.<sup>15</sup> Los lactobacilos juegan un papel clave en la prevención de una serie de condiciones urogenitales tales como la vaginosis bacteriana (VB), infecciones por hongos, infecciones de transmisión sexual, infecciones del tracto urinario (ITU)<sup>16-23</sup> e infección de VIH.<sup>24,25</sup> La mayor proporción de lactobacilos en la vagina se correlaciona inversamente con la sequedad en las mujeres posmenopáusicas.

Durante la perimenopausia, la mayoría de las mujeres siguen siendo asintomáticas, incluso cuando el pH vaginal se vuelve más básico. Las mujeres saludables tienen las comunidades de bacterias que producen diferentes compuestos bacteriostáticos y bactericidas que reducen el sobrecrecimiento patógeno a través de exclusión competitiva.<sup>26-28</sup> Sin embargo, el continuo descenso de los estrógenos durante la perimenopausia resulta en una disminución continuada de las bacterias productoras de ácido y un cambio en la flora residente.

La aplicación de métodos moleculares de cultivos independientes basados en la clonación y secuenciación de los genes 16S rRNA en el Proyecto del Microbioma humano ha revelado diferencias significativas en la microbiota vaginal entre las mujeres reproductivas y posmenopáusicas. Estas técnicas han caracterizado especies

bacterianas no identificadas previamente por métodos de cultivos tradicionales.<sup>17,24,29</sup>

La vagina después de la menopausia tiene un menor número de especies con menos transición hacia y desde organismos similares a VB (2% del tiempo) que en las mujeres premenopáusicas (17% transición).<sup>24,30</sup> Esta estabilidad parece ser protectora, pues el aumento de la diversidad de bacterias en la vagina después de la menopausia se correlaciona con un aumento de los síntomas de sequedad vaginal. Se creía generalmente que los lactobacilos están ausentes en la vagina de la menopausia, pero los estudios de microbioma han encontrado que *Lactobacillus Iners* y *crispatus* L son las especies bacterianas más comunes en mujeres menopáusicas asintomáticas.<sup>24</sup> Una mayor proporción de lactobacilos se correlaciona inversamente con sequedad en las mujeres posmenopáusicas. Una de las especies de bacterias productoras de ácido láctico previamente clasificado como una especie de *Lactobacillus* se identifica ahora como *Atopobium vaginae* (*A vaginae*). En la mujer premenopáusicas, parece estar asociado con síntomas de VB. Esta especie en realidad puede representar flora posmenopáusicas «normal» en pacientes con especies de *lactobacillus* reducidos o ausentes. Desafortunadamente, las pruebas de diagnóstico más recientes para VB suelen utilizar *A. vaginae* como uno de los marcadores de la enfermedad vaginal. Esto puede conducir a un tratamiento antibiótico innecesario en las mujeres posmenopáusicas y la potencial perturbación de su muy frágil microbioma.<sup>24</sup>

## Presentación de atrofia vulvovaginal sintomática

Los síntomas más comunes incluyen la sequedad, irritación de la vulva, ardor, disuria, dispareunia y flujo vaginal.<sup>2,6,31,32</sup> Los síntomas de AVV pueden ser lo suficientemente graves como para interferir con la capacidad de las mujeres de tener actividad sexual sin dolor.<sup>33-36</sup> La dispareunia ha demostrado estar fuertemente asociada con la disfunción sexual femenina en mujeres posmenopáusicas.<sup>31</sup> La reducción de la estimulación genital y trastornos de dolor vulvar pueden ocurrir como consecuencia de AVV. La atrofia y fimosis del prepucio del clítoris puede



resultar en dispareunia que conduce a la disminución del interés y a evitar la actividad sexual.<sup>37</sup> En estos escenarios, la dispareunia o la evitación de la actividad sexual pueden ser una manifestación de AVV. Cambios atróficos vulvares y vaginales aumentan la probabilidad de traumatismo, infección y dolor. Si no se trata, la AVV severa puede resultar en una superficie vaginal que es friable, con petequias, ulceraciones y fisuras, acompañadas en algunos casos por la estenosis. El sangrado puede producirse por un traumatismo mínimo, tal como inserción con el espéculo.<sup>12</sup> En el interrogatorio, las pacientes pueden reconocer sangrado durante las relaciones sexuales y/o la limpieza.

La AVV sintomática puede ocurrir en otros estados hipoestrogénicos de la menopausia natural. Los ejemplos incluyen la menopausia quirúrgica (ooforectomía bilateral, con o sin histerectomía); el uso de los agonistas de GnRH para manejar condiciones tales como endometriosis y leiomiomas uterinos; amenorrea hipotalámica causada por el ejercicio excesivo; trastornos de la alimentación; el postparto; radiación pélvica y tratamientos para el cáncer, como la cirugía, el estado de terapia, quimioterapia o terapia endocrina, que eliminan ovarios o los hacen inactivos, ya sea temporal o de forma permanente. Las mujeres más jóvenes, con dispareunia resultante de la menopausia inducida, pueden estar especialmente angustiadas por los cambios en su función sexual.<sup>38,39</sup>

Tratamientos contra el cáncer, especialmente la cirugía y la radioterapia, pueden dañar el epitelio vaginal, el suministro vascular y la anatomía de la cavidad vaginal. Algunas mujeres tratadas experimentan una vagina estrecha o corta. Estos cambios pueden producir dolor con los exámenes pélvicos, dispareunia, y un aumento del riesgo de infección vaginal.<sup>40</sup> Los síntomas vaginales relacionados con la menopausia abrupta inducidos por la quimioterapia se han asociado con una mayor disfunción sexual y angustia en algunos, pero no todos los estudios,<sup>39,41,42</sup> y con un peor resultado de calidad de vida.<sup>38,43-46</sup> El estrés, la fatiga y los cambios en el estado de ánimo que acompañan el diagnóstico de cáncer y el tratamiento también contribuyen a los problemas sexuales reportados. Los inhibidores de la aromatasa (IA) están claramente asociados con

AVV;<sup>47</sup> sin embargo, ellos reducen la recurrencia del cáncer de mama al inducir un profundo estado de deficiencia de estrógenos y se están convirtiendo en un componente más frecuente del tratamiento de cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas. En comparación con el tamoxifeno, AIs (anastrozol, letrozol y exemestano) previene la conversión de andrógenos a estrógenos, lo cual resulta en mayor incidencia de resequedad vaginal y dispareunia<sup>48-51</sup>. Un antagonista puro del receptor de estrógenos, *fulvestrant*, tiene un efecto similar en la inducción de efectos de AVV.

## Evaluación y diagnóstico

La evaluación de AVV incluye una historia clínica y examen pélvico. Una historia clínica cuidadosa puede identificar factores que contribuyen, etiologías alternativas e intervenciones terapéuticas eficaces. El examen de la pelvis debe identificar signos consistentes con AVV y eliminar otras condiciones patológicas que pueden causar síntomas similares.

## Historia

Dado que las mujeres pueden no presentar síntomas de AVV y problemas sexuales relacionados, los proveedores de salud deben tratar este tema para todas las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas como parte de una revisión rutinaria de sistemas. Resultados de la encuesta REVEAL (REvealing Vaginal Effects At mid-Life) encontraron que cerca de la mitad de las mujeres posmenopáusicas encuestadas acordó que sigue siendo un tabú para reconocer síntomas como AVV, y menos de la mitad nunca habían iniciado una conversación con su proveedor de atención médica acerca de sus síntomas.<sup>52</sup> El objetivo de la historia es determinar si los síntomas de AVV están presentes, ya que son molestos, y cómo afectan la salud sexual de la mujer y la CDV. En ausencia de síntomas, la AVV no necesariamente requiere de tratamiento, aunque las mujeres deben ser informadas de que puede empeorar con el tiempo sin un manejo proactivo.

El inicio de los síntomas de AVV después de la menopausia varía de una mujer a otra. Otros estados hipoestrogénicos también dan como

resultado AVV, y una historia clínica cuidadosa y pruebas de laboratorio específicas identificarán insuficiencia ovárica primaria, menopausia inducida médicamente, menopausia inducida quirúrgicamente, amenorrea hipotalámica o hiperprolactinemia.

Terapias endocrinas, incluyendo inhibidores de la aromatasas, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas o antagonistas, y ciertos moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) pueden inducir un estado de deficiencia de estrógenos y contribuir a AVV.

Síntomas similares a AVV pueden ser secundarios a otras muchas condiciones. El diagnóstico diferencial incluye trastornos autoinmunes, condiciones alérgicas o inflamatorias (por ejemplo, vaginitis inflamatoria descamativa, dermatitis de contacto, liquen plano erosivo, liquen escleroso y penfigoide cicatricial), vaginitis crónica, infecciones, traumatismos, cuerpos extraños, tumores malignos, vulvodinia, vestibulodinia, dolor pélvico crónico, el vaginismo, y otras condiciones médicas (por ejemplo, diabetes, lupus eritematoso) o trastornos psicológicos. Una etiología alternativa es más probable en mujeres con síntomas vulvovaginales crónicos o recurrentes que parecen anteriores a la menopausia.

La documentación de AVV debe incluir una descripción de los síntomas, incluyendo el tiempo de inicio, duración, grado de asociación con la angustia, y el efecto sobre la calidad de vida. Una historia sexual que incluye relación de pareja(s), el nivel actual de actividad sexual, y el efecto de los síntomas AVV en la vida sexual y las relaciones de pareja es útil en la determinación de las estrategias de gestión.

Intervenciones anteriores deben ser discutidas, incluyendo si eran eficaces o tenían posibles efectos adversos. Para una mujer con antecedentes de cáncer, se debe obtener información adicional, incluyendo el sitio del cáncer, la dependencia hormonal, tratamientos (pasados, presente), la edad al momento del diagnóstico y el tipo de la menopausia (espontánea o inducida). La sequedad vaginal es un síntoma común entre las mujeres tratadas por cáncer, pero puede que no siempre se relacionen únicamente con la deficiencia de estrógenos. Por ejemplo, la este-

nosis vaginal es una complicación conocida de la cirugía y la radioterapia para el ginecólogo y tumores malignos colorrectales.

## Examen físico

El examen pélvico ayuda a excluir otras condiciones vulvovaginales que tienen síntomas similares. La AVV puede variar en el grado de severidad. En las primeras etapas, los cambios pueden ser sutiles. El epitelio del vestíbulo puede ser delgado y seco, y la vagina ligeramente eritematosa. Como la atrofia progresa, hay una pérdida de la almohadilla de grasa labial y los labios menores se vuelven menos aparentes.

En la atrofia severa, puede no haber una definición clara entre los labios menores y mayores. El meato uretral puede estar revertido. El clítoris puede retroceder y, en algunos casos, estar totalmente a ras del tejido circundante. La fimosis del clítoris no es infrecuente. Los tejidos de la vulva y la vagina se vuelven progresivamente pálidos, delgados y secos. Hay acortamiento y estrechamiento de la vagina, ya que pierde elasticidad y distensibilidad. El epitelio vaginal se vuelve muy seco, con una apariencia vidriada y con áreas tanto de eritema como de palidez. Se produce pérdida de las rugosidades vaginales. Los fondos de saco pueden llegar a borrarse, haciendo que el cuello del útero aparezca a ras de la cúpula. Pueden verse petequias en el vestíbulo o en la vagina.

Con vaginitis atrófica, secreciones marrón o amarillo pueden estar presentes. Con AVV severa, puede ser tal el acortamiento de la bóveda vaginal y el estrechamiento del introito que la inserción de espéculo y la inspección visual de la cúpula vaginal no sea posible. Pequeños espéculos pediátricos con lubricación pueden ser útiles cuando hay atrofia severa.

Aunque la evaluación del índice de maduración vaginal (IMV) y el pH vaginal son habitualmente parte de los ensayos clínicos, no son esenciales para hacer un diagnóstico de AVV en la práctica clínica.

Con AVV, el pH vaginal es típicamente mayor que 5.0. La muestra húmeda montada en el microscopio tiene más de un glóbulo blanco por célula epitelial, muestra células epiteliales

vaginales inmaduras con núcleos (células parabasales) relativamente grandes, y hay reducción o ausencia de lactobacilos. Se produce repoblación con diversa flora, incluyendo organismos entéricos comúnmente asociados con ITUs.<sup>53</sup> El aspecto de la preparación en fresco en AVV severa puede ser difícil de distinguir de la vaginitis inflamatoria descamativa o liquen plano vaginal erosivo.<sup>54</sup> Un cultivo o biopsia vulvovaginal debe considerarse si hay resultados atípicos o si los síntomas vulvovaginales no se logran resolver después de un proceso de tratamiento con estrógenos vaginales en dosis bajas (TE).

Los síntomas de una mujer no siempre se correlacionan con los hallazgos físicos. Por ejemplo, no ser sexualmente activa puede tener pocos síntomas a pesar de signos de avanzada AVV al examen... En contraste, una mujer con una vida sexual activa puede quejarse de resequead y disconformidad al examen pélvico pero no durante el coito, sugiriendo solo una atrofia leve.

Es de resaltar que mujeres que no son sexualmente activas pueden también estar molestas por síntomas relacionados con la AVV. Por lo tanto, historia y exámenes son esenciales para hacer un correcto diagnóstico.

## Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento de AVV es aliviar los síntomas. Para la mujer con AVV sintomática no relacionada a la actividad sexual y para quien todas las otras causas de sus síntomas han sido descartadas, las terapias de primera línea incluyen humectantes vaginales no hormonales de acción prolongada y dosis bajas de estrógeno vaginal, suponiendo que no hay contraindicaciones. Ella puede tomar solo un curso corto (1-3 meses) de la terapia para aliviar sus síntomas, aunque estos se repiten con el abandono de tratamiento. Se carece de datos de los resultados de la tasa de recurrencia de los síntomas. Dado que los datos de seguridad del endometrio a largo plazo no están disponibles para el uso vaginal de estrógeno, se prefiere el tratamiento basado en la necesidad. El tratamiento de la mujer con AVV sintomática relacionada con la actividad sexual puede ser abordado de una manera gradual con base en la

gravedad de los síntomas. Las opciones incluyen lubricantes vaginales no hormonales para ser utilizados durante el coito vaginal/actividad sexual, cremas hidratantes vaginales de acción prolongada para utilizar regularmente (varias veces por semana), y la actividad sexual regular. Para AVV sintomática que no responde a este tratamiento inicial, el enfoque con dosis bajas ET vaginal es una opción. Para las mujeres con dispareunia moderada a severa asociada con AVV, que prefieren una terapia no vaginal, las opciones pueden ser la terapia hormonal (TH) transdérmica u oral así como ospemifeno. Algunas mujeres pueden tener ya estrechamiento vaginal o vaginismo que limitan la penetración vaginal. El estiramiento suave de la vagina lubricada con el uso de dilatadores vaginales de tamaños graduados puede desempeñar un papel importante en la restauración y el posterior mantenimiento de función vaginal. El reinicio de la actividad sexual regular –una vez la penetración vaginal es más cómoda– le ayudará a mantener la salud vaginal. Muchas mujeres con esta condición se benefician de la remisión a terapia física del suelo pélvico.<sup>55</sup> El inicio estrógenos vaginales antes de comenzar la dilatación vaginal y/o tratamiento del suelo pélvico puede facilitar el progreso.

## Tratamientos de venta libre

### *Los lubricantes y humectantes*

Terapias de primera línea para aliviar los síntomas de AVV incluyen lubricantes vaginales no hormonales y las cremas hidratantes, así como la actividad sexual regular con su pareja, el dispositivo o en solitario. El uso regular de agentes hidratantes vaginales no hormonales de acción prolongada puede disminuir el pH vaginal a niveles premenopáusicos, aunque no mejora el IMV. El uso de lubricantes durante el coito vaginal puede también reducir la irritación por fricción relacionada con el tejido atrófico. Una serie de lubricantes vaginales y cremas hidratantes de venta libre (OTC) están disponibles. Sin embargo, han sido realizados pocos estudios clínicos sobre la eficacia de estos productos. En un estudio aleatorizado, controlado, pero a corto plazo, se ha demostrado la eficacia de un gel con pH balanceado en comparación

con placebo en mujeres tratadas por cáncer de mama. Se notó irritación leve con la administración.<sup>56</sup> Otros estudios han demostrado que, a pesar de que los humectantes vaginales no son tan eficaces en la resolución de la sequedad vaginal como tratamientos hormonales, ellos puede reducir significativamente los síntomas o incluso eliminarlos en muchas mujeres.<sup>57,58</sup>

En un estudio que examinó la seguridad de las cremas hidratantes y lubricantes personales, los investigadores encontraron que cierto número de geles libres de agua son hyperosmolares.<sup>59</sup> Esta característica está asociada con toxicidad celular epitelial y daños en cultivos de epitelio células y explantes exocervicales. Los lubricantes iso-osmolar y basados en silicona no tienen este efecto. Por otro lado, se encontró que una mermelada y crema hidratante eran tóxicas para los lactobacilos. Hay muy pocos datos sobre los efectos en la salud y la seguridad de los lubricantes que contienen sabores (azúcar), y las propiedades de calentamiento o disolventes y conservantes tales como propilenglicol y parabenos. Un estudio sobre el uso de productos vaginales en las mujeres de edades comprendidas entre 18 y 65 años informó que el uso de vaselina aumenta el riesgo de VB 2.2 veces con en comparación con los controles (intervalo de confianza del 95% [IC], 1.3 a 3.9), y la colonización con especies de *Cándida* con el uso de los aceites en comparación con las no usuarias (44,4% frente a 5%, respectivamente; Pa 0.01) 0.60.

Porque no hay informes publicados sobre la potencial irritación de los diferentes lubricantes y humectantes vaginales de venta libre, estas mujeres pueden probar en una pequeña porción de piel, 24 horas antes de su uso intravaginal. Si el producto que ellas prueban tiene éxito en la piel y todavía provoca irritación en la vagina, se pueden cambiar los productos a la iso-osmolar (por ejemplo, Good Clean Love, PRE), libre de propilenglicol (por ejemplo, Sliquid H20, Pjur Woman Bodyglide, Slippery Stuff, Good Clean Love) o lubricantes a base de silicona. Tenga en cuenta que las bases de aceites lubricantes pueden erosionar los condones; sin embargo, la mayoría de las marcas de lubricantes con base de agua o silicona (tabla 1) son seguras para el látex y compatibles con los condones.

## Productos a base de hierbas

El estudio The Herbal Alternatives for Menopause (HALT), un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de un año de duración, que evalúa a 351 mujeres, informó el efecto de los productos herbales en AVV.<sup>61</sup> Los investigadores del estudio concluyeron que suplementos dietéticos tales como cohosh negro, u otras hierbas, y soja no tienen ningún efecto beneficioso sobre la AVV cuando se evaluó por el IMV. No hubo ningún cambio significativo en los niveles de hormonas folículo-estimulantes o de estradiol en los grupos a base de hierbas. El ensayo tiene una alta retención y cumplimiento para todos los regímenes.

**Prescripción con receta.** Los beneficios y riesgos de la terapia hormonal sistémica han sido revisados anteriormente, y han demostrado que en las mujeres sintomáticas que son menores de 60 años o que estén dentro de los primeros 10 años de la menopausia, los beneficios superan a los riesgos.<sup>62</sup> Cuando HT sistémica es necesaria para tratar otros síntomas de la menopausia, la mujer por lo general obtiene una resolución satisfactoria de su síntomas vaginales. Sin embargo, 10% a 15% de las mujeres en HT sistémica no han derivado un alivio adecuado de los síntomas vaginales,<sup>63</sup> y la TE vaginal a dosis bajas se ha añadido adicionalmente si es necesario.

**Efectividad de los estrógenos vaginales.** Para la AVV sintomática que no responde satisfactoriamente a intervenciones no hormonales, dosis bajas vaginales de TE parecen proveer mayor beneficio. Por décadas, estrógenos sistémicos y vaginales han sido el tratamiento recomendado para la AVV sintomática. El estrógeno aplicado a nivel local se ha convertido en el método preferido de uso cuando los síntomas vaginales son la única sintomatología. Baja dosis vaginal de TE puede proporcionar suficiente estrógeno para aliviar los síntomas con absorción sistémica mínima. Dentro de la vagina la TE ha demostrado ser más eficaz que la TE oral sistémica en el alivio de los síntomas de AVV con el 80% y el 90% de las mujeres que reportan una respuesta favorable, en comparación con el 75% de las mujeres que usan TE oral.<sup>64, 65</sup> Los estudios sobre la eficacia de la TE vaginal han utilizado medidas de resultado subjetivas

y objetivas, incluyendo: mejorías de los síntomas de atrofia (incluyendo dispareunia, cuando se buscó esta indicación), síntomas del tracto urinario inferior, apariencia de la mucosa vaginal, disminución en el pH vaginal, aumentos en el número de lactobacilos vaginales, cambios favorables en la citología o cambios en resultados de cultivo de orina vaginal y/o uretral, y la preferencia del paciente.

Se han reportado en la literatura muchos estudios que demuestran la eficacia de la TE vaginal<sup>7,57,66-78</sup>. Organismos reguladores del gobierno confirman la eficacia de la TE vaginal para el tratamiento de la atrofia vaginal. Una revisión Cochrane de 2006, comparando 19 ensayos de eficacia, informó que todos los productos probados aliviarían los síntomas con eficacia similar.<sup>79</sup> Esta conclusión se reafirmó en 2010. Pero los análisis comparativos de estos ensayos están limitados por las variaciones en los métodos y las medidas de resultado, los pequeños tamaños de las muestras y los resultados en la heterogeneidad sustancial. Algunos ensayos consideran una misma preparación, diferente de estrógeno, utilizando dosis o esquemas de dosificación. Algunos ensayos incluyeron preparaciones no aprobadas para su uso en los Estados Unidos o en Canadá. Varios ensayos no fueron ciegos. Sin embargo, no se han reportado nuevos trabajos de eficiencia desde entonces.

El beneficio terapéutico de la TE vaginal se ha observado en condiciones distintas de AVV, tales como en la reducción del riesgo de ITUs recurrentes<sup>80,81</sup> y en la vejiga hiperactiva.<sup>82,83</sup> El anillo de estradiol de dosis bajas ha sido aprobado para el tratamiento de disuria y urgencia urinaria. Sin embargo, la TH sistémica se ha asociado a un aumento de la incontinencia de estrés<sup>84-87</sup> y cálculos en el riñón.<sup>88</sup>

## Conflicto de interés

No hay conflicto de intereses.

## Referencias

1. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson W, O\_Muirheartaigh CA, Waite LJ. A study of sexuality and health among

older adults in the United States. *N Engl J Med* 2007;357:762-774.

2. Santoro N, Komi J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women. *J Sex Med* 2009;6:2133-2142. 898 *Menopause*, Vol. 20, No. 9, 2013 \* 2013 The North American Menopause Society NAMS POSITION STATEMENT
3. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA)V results from an international survey. *Climacteric* 2012; 15:36-44.
4. Simon JA, Kokot-Kierepa M, Goldstein J, Nappi RE. Vaginal health in the United States: results from the Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes survey [published online ahead of print April 15, 2013]. *Menopause* doi: 10.1097/GME.0b013e318287342d.
5. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes) survey [published online ahead of print May 16, 2013]. *J Sex Med* doi: 10.1111/jsm. 12190.
6. Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, Wells E. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas* 2004;49:292-303.
7. North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007;14(3 pt 1):355-369; quiz 370-371.
8. Chen GD, Oliver RH, Leung BS, Lin LY, Yeh J. Estrogen receptor alpha and beta expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril* 1999;71:1099-1102.
9. Gebhart JB, Rickard DJ, Barrett TJ, et al. Expression of estrogen receptor isoforms alpha and beta messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185: 1325-1330.
10. Hodgins MB, Spike RC, Mackie RM, MacLean AB. An immunohistochemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:216-222.

11. Griebbling TL, Liao Z, Smith PG. Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in postmenopausal women. *Menopause* 2012;19:630-635.
12. Bachmann GA, Cheng RJ, Rovner E. Vulvovaginal complaints. In: Lobo RA, ed. *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*, 3rd ed. Burlington, MA: Academic Press, 2007:263-270.
13. Gorodeski GI. Estrogen modulation of epithelial permeability in cervicalvaginal cells of premenopausal and postmenopausal women. *Menopause* 2007;14:1012-1019.
14. Donders GG, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Vereecken A, Van Bulck B, Spitz B. Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:872-878.
15. Roy S, Caillouette JC, Roy T, Faden JS. Vaginal pH is similar to folliclestimulating hormone for menopause diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1272-1277.
16. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(suppl 1):4680-4687.
17. Lamont RF, Sobel JD, Akins RA. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG* 2011;118:533-549.
18. Lai SK, Hida K, Shukair S, et al. Human immunodeficiency virus type 1 is trapped by acidic but not by neutralized human cervicovaginal mucus. *J Virol* 2009;83:11196-11200.
19. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, Landers DV, Sweet RL. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin Infect Dis* 2003;36:663-668.
20. Chernes TL, Meyn LA, Krohn MA, Lurie JG, Hillier SL. Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis* 2003;37:319-325.
21. Pybus V, Onderdonk AB. Microbial interactions in the vaginal ecosystem, with emphasis on the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Microbes Infect* 1999;1:285-292.
22. Martin HL, Richardson BA, Nyange PM, et al. Vaginal lactobacilli, microbial flora, and risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition. *J Infect Dis* 1999;180:1863-1868.
23. Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fennell CL, Stamm WE. Inverse association of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis* 1998;178:446-450.
24. Hummelen R, Macklaim JM, Bisanz JE, et al. Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. *PLoS One* 2011;6:e26602.
25. Baker GC, Smith JJ, Cowan DA. Review and re-analysis of domainspecific 16S primers. *J Microbiol Methods* 2003;55:541-555.
26. Schmidt TM. The maturing of microbial ecology. *Int Microbiol* 2006; 9:217-223.
27. Weng L, Rubin EM, Bristow J. Application of sequence-based methods in human microbial ecology. *Genome Res* 2006;16:316-322.
28. Burton JP, Devillard E, Cadieux PA, Hammond JA, Reid G. Detection of *Atopobium vaginae* in postmenopausal women by cultivationindependent methods warrants further investigation. *J Clin Microbiol* 2004;42:1829-1831.
29. Martin DH. The microbiota of the vagina and its influence on women\_s health and disease. *Am J Med Sci* 2012;343:2-9.
30. Brotman RM, Ravel J, Cone RA, Zenilman JM. Rapid fluctuation of the vaginal microbiota measured by Gram stain analysis. *Sex Transm Infect* 2010;86:297-302.
31. Levine KB, Williams RE, Hartmann KE. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause* 2008;15(4 pt 1):661-666.
32. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al. 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(5 pt 1):1063-1073.
33. Kingsberg SA. The sexual health benefits of oral low-dose estrogen plus progestogen and vaginal estrogen for postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:224-225.
34. Wylie KR. Sexuality and the menopause. *J Br Menopause Soc* 2006; 12:149-152.

35. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. Sexual dysfunction. *Obstet Gynecol* 2004;104(suppl 4): 85S-91S.
36. Dennerstein L, Lehert P, Burger H, Dudley E. Factors affecting sexual functioning of women in the mid-life years. *Climacteric* 1999; 2:254-262.
37. Tan O, Bradshaw K, Carr BR. Management of vulvovaginal atrophy related sexual dysfunction in postmenopausal women: an up-to-date review. *Menopause* 2012;19:109-117.
38. Knopf MT. The influence of endocrine effects of adjuvant therapy on quality of life outcomes in younger breast cancer survivors. *Oncologist* 2006;11:96-110.
39. Ganz PA, Desmond KA, Belin TR, Meyerowitz BE, Rowland JH. Predictors of sexual health in women after a breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;17:2371-2380.
40. Kirchheiner K, Fidarova E, Nout RA, et al. Radiation-induced morphological changes in the vagina. *Strahlenther Onkol* 2012;188:1010-1017.
41. Conde DM, Pinto-Neto AM, Cabello C, Sá DS, Costa-Paiva L, Martinez EZ. Menopause symptoms and quality of life in women aged 45 to 65 years with and without breast cancer. *Menopause* 2005;12:436-443.
42. Greendale GA, Petersen L, Zibecchi L, Ganz PA. Factors related to sexual function in postmenopausal women with a history of breast cancer. *Menopause* 2001;8:111-119.
43. Burwell SR, Case LD, Kaelin C, Avis N. Sexual problems in younger women after breast cancer surgery. *J Clin Oncol* 2006; 24:2815-2821.
44. Arora NK, Gustafson DH, Hawkins RP, et al. Impact of surgery and chemotherapy on the quality of life of younger women with breast carcinoma: a prospective study. *Cancer* 2001;92:1288-1298.
45. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Zibecchi L, Kahn B, Belin TR. Managing menopausal symptoms in breast cancer survivors: results of a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1054-1064.
46. Ganz PA, Coscarelli A, Fred C, Kahn B, Polinsky ML, Petersen L. Breast cancer survivors: psychosocial concerns and quality of life. *Breast Cancer Res Treat* 1996;38:183-199.
47. Baumgart J, Nilsson K, Evers AS, Kallak TK, Poromaa IS. Sexual dysfunction in women on adjuvant endocrine therapy after breast cancer. *Menopause* 2013;20:162-168.
48. Cella D, Fallowfield L, Barker P, Cuzick J, Locker G, Howell A; ATAC Trialsta 9 Group. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC (ARimidex, [tamoxifen alone or in combination] trial after completion of 5 years\_ adjuvant treatment for early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100:273-284.
49. Whelan TJ, Pritchard KI. Managing patients on endocrine therapy: focus on quality-of-life issues. *Clin Cancer Res* 2006;12(3 pt 2): 1056s-1060s.
50. Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005;23: 6931-6940.
51. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, Francis S, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:4261-4271.
52. Wyeth Pharmaceuticals. REVEAL: Revealing Vaginal Effect At mid-Life. Surveys of Postmenopausal Women and Health Care Professionals Who Treat Postmenopausal Women. May 2009. [www.revealsurvey.com/pdf/reveal-survey-results.pdf](http://www.revealsurvey.com/pdf/reveal-survey-results.pdf). Accessed June 14, 2013.
53. Fisher BK. Normal anatomy of the vulva. In: Fisher BK, Margesson LJ, eds. *Genital Skin Disorders: Diagnosis and Treatment*. St Louis, MO: Mosby, 1998:99-107.
54. Sobel JD, Reichman O, Misra D, Yoo W. Prognosis and treatment of desquamative inflammatory vaginitis. *Obstet Gynecol* 2011;117:850-855.
55. Capobianco G, Donolo E, Borghero G, Dessole F, Cherchi PL, Dessole S. Effects of intravaginal estriol and pelvic floor rehabilitation on urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285: 397-403.
56. Lee YK, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;117: 922-927.

57. Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas* 1996;23:259-263.
58. Nachtigall LE. Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril* 1994;61:178-180.
59. Dezzutti CS, Brown ER, Moncla B, et al. Is wetter better? An evaluation of over-the-counter personal lubricants for safety and anti-HIV-1 activity. *PLoS One* 2012;7:e48328.
60. Brown JM, Hess KL, Brown S, Murphy C, Waldman AL, Hezareh M. Intravaginal practices and risk of bacterial vaginosis and candidiasis infection among a cohort of women in the United States. *Obstet Gynecol* 2013;121:773-780.
61. Reed SD, Newton KM, LaCroix AZ, Grothaus LC, Grieco VS, Erlich K. Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings: randomized placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: The Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study. *Menopause* 2008;15:51-58.
62. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position paper of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257-271.
63. Smith RN, Studd JW. Recent advances in hormone replacement therapy. *Br J Hosp Med* 1993;49:799-808.
64. Long CY, Liu CM, Hsu SC, Wu CH, Wang CL, Tsai EM. A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women. *Menopause* 2006; 13:737-743.
65. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Metaanalysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998;92(4 pt 2):722-727.
66. Ayton RA, Darling GM, Murkies AL, et al. A comparative study of safety and efficacy of continuous low dose oestradiol released from a vaginal ring compared with conjugated equine oestrogen vaginal cream in the treatment of postmenopausal urogenital atrophy. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:351-358.
67. Nachtigall L. Clinical trial of the estradiol vaginal ring in the U.S. *Maturitas* 1995;22 (suppl):S43-S47.
68. Manonai J, Theppisai U, Suthutvoravut S, Udomsubpayakul U, Chittacharoen A. The effect of estradiol vaginal tablet and conjugated estrogen cream on urogenital symptoms in postmenopausal women: a comparative study. *J Obstet Gynaecol Res* 2001;27:255-260.
69. Rioux JE, Devlin C, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS. 17beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause* 2000;7:156-161.
70. Barentsen R, van de Weijer PH, Schram JH. Continuous low dose estradiol released from a vaginal ring versus estradiol cream for urogenital atrophy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;7:73-80.
71. Casper F, Petri E. Local treatment of urogenital atrophy with an estradiol-releasing vaginal ring: a comparative and a placebo-controlled multicenter study. Vaginal Ring Study Group. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999;10:171-176.
72. Henriksson L, Stjernquist M, Boquist L, Alander U, Selinus I. A comparative multicenter study of the effects of continuous low-dose estradiol released from a new vaginal ring versus estradiol vaginal pessaries in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital atrophy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:624-632.
73. Lose G, Englev E. Oestradiol-releasing vaginal ring versus oestradiol vaginal pessaries in the treatment of bothersome lower urinary tract symptoms. *BJOG* 2000;107:1029-1034.
74. Weisberg E, Ayton R, Darling G, et al. Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet. *Climacteric* 2005;8:83-92.
75. Eriksen PS, Rasmussen H. Low-dose 17 beta-estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;44:137-144.
76. Dugal R, Hesla K, SLrdal T, Aase KH, Lilleid O, WickstrLm E. Comparison of



- usefulness of estradiol vaginal tablets and estriol vagitories for treatment of vaginal atrophy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79: 293-297.
77. Foidart JM, Vervliet J, Buytaert P. Efficacy of sustained-release vaginal oestriol in alleviating urogenital and systemic climacteric complaints. *Maturitas* 1991;13:99-107.
  78. Garcia LE. Efficiency of vaginal ovules of estriol for treatment of symptoms of menopause. *Investigacion Medica Internacional* 1993;19: 159-165.
  79. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD001500.
  80. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-757.
  81. Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1072-1079.
  82. Nelken RS, Ozel BZ, Leegant AR, Felix JC, Mishell DR Jr. Randomized trial of estradiol vaginal ring versus oral oxybutynin for the treatment of overactive bladder. *Menopause* 2011;18:962-966.
  83. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10: CD001405.
  84. Townsend MK, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. The incidence of urinary incontinence across Asian, black, and white women in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:378.e1-e7.
  85. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;293:935-948.
  86. Waetjen LE, Brown JS, Vittinghoff E, et al. The effect of ultralow-dose transdermal estradiol on urinary incontinence in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2005;106(5 pt 1):946-952.
  87. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T; HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001;97:116-120.
  88. Maalouf NM, Sato AH, Welch BJ, et al. Postmenopausal hormone use and the risk of nephrolithiasis: results from the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Arch Intern Med* 2010;170:1678-1685.

## Tratamiento con productos de Cranberry\*

Los productos derivados del arándano, *Vaccinium macrocarpon*, se han utilizado durante décadas como una forma de terapia complementaria, no antibiótica, para prevenir y tratar las infecciones urinarias. Esta práctica ganó popularidad en la década de 1920, cuando la investigación mostró que la acidez de orina aumentó tras el consumo de grandes cantidades de arándanos<sup>1</sup>. Desde entonces, la investigación adicional ha fallado en apoyar que ese efecto protector de arándano puede ser atribuido a la acidificación de la orina<sup>2</sup>. Aunque se desconoce el mecanismo exacto de la acción de arándano en la profilaxis de infección del tracto urinario, una hipótesis plausible es que dos de sus compuestos —fructosa y un compuesto polimérico desconocido—<sup>2</sup> inhiben la adherencia de las bacterias, especialmente *E. coli*, en las células epiteliales en la pared de la vejiga para prevenir la colonización. A pesar del conocimiento científico limitado sobre cómo afectan el tracto urinario, los productos de arándano se siguen utilizando hoy en día como un tratamiento a base de hierbas contra las infecciones.

Aunque la profilaxis basada en arándano es una práctica común, los estudios que examinan la importancia clínica de esta terapia para reducir en gran medida las IU no son concluyentes. Un meta-análisis de Cochrane más reciente sobre este tema pidió más pruebas, afirmando que había algunas evidencias que demuestran que los arándanos pueden prevenir las infecciones urinarias recurrentes en algunas mujeres, pero no para otras subpoblaciones<sup>3</sup>. El objetivo de esta revisión es examinar la literatura publicada desde el año 2006 para determinar si los productos a base de arándano son útiles en la profilaxis de las infecciones urinarias, particularmente entre las mujeres. Se determinará si se han abordado las lagunas anteriores en la literatura, identificadas en el meta-análisis realizado por Jepson y Craig en 2008. En efecto, este

meta-análisis<sup>3</sup>, que combina de forma sistemática los resultados de múltiples estudios que utilizaron métodos estadísticos, concluyó que se necesitan estudios grandes, aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego que duren más de seis meses. Esto se basa en la premisa de que las infecciones urinarias tienden a ocurrir en grupos con largos períodos asintomáticos. Jepson y Craig<sup>3</sup> también determinaron la necesidad de identificar la dosis óptima o método de administración de arándano para lograr efectos protectores contra las infecciones urinarias. En respuesta a las altas tasas de deserción en los estudios anteriores utilizando el jugo de arándano, pidieron más estudios sobre otras formas de consumo de jugo de arándano, tales como cápsulas o tabletas.

El conocimiento de las pruebas tiene importantes implicaciones clínicas para los proveedores de atención de la salud, que pueden fomentar el uso de los productos de arándano como un método válido de la profilaxis contra las infecciones urinarias. Las enfermeras en todos los entornos de atención de salud juegan un papel integral en la educación del paciente. La práctica basada en la evidencia requiere que la mejor evidencia actual está integrada con la experiencia clínica<sup>4</sup>. Por lo tanto, el conocimiento de la investigación clínica más reciente, junto con el conocimiento de la cultura y los valores del paciente, se debe utilizar para guiar la atención, dirigiendo los esfuerzos educativos en torno al uso de los productos de arándano para la prevención y/o tratamiento de las infecciones urinarias.

### Ensayos de jugo de Cranberry en cápsula

Cinco estudios utilizaron una cápsula de arándano como una intervención del estudio. De estos estudios, tres fueron ensayos clínicos aleatorizados, comparando la cápsula de arándano con

\* Peggy Wang, BS, BSN, RN. Urol Nurs 2013;33(1):38-45.

otra intervención. Los resultados del estudio de McMurdo, Argo, Phillips, Daly y Davey (2009)<sup>5</sup> indican que la cápsula de arándano tenía una ventaja limitada, mientras que los resultados de Beerepoot y asociados (2011)<sup>6</sup> demuestran una superioridad estadística del tratamiento con antibióticos. Los estudios restantes se definen como piloto de investigación. Adoptando un enfoque histórico, Botto y Neuzillet (2010)<sup>7</sup> concluyeron que el uso profiláctico de cápsulas de arándano redujo la incidencia de las infecciones urinarias. Bailey, Dalton, Joseph Daugherty y Tempesta (2007)<sup>8</sup> proporcionan cápsulas de arándano como un método preventivo, que tuvo éxito en la prevención de las infecciones urinarias.

**Resumen.** En la actualidad, no existe un consenso claro sobre el efecto de los productos de arándano en forma de jugo, cóctel, o cápsulas para la prevención de las infecciones urinarias en la literatura. Aunque la mayoría (7/11 = 63.64%) de los ensayos evaluados en esta revisión informaron efectos protectores de los productos de arándano en la reducción de las infecciones urinarias, el efecto global aún no está claro, dado el número limitado de participantes, el reclutamiento de sujetos de sitios limitados, y la imposibilidad de generalizar estos resultados a las diferentes poblaciones. La inclusión de los hombres en un número de estos estudios limita la capacidad de generalizar estos resultados a las poblaciones más vulnerables.

Esta revisión sistemática de la literatura en los últimos cinco años indica que las evidencias sobre la eficacia de los productos de arándano en la profilaxis o tratamiento de la IU en las mujeres todavía no son concluyentes. La evidencia disponible sobre este tema es muy limitada, por lo que todavía no está del todo claro si el arándano reduce eficazmente el número de infecciones urinarias recurrentes en mujeres susceptibles a lo largo de la vida. Alguna evidencia sugiere que el arándano rojo en forma de jugo o cóctel previene infecciones en algunos estudios preliminares, pero se necesitan más estudios a gran escala para guiar la toma de decisiones clínicas.

De los ensayos clínicos analizados en este artículo, la mayoría da a entender que los productos de arándano, sobre todo en forma de

jugo o cóctel, disminuyen la recurrencia de las infecciones urinarias. Sin embargo, se identificaron importantes limitaciones en la evidencia disponible. Casi la mitad de los estudios evaluados tenían bajo poder estadístico. Las amenazas a la validez interna de los diseños de los estudios incluyeron períodos de tratamiento que eran demasiado cortos para capturar el efecto de arándano en infecciones urinarias recurrentes, altas tasas de deserción en los estudios seleccionados, y el uso de controles históricos. Los estudios que se centraron en las subpoblaciones que comprendían ambos sexos amenazan la validez externa, debilitando su generalización a la población femenina. Otro sesgo significativo que permanece en los datos se puede atribuir a la falta de presentación de informes estandarizados para dosis y concentraciones de arándano, lo que dificulta la capacidad de identificar una dosis terapéutica en ambas formas de administración de arándano.

## Implicaciones para la práctica

Al discutir las opciones de tratamiento con pacientes mujeres que sufren de infecciones urinarias recurrentes, los médicos pueden sugerir productos de arándano como un enfoque profiláctico alternativo o complementario, dado que hay pruebas limitadas para apoyar su eficacia y no se han reportado efectos adversos graves o resultados negativos. Sin embargo, hasta que más estudios puedan confirmar tanto una dosis eficaz como la forma de administración, los productos de arándano no deben ser prescritos en lugar de los antibióticos. Se necesita evidencia adicional, especialmente los ensayos controlados aleatorios suficientemente empoderados, para validar la eficacia de los productos de arándano contra las infecciones urinarias; por lo tanto, los proveedores de atención médica deben seguir considerando los valores del paciente, creencias y preferencias, ante todo, en la prestación de la atención centrada en el paciente.

## Referencias

1. Blatherwick N, Long M. Studies of urinary acidity, II: The increased acidity produced by eating prunes and cranberries. *Journal of Biological Chemistry* 1923;57:815-818.

2. Liu Y, Black MA, Caron L, Camesano T. Role of cranberry juice on molecular-surface characteristics and adhesion behavior of *Escherichia coli*. *Biotechnology and Bioengineering* 2006;93(2):297-305.
3. Jepson R, Craig J. 2008. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1. doi:10.1002/14651858.CD001321.pub4
4. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based medicine: What it is and what it isn't. *British Medical Journal* 1996;312(7023):71-72. doi:10.1136/bmj.312.7023.71
5. McMurdo M, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009; 63(2):389-395.
6. Beerepoot M, terRiet G, Nys S, van der Wal W, de Borgie C, de Reijke T, Koeijers J. Cranberries vs. antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double blind non inferiority trial in premenopausal women. *Archives of Internal Medicine* 2011;171(14):1270-1278. doi:10.1001/archinternmed.2011.306.
7. Botto B, & Neuzillet Y. Effectiveness of a cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) preparation in reducing asymptomatic bacteriuria in patients with an ilealenterocystoplasty. *Scandinavian Journal of Urology* 2010;44:165-168. doi:10.3109/00365591003636596
8. Bailey D, Dalton C, Joseph Daugherty F, Tempesta M. Can a concentrated cranberry extract prevent recurrent urinary tract infections in women? A pilot study. *Phytomedicine* 2007;14(4):237-241. doi:10.1016/j.phymed.2007.01.004

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

### **Terapia cognitiva conductual para los síntomas menopáusicos**

*Arch Women's Ment Health. 2013 April 21 [Epub ahead of print].*

GREEN SM, HABER E, MCCABE RE, SOARES CN. COGNITIVEBEHAVIORAL. GROUP TREATMENT FOR MENOPAUSAL SYMPTOMS: A PILOT STUDY.

#### **Nivel de evidencia: II-2**

**Resumen.** En este estudio piloto los investigadores desarrollaron un programa de terapia cognitiva conductual (TCC) para el tratamiento de los síntomas menopáusicos en la edad mediana. Ello corrieron dos grupos pilotos por 2 semanas de 4 participantes cada uno. Los participantes fueron referidos a través de la Clínica Women's Health Concerns y avisos en la comunidad.

Una reducción de la frecuencia e interferencia asociado con los fogajes, depresión, ansiedad y mejoría en general de la calidad de vida se confirmo en este estudio. En el curso del tratamiento, hubo una tendencia a la reducción en las dificultades del sueño y problemas sexuales.

Los investigadores describen este programa piloto como una alternativa promisorio o un tratamiento complementario para los síntomas físicos o emocionales.

**Comentario.** La TCC es un tratamiento bien investigado para la ansiedad, depresión y problemas del sueño con fuerte evidencia de efectividad. Recientemente tres estudios randomizados controlados incluyendo más de 600 mujeres también demostraron que la TCC es

efectiva en la reducción del impacto de los fogajes y sudoraciones nocturnas, es decir, los síntomas menopáusicos<sup>1-3</sup>.

En esto estudios, la TCC se encontró ser efectiva para mujeres menopáusicas y perimenopáusicas también, así como mujeres con síntomas menopáusicos inducidos o exacerbados por tratamientos para cáncer de mama.

Por otra parte, una forma de auto-ayuda, de TCC (un librito y un CD) fue tan efectivo como 8 horas de grupo de TCC<sup>1,4</sup>. Mientras ambas formas de la intervención también mejoraron el estado de ánimo, sueño y aspectos de calidad de vida, el grupo de TCC fue más efectivo en esos aspectos.

Green y col. en el presente estudio piloto que dibuja los enfoques anteriores ofrecen un grupo de TCC, combinando las sesiones sobre fogajes, humor, problemas sexuales y sueño. El escenario es una clínica de salud de mujeres que atienden mujeres con dificultades de salud mental tales como ansiedad, depresión en el contexto perinatal y menopáusico.

Aunque solo 8 mujeres fueron incluidas, 6 de las cuales tenían diagnósticos siquiátricos, hubo beneficios significativos en términos de fogajes, humor y calidad de vida.

Dado que los problemas emocionales son comunes durante este periodo de la vida y que las mujeres son más propensas a buscar ayuda cuando ellas experimentan síntomas menopáusicos y bajo estado de ánimo, este representa un tipo innovador de servicio. Sin embargo, uno no puede concluir que los problemas siquiátricos son debidos a la menopausia; hay al parecer complejas interacciones.

Dado su efectividad, la TCC debe sin duda ser ofrecida dentro del contexto de clínicas menopáusicas multidisciplinarias y dentro de servicios de cáncer de mama.

Myra S. Hunter, PhD, CPsychol, FBpS  
Professor of Clinical Health Psychology  
King's College London  
London, England, United Kingdom

## Referencias

1. Ayers B, Smith M, Hellier J, Mann E, Hunter MS. Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy to reduce problematic menopausal hot flushes and night sweats (MENOS 2): a randomized controlled trial. *Menopause* 2012;19(7):749-759.
2. Mann E, Smith MJ, Hellier J, et al. Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):309-318.
3. Duijts SF, van Beurden M, Oldenburg HS, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy and physical exercise in alleviating treatment-induced menopausal symptoms in patients with breast cancer: results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Oncol* 2012;30(33):4124-4133.
4. Hunter MS, Smith M. Managing Hot Flushes and Night Sweats: A Cognitive Behavioural Self-help Guide to Menopause. London: Routledge, 2013.

## Efectos de dieta mediterránea sobre el desorden cognitivo

*Adherence to a mediterranean diet and risk of incident cognitive impairment. Neurology 2013;80(18):1684-1692.*

TSIVGOULIS G, JUDD S, LETTER AJ, ET AL.

### Nivel de evidencia: II-3

**Resumen.** Los investigadores examinan una cohorte prospectiva poblacional reclutada en estudio Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) para determinar la relación entre la adherencia a la dieta mediterránea y trastorno cognitivo incidente. Se usó un cuestionario de frecuencia de alimentos para evaluar la adherencia a la dieta mediterránea y el estado cognitivo fue determinado de base y anualmente usando la herramienta Six-item-Creener cognitiva assessment.

Mayor adherencia a la dieta mediterránea fue asociada con más baja incidencia de trastorno cognitivo antes y después de ajustar por sesgos de confusión (características demográficas, factores ambientales, factores vasculares de riesgo, síntomas depresivos, y autorreporte de estado de salud). Los investigadores notaron que en personas con diabetes, la mayor adherencia a dieta mediterránea no se asociaba con menos posibilidad de trastorno cognitivo (OR, 1.27; 95% CI, 0.95-1.71;  $P = 0.1063$ ).

**Comentario.** La dieta mediterránea incluye una ingesta reducida de grasas saturadas, carne y productos lácteos con un aumento de la frutas, verduras, cereales, legumbres y aceite de oliva.

El presente estudio revela una asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y un riesgo reducido de incidencia de demencia en un estudio de cohorte de Stroke Belt, una región sur oriental de los Estados Unidos con una incidencia desproporcionada de alto y enfermedad cardiovascular y también demencia<sup>1</sup>. Los hallazgos de este estudio que tienen una mayoría de negros en la muestra, son consistentes con la amplia literatura científica.

Los hallazgos de un meta análisis más temprano indicó que la adherencia a la dieta mediterránea se asoció con una reducción del 13% en la incidencia de desórdenes neurodegenerativos<sup>2</sup>, la misma magnitud de la disminución observada en el presente estudio.

Una revisión sistemática de 11 estudios observacionales (no incluyendo el presente estudio) y un estudio randomizado también concluyeron que la dieta está asociada con reducción del riesgo de disminución cognitiva y demencia<sup>3</sup>.

Aunque la consistencia de los hallazgos es alentadora, los resultados del estudio Women's Health Initiative Dietary Modification sugirieron que los hallazgos de estudios observacionales y estudios randomizados controlados no alcanzaban conclusiones consistentes acerca de las intervenciones dietarias.

El estudio Women's Health Initiative encontró que una dieta baja en grasa no bajaba la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria, ACV, o enfermedad cardiovascular<sup>4</sup>, a pesar de la evidencia de estudios Nurses' Health y otros de que ingesta de dietas bajas en grasas poliinsaturadas están asociadas con una reducción en el riesgo cardiovascular<sup>5</sup>.

Imprevisiblemente, sin embargo, un estudio reciente randomizado sobre los efectos de la dieta mediterránea sobre el resultado cardiovascular fue suspendido tempranamente después de que un análisis interino que los randomizados asignados a la dieta mostraban un 30% de reducción de eventos de riesgo cardiovascular<sup>6</sup>. Esos hallazgos elevan la probabilidad de que la dieta puede también conferir beneficios cognitivos porque los factores de riesgo cardiovasculares también se extienden a la demencia<sup>7</sup>.

Indudablemente discutiendo el vínculo de la enfermedad cardiovascular y la demencia puede aumentar la motivación del paciente para involucrarse en la dieta y otros cambios de estilo de vida para mejorar su salud y su envejecimiento.

Este enfoque puede ser especialmente efectivo para pacientes femeninas de la nueva evidencia que las mujeres reportan mayor preocupación y miedo de demencia que los hombres<sup>8</sup> y pueden tener un mayor riesgo de demencia que el hombre<sup>9</sup>.

Pauline M. Maki, PhD  
Professor of Psychiatry and Psychology  
University of Illinois at Chicago  
Chicago, IL

## Referencias

1. Wadley VG, Unverzagt FW, McGuire LC, et al. Incident cognitive impairment is elevated in the stroke belt: the REGARDS study. *Ann Neurol* 2011;70(2):229-236.
2. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and metaanalysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92(5):1189-1196.
3. Samieri C, Grodstein F, Rosner BA, et al. Mediterranean diet and cognitive function in older age. *Epidemiology* 2013 May 14 [Epub ahead of print].
4. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295(6):655-666.
5. Oh K, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2005;161(7):672-679.
6. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-1290.
7. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005;64(2):277-281.
8. Werner P, Goldberg S, Mandel S, Korczyn AD. Gender differences in lay persons' beliefs and knowledge about Alzheimer's disease (AD): a national representative study of Israeli adults. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;56(2):400-444.
9. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology* 1999;52(1):78-84.



## Severidad de incontinencia urinaria y calidad de vida (CDV)

*Severity, not type, is the main predictor of decreased quality of life in elderly women with urinary incontinence: a population-based study as part of a randomized controlled trial in primary care. Health Qual Life Outcomes. 2012;10:153.*

BARENTSEN JA, VISSER E, HOFSTETTER H, MARIS AM, DEKKER JH, DE BOCK GH.

### Nivel de evidencia: III

**Resumen.** ¿Los diferentes tipos de incontinencia urinaria (IU estrés, urgencia o mixta) causan síntomas de diferente severidad?

Este estudio transversal siguió a 225 participantes alemanas (de edad = 55 años) con IU en un estudio randomizado controlado de cuidado primario. Las mujeres completaron un cuestionario de impacto físico y emocional de la incontinencia y las limitaciones resultantes de los mismos. También las entrevistaron acerca de las características demográficas y comorbilidad. Análisis de regresión por mínimos cuadrados estimaron las diferencias entre tipo de incontinencia y severidad.

La IU de estrés tuvo el menor impacto en el dominio emocional de calidad de vida comparado con la IU mixta. La mayoría de los pacientes tenían IU mixta y síntomas de moderada intensidad. Los niveles de severidad afecto las condiciones generales y específicas de calidad de vida, sugiriendo que la severidad es el principal predictor de la calidad de vida.

**Comentario.** Estos hallazgos apoyan los trabajos previamente reportados sobre severidad de IU y calidad de vida. Adicionalmente, estos hallazgos corresponden a la práctica clínica. La incontinencia de urgencia tiende a ser más molesta porque es impredecible, incontrolable y está asociada con mayor volumen de pérdida. Alternativamente la incontinencia de estrés está asociada típicamente con aumento de la presión intraabdominal (lo cual se puede predecir y evitar) y pequeños volúmenes de pérdida (lo cual puede ser controlado con pequeños productos de incontinencia y es menos posible que moje los vestidos).

La fortaleza del estudio incluye el uso de cuestionarios validados, y una tasa respetable de respuestas. La debilidad incluye reportes potenciales y sesgos de participantes y la falta de comparación de esta cohorte con una cohorte de mujeres sin IU, especialmente en términos de resultados de calidad de vida).

Debido a que la calidad de vida es muy específica a la cultura, los hallazgos no se pueden generalizar a mujeres de otras nacionalidades. Adicionalmente, los hallazgos no se pueden generalizar a mujeres más jóvenes que pueden tener diferentes expectativas de calidad de vida y pueden molestarse más por la IU de estrés.

Aunque es muy importante identificar la severidad de la IU y entender el impacto en calidad de vida, entre el tipo de IU es crítico en la práctica clínica, debido a que las opciones de tratamiento varían ampliamente.

Mientras la IU de urgencia es a menudo tratada con terapia conductual, medicamentos retenedores vesicales y procedimientos como la toxina botulina intradetrusor o neuromodulación, la IU de estrés es tratada más exitosamente con cirugía.

Un diagnóstico correcto de la IU es imperativo para tratar el paciente adecuadamente.

Beri M. Ridgeway, MD  
Department of Obstetrics and Gynecology  
Obstetrics, Gynecology, & Women's  
Health Institute  
Cleveland Clinic  
Cleveland, OH

## Estrógenos y dolor articular en menopausia

*Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. Menopause. 2013 Mar 18 [Epub ahead of print].*

CHLEBOWSKI RT ET AL.

**Resumen.** Los datos del estudio Women's Health Initiative (WHI) continua dándonos información acerca de los efectos de la terapia estrogénica en los síntomas menopáusicos. En un análisis post hoc del grupo placebo, del grupo de estrógenos solos del estudio WHI, los investigadores evaluaron la relación entre uso de estrógenos y síntomas articulares.

Los participantes completaron un cuestionario al ingreso y luego a los 1, 3 y 6 años posteriores en el cual reportaban cualquier experiencia de síntomas leves moderados o severos de dolor o inflamación articular.

El dolor articular fue reportado en el 77% de las participantes al ingreso. A 1 año el dolor fue reportado menos frecuente en el grupo de estrógenos que en el grupo placebo (76.3% vs. 79.2%,  $p = 0.0001$ ) y el puntaje promedio de dolor articular (rango, 0-3) fue modestamente menor (1.16 vs. 1.22,  $p = 0.0001$ ). A los 3 años, el 72.5% de las mujeres adherentes en el grupo de los estrógenos reportó dolor articular, mientras 81.7% de aquellas en el grupo placebo reportó dolor ( $p = 0.006$ ).

**Comentario.** Los mecanismos propuestos para la acción de los estrógenos incluyen atenuación de la inflamación y el recambio del cartílago.

Los autores notaron que el análisis de adherencia ajustado se asoció fuertemente entre estrógenos exógenos y reducción del dolor articular; sin embargo, esta mejoría fue en general modesta. Para esas mujeres recientemente en menopausia quienes tienen síntomas molestos son aliviadas con terapia estrogénica y también notaron mejoría en el dolor articular, los beneficios y los riesgos a largo plazo de los estrógenos deben ser considerados.

Anne A. Moore, APN, WHNP/ANP-BC, FAANP

Professor of Nursing  
Vanderbilt University  
Nashville, TN

*Published in Journal Watch Women's Health at*  
<http://womens-health.jwatch.org/> May 2, 2013.

## Artículos escogidos por el editor jefe de «Menopause»

- **BROMBERGER, JOYCE T.; KRAVITZ, HOWARD M.; CHANG, YUE-FANG; RANDOLPH, JOHN F. JR; AVIS, NANCY E.; GOLD, ELLEN B.; MATTHEWS, KAREN A.**

**Does risk for anxiety increase during the menopausal transition? Study of Women's Health Across the Nation.**

¿El riesgo de ansiedad aumenta durante la transición menopáusica? Estudio SWAN (Study of Women's Health Across the Nation).

- **CHENG, GUOJUN; BUTLER, RYAN; WARNER, MARGARET; GUSTAFSSON, JAN-AKE; WILCZEK, BRIGITTE; LANDGREN, BRITT-MARIE.**

**Effects of short-term estradiol and norethindrone acetate treatment on the breasts of normal postmenopausal women.**

Efectos de tratamiento por corto tiempo con estradiol y acetato de noretindrona en las mamas de mujeres posmenopáusicas normales.

- **NEUBAUER, HANS; RUAN, XIAN-GYAN; SCHNECK, HELEN; SEEGER, HARALD; CAHILL, MICHAEL A.; LIANG, YAYUN; MAFUVADZE, BENFOR; HYDER, SALMAN M.; FEHM, TANJA; MUECK, ALFRED O.**

**Over expression of progesterone receptor membrane component 1: possible mechanism for increased breast cancer risk with norethisterone in hormone therapy.**

Sobreexpresión de los componentes de receptores de membrana de progesterona 1: posible mecanismo para el aumento del riesgo de cáncer de mama con noretindrona en la terapia hormonal..

## La TH no afecta la cognición en mujeres jóvenes del WHI

*Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. JAMA Intern Med 2013 June 24. [Epub ahead of print]*

EPELAND MA, SHUMAKER SA, LENG I, ET AL.

### Nivel de evidencia: II-1

**Resumen.** Los investigadores analizaron los efectos de los estrógenos equinos conjugados (EEC) sobre la función cognitiva cuando se iniciaba en mujeres posmenopáusicas entre 50 y 55 años de edad. La población de estudio de 1 326 mujeres del estudio Women's Health Initiative, WHI (usando 0.625 mg de EEC con o sin 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona [AMP] en un periodo de 7 años en promedio) fue evaluada para función cognitiva con tests administrados telefónicamente, midiendo dominios globales y específicos de estado cognitivo.

Los test se realizaron después de un promedio de 7.2 años y fueron repetidos un año más tarde.

El resultado primario fue la función cognitiva global y los resultados secundarios fueron la memoria verbal, la atención, la función ejecutiva, la fluencia verbal y la memoria de trabajo. Los resultados fueron similares entre mujeres asignadas a ECC y mujeres asignadas a placebo. No hubo diferencias globales para ninguno de los dominios cognitivos. Los EEC no produjeron ni riesgos ni beneficios en la función cognitiva.

**Comentario.** La hipótesis de la ventana crítica ha sido propuesta para explicar los aparentemente discrepantes resultados en los hallazgos acerca del impacto de la terapia hormonal (TH) en la memoria y el riesgo de enfermedad de Alzheimer<sup>1</sup>. Metaanálisis de estudios observacionales revelaron un significativo 29% de reducción de riesgo de enfermedad de Alzheimer en mujeres que usaban TH<sup>2</sup>. Al contrario, el estudio WHI Memory (WHIMS) reveló un doble riesgo de demencia por todas las causas en mujeres mayores (edad promedio 72 años) randomizadas a recibir EEC/AMP y el riesgo no aumentó ni

disminuyó en mujeres randomizadas a recibir EEC solos<sup>3,4</sup>. La discrepancia entre los estudios observacionales y el WHIMS se ha atribuido a la diferencia en el tiempo de iniciación de tratamiento, con edad más temprana de iniciación (alrededor del tiempo del último periodo menstrual) en los estudios observacionales versus una edad mucho mayor en el WHIMS.

Al momento todos los estudios observacionales de cohortes que específicamente examinan el tiempo de iniciación de la TH sobre el riesgo de enfermedad de Alzheimer han confirmado la hipótesis del tiempo de iniciación<sup>5-7</sup>. Ahora, un estudio auxiliar, el WHIMSY, en mujeres más jóvenes, no revela impacto de los EEC o EEC/AMP sobre la medida global de la función cognitiva u otros resultados cognitivos. Estos datos fueron interpretados como sugestivos de que el tratamiento es más seguro cuando se inicia a edad más joven.

Como reconocen los autores del WHIMSY, no se evaluó si la iniciación de la terapia hormonal durante la menopausia –y manteniéndola hasta que los síntomas pasan– afecta la función cognitiva, en el corto o largo plazo.

El promedio de años desde el final del periodo menstrual en el grupo de EEC al momento de la randomización fue de nueve años, pero el promedio de tiempo desde la menopausia no es claro puesto que casi el 40% de las mujeres en el WHI tenían ooforectomía bilateral.

Aunque el WHIMSY no sugiere beneficios del uso de EEC/AMP aun con inicio temprano de tratamiento, no es sorprendente a la luz de la evidencia que la EEC/AMP actualmente puede tener un pequeño impacto negativo sobre la memoria verbal aun cuando se dé a mujeres sanas en la menopausia temprana<sup>8,9</sup>.

Los actuales hallazgos aumentan la posibilidad tranquilizadora de que no se puede sostener ningún impacto negativo con el uso de EEC/AMP.

Las preguntas críticas y sin respuesta son:  
1) si otra combinación de estrógenos/progestágenos puede conferir beneficios cognitivos;  
2) si los estrógenos solos confieren beneficios cuando se usan en la ventana crítica.

Pauline M. Maki, PhD  
Professor of Psychiatry & Psychology  
Director, Women's Mental Health Research  
Research Director, UIC Center for Research in Women & Gender  
University of Illinois at Chicago  
Chicago, IL

### Referencias

1. Maki PM. Critical window hypothesis of hormone therapy and cognition: a scientific update on clinical studies. *Menopause* 2013; 20(6): 695-709.
2. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998; 279(9): 688-695.
3. Shumaker S, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2947-2958.
4. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651-2662.
5. Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(1): 103-105.
6. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol* 2011; 69(1): 163-169.
7. Shao H, Breitner JC, Whitmer RA, et al. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: New findings from the Cache County Study. *Neurology* 2012; 79(18): 1846-1852.
8. Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007; 69(13): 1322-1330.
9. Maki PM, Rubin LH, Fornelli D, et al. Effects of botanicals and combined hormone therapy on cognition in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16(6): 1167-1177.

## Resultado a largo plazo de la sacrocolpexia abdominal para prolapso

*Long-term outcomes following abdominal sacrocolpexy for pelvic organ prolapse. JAMA 2013; 309(19): 2016-2024.*

NYGAARD I, BRUBAKER L, ZYCZYNSKI HM, ET AL.

### Nivel de evidencia: II-3

Este estudio de seguimiento a largo plazo, randomizado, enmascarado, de dos años, el Colpopexy and Urinary Reduction Efforts (CARE), tiene como objetivo describir los resultados anatómicos y sintomáticos después de siete años de seguimiento de sacrocolpexia abdominal (ASC) y de examinar si se ve afectada por la uretropexia de Burch, cuando hay incontinencia concomitante a una cirugía de incontinencia.

Se examinaron 215 (92%) de las elegibles del CARE a dos años, que completaron el ensayo. De esas, 181 (84%) y 126 (59%) completaron cinco y siete años de seguimiento. Después de un seguimiento promedio de siete años, la tasa de falla de la sacrocolpexia abdominal aumentó en los dos grupos.

La uretropexia previene la incontinencia urinaria de estrés más tiempo que la no uretropexia.

Los investigadores concluyeron que el riesgo a largo plazo de erosión por la malla o sutura debe ser considerado en la sacrocolpexia abdominal.

**Comentario.** Los desórdenes del piso pélvico son extremadamente comunes, afectando el 46% de las mujeres en edades entre los 60 y 79 años de edad, y más del 50% de las mujeres en edades mayores de 80 años<sup>1</sup>.

Aproximadamente 16.600 operaciones para prolapso de órganos pélvicos son realizadas EE. UU. Anualmente, y el riesgo de una mujer de cirugía de prolapso a través de la vida es de 7%<sup>2-3</sup>.

Las tasas de éxito después de una cirugía por prolapso pueden variar del 19 al 97%, dependiendo de la medida de resultados usada para evaluar el éxito de la cirugía<sup>4</sup>.

CARE<sup>5</sup> un estudio de referencia del National Institute of Child Health and Human Development's Pelvic Floor Disorders Network, fue uno de los primeros estudios clínicos para evaluar el efecto de un procedimiento profiláctico antiincontinencia (uretropexia de Bush) al tiempo de una ASC. El procedimiento de ASC con malla ha sido considerado por largo tiempo como el «gold standard» de las operaciones de prolapso; sin embargo, existen datos limitados a largo plazo. Esta extensión del estudio CARE es notable por su diseño de duración de seguimiento de siete años, doble ciego, y el uso de cuestionarios validados de calidad de vida y resultados bien definidos.

Los hallazgos muestran que el número de mujeres con fallas anatómicas y sintomáticas a largo plazo se doblan entre dos y siete años (fallas anatómicas aumentan de 9% a 21%). Sin embargo, la reoperación por la recurrencia del prolapso fue infrecuente. La probabilidad de exposición de la malla a través del epitelio vaginal por siete años fue del 0.5%; cerca de la mitad de esas recibieron posterior tratamiento al final del estudio. El procedimiento de Bursh continuaba teniendo un efecto protector contra la incontinencia urinaria de estrés; sin embargo, el estudio no tuvo poder para confirmar que no hay diferencia en los resultados del prolapso ni el tiempo en los grupos de Bursh vs. no Bursh.

El ASC efectivamente alivia los síntomas del prolapso en la mayoría de las mujeres. Agregando una operación antiincontinencia disminuye pero no elimina el riesgo de incontinencia urinaria de estrés.

Aunque el soporte pélvico se deteriora con el tiempo, la mayoría de las mujeres no escogen ir repetidamente a la cirugía de prolapso. La recurrencia de incontinencia urinaria y prolapso

puede reflejar la historia natural de los desórdenes del piso pélvico con la edad y los cambios hormonales. El uso de mallas sintéticas, aun cuando se ponen vía abdominal en lugar de vaginalmente, puede aun causar problemas en el tiempo. Hallazgos de este estudio son importantes cuando se asesora al paciente con prolapso acerca del enfoque quirúrgico y el momento de hacerlo.

Cheryl B. Iglesia, MD, FACOG  
Director, Section of Female Pelvic Medicine and  
Reconstructive Surgery  
MedStar Washington Hospital Center  
Professor, Departments of Obstetrics and  
Gynecology  
and Urology  
Georgetown University School of Medicine  
Washington, DC

## Referencias

1. Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, et al. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA* 2008; 300(11): 1311-1316.
2. Wu JM, Kawasaki A, Hundley AF, Dieter AA, Myers ER, Sung VW. Predicting the number of women who will undergo incontinence and prolapse surgery, 2010 to 2050. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(3): 230.e1-5.
3. Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1997; 89(4): 501-506.
4. Barber MD, Brubaker L, Nygaard I, et al. Defining success after surgery for pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2009; 114(3): 600-609.
5. Brubaker L, Nygaard I, Richter HE, et al. Two-year outcomes after sacrocolpopexy with and without burch to prevent stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2008; 112(1): 49-55.

## Anticonceptivos Orales (AOs) reducen el riesgo de tumores microsatélites endometriales inestables

*Hormonal and reproductive risk factors for sporadic microsatellite stable and unstable endometrial tumors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013 May 15.[Epub ahead of print]*

AMANKWAH EK, FRIEDENREICH C, MAGLIOCCO AM, ET AL.

### Nivel de evidencia: II-2

**Resumen.** El riesgo de cáncer endometrial es modulado por factores hormonales y reproductivos.

La relación entre esos factores y el estado de microsatélites de tumores endometriales se desconoce. La inestabilidad microsatélite es una condición genética de hipermutabilidad resultante de problemas de reparación del DNA.

En este estudio poblacional de casos y controles de Alberta, Canadá, los investigadores examinaron la asociación entre factores hormonales y riesgo de cáncer endometrial microsatélite estable (MSS) y microsatélite inestable (MSI) en mujeres posmenopáusicas (MSS = 258 y MSI = 103 y controles = 742) desde el 2002 al 2006.

Ellos encontraron una reducción significativa del riesgo de cáncer para MSI ( $p = 0.005$ ) pero no de MSS ( $P = 0.23$ ) con el uso de anticonceptivos orales (AO). Con más de cinco años de anticonceptivos orales (AO), la reducción del riesgo fue más grande para cáncer MSI que para MSS.

**Comentario.** Este es un reporte preliminar de algo de ciencias básicas, previamente desconocido por la mayoría de los médicos de la NAMS.

En cáncer colónico se considera que el MSI está presente cuando las células tumorales muestran repetidos pares de bases en diferentes DNA, distintos de las células normales del paciente. Aparentemente, este MSI es un aspecto subyacente en el cáncer colorrectal no polipoide hereditario (HNPCC), un síndrome asociado con cáncer de colon y cáncer de endometrio.

El MSI también se presenta en 30% de casos de cáncer endometrial no hereditario (es decir, esporádico).

Los autores establecen que los casos de cáncer de colon MSI tienen riesgos hormonales diferentes que los casos MSS.

Este artículo examina este mismo fenómeno en cáncer de endometrio.

Consistente con investigaciones previas, este estudio epidemiológico, incluyendo solo casos esporádicos de cánceres endometriales, mostró que, en general, los cánceres endometriales se redujeron con el uso de AO y el aumento de la paridad. Los cánceres endometriales aumentaron con la menarca temprana y la menopausia tardía. Además, el uso de estrógenos más progestágenos en la menopausia reduce en general el riesgo de cáncer endometrial (no universalmente demostrado en estudios previos), comparado con los controles. En términos de cánceres MSI vs. MSS, los únicos hallazgos positivos fueron que el uso de AO mayor o igual a cinco años o el uso dentro de los treinta años anteriores redujeron el riesgo de MSI pero no de cánceres MSS.

Mientras que estos hallazgos particulares de por sí no tienen relevancias clínicas actuales, los autores especulan que en el futuro esto puede tener significancia para un fenómeno llamado sistema de reparación de DNA (MMR), el cual es un paso temprano en la reparación del DNA dañado. Si el MMR es defectuoso, hay un aumento en la mutación espontánea y una predisposición al desarrollo del tumor. Esto ha sido estudiado en HNPCC, pero puede también jugar un papel en los tumores esporádicos. Los autores especulan que la reducción del riesgo



con el uso de AOs puede ser atribuible a un efecto positivo de larga duración sobre este sistema MMR en el endometrio.

Este estudio es ciertamente interesante, aunque complejo, y no debe afectar el manejo clínico.

Steven R. Goldstein, MD, FACOG, CCD, NCMP

Professor of Obstetrics and Gynecology  
New York University School of Medicine  
Director of Gynecologic Ultrasound  
Co-Director of Bone Densitometry  
New York University Medical Center  
New York, NY

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Efectos de los cambios en el índice de masa corporal IMC estradiol y testosterona en relación con el riesgo de cáncer de mama

*Changes in estradiol and testosterone levels in postmenopausal women after changes in body mass index. J Clin Endocrinol Metab 2013 May 10. [Epub ahead of print]*

JONES ME, SCHOEMAKER M, RAE M, ET AL.

#### Nivel de evidencia: II-3

De una cohorte de estudio de más de 1000 000 mujeres del Reino Unido, 177 mujeres posmenopáusicas mayores de 45 años dieron una muestra de sangre en dos intervalos entre 2004 y 2011. Se midió el porcentaje de cambios en los niveles de estradiol y testosterona plasmática por 1 kg/m<sup>2</sup> de cambio en el índice de masa corporal (IMC) y por 1 ng/ml de cambio en leptina plasmática.

Los resultados fueron:

En las mujeres en quienes disminuyó el IMC, el estradiol bajó 12.7% por kg/m<sup>2</sup>, y la testosterona bajó 10.7% por kg/m<sup>2</sup>.

En mujeres en quienes aumentó el IMC, el estradiol aumentó 6.4% y la testosterona aumentó 1.9%.

En mujeres con disminución de leptina, el estradiol disminuyó 3.6% por ng/ml y la testosterona disminuyó por 4.8% por ng/ml.

En aquellas mujeres en quienes aumentó la leptina, el estradiol aumentó 1.7% y la testosterona aumentó en 0.3%.

Estos resultados sugieren que la pérdida resulta en disminución sustancial de estradiol y testosterona en la posmenopausia. Los investi-

gadores sugieren que sus resultados apoyan la idea del manejo del peso como una manera de disminuir el riesgo de cáncer de mama.

**Comentario.** El Breakthrough Generations Study<sup>1</sup>, un estudio de UK de cohorte a largo término para investigar la etiología de cáncer de mama, fue iniciado en el 2003. Los miembros de la cohorte se reclutaron para conformar un grupo grande (112 049) de mujeres, quienes podían contestar cuestionarios detallados y dar muestras de sangre repetidamente en décadas.

Las mujeres estaban entre 16 y 102 años de edad en una amplia distribución geográfica y socioeconómica dentro del Reino Unido y constituían esta cohorte; la financiación fue provista por Breakthrough Breast Cancercharity.

Aunque el énfasis en la modificación del riesgo de cáncer de mama no es realmente aparente en el título de este artículo, la relevancia potencial de los cambios de estradiol y testosterona sérica resultan de aumento o disminución del IMC y son rápidamente evidentes.

Como ya se resumió, este reporte se enfoca en los hallazgos de 177 mujeres (promedio de edad 59.6 años), quienes experimentaron menopausia después de los 45 años, y eran más de

dos años posmenopáusicas (natural o quirúrgica), no estaban tomando terapia hormonal (TH), tenían un IMC por debajo de 40 (promedio 26.1), y no habían reportado cáncer. El criterio final involucraba un cambio en el IMC en un periodo de cinco a seis años: un aumento de dos o más unidades, o una disminución del mismo grado, o menos de dos unidades de cambio.

La relación entre los niveles séricos endógenos de estradiol y testosterona y el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas ha sido bien descrita<sup>2</sup>.

Este estudio de Jones y col. reporta una reducción de niveles séricos de estradiol y testosterona asociados con una reducción en el IMC y un aumento en ambas hormonas, aunque de menor magnitud, después de un aumento del IMC. Los cambios hormonales siguieron un patrón similar cuando una variable independiente, la leptina en lugar del IMC, confirman la relación entre los niveles hormonales y la adiposidad.

Los cambios en la hormona ligadora de hormonas sexuales (SHBG) fueron asociados inversamente con cambios en el IMCV. Los autores discuten su ensayo de estradiol escogido, un radioinmunoensayo basado en extracción indirecta. Mientras ellos indican que la espectrofotometría de masa es un método más específico, enfatizan cambios porcentuales de estradiol más que cambios de niveles absolutos; y en sus métodos, ellos tienen cuidado de medir una muestra de la línea de base y muestra de seguimiento de cada mujer en el mismo año del ensayo.

Un número de preguntas acerca de los sujetos aparecen cuando se consideran los resultados de este estudio.

Es informativo saber cuántas mujeres han experimentado menopausia natural versus quirúrgica y si la ausencia de precursores de esteroides ováricos en las mujeres con menopausia quirúrgica afectarían la magnitud de los cambios hormonales reportados después de la pérdida de peso. También, sería de interés conocer el desglose racial de esta población. Al menos dos reportes recientes sugieren que las mujeres posmenopáusicas afroamericanas tenían unos niveles basales de estrógenos y andrógenos ma-

yores que las mujeres blancas no hispanas y las hispanas y que la pérdida de peso tenía menos efecto en la reducción de niveles de hormonas esteroideas en mujeres afroamericanas<sup>3,4</sup>.

Este estudio, sin embargo, provee una importante pieza de historia emergente acerca de las implicaciones hormonales de los cambios de peso posmenopáusicos y el riesgo de cáncer de mama. Además de las referencias citadas por Jones y col., otros estudios recientes reportan una reducción similar en los estrógenos séricos después de la pérdida de peso en mujeres con sobrepeso u obesas sobrevivientes de cáncer de mama<sup>5</sup>. Además, el estudio Exercise and Nutrition to Enhance Recovery and Good Health for You (ENERGY), un estudio randomizado de cuatro años de mujeres con sobrepeso/obesas con estado temprano de cáncer de mama diagnosticado y tratado dentro de los cinco años previos, se diseñó para demostrar la factibilidad de alcanzar una pérdida de peso sostenida y examinar el impacto en la calidad de vida y comorbilidades<sup>6</sup>. La meta es establecer mecanismos bioquímicos que vinculen la obesidad con una menor probabilidad de supervivencia libre de enfermedad.

Es posible que la pérdida de peso y la resultante reducción de los niveles séricos de estradiol y testosterona puedan emerger como un nuevo estándar de cuidado clínico para mujeres posmenopáusicas con historia de alto riesgo de cáncer de mama. Será importante estar atentos y monitorizar a otras secuelas potenciales de la disminución de niveles de estrógenos y testosterona. Cynthia A. Stuenkel, MD, NCMP

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

## Referencias

1. Swerdlow AJ, Jones ME, Schoemaker MJ, et al. The Breakthrough Generations Study: design of a long-term UK cohort study to investigate breast cancer aetiology. *British Journal of Cancer* 2011; 105(7): 911-917.

2. Cummings SR, Tice JA, Bauer S, et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(6): 384-398.
3. Stolzenberg-Solomon RZ, Falk RT, Stanczyk F, et al. Sex hormone changes during weight loss and maintenance in overweight and obese postmenopausal African-American and non-African-American women. *Breast Cancer Res* 2012; 14(5): R141.
4. Kim C, Golden SH, Mather KJ, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Racial/ethnic differences in sex hormone levels among postmenopausal women in the diabetes prevention program. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(11): 4051-4060.
5. Rock CL, Pande C, Flatt SW, et al. Favorable changes in serum estrogens and other biologic factors after weight loss in breast cancer survivors who are overweight or obese. *Clin Breast Cancer* 2013; 13(3): 188-195.
6. Rock CL, Byers TE, Colditz GA, et al. Exercise and Nutrition to Enhance Recovery and Good Health for You (ENERGY) Trial Group. Reducing breast cancer recurrence with weight loss, a vanguard trial: the Exercise and Nutrition to Enhance Recovery and Good Health for You (ENERGY) Trial. *Contemp Clin Trials* 2013; 34(2): 282-295.

## MENOPAUSIA AL DÍA

### ¿La terapia hormonal menopáusica está asociada a exceso de riesgo de cáncer de ovario?

***Ovarian cancer incidence trends in relation to changing patterns of menopausal hormone therapy use in the United States. J Clin Oncol 2013 May 6. [Epub ahead of print].***

YANG HP, ANDERSON WF, ROSENBERG PS, ET AL.

**Resumen.** Estudios epidemiológicos han indicado una asociación entre terapia hormonal menopáusica (TH) y riesgo de cáncer de ovario<sup>1</sup>.

Los investigadores usaron información de 171 142 cánceres incidentes de ovario en la North American Association of Central Cancer Registries data base para estimar la incidencia de tasa de cambio antes y después de la publicación en el 2002 del reporte del estudio Women's Health Initiative (WHI) sobre el riesgo y beneficio de la TH combinada<sup>2</sup>, y qué tiempo el uso de la TH disminuía marcadamente.

En mujeres de 50 años de edad y mayores, la edad estandarizada de incidencia de cáncer de ovario disminuía en 0.8% anualmente antes del reporte del WHI y 2.4% después del reporte.

La incidencia de cáncer de ovario en mujeres más jóvenes disminuía sostenidamente (2.2%) a través del periodo del estudio. El cambio en la incidencia entre mujeres más viejas fue mayor

en aquellas más propensas a usar TH (es decir, entre 50 y 60 años de edad, blancas, y viviendo en regiones de EUA donde el uso de la TH fue más prevalente) y más pronunciado para el subtipo histológico de endometrio.

**Comentario.** Los autores sugieren que esos datos son consistentes con la hipótesis de que la TH menopáusica aumenta el riesgo de cáncer de ovario, anotando que datos similares para incidencia de cáncer de mama<sup>3</sup> apoyan la difundida idea de una relación hormonalmente sensible entre TH y cáncer.

Indudablemente, el desarrollo de ese cáncer implica múltiples factores; además las explicaciones alternativas parece que no pueden emerger inmediatamente. Para mí, este análisis no es suficientemente persuasivo para convencerme de alterar la administración de TH, que permanece indicada para aquellas pacientes con síntomas menopáusicos severos y que no tienen otras contraindicaciones.

Artículos escogidos por el editor de la revista «Menopause»

- **CHLEBOWSKI, ROWANT.; CIRILLO, DOMINIC J.; EATON, CHARLES B.; STEFANICK, MARCIA L.; PETTINGER, MARY; CARBONE, LAURA D.; JOHNSON, KAREN C.; SIMON, MICHAEL S.; WOODS, NANCY F.; WACTAWSKI-WENDE, JEAN.**

**Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial.**

Estrógenos solos y síntomas articulares en el estudio randomizado Women's Health Initiative.

- **FERRAND, FARIDA; HAJRI, SELMA; BENZINEB, SARAH; DRAOUI, DORRA MAHFOUDH; HASSOUN, DANIELLE; DELANOË, DANIEL; ZINS, MARIE; RINGA, VIRGINIE.**

**Comparative study of the quality of life associated with menopause in Tunisia and France.**

Estudio comparativo de calidad de vida asociado con menopausia en Túnez y Francia.

- **PORTMAN, DAVID J.; BACHMANN, GLORIA A.; SIMON, JAMES A.; AND THE OSPEMIFENE STUDY GROUP.**

Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy.

Ospemifen un modulador selectivo del receptor de estrógenos para el tratamiento de la dispareunia asociado con atrofia vulvar y vaginal.

- **BLEIL, MARIA E.; BROMBERGER, JOYCE T.; LATHAM, MELISSA D.; ADLER, NANCY E.; PASCH, LAURIA A.; GREGORICH, STEVEN E.; ROSEN, MITCHELL P.; CEDARS, MARCELLE I.**

**Disruptions in ovarian function are related to depression and cardiometabolic risk during premenopause.**

Disrupción de la función ovárica está relacionada a depresión y riesgo cardiometabólico durante la premenopausia.

## ¿No uso de TE asociada con muerte temprana en mujeres con histerectomía?

*The mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess deaths. Among hysterectomized women aged 50 to 59 years. Am J Public Health. 2013 Jul 18. [Epub ahead of print]. Study covers decline in estrogen USE, 2002-2011*

SARREL PM, NJIKE VY, VINANTE V, KATZ DL.

### Nivel de evidencia: II-3

**Resumen.** En un periodo de 10 años, los investigadores examinaron como evitar la terapia estrogénica (TE) afectaba las tasas de mortalidad entre mujeres histerectomizadas entre 50 y 59 años de edad. Ellos aplicaron una fórmula relacionando la mortalidad en mujeres histerectomizadas asignadas a placebo en el estudio Women's Health Initiative (WHI) y la población total mujeres comparable en USA, hallando que un mínimo de 18 601 y un máximo de 91 610 de mujeres posmenopáusicas murieron prematuramente por evitar usar TE. Los autores del estudio concluyeron que para mujeres posmenopáusicas con histerectomía una conversación informada con su proveedor de cuidado de salud acerca de los efectos de TE, es de vital importancia.

**Comentario.** Este estudio presenta una interpretación ultrasimplificada del estudio de TE solos del WHI. La decisión acerca del uso de terapia hormonal es compleja, y hay tanto riesgos como beneficios para las mujeres en todos los grupos de edad. Por ejemplo, el riesgo de ACV y trombosis venosa profunda se incrementó en mujeres que usaban estrógenos orales en el WHI, aun entre mujeres jóvenes (entre 50-59 años de edad), y esos hallazgos fueron solo apenas estadísticamente significativos. Más aun

la decisión acerca de TE debe individualizarse porque el balance de riesgos y beneficios es fuertemente dependiente del perfil personal de factores de riesgo de la mujer y sus riesgos de salud subyacentes. El estrógeno es apropiado para algunas pero no para todas las mujeres. El WHI contribuyó enormemente para clarificar información importante de los beneficios y riesgo de la terapia hormonal y en identificar los grupos de alto riesgo de terapia hormonal en las cuales debe evitarse el tratamiento.

Los hallazgos indudablemente han salvado cantidad de vidas y se han relacionado con la reducción de riesgo de cáncer de mama en la población.

JoAnn E. Manson, MD, DrPH, NCMP  
Principal Investigator, Boston site of  
the Women's Health Initiative  
Past President, The North American Menopause  
Society  
Chief, Division of Preventive Medicine  
Brigham and Women's Hospital  
Professor of Medicine and the Michael and Lee  
Bell  
Professor of Women's Health  
Harvard Medical School  
Boston, MA

## Factores sociales y de salud afectan la edad de la menopausia en el estudio SWAN

*Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. Am J Epidemiol 2013;178(1):70-83.*

*El estudio no encuentra diferencias raciales o étnicas*

GOLD EB, CRAWFORD SL, AVIS NE, ET AL.

### Nivel de evidencia: II-3

**Resumen.** Este análisis de datos de más de 3.000 mujeres en el estudio Women's Health Across the Nation (SWAN), un estudio longitudinal de una población grande de diversidad étnica de mujeres pre y perimenopáusicas, tenía como finalidad mirar factores de riesgo asociados con edad al último periodo menstrual (FUM). La más tardía edad a la menopausia se asoció significativamente con haberse graduado del colegio, haber usado anticonceptivos orales, haber estado empleado, no fumador y mayor peso al inicio del estudio, consumir más alcohol, autorreporte de buena salud y bajos niveles de actividad física.

No hubo diferencia significantes raciales o étnicas. Las fumadoras anteriores tenían una edad a la FUM similar a las no fumadoras y mayor estatura no fue asociado con FMP más tarde. Mayor actividad física fue modestamente asociada con FUM más temprana, y no hubo asociación con la ingesta calórica. Una asociación entre edad a la FUM y edad maternal a la menopausia no fue conservado con los modelos ajustados del estudio

**Comentario.** El SWAN es un siperestudio de transición menopáusica, proveyendo resultados de más de 10 años de medidas prospectivas de edades y menopausia natural entre 3 302 mujeres de 7 sitios de USA. La importancia de este estudio es hacer claro en la primera fase del artículo: edad a la FUM «tiene intrínseca el interés de salud pública» porque está asociado con numerosos resultados de salud. Para comparaciones transversales la edad de la menopausia es un marcador de la comunidad de salud aunque no una medida tan inmediata como

medidas de mortalidad infantil o edad de la menarca.

Es de particular interés leer que no hay variación étnica en edad de la menopausia después de controlar variables como fumar, autorreporte de buena salud, educación, uso de anticonceptivos orales, ingesta de alcohol, empleo, actividad fiscal, y peso de base.

Lo mismo no fue cierto cuando los datos transversales de este estudio fueron analizados en el 2001. Hemos estado esperando para esos resultados prospectivos y se justifica la espera para mirar que la salud y los factores socioeconómicos son más importantes que la etnicidad en relación a la edad de la menopausia.

La naturaleza prospectiva del SWAN permitió a los investigadores evitar el error de recordar que hay cantidades de investigadores limitados por datos de sección transversal. Los diseños prospectivos también permiten a los investigadores examinar cuidadosamente los factores de riesgo previamente establecidos, incluyendo cambios en factores de riesgo en el tiempo. El estudio es sin embargo una instantánea de menopausia dentro de una cohorte particular. La siguiente generación de mujeres que alcancen la menopausia van a tener diferentes experiencias de la infancia, hábitos de salud, estrés, niveles de obesidad, historias reproductivas y exposiciones ambientales. El siguiente SWAN va a decir más, al igual que uno después de ese.

Lynnette Leidy Sievert, BSN, PhD  
Professor  
Department of Anthropology  
University of Massachusetts, Amherst  
Amherst, MA

## Efectos positivos y negativos de los estrógenos sobre la defensa urotelial

*Estrogen supports urothelial defense mechanisms. Sci Transl Med. 2013;5(190):190ra80.*

### *Los estrógenos juegan dos diferente papeles en UTIs*

LÜTHJE P, BRAUNER H, RAMOS NL, ET AL.

#### Nivel de evidencia: II-3

**Resumen.** Este estudio miró la influencia de los estrógenos sobre infecciones del tracto (ITUs) en mujeres y en ratones y encontró que mientras los estrógenos mejoraban dos mecanismos de defensa contra la producción de péptidos antimicrobianos y de ITUs y mantenían la barrera urotelial también ayudaban a promover la invasión bacteriana en las células uroteliales.

**Comentario.** Las ITUs son las infecciones ambulatorias más comunes. Una de tres mujeres puede desarrollar ITU a la edad de 24 años, y más de la mitad de todas las mujeres van a tener por lo menos una infección urinaria en su vida. La mayor incidencia de ITU en las mujeres está probablemente relacionada a un número de factores incluyendo una uretra femenina más corta y la colonización del tracto urinario con patógenos en el introito vaginal. Generalmente considerada de ser autolimitada y tratada fácilmente con antibióticos, la ITUs recurren frecuentemente. Por ejemplo, una mujer que tiene ITU tiene un 25% de riesgo de tener otra dentro de los 6 meses y 46% de riesgo de recurrencia dentro de un año<sup>1</sup>.

Hay muchos mecanismos complejos de recurrencia, incluyendo características de tipo de bacteria, deficiencias en las defensas del huésped invasión bacteriano epitelial, y últimamente el establecimiento de comunidades bacterianas intracelulares (CBIs) dentro de la mucosa vesical<sup>2</sup>.

Los estrógenos tópicos vaginales han sido usados por mucho tiempo para prevenir la recurrencia de ITUs en mujeres posmenopáusicas pero sin un buen entendimiento de

como funcionan<sup>3</sup>. Este estudio elucidó posibles efectos positivos y negativos de los estrógenos sobre el sistema de defensa urotelial y la actividad microbiana. Los autores usaron un enfoque multidimensional que incluyó la medición de péptidos antimicrobianos plasmáticos y evaluación de características celulares uroteliales para demostrar los cambios inducidos por los estrógenos. Ellos usaron un modelo de ITU en ratón para determinar en vivo los efectos de los estrógenos en el establecimiento de CBIs.

Sus hallazgos sugieren que los estrógenos pueden reducir la infección recurrente incrementando la presencia de péptidos antimicrobianos, fortaleciendo la barrera intracelular para reducir la invasión bacteriana de las células uroteliales, y restringiendo la proliferación bacteriana.

Sin embargo, los estrógenos pueden aumentar el descamado urotelial en respuesta a la infección que entonces expone más fácilmente las células epiteliales profundas o aumenta más directamente la invasión bacteriana epitelial.

Estos aparentemente opuestas acciones de los estrógenos puede simultáneamente dar mecanismos adicionales de porque ITUs son más comunes en mujeres que en hombres y explican por qué los estrógenos tópicos pueden reducir las ITUs recurrentes en las mujeres menopáusicas.

Estudios como estos demuestran el gran potencial de la investigación translacional. Como trabajo científico y clínicos trabajan para diseccionar la compleja relación entre los sistemas endocrinos e inmunes del huésped en el tracto urinario y ellos irán a desarrollar mejores estrategias clínicas para la prevención y tratamiento de las ITUs.

Para clínicos al cuidado de las mujeres, aprender acerca de los varios mecanismos por los cuales las ITUs se presentan y recurrir a ayudar en el desarrollo y comunicarles a sus pacientes un manejo racional de las ITUs recurrentes.

L. Elaine Waetjen, MD  
Professor  
Department of Obstetrics and Gynecology  
University of California, Davis  
Sacramento, CA

## Referencias

1. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010;7(12):653-660.
2. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329(11):753-756.
3. Barber AE, Norton JP, Spivak AM, Mulvey MA. Urinary tract infections: current and emerging management strategies. *Clin Infect Dis* 2013 May 23. [Epub ahead of print]

## MENOPAUSIA AL DÍA

### Gel de ácido hialurónico vaginal es efectivo para la resequeidad vaginal

***Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial. J Sex Med 2013;10(6):1575-1584.***

***Funciona tan bien como las cremas de estriol***

CHEN J, GENG L, SONG X, LI H, GIORDAN N, LIAO Q.

#### Niel de evidencia: I

**Resumen.** El gel de ácido hialurónico vaginal funciona tan bien como una crema de estriol (no estradiol) para aliviar la resequeidad vaginal en este estudio randomizado controlado pero abierto en mujeres posmenopáusicas.

Un total de 133 mujeres completaron el estudio (67 quienes usaron ácido hialurónico y 66 quienes usaron crema de estradiol). Ambos grupos se aplicaron el tratamiento cada tres días por un total de 10 aplicaciones.

Los puntajes de resequeidad vaginal mejoraron en el 89% en el grupo de estriol y 84% en el grupo de ácido hialurónico en la visita final, demostrando diferencia significativa.

La mejoría en dispareunia no fue tan fuerte ni considerablemente diferente (24% en ácido hialurónico y 27% en el grupo de estriol). La mejoría en el prurito vaginal (63% y 67%, respectivamente) y sensación de quemadura

(86% y 88%, respectivamente). Tampoco fueron significativamente diferentes. La microflora vaginal y el grosor endometrial fueron similares a lo anterior. Pero el pH vaginal fue significativamente más bajo en el grupo de estriol. Los eventos adversos incluyeron candidiasis vulvovaginal, vaginosis bacteriana en el gupo de ácido hialurónico y engramamiento leve del endometrio, prurito vulvar vaginosis asintomática y leve bacteriana y prurito vaginal en el grupo de estriol. Los autores concluyen que el gel es una opción validada y segura para pacientes que no quieren o están contraindicados el uso de terapia estrogénica.

**Comentario.** El tópico de la reunión Anual de NAMS de este año es «Salud Vulvo vaginal: Hablemos de ello».

La atrofia vulvo vaginal puede causar resequeidad vaginal, dispareunia y resultar en disfunción sexual femenina y disconfor urogenital.



Es un problema común, relevante, mal tratado para muchas mujeres. La NAMS valida el uso de lubricante no estrogénico de venta libre como tratamiento de la atrofia vaginal<sup>1</sup>. Yo no estoy de acuerdo, porque esto no mejora la integridad de los tejidos urogenitales. Sin embargo, muchas mujeres están preocupadas acerca del uso de cremas, tabletas o anillos locales de dosis bajas de estrógenos.

La dehidroepandrosterona vaginal ha mostrado mejoría en la atrofia vulvo vaginal, dispareunia y disfunción sexual<sup>2</sup>; sin embargo, permanece en estudio de fase 3.

Recientemente el primer agente oral no estrogénico para tratar la dispareunia moderada severa y la atrofia vulvo vaginal (ospemifene (Osphena 60 mg), tomado diariamente con la comida) ha sido aprobado<sup>3</sup>.

Muchas mujeres permanecen con sospecha de cualquier prescripción medicamentosa para el tratamiento de la resequeidad vaginal. Además, no todas las resequeidades vaginales son causadas por atrofia vaginal y no todas las dispareunias son causadas por atrofia vaginal.

Tener un gel vaginal no hormonal para reducir la resequeidad es muy útil porque hay un perfil de seguridad alta y no efectos adversos hormonales.

El ácido hialurónico que es parte de la matrix extracelular y uno de los glucosaminoglicanos secretado en la reparación tisular fue compara-

do con el estriol en este estudio. Aunque el gel de ácido hialurónico no reduce el pH vaginal como el estriol si reduce rápidamente los síntomas de resequeidad vaginal.

Holly L. Thacker MD, FACP, CCD, NCMP  
Professor and Chair, Center for  
Specialized Women's Health  
OB-GYN and Women's Health Institute  
Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of  
CWRU  
Executive Director, Speaking of Women's Health  
Cleveland, OH

## Referencias

1. North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women; 2007 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2007;14(3 pt 1):355-369.
2. Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiologic and highly effective treatment of vaginal atrophy. *Menopause* 2009;16(5): 907-922.
3. Bachmann GA, Komi JO. Ospemifene Study Group. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause* 2010;17(3):480-486.

## Lo que es viejo es nuevo otra vez: paroxetina para los sofocos

*La US Food and Drug Administration. FDA aprobó el primer tratamiento no hormonal para los fogajes asociados con la menopausia [press release]. June 28, 2013. <http://viajwat.ch/12y1Jvd>. Accessed July 19, 2013.*

**Resumen.** En junio 28, 2013 la FDA aprobó 7.5mg de fluoxetine (Brisdelle) para el tratamiento de los fogajes moderados o severos. Recomendó la dosis de 7.5 mg de una cápsula oral al momento de acostarse.

Para evaluar la eficacia y seguridad, los investigadores condujeron dos estudios randomizados, doble ciego controlados con placebo en un total de 1 175 mujeres quienes reportaron que experimentaban de 7 a 8 fogajes moderados-severos diariamente. El Brisdelle redujo la frecuencia de los fogajes diarios más que el placebo: la diferencia entre la media de los cambios de la línea de base fue uno o dos fogajes diarios. El mecanismo de la reducción de los fogajes permanece sin conocerse.

**Comentario.** Paroxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina que ha sido usado a grandes dosis para el tratamiento

de desórdenes generalizados de ansiedad, desórdenes depresivos mayores, desórdenes obsesivos compulsivos y otras condiciones siquiátricas. A pesar de sus bajas dosis en Brisdelle esta medicación no está exenta de efectos adversos (náusea, cefalea, fatiga) y advertencia (suicidalidad). Aunque este representa una opción importante no hormonal para disminuir los fogajes, cuan beneficiosa puede ser esta droga en la práctica permanece por verse.

Professor of Nursing  
Vanderbilt University  
Nashville, TN

Originally published in Journal Watch Women's Health  
at <http://womens-health.jwatch.org/> July 8, 2013.  
Reprinted with permission.

## Artículos escogidos por el editor de «Menopause»

- **BELL, ROBIN J.; SCHWARZ, MAX; FRADKIN, PAMELA; ROBINSON, PENELOPE J.; DAVIS, SUSAN R.**

**Patterns of use of oral adjuvant endocrine therapy in Australian breast cancer survivors 5 years from diagnosis.**

Patrones de uso de terapia oral endocrina coadyuvante en sobreviviente de 5 años del diagnóstico de cáncer de mama en Australia.

- **PARAMSOTHY, PANGAJA; HARLOW, SIOBÁN D.; ELLIOTT, MICHAEL R.; LISABETH, LYNDA D.; CRAWFORD, SYBILL.; RANDOLPH, JOHN F. JR.**

**Classifying menopause stage by menstrual calendars and annual interviews: need for improved questionnaires.**

Clasificación del estado de menopausia por el calendario menstrual y entrevistas anuales: necesidad de mejorar los cuestionarios.

- **SUN, NING; LIN, SHOU-QING; LIN, HUI-JUN; HE, ZHONG; WANG, YAN-HONG; ZHANG, YING; CHEN, FENG-LING; JIANG, YING.**

**Comparison of follicle-stimulating hormone, estradiol, ovarian volume, and antral follicle count, based on the Stages of Reproductive Aging Workshop system, among community-based women in China.**

Comparación de la hormona folículo estimulante, estradiol, volumen ovárico y recuento de folículos antrales basados en Taller de etapas de envejecimiento reproductivo entre mujeres de la comunidad en China.

- **PARK, BYOUNG-JIN; PARK, JIN-OH; KANG, HEE-TAIK; LEE, YONG-JAE.**

**Elevated intraocular pressure is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey.**

Presión intraocular elevada con síndrome metabólico en mujeres posmenopáusicas. La encuesta de Korean National Health and Nutrition Examination.

## Embarazo en el síndrome de Turner conlleva alto riesgo de hipertensión

*Sara Freeman, Ob. Gyn. News Digital Network*

**London.** Las complicaciones hipertensivas se ven en más de un tercio de las mujeres embarazadas con síndrome de Turner que van a tratamiento de infertilidad, de acuerdo con los resultados de un estudio retrospectivo longitudinal realizado en Finlandia, Dinamarca y Suecia.

De 106 mujeres con síndrome de Turner que concibieron después de la donación de ovocitos entre 1992 y 2011, el 35% tuvo complicaciones de la hipertensión y el 20% tenía preeclampsia. Aunque no hubo muertes maternas, las complicaciones potencialmente mortales se produjeron en cuatro (3,3%) mujeres. Esto incluyó un caso de disección aórtica.

«Creemos que es muy importante tener una evaluación cardiovascular centralizada antes del embarazo», dijo la doctora Anna Hagman del Hospital Sahlgrenska, Gotemburgo, Suecia, en nombre del equipo del estudio en la reunión anual de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología. Esto debe incluir la ecocardiografía y la resonancia magnética, en busca de anomalías cardíacas específicas conocidas que afectan a las mujeres con síndrome de Turner.

El síndrome de Turner es causado por una aberración del cromosoma X y afecta a aproximadamente una de cada 2500 mujeres. Se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular (CV), lo que es motivo de preocupación para las mujeres que quieren tratar de concebir de forma espontánea o mediante métodos de reproducción asistida. Las mujeres con esta afección por lo general son de corta estatura y casi todas (95%-99%) son infértiles. La donación de ovocitos puede ofrecer una de las mejores posibilidades de quedar embarazada.

Para el estudio, se examinaron datos médicos de las clínicas de fertilidad, las clínicas prenatales y hospitales donde las mujeres habían

sido tratadas o tenido el parto de su bebé entre 1992 y 2011 en Finlandia y Dinamarca, o entre 2003 y 2011 en Suecia.

El cariotipo 45 X se observó en el 44% de las mujeres y el 9% tenía un defecto cardíaco conocido antes del embarazo. Poco menos de la mitad (49%) de las mujeres tuvieron un examen CV en los dos años antes de quedar embarazadas, y el 29% tenía un examen CV durante el embarazo.

La transferencia de un embrión se realizó en el 70% de los casos y la tasa de embarazo múltiple fue del 7%; el 15% de las mujeres concibió dos veces después de dos donaciones de ovocitos durante el período de estudio. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 4 años, pero varió desde 0.3 hasta 19 años.

Había 122 partos estudiados en total y 131 neonatos, de los cuales 18 eran gemelos. Entre los partos simples, la tasa de parto prematuro, definido como antes de 37 semanas de gestación, fue del 8%, con un 9% de los niños con bajo peso al nacer (menos de 2.500 g). La mortalidad perinatal fue de 0.8%. Los defectos congénitos se observaron en el 3.8% de los niños.

«Los resultados neonatales fueron tranquilizadores para los hijos únicos», dijo el Dr. Hagman en la reunión anual de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología. Posteriormente señaló que el equipo «recomienda la transferencia de un solo embrión».

Esto se debe a que fueron vistos mayores riesgos para la madre y el niño después de los nacimientos de gemelos. Se produjeron complicaciones hipertensivas en el 50% de las mujeres y alrededor de dos tercios (67%) de los gemelos fueron entregados antes de tiempo. Casi tres cuartas partes (72%) tenían un bajo peso al nacer y la mortalidad perinatal fue de aproximadamente 11% de los nacimientos de gemelos.

El Dr. Hagman sugirió que debe evitarse el embarazo en las mujeres con síndrome de Turner si existe enfermedad cardiovascular u otros problemas de salud graves. Se recomienda realizarse pruebas de tiroides, renales y hepáticas, además de las pruebas para la diabetes.

«Todos los embarazos deben ser controlados cuidadosamente», aconseja el Dr. Hagman. La presión arterial debe mantenerse por debajo de 140/90 mm de Hg y la ecocardiografía o resonancia magnética, o ambos, se deben realizar dos o tres veces durante el embarazo.

Los resultados del estudio se han publicado recientemente (*Hum. Reprod* 2013;28:1598-1509).

## PERLAS

### El tratamiento adecuado del hipotiroidismo ayuda al éxito de la fertilidad asistida

Sara Freeman, *Ob. Gyn. News Digital Network*.

**London.** Las mujeres con hipotiroidismo pueden lograr buenos resultados después de un tratamiento de fertilidad si mantienen bajos niveles de la hormona estimulante de la tiroides antes de la concepción asistida, según los hallazgos de un estudio retrospectivo de tres años.

«Un tratamiento adecuado del mantenimiento de los niveles de TSH en suero por debajo del valor de umbral de 2.5 mUI/L parece superar plenamente los efectos perjudiciales de hipotiroidismo en la tasa de éxito de la FIV [fertilización in vitro] e ICSI [inyección intracitoplasmática de espermatozoides]», explica el Dr. Andrea Busnelli en el congreso anual de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología.

«Por lo tanto, las mujeres programadas para la FIV-ICSI con hipotiroidismo tratado adecuadamente pueden estar tranquilas con respecto al éxito de la intervención», añadió el Dr. Busnelli de IRCCSO ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli Regina Elena, Milán, Italia.

Investigaciones anteriores han demostrado que las mujeres con hipotiroidismo tienen menos posibilidades de quedar embarazadas des-

El estudio fue financiado por una variedad de fuentes, entre ellas: la Sociedad Médica de Gotemburgo, subvenciones del acuerdo de ALF en el Hospital Universitario Sahlgrenska, Gotemburgo, Suecia; Fundación Hjalmar Svensson, el nórdico Federación de Sociedades de Obstetricia y Ginecología del Fondo Nórdico, Sociedad Finlandesa de Ginecología Pediátrica y Adolescente; Liv Fundación ochHälsa en Finlandia, y MSD Finlandia, Noruega y Dinamarca. No se informó de conflicto de intereses.

pués de la concepción asistida que aquellas con función tiroidea normal.

Hay hallazgos subsecuentes conflictivos acerca de si el tratamiento con levotiroxina puede (*Hum. Reprod Update* 2013;19:251-258) o no puede (*Thyroid* 2012; 22:631-636) mejorar las tasas de embarazo.

Estos estudios se han realizado en un pequeño número de mujeres, donde niveles de TSH obtenidos con la terapia de levotiroxina fueron mayores que en las recientemente recomendadas (*J. Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2543-2565).

Por tanto, el presente estudio examinó si el tratamiento «adecuado» con levotiroxina significa que el nivel de TSH que se garantice antes de la concepción sea de 2.5 mUI/L o menos y sea capaz de compensar el éxito de fertilidad reducida informada anteriormente.

Un total de 137 mujeres con hipotiroidismo clínica o subclínicamente tratado participó en el estudio. Durante el reclutamiento, la TSH basal fue entre 0.4 y 2.5 mUI/L. Cada caso era

emparejado por edad con dos mujeres con la función normal de la tiroides como control (n = 274).

El ultrasonido se utilizó para confirmar cualquier embarazo, definido como un embrión vital dentro de un saco gestacional intrauterino a cuatro o cinco semanas después de la transferencia de embriones.

La edad promedio de los casos y controles fue de aproximadamente 35 años; el índice de masa corporal en ambos grupos fue de aproximadamente 22 kg/m<sup>2</sup>; y no hubo diferencias significativas en el número de partos anteriores, los niveles séricos de la hormona o la causa de la infertilidad que conduce a tratamiento de la fertilidad. Los niveles de TSH preconceptivas fueron aproximadamente 1,5 mUI/L.

En cuanto a la cantidad de ciclos de reproducción asistida, el Dr. Busnelli señaló que la duración de la hiperestimulación ovárica controlada (COH) fue mayor para las mujeres con hipotiroidismo que para sus contrapartes eutiroideas: COH fue de 10.9 días en los casos y de 10.1 días en los controles (P = .001).

Mujeres con hipertiroidismo también tenían una mayor probabilidad de ciclos de tratamiento cancelados debido a una mala respuesta (3.6% frente a 0.7% en mujeres eutiroideas, P = 0.04). El no obtener embriones viables también fue

más frecuente en hipertiroidismo que en mujeres eutiroideas, al 17% y 7%, respectivamente (P = 0.006). Las tasas de fertilización eran también más bajas (75% vs. 80%, p = 0.017).

Sin embargo, no hubo diferencias entre los casos y los controles en términos de la implantación (28% vs. 22%, P = 0.11), embarazo clínico (36% vs. 34%, P = 0.93), o tasas de nacidos vivos (30% vs. 25%, p = 0.5).

La presencia de anticuerpos antitiroideos no influye en las tasas de implantación o terminación. Tampoco hubo diferencia en los resultados que comparan mujeres con hipotiroidismo subclínico frente a hipotiroidismo clínico.

El Dr. Busnelli señaló, sin embargo, que los anticuerpos anti-TPO y anti-TG no fueron seleccionados en el control de las mujeres, así que esto limita los resultados del estudio, pues algunos en la población de control podrían haber tenido la autoinmunidad tiroidea.

«Nuestras observaciones sugieren que el nivel de tiroxina puede constituir una reserva funcional en pacientes con TPO positivo/TG anticuerpos que es capaz de compensar la demanda típica aumentada de la hiperestimulación ovárica y el embarazo», dijo el Dr. Busnelli.

El estudio no recibió apoyo financiero comercial. El Dr. Busnelli no declaró conflicto de interés económico.

## ¿Cómo tratar la infección vaginal persistente por hongos debido a especies distintas de *Candida albicans*?

Sophia Davies, Elizabeth Johnson, David White. *Sex Transm Infect* 2013;89(2):165-166.

**Introducción:** La candidiasis vulvovaginal (CVV) es una condición común y usualmente fácil de tratar. En contraste la CVV complicada puede ser intratable y causa morbilidad psicológica considerable.

La CVV complicada incluye enfermedad recurrente o severa, cuando hay factores adversos en el huésped<sup>1</sup>. Esto incluye infección persistente con especies diferentes a la *Candida albicans* (no *C. albicans*) y la más común CVV *albicans* recurrente.

La importancia de distinguir las dos condiciones es que la infección vaginal por no-candida *albicans* es potencialmente curable por completo, pero puede necesitar un enfoque diferente en términos de modalidades de tratamiento<sup>2-7</sup>.

Este artículo sugiere un enfoque de tratamiento por pasos usando la más actual evidencia y la experiencia clínica de los autores y en que se enfocan en la *C. glabrata* desde que esta especie es responsable por la mayoría de los casos. Otras especies e indudablemente por género tal como el *Saccharomyces cerevisiae* puede también estar involucrado pero menos frecuentemente.

La infección vaginal con *no C. albicans* puede ocurrir a cualquier edad y serie en la india y otras partes sugiere que en diabetes tipo 2 no controlada el riesgo es mayor<sup>8</sup>. Los síntomas pueden remontar a muchos años con una larga historia de diagnósticos equivocados y frustraciones.

Al menos un frotis para identificar el nivel de la especie es una parte esencial para el plan de diagnóstico de cualquier mujer que se presente con vaginitis crónica. Usualmente pero no siempre, el hongo está presente en gran cantidad y es visible al microscopio. En el caso de un frotis positivo otra muestra debe ser mandada al laboratorio para confirmarlo. Se pueden encontrar casos relativamente asintomáticos y clínicamente pueden ser difíciles de estar seguro que

tanto contribuye el organismo a los síntomas. Esto es a veces claro solamente después de la erradicación y aun entonces los síntomas pueden ser muy lentos para establecerse.

**Tratamiento:** En el momento que los pacientes se presenten con una infección por no-*C. albicans* ellos han, casi por definición, fallado a la terapia convencional con azoles y nistatina (que pueden ser ahora obtenidos como una importación sin licencia). El tratamiento posterior con dosis convencionales de azoles vaginales u orales pueden inducir a resistencia. Sin embargo, si hay urgencia clínica con infección de *C. glabrata*, y no ha habido extensa exposición a azoles entonces los resultados se esperan una escogencia razonable es nistatina o, si no está disponible, nitrato de miconazole (Gyno-Daktarin) 1200 mg en días alternos y como aislados tiene más baja concentración inhibitoria mínima (CIM) a este agente que a otros. Por lo tanto pueden ser usado con itraconazol oral 200 mg diarios por dos semanas. Por otra parte el tratamiento incluye agentes costosos y/o preparaciones sin licencia las cuales pueden ser difícil de conseguir.

Nosotros miramos estos como tratamientos de «rescate» por los cuales el objetivo es la erradicación del organismo de la vagina, por esta razón el tratamiento de al menos 2 semanas es necesario en reporte de varia series<sup>3-7</sup>. Sin embargo no hay estudios randomizados y la longitud del tratamiento no es claro aun.

Tratamiento de rescate: No se conocen las características que son importantes para el tratamiento de rescate con éxito. Un enfoque puede ser el uso de la terapia de fungicida sistémico oral en combinación con la terapia tópica de penetrar en el epitelio vaginal. Hay que reconocer que no existen puntos de corte establecidos para la mayoría de los agentes antifúngicos tópicos. Por otra parte, la interrupción de la susceptibilidad antifúngica aplicados a los

medicamentos destinados a uso sistémico no pueden necesariamente ser aplicados a los agentes cuando se utiliza por vía tópica en forma de concentraciones locales mucho más altas de los medicamentos que se pueden lograr utilizando el tratamiento tópico o pH vaginal<sup>9</sup>. Los resultados MIC50 (es decir, el MIC a la que se inhibe el 50% de los aislamientos) obtenido para el azoleson a menudo considerablemente más alto para *C. glabrata* que los de *Calbicans* que por lo general son más fáciles de tratar con la terapia de azoles.

Nuestra experiencia clínica nos dice que aunque las recaídas son comunes con el tratamiento inadecuado, una vez erradicado finalmente el organismo rara vez recurre (aunque todavía se pueden producir ataques con otras especies). Por lo tanto, la identificación de las especies es esencial para cualquier nuevo ataque para tranquilizar al paciente de que su condición no ha vuelto a aparecer. Ciertos síntomas, particularmente dolor vulvar, pueden necesitar mucho tiempo para resolverse y curarse deben basarse en los resultados de frotis tomados al menos una semana después del tratamiento. Si las muestras son negativas pero los síntomas persisten después los pacientes deben estar seguros de que probablemente, en ausencia de cualquier otra condición vulvovaginal, conformarse con el uso de emolientes locales (recomendado para todos los pacientes) y el uso juicioso de esteroides locales. Nuestra sugerencia es usar crema acuosa aplicada a la piel seca como un sustituto de jabón y una preparación grasa, por ejemplo, Diprobace como un 'impermeabilizante' de la piel.

### Paso 1

La mejor prueba de primera línea de los centros de tratamiento de rescate en el uso de flucitosina intravaginal (5FC) durante 2-3 semanas<sup>2-5,7</sup>. A partir de los perfiles de sensibilidad de *C. glabrata* la posibilidad de las viables sinergias entre los dos agentes un producto formulado en el Reino Unido utilizando 5FC en combinación con anfotericina. Aunque 5FC es fungicida, la resistencia emergente es bastante común cuando se utiliza como monoterapia y resistencia primaria se ve con algunas especies, pero no es común con los aislados de *C. glabrata*.

Si esto justifica las pruebas de sensibilidad inicial es un asunto de debate. Polienoantifúngicos (en particular anfotericina) han demostrado ser sinérgicos en su efecto con respecto a *C. glabrata* y también con otros hongos, por ejemplo, *Cryptococcus*<sup>10</sup>. La serie informada con anfotericina y 5FC en gel lubricante han sugerido 100%<sup>3,7</sup>, de éxito pero nosotros hemos experiencia personal de fracaso y hemos sido contactados para consejos sobre los aparentes fracasos. Recientemente se han producido problemas con el suministro de polvo de anfotericina puro, por lo que la preparación ha sido reformulada con la sustitución de nistatina (también un polieno) en lugar de anfotericina, y está disponible en la Universidad de North Staffordshire Manufacturing Farmacia.

### Paso 2

Después del fracaso de 5FC/nistatina, el siguiente agente lógico de elegir es ácido bórico intravaginal 600 mg durante 2-3 semanas. Algunas series sugieren una tasa de curación de 64% a 72%<sup>4,6</sup>. El ácido bórico es seguro cuando se usa para cursos de corta duración, aunque los datos a largo plazo son escasos<sup>11</sup>.

### Paso 3

Si la condición no responde a pesar del uso de estos tratamientos el siguiente paso no es claro y faltan reportes clínicos. Si el organismo sigue siendo susceptible y no había una respuesta temporal al tratamiento, entonces vale la pena probar un curso prolongado, es decir, 4 semanas de cualquiera 5FC/nystatino ácido bórico, pero el momento no hay reportes para apoyar esto.

### Paso 4

Si el paciente todavía tiene infección persistente el siguiente paso puede depender del perfil de susceptibilidad del aislado. *C. glabrata* por lo general siguen siendo susceptibles a 5FC y moderadamente susceptible a los azoles.

Para *C. glabrata*, miconazol es el más activo *in vitro* de las preparaciones vaginales, pero no está claro si los perfiles de resistencia son verdaderamente útiles en la definición de la terapia.



Suponiendo que el organismo se mantiene susceptible a 5FC entonces parece lógico que se debe usar por vía vaginal en cualquier tratamiento adicional. Si hay resistencia al 5FC entonces tiene sentido utilizar ya sea ácido bórico o pesarios vaginales, por ejemplo, clotrimazol 500 mg o nitrato de miconazol (Gyno-Daktarin) 1200 mg en días alternos, junto con el tratamiento oral intensivo. Si debe ser rehusado el tratamiento con azoles queda la pregunta de si esto debe ser con voriconazol, posaconazol o fluconazol en dosis altas. La literatura reciente sobre el uso de fluconazol 1200 mg en relación con meningitis criptocócica en el SIDA sugiere que existe sinergismo con otros agentes y una mejor tasa de esterilización con dosis altas, aunque eso pueden reflejar la penetración en el líquido cefalorraquídeo, así que no es necesariamente relevante para infecciones de los tejidos de la mucosa<sup>12</sup>. La biodisponibilidad impredecible, el alto costo y perfil de efectos secundarios única de voriconazol limita su uso en este contexto (también los dos primeros puntos se aplican a posaconazol). Una vez más la longitud del curso es clara, pero en términos prácticos, esto puede ser dictado por la capacidad del paciente para tolerar el fármaco.

### Paso 5

Si el paciente se encuentra infectado, entonces puede ser efectivamente incurable. La acción supresora vaginal de ácido bórico puede ser una opción útil aquí (aunque esto llegará a ser muy caro, véase la Tabla 1). Algunos pacientes han informado de hacer sus propias preparaciones poniendo ácido bórico en cápsulas de gelatina, pero las preocupaciones de seguridad impiden cualquier recomendación de este curso de acción.

### El futuro

Infección vaginal por hongos no *C. albicans* es claramente una condición para la cual la evidencia actual sigue siendo escasa, como es el caso para la mayoría de condiciones raras. Por lo tanto, esta guía comprende gran parte de la opinión experta de los autores. Los ensayos aleatorios no son factibles en vista de los bajos números. Por ello recomendamos a los clínicos

para descargar y completar el formulario de vigilancia en <http://www.sexualhealthbirmingham.nhs.uk> para que esta información se pueda utilizar para informar a los pacientes con mayor precisión acerca de la seguridad y el éxito de los regímenes de tratamiento.

### Mensajes claves

- Infección vaginal crónica por levaduras con especies de *Candida* distintas de *albicans* es una enfermedad rara pero potencialmente completamente curable.
- La mejor evidencia de tratamiento de rescate de primera línea en los centros es el uso de flucitosina intravaginal (5FC) en combinación con anfotericina durante 2-3 semanas.
- Nistatin reemplaza anfotericina en la formulación actualmente disponible debido a problemas de suministro.
- Otras opciones incluyen el ácido bórico intravaginal y fluconazol oral en dosis altas o voriconazol.

### Referencias

1. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007;369:1961-1971.
2. Horowitz BJ. Topical flucytosine therapy for chronic recurrent *Candida tropicalis* infections. *J Repro Med* 1986;31:821-824.
3. White DJ, Habib AR, Vanthuyne A, et al. Combined topical flucytosine and amphotericin B for refractory vaginal *Candida glabrata* infections. *Sex Transm Infect* 2001; 77:212-213.
4. Sobel JD, Chaim W, Nagappan V, et al. Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata*: use of topical boric acid and flucytosine. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1297-300.
5. Phillips AJ. Treatment of non-*albicans* *Candida* vaginitis with amphotericin B vaginal suppositories. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 2009-2012.
6. Ray D, Goswami R, Banerjee U, et al. Prevalence of *Candida glabrata* and its response to boric acid vaginal suppositories in comparison with oral fluconazole in patients

- with diabetes and vulvovaginal candidiasis. *Diabetes Care* 2007;30:312-317.
7. Hettiarachchi N, Ashbee HR, Wilson JD. Prevalence and management of non-albicans vaginal candidiasis. *Sex Transm Infect* 2010; 86:99-100.
  8. Goswami R, Dadhwal V, Tejaswi S, *et al.* Species-specific prevalence of vaginal candidiasis among patients with diabetes mellitus and its relation to their glycaemic status. *J Infection* 2000;41:162-166.
  9. Danby CS, Boikov D, Rautemaa-Richardson R, *et al.* Effect of pH on in vitro susceptibility of *Candida glabrata* and *Candida albicans* to 11 antifungal agents and implications for clinical use. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:1403-1406.
  10. Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:171-179.
  11. Prutting SM, Cervený JD. Boric acid vaginal suppositories: a brief review. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998;6:191-194.
  12. Nussbaum JC, Jackson A, Namarika D, *et al.* Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi. *Clin Infect Dis* 2010;50:338-344.

## Revisión sistemática de la incidencia y prevalencia de las verrugas genitales

*Harshila Patel, Monika Wagner, Puneet Singhal, Smita Kothari. BMC Infect Dis 2013;13(39)*

Las verrugas anogenitales (VAGs) son una enfermedad común, altamente contagiosa, causada por el virus del papiloma humano (VPH), cuyas tasas de recurrencia alta contribuyen a orientar los gastos médicos, pérdida de productividad y el aumento de impacto psicosocial. Debido a la falta de una revisión sistemática de la epidemiología de VAGs en la literatura, este estudio revisó la literatura médica publicada sobre la incidencia y prevalencia de VAGs.

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura de la incidencia y prevalencia en todo el mundo de VAGs entre 2001 y 2012 utilizando el PubMed y EMBASE. También se llevó a cabo una inspección adicional de resúmenes de salud sexual relevante y conferencias sobre enfermedades infecciosas 2009-2011. Solo los estudios originales con poblaciones de adultos en general (es decir, incluyendo al menos 20 años de edad a 40 años) fueron incluidos.

En general (hombres y mujeres combinados) informaron la incidencia anual de las VAGs (incluyendo nuevas y recurrentes); variaron desde 160 hasta 289 por 100.000, con una media de 194.5 por 100.000. Nuevas tasas de

incidencia entre los hombres iban de 103 a 168 por cada 100.000 habitantes, con una mediana de 137 por 100.000 y en mujeres 76 a 191 por cada 100.000 habitantes, con una mediana de 120.5 por 100.000 habitantes por año. La incidencia de VAGs recurrentes fue de hasta 110 por 100.000 en mujeres y 163 por 100.000 en varones. La incidencia alcanzó su punto máximo antes de los 24 años de edad en las mujeres y entre 25 y 29 años de edad entre los hombres. La prevalencia general de VAGs según bases de datos administrativos retrospectivos o revisiones gráficas médicas o informes médicos recogidos prospectivamente osciló entre 0.13% y 0.56%, mientras que varió de 0.2% a 5.1%, según los exámenes genitales.

La literatura sugiere que las VAGs se han generalizado y la prevalencia depende de la metodología de estudio, como se sugiere por las tasas más altas reportadas a partir de los exámenes genitales de rutina frente a los registros de tratamiento. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de más estudios basados en la población de ciertas regiones como África, América Latina y Asia del Sur para dilucidar la epidemiología global de esta enfermedad.

## Discusión de tratamiento con drospirenona para los fogajes

Este estudio tiene como objetivo investigar la eficacia y seguridad de la drospirenona/17 $\beta$ -estradiol en dos combinaciones de dosis baja (0.5 mg y 0.25 mg/0.5 mg, respectivamente) diaria en comparación con 17 $\beta$ -estradiol (0.3 mg) o placebo en las mujeres posmenopáusicas con síntomas vasomotores moderados a severos.

Setecientas treinta y cinco mujeres posmenopáusicas de 40 años o más, que experimentaron un mínimo de siete a ocho sofocos de intensidad moderada a grave por día o 50 a 60 de moderados a graves por semana, participaron en un estudio de 12 semanas, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. Las variables de eficacia primaria fueron los cambios promedio desde el inicio hasta las semanas 4 y 12 en la frecuencia semanal, y la media semanal de la gravedad diaria de los sofocos graves o moderados registrados diariamente por las participantes en tarjetas de diario.

Todos los tratamientos activos fueron significativamente más eficaces que el placebo para las variables de eficacia primarias para drospire-

nona/17 $\beta$ -estradiol ( $P < 0.0001$ ), y para 17 $\beta$ -estradiol ( $P < 0.01$ ) a las 4 y 12 semanas. La eficacia fue mayor para ambas combinaciones drospirenona/17 $\beta$ -estradiol en dosis baja en comparación con la dosis más baja de 17 $\beta$ -estradiol. El cambio en el pH vaginal y el índice de maduración vaginal mostró mejorías significativas (con valores de  $P$  versus placebo de  $< 0.0001$  y  $P = 0.0028$ , respectivamente), y el análisis exploratorio de la puntuación de la escala de Impresión Clínica Global, mostró satisfacción general de la mujer con los tratamientos activos. Todos los tratamientos generalmente fueron bien tolerados, con bajas tasas de abandono por eventos adversos relacionados. El perfil de seguridad de drospirenona/17 $\beta$ -estradiol en ambas combinaciones de dosis baja fue consistente con estudios previos.

Los autores concluyen que la drospirenona 0.25 mg/17 $\beta$ -estradiol 0.5 mg es la dosis más baja con una eficacia demostrada en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con síntomas vasomotores moderados a severos.

Pub Med abstract

## El sexo mejora con el tratamiento de la atrofia vaginal. Hallazgo de una encuesta

*Yael Waknine. Jun 10, 2013*

La terapia local de estrógeno (TEL) puede ayudar a las mujeres posmenopáusicas a recuperar su vida sexual, de acuerdo con los resultados de un estudio publicado en internet el 3 de junio relacionado con la menopausia.

Una encuesta en línea de más de 1.000 parejas reveló que las mujeres que utilizan TEL, para combatir la atrofia/sequedad vaginal reportaron tener relaciones sexuales menos dolorosas (56%), el sexo más satisfactorio (41%) y una vida sexual mejorada (29%) según el estudio realizado por James A. Simon, MD, de la Salud de la Mujer y Research Consultants, George de la Facultad de Medicina de la Washington University, Washington, DC, y sus colegas. Además, un gran número de hombres (57%) afirmó estar deseando que llegue el sexo como resultado del tratamiento.

La atrofia vaginal es el adelgazamiento natural, y la inflamación de las paredes vaginales y del tracto urinario inferior que se produce con la disminución de los niveles de estrógeno cuando las mujeres envejecen, a menudo causando síntomas tales como dolor, ardor y sangrado durante las relaciones sexuales.

Este tema es muy importante. Hablo de ello todo el día con las mujeres. Dijo Laura Corio, MD, un ginecólogo en la ciudad de Nueva York, Told Medscape Medical News en una entrevista: «Es evidente que uno de los problemas más graves es que si están teniendo problemas para tener relaciones sexuales y si es doloroso, no vas a querer hacerlo».

La encuesta Clarifying Vaginal Atrophy's Impact on Sex and Relationships (CLOSER) (CERCA), financiada por Novo Nordisk, examinó el efecto emocional y físico de la atrofia vaginal en 2.013 hombres y mujeres casados o en unión libre en los Estados Unidos y Canadá. Strategy One, una organización de investigación de mercado independiente con sede en

Londres y Reino Unido, realizó la encuesta entre diciembre de 2011 y febrero de 2012. Con el fin de ser elegibles para el estudio, las mujeres tenían que estar entre los 55 y 65 años, haber dejado de menstruar durante 12 meses o más, y tener síntomas relacionados con la atrofia vaginal.

Los resultados mostraron que el malestar vaginal hace que el 58% de las mujeres se alejen de sexo, y con casi dos tercios (64%) informaron la pérdida de la libido. La autoestima también se vió afectada: un tercio de las mujeres afirmó que ya no se sentían atractivas y que habían perdido la confianza en sí mismas como una pareja sexual.

La mayoría de los hombres (78%) también hizo la conexión entre el malestar y pérdida de la intimidad de la pareja, y el 30% informó de un cese total de la actividad sexual.

«Hay una gran cantidad de estrógenos vaginales locales que podemos usar que engrosan el revestimiento de la vagina y ayudan con el sexo», dijo el Dr. Corio, que no participó en el estudio. «Una cosa que es importante recordar es que si usted se siente mejor y quiere seguir teniendo relaciones sexuales, solo se va a sentir bien con el sexo. Úsalo o lo pierdes».

El estudio fue apoyado por Novo Nordisk. El Dr. Simon viene trabajando desde hace un tiempo como consultor en las juntas asesoras de: Abbott Laboratories, Agile Therapeutics Inc, Amgen Inc, Ascend Therapeutics, BioSante, Depomed Inc, Intimina by Lelo Inc, MD Therapeutics, Merck, Novo Nordisk, Novogyne, Pfizer Inc., Shionogi Inc, Slate Pharmaceuticals Inc, Sprout Pharmaceuticals, Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Warner Chilcott, and Watson Pharmaceutical Inc. Recibe apoyo para la investigación de: BioSante, EndoCeutics Inc, Novo Nordisk, Novogyne, Palatin Technologies, Teva Pharmaceutical Industries Ltd, and Warner

Chilcott. Trabaja actualmente en las oficinas de: Amgen Inc, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Novogyne, Teva Pharmaceutical Industries Ltd, and Warner Chilcott. Director médico de Sprout Pharmaceuticals. Tiene relación financiera (Conferencista, miembro de Consejos Asesores y/o Consultores) con: Bayer-Schering Pharma, Eli Lilly, Gedeon Richter, Merck Sharpe &

Dohme, Novo Nordisk, Pfizer Inc., and Teva/Theramex. Consultor en: Novo Nordisk, Pfizer, and Shionogi. También ha sido miembro de los Consejos Asesores de: Novo Nordisk. Trabaja con Novo Nordisk Inc. Miembro del panel de conferencistas de Novo Nordisk. No tiene conflicto de intereses.

*Menopause. Published online June 3, 2013. Abstract*

# CONGRESOS

**16TH INTERNATIONAL CONGRESS OF THE INTERNATIONAL  
PSYCHOGERIATRIC ASSOCIATION  
SEOUL (COREA DEL SUR)  
OCTUBRE 1 AL 4 DE 2013**

**WORLD PARKINSON CONGRESS - WPC 2013  
MONTRÉAL (CANADÁ)  
OCTUBRE 1 AL 4 DE 2013**

**1ST FIGO AFRICA REGIONAL CONGRESS OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS  
ADDIS ABABA (ETIOPÍA)  
OCTUBRE 2 AL 5 DE 2013**

**CONGRESO LATINOAMERICANO DE MENOPAUSIA FLASCYM  
LA PAZ (BOLIVIA)  
DEL 22 AL 25 DE OCTUBRE DE 2013**

**V CONFERENCIA INTERAMERICANA DE ONCOLOGÍA:  
«ESTADO ACTUAL Y FUTURO DE LAS TERAPIAS ANTINEOPLÁSICAS DIRIGIDAS»  
BUENOS AIRES (ARGENTINA)  
DEL 10 AL 11 DE OCTUBRE DE 2013**

**69TH ASRM ANNUAL MEETING  
BOSTON (ESTADOS UNIDOS)  
DEL 12 AL 17 DE OCTUBRE DE 2013**

**I CONGRESO ESPAÑOL DE LA MAMA  
MADRID (ESPAÑA)  
OCTUBRE 17-19 DE 2013**

**2º SIMPOSIO NACIONAL DE ACTUALIZACIÓN EN FORMACIÓN  
DE CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA Y ROBÓTICA EN EL ÁMBITO MULTIDISCIPLINARIO  
CÁCERES (ESPAÑA)  
OCTUBRE 17-18 DE 2013**

**18TH WORLD CONGRESS ON CONTROVERSIES IN OBSTETRICS,  
GYNECOLOGY & INFERTILITY (COGI)  
VIENNA (AUSTRIA)  
DEL 24 AL 27 DE OCTUBRE DE 2013**

**THE 3RD WORLD CONGRESS OF THE INTERNATIONAL SOCIETY  
FOR FERTILITY PRESERVATION (ISFP)  
VALENCIA (ESPAÑA)  
DEL 07 AL 09 DE NOVIEMBRE DE 2013**

**III CONGRESO MUNDIAL DE SEXOLOGÍA MÉDICA  
MÁLAGA (ESPAÑA)  
NOVIEMBRE 08-10 DE 2013**

**OVARIAN CLUB III**

**THE INVERSE PYRAMID: REGULATING FOLLICLE NUMBER AND OOCYTE QUALITY  
PARIS (FRANCIA)  
NOVIEMBRE 14-17 DE 2013**

**1ER CONGRESO INTERNACIONAL EN TERAPIAS AVANZADAS EN MEDICINA REGENERATIVA  
PUERTO VALLARTA (JALISCO, MÉXICO)  
NOVIEMBRE 16-17 DE 2013**

**BCGI-COGI - THE 5TH ASIA PACIFIC CONGRESS ON BUILDING CONSENSUS OUT OF  
CONTROVERSIES IN GYNECOLOGY AND INFERTILITY  
SHANGHAI (CHINA)  
NOVIEMBRE 21-24 DE 2013**

**THE 5TH ASIA PACIFIC CONGRESS ON BUILDING CONSENSUS OUT  
OF CONTROVERSIES IN GYNECOLOGY, INFERTILITY AND PERINATOLOGY (BCGIP-COGI)  
SHANGHAI (CHINA)  
DEL 21 AL 24 DE NOVIEMBRE DE 2013s**

**BREAST CANCER: TREATMENT AND MANAGEMENT  
LONDON (REINO UNIDO)  
NOVIEMBRE 28 DE 2013**

**19TH WORLD CONGRESS ON CONTROVERSIES IN OBSTETRICS,  
GYNECOLOGY & INFERTILITY (COGI)  
MACAU (CHINA)  
FEBRERO 20-23 DE 2014**

**12TH WORLD CONGRESS ON ENDOMETRIOSIS  
SAO PAULO (BRASIL)  
ABRIL 30 A MAYO 03 DE 2014**

**AGRADECIMIENTOS**

La Junta Directiva de la Asociación Colombiana de Menopausia,  
el Editor Jefe y el Director Financiero de la Revista,  
agradecen a sus Anunciadores y Colaboradores el apoyo  
que han brindado para el éxito de su publicación.

**Nuestro Anunciador en este número:**

- Farma de Colombia
  - Pfizer
  - Kimberly
  - Euroetika