

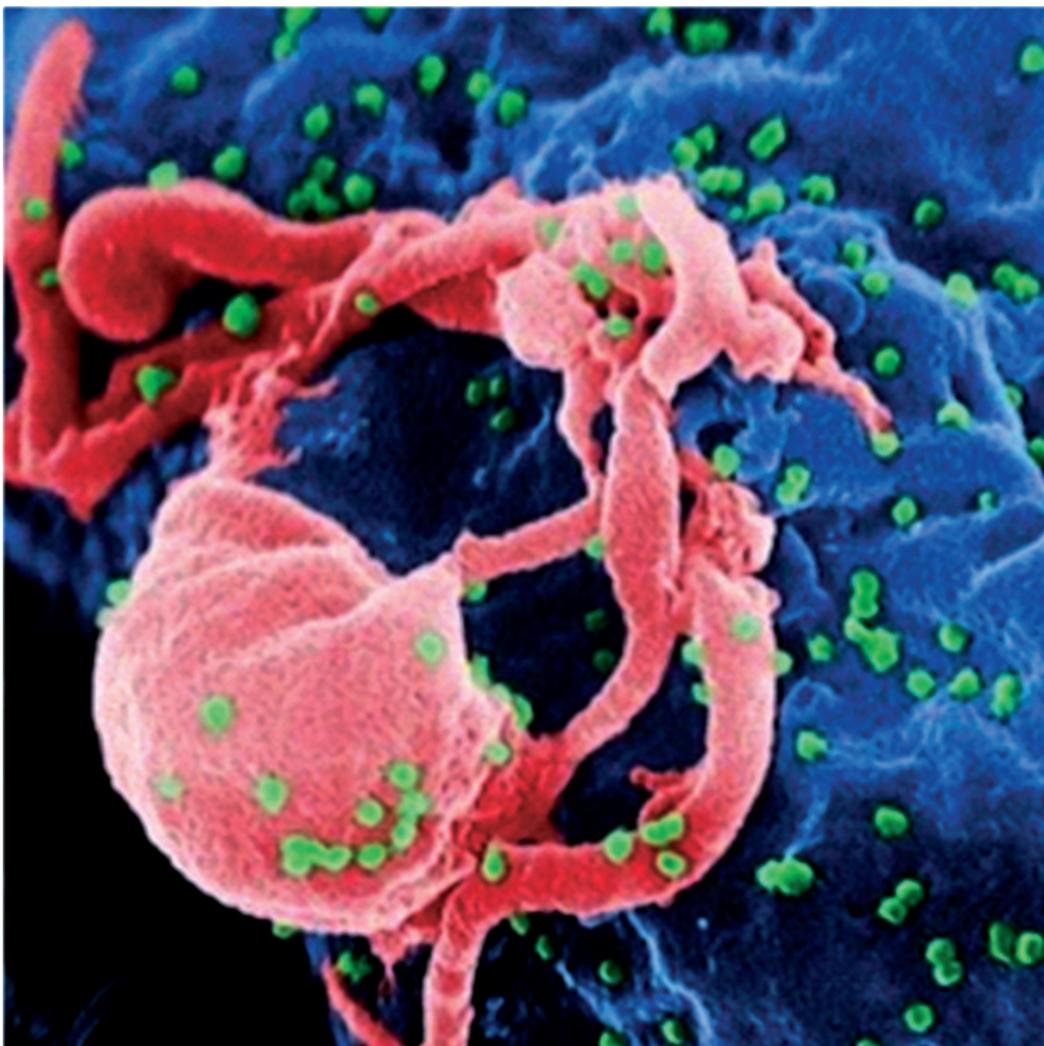


ISSN 0122-3429

VOLUMEN 19 No. 4

OCTUBRE - DICIEMBRE 2013

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA



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

AÑO

2013 VOLUMEN Volumen 19 NO. 4ç

ARCHIVO

Portada
1-Inicio
2-Indicaciones a los autores
3-Tabla de contenido

4-Editorial

5-Infeccion urinaria

6-Riesgo cardiovascular

7-Actualidad inmediata
8-Menopausia al dia
9-Perlas
10-Congresos
11-Indices

TITULO

Portada
Inicio
Indicaciones a los autores
Tabla de contenido
Editorial - Menopausia, navidad, sobrepeso, grasas y hábitos alimenticios
Infección urinaria recurrente en la mujer posmenopáusica
Evaluación del riesgo cardiovascular y calidad de vida en mujeres pre y posmenopáusicas de la consulta de climaterio de tres hospitales de Bogotá.
Periodo del 2011-2012
Manejo de la atrofia vulvovaginal sintomática: 2013. Declaración de posición de la North American Menopause Society.
Parte II
Menopausia al día
Perlas
Congresos
Indices

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

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

Volumen 19 - Núm. 4 - 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

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

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

JUNTA DIRECTIVA
Asociación Colombiana de Menopausia (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 – 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

- Menopausia, navidad, sobrepeso, grasas y hábitos alimenticios**
Gustavo Gómez Tabares 268
-

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Infección urinaria recurrente en la mujer posmenopáusica**
Franklin J. Espitia De La Hoz, Lilian Orozco Santiago 270
-

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

- Evaluación del riesgo cardiovascular y calidad de vida en mujeres pre y posmenopáusicas de la consulta de climaterio de tres hospitales de Bogotá. Periodo del 2011-2012**
Jacinto Sánchez, William Onatra, Jorge Castellanos, Carlos Sanjuanello, Paola Gamboa, María Teresa Ríos 280
-

ACTUALIDAD INMEDIATA

- Manejo de la atrofia vulvovaginal sintomática: 2013. Declaración de posición de la North American Menopause Society. Parte II**
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 292
-

MENOPAUSIA AL DÍA

- Edad de la menopausia en fumadoras y no fumadoras**
Miyazaki Y, Hayashi K, Mizunuma H, et al. Smoking 303
- Carcinoma ductal in situ: Lo que llamamos importa**
ZB Omer, Hwang ES, Esserman LJ, Howe R, Ozzanne EM. 305
- Relación entre la ingesta diaria y la edad de menopausia**
Carwile JL, Willett WC, Michels KB. 306
- Diferentes progestinas: contraceptivos orales combinados y trombosis venosa**
Stegeman BH, De Bastos M, Rosendaal FR, et al. 308
- Este boletín electrónico publicado por la NAMS analiza un importante artículo publicado recientemente. Resultados durante y después de la suspensión de la TH: una mirada amplia de los datos del WHI**
Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. 310
- Tamizaje de DMO para prevenir fracturas**
Berry SD, Samelson EJ, Pencina MJ, et al. Repeat Bone 315
- El ejercicio puede disminuir el riesgo de ECV en mujeres postmenopáusicas**
Bartfay W, Bartfay E. A. 317
- Diabetes y mortalidad en mujeres del WHI**
Ma Y, Hebert JR, Balasubramanian R, et al. 319

Para riesgo cardiovascular, no todas las formulaciones de estrógenos orales son iguales. El estradiol oral fue más seguro que los estrógenos equinos conjugados Smith NL, Blondon M, Wiggins KL, et al.	321
---	-----

PERLAS

NAMS, Perlas prácticas: Duración extendida del uso de Terapia Hormonal Menopáusica (TH)	323
Antidepresivos para los fogajes y dificultades sexuales anteriores	328
El cambio de los disparadores del microbioma vaginal alivia la atrofia	330
Una combo-terapia sostiene la mejoría de la densidad ósea	332
Denosumab para osteoporosis muestra beneficios a 8 años	334

CONGRESOS	337
------------------	-----

INDEX	340
--------------	-----

HOJA DE SUSCRIPCIÓN

Foto de portada:

ESCANER DE MICROFOTOGRAFÍA ELECTRÓNICA DE UN VIRION DE HIV-1 DE UN LINFOCITO CULTIVADO

Imagen: Public Health Image Library.

El paciente de esta imagen había recibido tratamiento similar al dado al Timothy Ray Brown, conocido como «el paciente de Berlín» cuyos doctores en el 2009 dijeron había sido curado del virus por un trasplante de medula ósea con células que eran resistentes a la infección de HIV.

Menopausia, navidad, sobrepeso, grasas y hábitos alimenticios

Esta época del año llena de significado afectivo y familiar, espíritu religioso y mundano y con muchas celebraciones que, como todas, se hacen alrededor de la comida y la bebida, también es época de preocupación individual y colectiva, de médicos y pacientes por la posibilidad de un incremento de peso con todas sus consecuencias

Ahora, ¿por qué la menopausia? Porque -diría- es una etapa de la vida en que por los años y por el perfil hormonal que se maneja, hay aumento de peso de forma casi «natural». La situación es particularmente más importante ahora que antes por la real epidemia de obesidad que está produciéndose en el mundo, del cual nosotros no podemos excluirnos.

Desde hace más de 40 años se ha dicho -con sentido común- que el peso se regula comiendo menos y moviéndose más. Sin embargo, en la actualidad más de una tercera parte de los norteamericanos se consideran obesos y en el mundo más de medio billón de personas son obesas.

Obviamente, así como han aparecido a través del tiempo miles de formas de cómo criar adecuadamente a los hijos, han aparecido también miles de recetas acerca de cómo no subir de peso y aun como salir del rango de la obesidad. Muchos de estos intentos han sido basados en experiencias personales, o en conocimientos y trabajos científicos que usualmente no dan resultados a todo el mundo y que funcionan transitoriamente.

De allí aparece el concepto de hábitos alimenticios y de estilo de vida, incluyendo el ejercicio como un elemento indispensable. Pero cuando se habla de cambios de hábitos alimenticios, aparecen todos los conceptos: hay que comer frutas y verduras, no hay que comer carnes rojas sino blancas, lo ideal es comer piña en ayunas... además parecen todos los suplementos naturales de la industria alterna a la farmacológica, y sobre todo nada de grasas ni frituras.

En este último concepto quiero extenderme un poco. Publicaciones recientes² sugieren que las grasas -como lo dijo en su tiempo el profesor Robert C. Atkins- no son tan dañinas para el peso. Al contrario, son benéficas.

La fisiología de la obesidad -acumulación de grasa- tiene características peculiares como la acumulación en sitios específicos del cuerpo, de acuerdo con el género, que ocurre en respuesta al aumento de la insulina circulante. Por dicha razón, las personas con resistencia a la insulina -y, por lo tanto, hiperinsulinémicos- tienen tendencia a la obesidad. Una vez la insulina está aumentada aguda o crónicamente, esta hace que la glucosa entre en la célula y se acumule como grasa. Por otra parte, la grasa por sí misma no aumenta la insulina. Por lo tanto, el consumo de carbohidratos es lo que aumenta la acumulación de grasa en las células. Además, entre más digerible el carbohidrato, más y mayor el aumento de glucosa en sangre -la fibra y las grasas en los alimentos disminuyen el proceso-.¹

Ahora, el segundo tópico es que la dislipidemia casi en la totalidad de los casos es de origen genético e idiosincrático.

Las personas dislipidémicas que mejoran con dietas estrictas lo deben hacer basadas en la disminución del consumo de carbohidratos más que de grasa -obviamente evitando los excesos-. Al respecto, después de 11 años han aparecido unas guías prácticas para el manejo de las dislipidemias -que quiero compartir desde aquí-, especialmente con estatinas y que esencialmente han clasificado 4 subgrupos para quienes el uso de estatinas da como resultado que el beneficio supera los riesgos²:

1. Enfermedad cardiovascular con arterioesclerosis clínicamente evidente.
2. Lipoproteínas de baja densidad (LDL) de al menos 190 mg/dl.
3. Diabetes tipo 1 o tipo 2 y un nivel de LDL colesterol de 70 mg/dl o mayor.
4. Riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular de al menos 7.5%.

También se ha caracterizado en quienes según los datos disponibles no se justifica el uso de estatinas:

1. Más de 75 años de edad, a menos que esté presente la enfermedad cardiovascular arterioesclerótica.
2. Necesidad de hemodiálisis.
3. Falla cardíaca clase II o IV de la clasificación de New York Heart Association.

Finalmente, se presentan cambios considerables en los patrones de la práctica clínica si se siguen estas guías incluyendo:

1. El no uso de terapia para bajar el colesterol en ciertos grupos de pacientes.
2. Eliminación de la medición rutinaria de los niveles de LDL en pacientes que reciben terapia con estatinas, porque ya no se enfatizan niveles determinados.
3. Evitar el uso de agentes no estatinas en pacientes tolerantes a las estatinas.
4. Un uso más conservador de estatinas en pacientes mayores de 75 años de edad, quienes no tienen evidencia clínica de enfermedad cardiovascular arterioesclerótica.
5. Disminuir el uso de marcadores subrogados tales como proteína C reactiva y puntajes de calcio.
6. El uso de un nuevo calculador de riesgo que sea propicio para tener un mayor número de pacientes en estatinas.

Referencias

1. Taubes Gary. Scientific American 2013, pág. 52.
2. Keaney JF. New England Journal of Medicine 2013 nov. 27.

Gustavo Gómez Tabares
Editor jefe

Infección urinaria recurrente en la mujer posmenopáusica

FRANKLIN J. ESPITIA DE LA HOZ*, LILIAN OROZCO SANTIAGO**

Resumen

Introducción: La infección urinaria recurrente se considera ante la presencia de tres episodios de dicha infección urinaria en los 12 meses anteriores o dos episodios en los últimos seis meses.

Objetivo: Realizar una búsqueda del abordaje actual, terapéutico y profiláctico para enfrentar la infección urinaria recurrente en mujeres posmenopáusicas.

Metodología: Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas Pubmed, Ovid, Elsevier, Interscience, EBSCO, Scopus, SciELO. *Fecha de la última búsqueda: 21 de agosto de 2013.*

Resultados: Se revisaron metaanálisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados y artículos con series de casos o descriptivos.

Conclusiones: Se han propuesto diferentes manejos para el tratamiento y la prevención de la infección urinaria recurrente en mujeres posmenopáusicas. En una revisión sistemática Cochrane concluyó que: los antibióticos son efectivos para reducir el número o las recurrencias de la infección urinaria; el jugo o las cápsulas de arándano mostraron algún efecto como estrategia preventiva; y los estrógenos vaginales redujeron el número de infección urinaria recurrente en las mujeres posmenopáusicas.

Palabras clave: infección urinaria a repetición, menopausia, antibióticos, estrógenos, arándano.

Abstract

Introduction: Recurrent urinary tract infection is considered in the presence of three episodes of UTI in the previous 12 months or two episodes in the last six months.

Objective: To conduct a search of the therapeutic and prophylactic current approach to face recurrent urinary tract infection in postmenopausal women.

Method: We performed a literature search in the electronic databases PubMed, Ovid, Elsevier, Interscience, EBSCO, Scopus, SciELO. Date of last search: August 21, 2013.

Results: We reviewed meta-analyzes, randomized controlled clinical trials and articles or descriptive cases series.

Conclusions: We have proposed different management for the treatment and prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. In a Cochrane systematic review

* Ginecología y Obstetricia. Universidad Militar Nueva Granada. Uroginecología, vulvovaginoplastia y rejuvenecimiento vaginal con láser. Hospital de San José / FUCS / Unicamp, Brasil. Correo electrónico: espitiafranklin@hotmail.com

** MD. Hospitalaría Medicina Interna. Saludcood. Pereira, Risaralda, Colombia.

concluded that antibiotics are effective in reducing the number or recurrences of urinary tract infection, the juice or cranberry capsules showed some effect as a preventive strategy, and vaginal estrogens reduced the number of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women.

Key words: recurrent urinary tract infection, menopause, antibiotics, estrogens, cranberry.

Introducción

La infección del tracto urinario se define como la invasión, colonización y proliferación de microorganismos patógenos, en ausencia de contaminación externa, que puede comprometer desde la vejiga hasta el parénquima renal, y que puede o no ir acompañada de síntomas clínicos¹⁻³.

La infección del tracto urinario recurrente ocurre cuando una mujer presenta tres o más infecciones sintomáticas del tracto urinario, en un plazo de 12 meses o cuando presenta dos o más infecciones sintomáticas del tracto urinario, en seis meses; y a su vez, según su patogenia, puede deberse a una reinfección (cuando ocurre la infección por un germen diferente al del episodio previo) o a una recidiva (cuando ocurre la infección por el mismo germen que el episodio previo)^{4,5}. En el grupo de mujeres mayores de 60 años, entre el 15% y el 20% presentarán una recurrencia ante una infección del tracto urinario⁶.

La infección del tracto urinario es un síndrome frecuente en la mujer, que aumenta con la edad, con el mayor número de infecciones previas y cuando transcurre menos tiempo entre una y otra infección. El riesgo de una mujer, de presentar una infección del tracto urinario durante su vida, es del 50% a 70%, y 20% a 30% de riesgo de que esta se repita. Se ha detectado bacteriuria en 15% a 20% de las mujeres entre 65 y 70 años, porcentaje que asciende entre 20% y 50% después de los 80 años de edad⁷.

Clasificación

La infección del tracto urinario tiene diversas clasificaciones: a) infección no complicada o infección complicada^{8,9}; b) infecciones de vías urinarias agudas o crónicas; c) infecciones de vías urinarias sintomáticas o asintomáticas; d) infección de vías urinarias bajas o altas^{10,11}; e) infecciones de vías urinarias adquiridas en la comunidad o nosocomiales¹²; f) infección de vías urinarias nueva o recurrente¹³.

La infección del tracto urinario recurrente, como ya se describió previamente, se considera cuando se presentan tres o más episodios de infección de vías urinarias sintomáticas por año o cuando presentan dos o más infecciones de vías urinarias sintomáticas en seis meses. Se debe diferenciar en: a) recidiva/recaída: la que es causada por el mismo germen y se produce dentro de las dos semanas siguientes a la finalización del tratamiento, y representan el 5% de las recurrencias, y es producida por la misma bacteria en el foco de infección, en las primeras dos semanas después del tratamiento inicial; b) reinfección: la que es causada por un germen de una cepa distinta a la que desencadenó el primer episodio, y representa el 95% de las recurrencias, siendo producida por una bacteria diferente; ocurre dos semanas después de haber acabado el tratamiento antibiótico y en general varios meses después; sin embargo, el riesgo de que una infección del tracto urinario haga recurrencia es del 10% al 30%, en los siguientes 6 a 18 meses¹⁴. Otra manera de definir la infección del tracto urinario recurrente es aquella que se presenta con 3 o más infecciones de vías urinarias bajas, 2 o más pielonefritis o 1 pielonefritis más 1 infección de vías urinarias bajas en un año¹⁵⁻¹⁸.

Diagnóstico

El diagnóstico de infección de vías urinarias debe considerarse frente a una historia y examen físico sugerentes de síntomas urinarios irritativos (disuria, polaquiuria y tenesmo vesical) y de la ausencia de secreción o irritación vaginal¹⁹, que se asocian a un examen de orina compatible (leucocitos, eritrocitos y nitritos²⁰, con demostración de bacteriuria en la primera orina matutinal o en su defecto, en una muestra de orina que haya permanecido en la vejiga durante 2-4 horas para permitir el crecimiento bacteriano); y se confirma con un urocultivo positivo^{21,22}; sin embargo, es conveniente recordar que entre el

30% y el 52% de la población posmenopáusica puede presentar bacteriuria sin piuria²³; por lo que se recomienda solicitarle urocultivo en los siguientes casos: 1) sospecha de pielonefritis aguda, 2) síntomas que no se resuelven o que reaparecen en las próximas 2 a 4 semanas siguientes a la finalización del tratamiento, 3) mujeres que manifiestan síntomas atípicos y 4) en las que no responden al tratamiento antibiótico apropiado²⁴; así como también es conveniente contemplar la posibilidad de realización de más estudios diagnósticos en este grupo de mujeres.

Imagenología

Se hace mandatorio realizar una evaluación imagenológica de las vías urinarias en las pacientes con infección del tracto urinario recurrente para: 1) identificar daño parenquimatoso; 2) identificar la presencia de anomalías anatómicas o funcionales; 3) brindar un punto de referencia para comparaciones posteriores. Realizar una placa simple de abdomen permite identificar la silueta renal, tejidos peri-renales, presencia de aire o colecciones, imágenes sugestivas de litiasis, etc. La ecografía de vías urinarias permite identificar enfermedad renal o signos de uropatía obstructiva o litiasis renal^{25,26}; y eventualmente otras exploraciones, como tomografía computarizada (Urotac), urografía excretora o gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico, (DMSA)–gammagrama renal con ^{99m}Tc-DMSA– (el estándar de oro para cuantificar la función renal de cada riñón; y que se recomienda en pacientes con anomalías identificadas a la ecografía renal o en pacientes tóxicos que no responden al tratamiento con antibióticos). Todas estas ayudas imagenológicas deben entrarse a considerar cuando las pacientes sigan con fiebre 72 horas después de instaurado el tratamiento adecuado²⁷⁻²⁹. La cistoscopia se indica en aquellas mujeres que cursan con hematuria no explicada o con antecedente de cirugía genitourinaria, ya que permite la visualización directa de las vías urinarias; además de que permite el diagnóstico y tratamiento de las lesiones de la vejiga, uréteres y riñones^{30,31}.

Etiopatogenia

El principal microorganismo patógeno involucrado en la infección del tracto urinario es

Escherichiacoli, que representa 75%-95% así como otros bacilos Gram negativos (*Klebsiella sp*, *Proteus sp* y *Enterobacter sp*) de origen intestinal y Gram positivos en menor porcentaje (enterococos, *Staphylococcus saprophyticus* y *Streptococcus agalactiae*³²⁻³⁴.

Fisiopatogenia

La infección del tracto urinario afecta con mayor frecuencia a la mujer. Las características especiales de la anatomía femenina predisponen a la infección debido a la vecindad de tres orificios naturales (vagina, uretra y ano) y a la corta longitud de la uretra. En las premenopáusicas se relaciona con la actividad sexual, el coito, el uso de espermicidas o diafragmas y el antecedente de episodios previos³⁵. En la menopausia los cambios histo-anatomo-fisiológicos que se presentan en esta, aunados a algunos factores de riesgo (diabetes mellitus, disfunción miccional no neurogénica o incontinencia urinaria, antecedente de hospitalización o tratamiento antimicrobiano en el mes previo, estar institucionalizada, y el sondaje vesical) conllevan un aumento de los episodios³⁶⁻³⁹. Y en aquellos casos de infección secundaria a una patología urológica (incontinencia urinaria, cistocele, residuo urinario, etc.), u otros factores anatómicos o funcionales que afecten el vaciado de la vejiga urinaria⁴⁰.

En la mujer posmenopáusica se presenta una disminución de estrógenos en el tracto urinario, lo que lleva al adelgazamiento de la mucosa vulvovaginal y a la depleción de glucógeno. Esto genera un ambiente hostil para los lactobacilos; y al disminuir el número de lactobacilos, se incrementa el pH vaginal. Esta circunstancia disminuye la protección contra infecciones vaginales y urinarias y, por ende, la propensión a que los uropatógenos colonicen la vía urinaria^{41,42}.

Epidemiología

La infección del tracto urinario es la segunda causa de infección más frecuente en los seres humanos, y solo es superada por las infecciones del tracto respiratorio⁴³. La proporción de su aparición y frecuencia entre mujeres y hombres jóvenes es de 30:1⁴⁴, mientras que en pacientes mayores es moderadamente más elevada en las mujeres⁴⁵. Se afirma que más de la mitad de las

mujeres padecen al menos una infección del tracto urinario durante su vida⁴⁶, siendo su aparición más frecuente durante la gestación⁴⁷.

Tratamiento

La elección empírica del antibiótico debe incluir fármacos con actividad frente a microorganismos Gram(-), teniendo en cuenta los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de cada sitio –hasta que se cuente con el resultado del urocultivo y antibiograma–, el que basado en los síntomas es costo-efectivo, y se fundamenta en las tasas de resistencia de aislamientos en la comunidad (alta eficacia sobre el agente sospechado), en la terapia antibiótica reciente, buena distribución corporal, en la elección de un antibiótico con elevada eliminación urinaria y con toxicidad baja^{48,49}; y siendo la *E. coli*, el germen causal más frecuente, se ha notado en los últimos años, un creciente incremento en la resistencia de este uropatógeno por la ampicilina, amoxicilina, trimetoprim-sulfametoxazol, las cefalosporinas de primera y segunda generaciones, y quinolonas, por lo que no es conveniente usarlos para un tratamiento empírico, aunque son útiles si se conoce que el germen es sensible^{50,51}; por lo que en las pacientes que presentan recurrencia, es más aconsejable la terapia documentada, ya que el urocultivo no solo actúa como patrón de otro diagnóstico, sino que es útil a la hora de informar el germen causal y su sensibilidad ante las diferentes opciones farmacológicas⁵².

La terapia oral se debe considerar en primera instancia, excepto en las pacientes con síntomas severos o en aquellas sin opciones de antibióticos enterales, o en las que tienen condiciones mórbidas concomitantes y que no pueden tolerar la vía oral.

En las pacientes que no toleran la vía oral o que requieren ser hospitalizadas debido a una infección complicada, se debe centrar la terapia empírica en la administración parenteral de un antibiótico con acción antipseudomonas como: aztreonam, cefepima, cefoperazona, ceftazidima, ciprofloxacina, imipenem-cilastatina o la combinación de una penicilina antipseudomona, como: ticarcilina, mezlocilina o piperacilina, con un aminoglicósido⁵³.

La infección por *enterococcus sp.* está reportada en el cuarto lugar como causa de infección urinaria⁵⁴; y ya se sabe de su resistencia intrínseca a varios antibióticos, por lo que se sugiere que ante su sospecha se recurra como elección terapéutica al linezolid o quinupristindalfopristín^{55,56}.

La duración de la terapia antibiótica se aconseja entre 10 y 14 días de tratamiento, en función de la respuesta clínica y de la gravedad de la infección del tracto urinario, o en aquellos casos de infección del tracto urinario inferior pueden emplearse pautas más cortas de 5 a 7 días; evitando así prescribirlos por intervalos muy largos o a concentraciones muy bajas, sin olvidar que con algunos antibióticos el resultado adecuado de la terapia, se basa en dosis que garanticen picos máximos de concentración antibiótica en relación al MIC con relativa independencia al tiempo de concentración mantenido bajo la curva⁵⁷; ya que los antibióticos son superiores al placebo en cuanto a la reducción del número de episodios clínicos y microbiológicos de infección del tracto urinario en mujeres pre y posmenopáusicas⁵⁸.

En nuestra opinión, el antibiótico se debe elegir en función del uropatógeno aislado y el resultado de la sensibilidad antimicrobiana obtenido en el antibiograma, y no se aconsejan pautas de tratamiento de menos de catorce días; y se sugiere que en el grupo de pacientes posmenopáusicas con infección del tracto urinario se usen, por vía oral o intravenosa, los siguientes antibacterianos:

– Aminopenicilinas^{59,60}:

(Amoxicilina 500 mg c/6-8 horas, o amoxicilina ácido clavulánico 500/125 mg c/8 horas) V.O.

– Aminoglucósidos^{61,62}:

Gentamicina 3-5 mg/kg/día I.V. o amikacina: 15 mg/kg/día I.V.

Cefalosporinas^{63,64}:

Cefalosporina 1ª G: cefalexina o cefradina 500 mg c/6 horas o cefadroxilo 1 gramo c/12 horas V.O.

Cefalosporina 2ª G: cefuroxime 500 a 750 mg c/8 horas, I.V. o cefuroxime-axetil 250 a 500 mg c/12 horas V.O.

Cefalosporina 3^a G: cefotaxime 1 gramo c/8-12 horas I.V. o ceftriaxona 1 a 2 gramo/día I.V. (cada 12 o 24 horas) o ceftazidime 1-2 gramos c/8 horas, I.V.

- Fluoroquinolonas^{65,66}:

(Ciprofloxacino 500 mg c/12 horas o norfloxacina 400 mg c/12 horas) V.O.

Otros^{67,68}:

TMP/SMX 160/800 mg c/12 horas V.O.

Fosfomicina 3 g V.O. dosis única.

Profilaxis

El uso de las normas básicas de higiene miccional (limpiar el área urogenital, vaciamiento vesical frecuente y vaciar la vejiga en su totalidad, lo que disminuye la adhesión bacteriana al urotelio); la ingesta adecuada de líquidos, orinar después del coito, usar ropa interior de algodón (no ajustada y lavarla con jabón suave), bañarse bajo la regadera en lugar de tina, evitar baños de aceite, talco, rociadores, duchas o lavados vaginales; y evitar productos que contengan perfume u otros alérgenos cerca del área urogenital⁶⁹; ayudan a prevenir la infección del tracto urinario.

La profilaxis con antibióticos consiste en la administración continua o discontinua de dosis bajas de un antibiótico, con el propósito de lograr niveles urinarios suficientes que eviten la multiplicación bacteriana. El principio del tratamiento no es erradicar las bacterias causantes de la infección, sino disminuir su uropatogenicidad⁷⁰; y se sugiere que no se inicie hasta tanto se confirme la erradicación de la infección, mediante un urocultivo negativo, realizado al menos una o dos semanas después de la finalización del tratamiento⁷¹.

En las mujeres sin patología urológica de base, que presentan infecciones del tracto urinario recurrentes previas, con una frecuencia mayor a 3 al año, se indica la profilaxis antimicrobiana continua durante 6 a 12 meses, administrada preferentemente por la noche, y se inicia inmediatamente es tratada la última infección del tracto urinario con el antibiótico, dosis y tiempo adecuados⁷²; y en las que presentan menos de 3 episodios anuales se aconseja el tratamiento de cada episodio⁷³.

La elección de la terapia antibiótica profiláctica se indicará basándose en la historia previa de alergias y en los patrones de sensibilidad de las infecciones del tracto urinario previas⁷⁴; y se sugiere utilizar nitrofurantoína, B-lactámicos o fluoroquinolonas. La nitrofurantoína a dosis de 50 o 100 mg es la más sugerida, debido a que actúa a altas concentraciones por períodos cortos, logrando la eliminación repetida de bacterias de la orina; no altera la microbiota intestinal, genera menos de 2% de resistencia^{75,76}, y en el 80% de las recurrencias los microorganismos suelen ser sensibles a ella⁷⁷. Los B-lactámicos se sugieren a dosis mínimas y se destacan cefaclor en dosis de 250 mg y cefalexina en dosis de 125 o 250 mg; y entre las fluoroquinolonas, la ciprofloxacina a la dosis de 250 mg y la norfloxacina a 200 mg; el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) 40/200 mg una vez al día o 40/200 mg tres veces por semana, son capaces de erradicar las enterobacterias^{78,79}. El uso de fosfomicina-trometamol, a dosis de 3 g cada 10 días, ha mostrado su utilidad en la profilaxis de la infección del tracto urinario recurrente⁸⁰. En el momento no se dispone de ningún estudio comparativo entre los distintos antibióticos utilizados como profilácticos que tenga suficiente significancia estadística, como para detectar diferencias entre uno u otro, por lo que no se recomienda un régimen profiláctico en particular; sin embargo, la comodidad y la buena aceptación por parte de las pacientes debe ser considerada⁸¹.

El consumo de jugo de arándano (300 ml diarios de jugo al 30% o 300 mg cada 8 horas)⁸²⁻⁸⁴, es útil para prevenir infecciones de las vías urinarias, ya que contiene fructosa y proantocianidinas, donde las proantocianidinas de tipo A son el principio activo responsable de las actividades biológicas que se le atribuyen^{85,86}, puesto que son afines a las fimbrias de *E. coli*, las cubren y evitan que se unan a los receptores glucosídicos de las células del urotelio, interrumpiendo la colonización de las vías urinarias por este microorganismo^{87,88}.

La acidificación de la orina con vitamina C, ha sido considerada como una medida preventiva eficaz, ya que disminuye el pH urinario, lo cual limita el crecimiento de las bacterias en la vejiga; pero tiene el inconveniente de que se

necesita la ingestión de grandes cantidades (3 a 12 gramos diarios), lo que es prácticamente imposible⁸⁹.

En las mujeres menopáusicas la administración de estrógenos orales no reduce el número de infecciones del tracto urinario ni previene las recurrencias^{90,91}; pero el uso de estrógenos en cremas u óvulos intravaginales reduce la incidencia de infecciones recurrentes; además de que aumenta la concentración de *Lactobacillus* en la vagina y disminuye el pH vaginal y la colonización vaginal por *E. coli*⁹²⁻⁹⁴. Se recomienda que una vez se logre la esterilización de la orina, iniciar estradiol intravaginal (0,5 mg), una vez por la noche durante dos semanas, seguido de dos a tres aplicaciones a la semana durante 8 meses⁹⁵.

Vacunas

Las vacunas podrían ser una alternativa de primera línea, cuando fracasa la profilaxis antibiótica, en la prevención de la infección del tracto urinario recurrente; son de utilidad cuando los antibacterianos están limitados por sus efectos adversos y por el crecimiento de cepas bacterianas resistentes; es más conocido el uso de cepas avirulentas de *E. Coli* modificadas mediante ingeniería genética, inoculadas en mujeres que no responden al manejo convencional^{96,97}.

Se tiene experiencia con dos tipos de vacunas, cada una con una vía de administración diferente⁹⁸; una vacuna oral (Uro-Vaxom® / OM89) compuesta de fracciones inmunoestimulantes de extractos proteicos liofilizados de 18 serotipos de *E. coli* uropatógenas⁹⁹, cuyo mecanismo de acción consiste en estimular sistema de Mucosa Asociada a Tejido Linfoide (MALT) y el sistema fagocítico mononuclear. En Colombia se encuentra disponible, y viene en cápsulas de 60 mg de liofilizado estandarizado correspondientes a 6 mg de lisados bacterianos liofilizados de *Escherichiacoli*¹⁰⁰. Se toma una cápsula vía oral, al día, durante 3 meses, con refuerzo los primeros 10 días de los meses 7, 8 y 9, y con un seguimiento de 12 meses¹⁰¹.

Otra de las presentaciones disponibles es la vacuna vaginal (SolcoUrovac®); una vacuna de células completas con 10 cepas uropatógenas humanas muertas (seis de *E. coli* y una cepa de cada una de las siguientes especies: *Enterococcus*

faecalis, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Proteus morgani*), usada vía vaginal, incorporada en un supositorio. Se indica una semanal durante tres semanas, con un refuerzo mensual durante tres meses (seis dosis), con una tasa de erradicación del 75%¹⁰².

Probióticos

Son productos que contienen un número suficiente de microorganismos vivos con un efecto beneficioso sobre la salud, a través de una alteración positiva de la microbiota por colonización¹⁰³; sin embargo, su eficacia clínica demostrada para la profilaxis de las infecciones del tracto urinario recurrentes no es universal en la actualidad; por lo que tan solo se recomienda utilizar las cepas de *Lactobacillus*. La administración por vía oral y/o vaginal de *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. rhamnosus* GG o *L. fermentum* ha mostrado ser segura y reducir el riesgo de infecciones del tracto urinario. Estos productos pueden emplearse intravaginalmente una o dos veces a la semana con fines de profilaxis, o de uso diario el producto oral, debido a que puede restablecer los lactobacilos vaginales, competir con los patógenos genitourinarios y prevenir las infecciones¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Referencias

1. Howes DS, Henry SM. Urinary Tract Infection, Female. 2005. Emedicine: <http://www.emedicine.com/EMERG/topic626.htm>
2. Heilberg IP, Schor N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário-ITU. *Rev Assoc Med Bras* 2003;49:109-116.
3. Keren R, Chan E. A meta-analysis of randomized, controlled trials comparing short- and long-course antibiotic therapy for urinary tract infections in children. *Pediatrics* 2002May; 109(5):E70-0.
4. Uehling DT, Hopkins WJ, Dahmer LA, Balish E. Phase I clinical trial of vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection. *J Urol* 1994;152:2308-2311.
5. Beety R. How dangerous is a urinary tract infection? *N Engl J Med* 1992;140(12):847-850.
6. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:537-543.

7. Boscia JA, Kobasa WD, Knight RA, Abrutyn E, Levison ME, Kaye D. Epidemiology of bacteriuria in an elderly ambulatory population. *Am J Med* 1986;80:208-214.
8. Orenstein R, Wong ES. Urinary tract infections in adults. *Am Fam Phy* 1999;59:1225-1234.
9. Mulholland SG. Urinary tract infection: *Clin Geriatr Med* 1990;6:43-53.
10. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS y cols.: «Harrison's principles of internal medicine». 16th ed. McGraw-Hill, 1715, 2005.
11. Meyrier A. Urinary tract infection. In: Atlas of Diseases of Kidney Vol 2 Chapter 7. Ed: Glassock RJ, Cohen AH, Grünfeld JP. 1999. Current Medicine Inc.
12. Members of the Jury of the Consensus Conference on nosocomial urinary tract infections (NUTI) in adult patients. Consensus conference 2002, short text / Médecine et maladies infectieuses 2003;33:218s-222s.
13. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14(5):537-543.
14. Hellstrom A, Hanson E, et al. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1991;66:232-234.
15. Roussey-Kesler. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low-grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol* 2008;179:674-679.
16. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: National Institute for Health and Clinical excellence (NICE). Urinary tract infection: Diagnosis, treatment and longterm management of urinary tract infection in children. Draft for consultation (October 2006). Accesible en línea en <http://guidance.nice.org.uk/CG54>.
17. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:537-543.
18. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:259-268.
19. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993oct 28;329(18):1328-1334.
20. Shoff WH, Green-McKenzie J, Edwards C, Behrman AJ, Moore-Shephard S. Acute Pyelonephritis. 2009 <http://emedicine.medscape.com/article/245559-overview>.
21. Litza JA, Brill JR. Urinary tract infections. *Prim Care Clin Office Pract* 2010;37:491-507.
22. Pigrau Serrallach C, Andreu Domingo A. Infecciones urinarias. En: Ausina Ruiz V, Moreno Guillén, editores. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Madrid: Médica Panamericana. 2006; 1229-1240.
23. Ibars M, Natera C, Rivero A y Torre-Cisneros J. Manejo general y extrahospitalario del paciente con infección urinaria. Valoración clínica. Pruebas complementarias. Criterios diagnósticos y terapéuticos. Empleo empírico de antibióticos. Criterios de derivación a atención especializada. *Medicine* 2010;10:3509-3514.
24. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003;349(3):259-266.
25. Sandler CM, Amis ES, Bigongiari LR y cols. «Imaging in acute pyelonephritis. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria». *Radiology* 2000;215:677.
26. Luján Galán M, Páez Borda A, Fernández González I y cols.: «Utilidad de la ecográfica en la evaluación de la pielonefritis aguda». *Arch Esp Urol* 1997;50:46.
27. Shen Y, Brown MA. «Renal imaging in pyelonephritis». *Nephrology* 2004;9:22.
28. Kawashima A, Leroy AJ. «Radiologic evaluation of patients with renal infections». *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:433.
29. Rollino C, Boero R, Ferro M. et al. «Acute pyelonephritis: analysis of 52 cases». *Ren Fail* 2002;24:601.
30. Mayrer A, Polk F. Infecciones de las vías urinarias. En: McGhee Harvev. Tratado de Medicina Interna. 22ª Ed. México: McGraw-Hill. Interamericana 1994;768-771.
31. Tanagho E, McAninch J. Urología general de Smith. I 1 Ed. México: Manual Moderno: 1998;163-167.
32. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious

- Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:e103-e120. doi: 10.1093/cid/ciq257.
33. Gilstrap L, Ramin S. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28(3):581-592.
 34. Goldstein FW. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:112-117.
 35. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Eng J Med* 1996;335:468-474.
 36. Andreu Domingo A. La infección del tracto urinario en la práctica clínica. *Rev Clin Esp* 2010;210:556-558.
 37. Gupta K, Stamm W. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. *W J Urol* 1999;17:415-420.
 38. Khen-Dunlop N. et al. Biofeedback therapy in the treatment of bladder overactivity, vesicoureteral reflux and urinary tract infection. *JPU* 2006;2:424-429.
 39. Hooton TM, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Scholes D, Bavendam T, et al. Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1600-1601.
 40. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2000;30:152.
 41. Pastore L, Carter R, Hulka B, Wells E. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *The European Menopause Journal* 2004;49:292-303.
 42. Brown ADG. Postmenopausal urinary problems. *Clinical in Obstetrics and Gynecology* 1977;4:181-206.
 43. Patton JP, Nash DB, Abrutyn E. Urinary tract infection: economic considerations. *Med Clin N Am* 1991;75:495-513.
 44. Abdelmarak JB, Potes JM. Urinary tract infectious in adults. The Cleveland Clinic Urological Institute. Reviewed January 6, 2004. <http://www.clevelandclinicmeded.com/diseasemanagement/infectiousdisease/uti/uti.htm>
 45. Hooton TM, Scholes D, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996;335(7):468-474.
 46. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol* 2000;10:509-515.
 47. Dezell JE, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician* 2000;61(3):713-725.
 48. Naber KG. Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections? *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17(4):331-341.
 49. Mulholland SG. Urinary tract infection: *Clin Geriatr Med* 1990;6:43-53.
 50. Arredondo-García JL, Amábile-Cuevas CF. High resistance prevalence towards ampicillin, co-trimoxazole and ciprofl oxacin, among uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Mexico City. *J Infect Dev Ctries* 2008;2:350-353. doi: 10.3855/jidc.195.
 51. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:551-581.
 52. American College of Obstetricians and Gynecologists. Treatment of urinary tract infection in non pregnant women. ACOG Practice Bulletin No. 91, March 2008. *Obstet Gynecol* 2008;11:785-794.
 53. Mendoza AE, Sepúlveda MAI. Infecciones del tracto urinario. En: Manual de Protocolos y Urgencias para Residentes cap. 75. Sociedad Española de Medicina de Urgencias Médicas. 2003. www.cht.es/docenciamir/Manual/Cap57.
 54. Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ, Biedenbach DJ, Jones RN. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: Areport from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58:163-170.
 55. Han SH, Chin BS, Lee HS, Jeong SJ, Choi HK, Kim CO. Vancomycin-resistant enterococci-bacteremia: Risk factors for mortality and influence of antimicrobial therapy on clinical outcome. *J Infect* 2009;58:182-190.

56. Manzella JP. Quinupristin-dalfopristin: a new antibiotic for severe gram-positive infections. *Am Fam Physician* 2001;64(11):1863-1866.
57. Frimodt-Moller N. Correlation between pharmacokinetic, pharmacodynamic parameters and efficacy for antibiotics in the treatment of urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:546-553.
58. Albert X. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Systematic Review* 2004;(3): CD001209.
59. Weber DJ, Tolkoff-Rubin EN, Rubin RH: Amoxicillin and potassium clavulanate: an antibiotic combination. *Pharmacotherapy* 1984;4:122-136.
60. Neu HC, Wilson APR, Gruneberg RN. Amoxycillin/clavulanic acid: a review of its efficacy in over 38,500 patients from 1979 to 1992. *J Chemotherapy* 1993;2:67-93.
61. Gilbert DN. Aminoglycosides In: Mandel, Douglas and Benett's Principles of infectious diseases. 5th ed. Churchill Livingstone. USA 2000;307-336.
62. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996;312:338-344.
63. Baldo BA. Penicillins and cephalosporins as allergens – structural aspects of recognition and cross – reactions. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(6):744-749.
64. American College of Chest Physicians-Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-875.
65. Oliphant C, Green G. Quinolones: a comprehensive review. *American Family Physician* 2002;65:455-464.
66. Stahlmann R. Safety profile of the quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1990;26:31-44.
67. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomicin tromethamine: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs* 1997;53(4):637-656.
68. Huovinen P, Sundström L, Swedberg G, Sköld O. Trimethoprim and sulfonamide resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(2):279-289.
69. Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Lobel B, et al. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. *European Association of Urology* 2008.
70. Nicolle LE. Prevention and treatment of urinary catheter-related infections in older Patients. *Drugs Aging* 1994;4:379-391.
71. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. In: UpToDate® online.2011 [consultado el 06/06/2013]. Disponible en www.uptodate.com
72. Kraft JK, Stamey TA. The natural history of symptomatic recurrent bacteriuria in women. *Medicine (Baltimore)* 1977;56:55-60.
73. Pigrau C, Grau S, Pahissa A. Estrategia terapéutica de las infecciones urinarias recurrentes. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Barcelona: Zambon Group; 2002;69-94.
74. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:537-543.
75. Schaeffer AJ. Infection of the urinary tract. Walsh PC, editor. Campbell's Urology, eighth edition. Philadelphia: Saunders 2002;515-602.
76. Nicolle LE. Prophylaxis: recurrent urinary tract infections in women. *Infection* 1992;20 (Suppl 3):203-205.
77. Brumfitt W, Hamilton-Miller JMT. Efficacy and safety profile of long term nitrofurantoin in urinary tract infection: 18 year's experience. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:363-371.
78. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17: 259-268.
79. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM, Smith GW, al-Wali W. Comparative trial of norfloxacin and macrocrystalline nitrofurantoin (Macrochantin) in the prophylaxis of recurrent urinary tract infection in women. *Q J Med* 1991;81:811-820.
80. Rudenko N, Dorofeyez A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomicin-trometamol. Double blind, randomised, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung* 2005;55:420-427.
81. Albert X, Huertas I, Pereiro II, Sanfelix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in nonpregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*

- 2004;(3):CD001209. Disponible en: <http://www.update-software.com>
82. Neri-Ruiz E, Celis-González C, de León-Jaen S, Gutiérrez-Escoto P, Kundhardt-Urquiza E, Ovadia-Rosenfeld L, et al. El jugo de arándano y su papel en las infecciones de vías urinarias. *Ginecol Obstet Méx* 2009;77:512-517.
 83. Howell AB. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Mol Nutr Food* 2007;51:625-631.
 84. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections.(Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2008. Oxford: Update Software.
 85. Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. A-type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Eschrechia coli*. *J Nat Prod* 2000;63:1225-1228.
 86. Howell AB, Foxman B. Cranberry juice and adhesion of antibiotic-resistant uropathogens. *JAMA* 2002;287:1853-1854.
 87. Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol* 1984;131:1013-1016.
 88. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: *Churchill Livingstone Elsevier* 2010;957-984.
 89. Nicolle LE. Prevention and treatment of urinary catheter-related infections in older Patients. *Drugs Aging* 1994;4:379-391.
 90. Hu KK, Boyko EJ, Scholes D, Normand E, Chen L, Grafton J, et al. Risk factors for urinary tract infections in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2004;164:989-993.
 91. Bennes C, Abbott D, Cardozo L. Estrogen prophylaxis for recurrent UTIs in elderly women (abstract). *Int Urogynecol J* 1995;8:240.
 92. Raz R. Postmenopausal women with recurrent UTI. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:269-271.
 93. Stamm WE, Raz R. Factors contributing to susceptibility of postmenopausal women to recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 1999;28:723-725.
 94. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *New Eng J Med* 1993;329:753-756.
 95. Epp A, Larochelle A. Recurrent Urinary Tract Infection. SOGC Clinical Practice Guideline. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:1082-1090.
 96. Silvia G, Irja L, Chiara B, Pier-Angelo T, Mike S. Other potential strategies include the use of a genetically engineered avirulent *E. coli* strain that could be instilled intravesically in women, which could prove useful in high-risk patients who continually fail to respond to conventional prophylaxis measures [90]. Compounds mimicking the host receptors may competitively bind to bacterial. August 2013;42(2):99-118.
 97. Cruz F, Dambros M, Naber KG, Bauer H, Cozma G. Recurrent urinary tract infections: Uro-Vaxom, a new alternative. *Europ Urol* 2009;8:762-768.
 98. Juan Pablo Valdevenito S. Recurrent urinary tract infection in women. *Rev Chil Infect* 2008;25(4):268-276. Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.
 99. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:537-543.
 100. www.medicamentosplm.com/productos/urovaxom_capsulas.htm
 101. grupoinfeccsomamfyc.files.wordpress.com/2011/10/infecciones-urinarias-ale-oct-2011.pdf
 102. Uehling DT, Hopkins WJ, Beierle LM, Kryger JV, Heisey DM. Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection: extended phase II clinical trial. *J Infect Dis* 2001;183(suppl. 1):S81-S83.
 103. Gorbach SI. Probiotics in the third millennium. *Dig Liver Dis* 2002;34(Suppl):2-7.
 104. Anukam, K.C, Osazuwa E, Osemene GI, Ehigiagbe F, Bruce AW, Reid G. Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus GR-1* and *RC-14* with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes Infect* 2006 oct;8(12-13):2772-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17045832>
 105. Reid G, Jass J, Sebulsky MT, McCormick JK. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:658-672.
 106. Stapleton A. Novel approaches to prevention of urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:693-700.

Evaluación del riesgo cardiovascular y calidad de vida en mujeres pre y posmenopáusicas de la consulta de climaterio de tres hospitales de Bogotá. Periodo del 2011-2012

JACINTO SÁNCHEZ*, WILLIAM ONATRA**, JORGE CASTELLANOS***, CARLOS SANJUANELLO****, PAOLA GAMBOA*****, MARÍA TERESA RÍOS*****

Resumen

Antecedentes. Recientes estudios retrospectivos y de corte transversal han demostrado que el síndrome vasomotor aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, las cuales pueden estar relacionadas con un aumento en el Índice de Masa Corporal (IMC), y en la presión sanguínea, calcificación de la aorta y disminución de la vasodilatación mediada por flujo a nivel endotelial, acompañada de alteraciones lipídicas. Diversos estudios indican que la calidad de vida (CDV) se encuentra alterada en mujeres de edad media, valorándose en la Escala de Puntuación en Menopausia (Menopause Rating Scale, MRS).

Objetivo. Evaluar el riesgo cardiovascular y la calidad de vida en mujeres en su periodo de transición en tres hospitales de Bogotá.

Material y métodos. Se estudiaron 481 casos clínicos de mujeres entre 25 y 65 años a las cuales se les evaluaron algunas características sociodemográficas, el riesgo cardiovascular según la Escala de Framingham y la calidad de vida en la escala MRS. Estadísticamente se utilizaron medidas paramétricas y no paramétricas ($p < 0.005$).

Resultados. La edad promedio de toda la muestra fue de 53 años. La unión libre fue el estado civil más frecuente con 28.9%, el 90% eran del área urbana y la raza mestiza 90.5% con diferencias significativas intragrupo ($p < 0.001$), el 72.7% tenían escolaridad primaria y el 85.1% eran amas de casa. Antecedentes familiares de riesgo muestran que la hipertensión ocupa el 89.5%, infarto del miocardio el 57.4%, diabetes mellitus 82.2%, dislipidemia 41.5%, hipotiroidismo 44.4%, osteoporosis 54.6% y cáncer de mama 55.6%. Según la escala MRS la depresión se presenta en mujeres mayores de 50 años en 44.7%, irritabilidad 44.8%, astenia 41.8%, oleadas de calor 54.4%, taquicardia 40.5%, insomnio 47.6%, artralgias 51.8%, resequedad vaginal 40.3%, problemas urinarios 39.5% y disminución de la libido 31.4%, con diferencias significativas ($p < 0.005$ - $p < 0.001$). Después de los 50 años el riesgo cardiovascular de sufrir un evento coronario a 5 años es del 7% y a 10 años es del 14%.

Conclusión. El presente estudio demuestra que la aplicación de la escala de Framingham en la mujer en su periodo de transición es útil como medida de alerta en la prevención de la

* MD. Ginecólogo. Profesor titular, Universidad Nacional de Colombia. Coordinador de la Clínica Uroginecológica. Hospital de Engativá.

** MD. Ginecólogo. MD Ginecólogo endocrinólogo. Profesor titular de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (UDCA). Profesor especial, Universidad Nacional de Colombia.

*** MD. Ginecólogo, Universidad Nacional. Especialista adscrito a la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (UDCA). Hospital de Tunjuelito.

**** MD. Ginecólogo, Universidad San Martín. Especialista adscrito a la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (UDCA). Hospital de Madrid.

***** MD. Médica General. Universidad de Cartagena. Médica adscrita, Hospital de Tunjuelito I Nivel.

***** Estadística. Universidad Nacional de Colombia. Docente de la Universidad de Ciencias Aplicada y Ambientales (UDCA).

enfermedad cardiovascular, y la escala MRS nos permite evaluar la sintomatología vasomotora y su seguimiento a largo plazo.

Palabras clave: premenopausia, posmenopausia, escala de Framingham, MRS.

Abstract

Recent retrospective and cross section trials have shown that vasomotor syndrome increase the risk of cardiovascular disease, which may be related to an increased Body Mass Index (BMI), blood pressure, decreased aortic calcification of the flow-mediated vasodilation in the endothelium accompanied by lipid abnormalities. Several studies indicate that the quality of life (QOL) is impaired in middle-aged women assessed by the Menopause Rating Scale (Menopause Rating Scale, MRS).

Objective. To evaluate the cardiovascular risk and quality of life in women in their transition period in three hospitals in Bogota.

Methods. We studied 481 clinical cases of women between 25-65 years of which were evaluated some socio-demographic characteristics, cardiovascular risk was assessed according to the Framingham scale and quality of life in the MRS scale. Statistically parametric and non parametric measures were used ($p < 0.005$).

Results. The average age of the entire sample was 53 years, free union status was the most frequent 28.9%, 90% are in the urban area and 90.5% mixed race with significant differences ($p < 0.001$), 2.7% had primary schooling and 85.1% were housewives. Risk Family history shows that hypertension occupies 89.5%, infarction 57.4%, diabetes 82.2%, 41.5% dyslipidemia, hypothyroidism 44.4%, Osteoporosis 54.6% and Breast Cancer 55.6%. According to the MRS scale depression occurs in women > 50 years in 71.1%, Irritability 71.43%, Fatigue 66.53%, 86.6% hot flashes tachycardia 64.4%, Insomnia 25%, Arthralgia 82.4%, vaginal dryness, Urinary problems 63.3%, and 62.8% diminution of libido 50%, with significant differences ($p < 0.005$, $p < 0.001$). 5-year cardiovascular risk of 7% and 14% for 10 years.

Conclusion. The present study demonstrate that Framingham scale application in women in their period of menopausal transition periodo is very useful as a measure of alert in the prevention of cardiovascular disease and MRS scale allows us to evaluate the vasomotor symptoms and long-term monitoring.

Keywords: premenopause, postmenopausia, Framingham Scale, Menopause Rating Scale (MRS).

Introducción

El climaterio femenino se asocia a cambios biológicos, psicológicos y sociales que pueden disminuir la calidad de vida y a un deterioro progresivo de las estructuras orgánicas, en los sistemas cardiovascular, osteomuscular, digestivo y cerebral. Estas alteraciones han sido evaluadas con diversos instrumentos como la escala Green Kuperman¹, Cervantes y recientemente la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) ha propuesto una Escala de Puntuación en Menopausia (Menopause Rating Scale, MRS)², que valora los síntomas psicológicos, vegetativos y urogenitales. Uno de los factores que aumentan

la prevalencia de morbimortalidad en hombres y mujeres son los Factores de Riesgo Cardiovascular que están presentes, pero que no hay conciencia por parte de los pacientes de mantenerlos dentro de límites normales y que se hace imperativo modificar los estilos de vida.

Detectar un aumento en las cifras de tensión arterial y de peso, y cambios en perfil lipídico y en los niveles de glucemia son parámetros de preaviso de Enfermedad Cardiovascular. El riesgo cardiovascular se puede evaluar con la escala de Framingham³. El síndrome metabólico en nuestro medio se encuentra en cifras que llegan al 25-30%.

La evidencia clínica y experimental ha mostrado que los esteroides gonadales protegen a la mujer de sufrir efectos metabólicos que aparecen después de la menopausia. La disfunción ovárica se inicia con alteraciones del ciclo menstrual y efectos a nivel de los neurotransmisores en el sistema nervioso central como pérdida de la memoria y alteraciones comportamentales como la depresión⁴. Se ha demostrado que la terapia hormonal de reemplazo (TH) durante la perimenopausia y la posmenopausia es útil para mejorar la sintomatología del síndrome climatérico⁵, disminuye la incidencia de enfermedad cardiovascular⁶, previene la osteoporosis⁷ y mejora el estado de ansiedad y depresión⁸. Si bien los síntomas tienen una variación individual y obedecen a patrones culturales, se ha aceptado que durante la perimenopausia existen tres eventos que contribuyen para todas estas manifestaciones. En primer lugar el déficit hormonal que actúa a todos los niveles, se manifiesta con alteraciones del ciclo menstrual, oleadas de calor y una serie de manifestaciones que comprometen al sistema nervioso simpático y parasimpático. La disminución progresiva de los esteroides sexuales lleva a una resequedad de piel y mucosas, alteraciones cardiovasculares, metabólicas, osteopenia y osteoporosis, entre otros. En segundo lugar, los factores psicológicos, que gracias a los estudios recientes de la neuroendocrinología se sabe que las alteraciones del comportamiento obedecen a una disfunción de neurotransmisores como la serotonina y la dopamina, que son regulados a su vez por las hormonas esteroideas. Tercero, los factores socioculturales en los cuales se desenvuelve la mujer, el medio ambiente, factores nutricionales, profesión, recreación y estrés modifican en mayor o menor grado toda esta sintomatología de la perimenopausia^{5,8}.

La frecuencia de la sintomatología durante el climaterio varía según los diferentes países y autores, pero en general hay acuerdo en que las oleadas de calor y la sudoración son el primer síntoma. Lauritzen⁹ en Alemania reporta oleadas de calor en el 69%, sudoración 58%, insomnio 56%, depresión 70%, irritabilidad 49%. Palacios¹⁰ en España para esta misma sintomatología encuentra que las oleadas de calor son el

56%, sudoración 45%, insomnio 33%, depresión 11%. En Colombia Onatra y colaboradores¹¹ en un estudio multicéntrico en 832 mujeres perimenopáusicas muestran que las oleadas de calor se presentaron en el 66%, sudoración 52%, insomnio 40%, depresión 20% e irritabilidad el 10%.

La enfermedad cardiovascular se reconoce en todo el mundo como la primera causa de mortalidad en mujeres en la posmenopausia¹².

Clasificación del Riesgo Cardiovascular, Asociación Americana del Corazón (AHA), 2007¹³

Riesgo criterios

Alto

Enfermedad coronaria establecida, enfermedad cerebro-vascular, enfermedad arterial periférica, aneurisma aórtico abdominal, enfermedad renal crónica o establecida, diabetes mellitus, riesgo global Framingham mayor del 20%.

Con riesgo

Fumadora, dieta deficiente, inactividad física, obesidad central, antecedentes de historia familiar de enfermedad cardiovascular (ECV) prematura, menos de 65 años en mujeres, hipertensión, dislipidemia, evidencia de ECV subclínica (calcificación coronaria), síndrome metabólico, una respuesta anormal en la prueba de esfuerzo.

Sin riesgo

Riesgo global de Framingham < 10%, estilo de vida saludable.

Múltiples estudios observacionales han mostrado que existe protección cardiovascular por parte de las terapias con estrógenos, además de una reducción de la placa ateromatosa y la conservación de un perfil lipídico más benéfico en mujeres en premenopausia. Es conocido que cuando llega la menopausia, los factores de riesgo se incrementan, debido a la caída abrupta de los niveles plasmáticos de estradiol sanguíneo y aumento del peso corporal, acumulo de tejido adiposo o grasa en abdomen, cadera y una disminución del ejercicio (sedentarismo)¹³⁻¹⁵.

Material y métodos

Se revisaron 381 historias clínicas de mujeres que ingresaron a la consulta de climaterio de los hospitales de Engativá, Tunjuelito y Madrid en el periodo de 1 de julio de 2011 al 31 de marzo del 2012.

Para el cálculo de la muestra se tomó, n = población desconocida con un nivel de confianza del 95% con un margen de error del 5%. Aplicando la ecuación para cálculo de muestra no aleatorizada no permite hacer inferencia en los resultados.

Criterios de inclusión: Usuarias de la consulta externa de los hospitales de Tunjuelito, Engativá y Madrid del 1 de julio del 2011 al 31 marzo del 2012.

Criterios de exclusión: Paciente con retardo mental.

Se aplica el formulario de encuesta diseñado para tal efecto con el consentimiento informado. Se autoriza su realización por parte del Comité de Ética de la Universidad.

Para el cálculo de T.A. media (Tensión arterial mmHg) se utilizó la siguiente fórmula: T.A. media = T.A. diastólica + (T.A. sistólica-T.A. diastólica) $1/3$ valores normales > 60.

Se solicita perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos, glicemia). Las muestras fueron tomadas en ayunas y procesadas en el laboratorio de química sanguínea que tiene cada hospital, de acuerdo con los estándares de la Secretaría de Salud de Bogotá para los laboratorios clínicos.

Se calculó el Índice Aterogénico de acuerdo con la relación: colesterol total / HDL.

Se aplicó la escala de MRS en un formulario de base (Historia clínica de Menopausia) de 12 puntos que que incluyeron síntomas vasomotores, urinarios y sexuales, categorizados en nulo, leves, moderados y severos.

Se aplicó la escala de Framingham para riesgo cardiovascular con sus cálculos a 5 y 10 años³.

Los datos fueron analizados en el sistema SPSS-12. Se aplicaron las pruebas estadísticas paramétrica y no paramétricas (T de Student, D.E., chi-cuadrado) y de correlación.

Resultados

I. Características demográficas

El rango de edad estuvo entre 38 y 75 años con una media de 53.01+9.06 años. Pacientes menores de 50 años fueron 141 (37.1%) con una edad media de 45 años. Las mujeres posmenopáusicas mayores de 50 años fueron 239 (62.9%) con una media de 65 años, donde el estado civil de unión libre era el más frecuente con un 28.9%, casadas 26.8%, solteras 19.9%, viudas (50) y separadas con un 13.1% y 7.6% respectivamente. La mayoría proviene del área urbana, 95%, y del área rural fueron el 5%. La raza mestiza aparece en primer lugar con 90.5%, la raza blanca 6.8% y las afrodescendientes 2.6%. En relación con el estrato social el nivel bajo es el más frecuente con un 46.8%, medio bajo 29%, medio 18%, medio alto 6.1%. El nivel de escolaridad demuestra que estudiaron hasta primaria el 72.7%, secundaria 25.4% y universitaria 1.1%. La mayoría de este grupo de mujeres son amas de casa (85.1%), se encontró significancia estadística intragrupos en estas variables (tabla 1).

II. Factores de riesgo

2.1. Familiares

En los antecedentes familiares la hipertensión se presentó en el 89.5%, donde los padres presentan representan el 45.2% y los hermanos 43.4%. Los antecedentes de infarto del miocardio se presentan en un 57.4%, donde el porcentaje mayor lo ocupan los padres en un 72.7%, hermanos 6.4%, y sin antecedentes el 20.5%. Los antecedentes de diabetes se presentaron en el 82%, padres 76.5 %, hermanos el 7.6%, sin antecedentes el 15.2%. Antecedentes de dislipidemia en el 41.5%, padres 61.0%, hermanos 7.1%, sin antecedentes el 32.7%. Antecedentes de hipotiroidismo 44.4% donde los padres presentan antecedente en un 58.8%, hermanos el 7.1% y sin hipotiroidismo el 32.9%. La osteoporosis se encuentra en el 54.6%, padres 46.4%, hermanos 4.3% y sin antecedentes el 48.8%. Cáncer de mama se presenta en el 55.6%, antecedentes en los padres son de 44.6%, hermanos 4.2% y sin antecedentes 48.4%. Se evidencian diferencias estadísticamente significativas intragrupo, exceptuando la osteoporosis (tabla 2).

Tabla 1. Características demográficas.

Características	Variables	n	%	P
Estado civil	Unión libre	110	28.9	p < 0.001
	Casadas	102	26.8	
	Solteras	76	19.5	
	Viudas	50	13.1	
	Separadas	29	7.6	
	Otros	14	13.7	
Área	Urbana	286	95	P < 0.005
	Rural	19	5	
Raza	Blanca	26	6.8	P < 0.001
	Afrodescendiente	10	2.6	
	Mestiza	344	90.5	
Estrato	Bajo	153	46.8	P < 0.001
	Medio bajo	95	29	
	Medio	59	18	
	Medio alto	20	6.1	
Escolaridad	Primaria	272	72.7	P < 0.003
	Secundaria	95	25.4	
	Universitaria	7	1.1	
Profesión	Amas de casa	325	85.1	P < 0.001
	Otras	56	14.9	

Tabla 2. Antecedentes familiares

Familiares	n	%	P intragrupo
Hipertensión	343	89.5	P < 0.001
Infarto	220	57.4	P < 0.001
Diabetes	315	82.2	P < 0.001
Dislipidemia	159	41.5	
Hipotiroidismo	170	44.4	P < 0.001
Osteoporosis	209	54.6	P < 0.887
Cáncer de mama	213	55.6	P < 0.001

2.2. Personales

En este grupo con una muestra de 208 casos se presentó hipertensión en el 26.9%, infarto de miocardio 1.9%, accidente cerebrovascular 0.5%, trombosis 1.4%, diabetes 3.4%, hipo-

tiroidismo 12.5%, osteoporosis 4.3%, cáncer de mama 1%.

III. Estilos de vida

Al analizar los estilos de vida en la muestra de 381 se demuestra que este grupo consume

alcohol más de 2 copas 3 veces por semana en el 93.7%, no consume cigarrillo el 86.9%, realiza ejercicio el 35.4% y no realiza ninguno el 64.6%. En relación con la dieta, de este grupo consume proteínas 79.5%, verduras 85.6%, grasas 66.6%, sin diferencias significativas en el alcohol y cigarrillo pero significativamente con el ejercicio (tabla 3).

IV. Antecedentes ginecoobstétricos

La menarquia sobre un total de 381 casos presenta una media a los 13.7 años. El promedio de ciclos es de 30 días con una duración de 3 días, la frecuencia de ciclos menstruales es de 27.6 x 4.1 día. El promedio de las gestaciones fue de 3, partos 3, abortos 0.51, hijos vivos 3. La edad de la menopausia se presenta en un rango entre 42 y 53 años con un promedio de 48.2 años. Al clasificar el tipo de ciclo de un total de 197 se presenta en forma regular 72.1%, irregular 19.36%, hipermenorrea 5.1%, hipomenorrea 3.6%. Utilizaron algún método de planificación familiar el 45%, algún tipo de cirugía ginecológica 35.2% y no uso de terapia hormonal 94.4%.

V. Escala de evaluación de la menopausia (MRS)/Calidad de vida

Al analizar la escala de Calidad de Vida (CDV) y compararla entre las pacientes pre y

posmenopáusicas se encuentra un deterioro de todas las variables y una diferencia significativa en los parámetros de la encuesta entre las menores de 50 años y mayores de 50 años. Se evidencia un aumento en la depresión 19.47% vs. 44.73% ($p < 0.001$), irritabilidad 20.58% vs. 44.85 % ($p < 0.023$), ansiedad 18.99 % vs. 44.06 % ($p < 0.006$), astenia 17.10% vs. 41.84% ($p < 0.003$), oleadas de calor 24.21% vs. 54.47% ($p < 0.001$), taquicardia 14.47% vs. 40.52% ($p < 0.001$), insomnio 20.78% vs. 47.63% ($p < 0.001$), artralgias 21.57% vs. 51.84% ($p < 0.001$), resequedad vaginal 13.94% vs. 40.26% ($p < 0.001$), problemas urinarios 16.35% vs. 39.57% ($p < 0.008$), disminución de la libido 15.60% vs. 31.48% ($p < 0.028$) (tabla 4).

VI. Examen físico ginecológico

La tensión arterial (TA) media se presentó en menores de 50 años en 108.23 mmHg y en las mayores de 50 años de 133.33 mmHg con tendencia a aumentar con la edad. Para este grupo el Índice de Masa Corporal (IMC) aumenta discretamente en las mayores de 50 años (27,14 vs. 28.14) así como el perímetro abdominal (90 vs. 95 cm). El examen ginecológico anormal aumenta con la edad (40.4% vs 59.6%) (tabla 5).

Las evaluaciones paraclínicas entre las mujeres menores de 50 años y mayores de 50 años

Tabla 3. Estilos de vida

Estilos de vida	Respuesta	n	%	P
Alcohol	Sí	357	93.7	P < 0.243
	No	24	6.3	
Fuma	Sí	48	12.6	P < 0.377
	No	332	86.9	
Ejercicio	Sí	93	35.4	P < 0.001
	No	170	64.6	
Nutrición				
	Proteínas	Sí	136	79.1
	No	36	20.9	
Verduras	Sí	148	85.6	
	No	25	14.5	
Grasas	Sí	110	66.7	
	No	55	33.3	

Tabla 4. Escala MRS comparativa por edad pre y posmenopausia

Síntoma	Respuesta	< 50 años		> 50 Años		P	
		N= 380	n	%	n		%
Depresión	Sí		74	19.47	170	44.73	< 0.001
	No		67	17.63	69	18.15	
Irritabilidad	Sí		78	20.58	170	44.85	< 0.023
	No		63	16.62	68	17,94	
Ansiedad	Sí		72	18.99	167	44.06	< 0.006
	No		68	17.94	72	18.99	
Astenia	Sí		65	17.10	159	41.84	< 0.003
	No		76	20.00	80	21.05	
Oleadas de calor	Sí		92	24.21	207	54.47	< 0.001
	No		49	12.89	32	8.42	
Taquicardia	Sí		55	14.47	154	40.52	< 0.001
	No		86	22.63	85	22.36	
Insomnio	Sí		79	20.78	181	47.63	< 0.001
	No		62	16.31	58	15.26	
Artralgias	Sí		82	21.57	197	51.84	< 0.001
	No		59	15.52	42	11.05	
R. vaginal	Sí		53	13.94	152	40.26	< 0.001
	No		88	23.15	87	22.89	
P. urinarios	Sí		62	16.35	150	39.57	< 0.008
	No		78	20.58	89	23.48	
Dis. libido	Sí		59	15.60	119	31.48	< 0.028
	No		81	21.42	119	31.48	

Tabla 5. Examen ginecológico

	Valores normales	< 50 años	> 50 años
T.A. Media mmHg	110	108.23	133.33
IMC (Peso/talla-2)	20-24	27.14	28.14
Perímetro abdominal cm	88	90	95
Examen ginecológico			
Normal	100	58.9%	41.1%
Anormal		40.4%	59.6%

presentan escasas modificaciones en la química sanguínea y el perfil lipídico, excepto los triglicéridos que muestran un aumento después de los 50 años (134 mg/dl vs. 167 mg/dl). En la escala de Framingham el riesgo cardiovascular aumenta a 10 años del 8% al 14% (tabla 6).

Discusión

Es conocido que los cambios que sufren las mujeres en su transición climática no solo están relacionados con la sintomatología sino que se acompañan de una serie de alteraciones

Tabla 6. Evaluación paraclínica y riesgo cardiovascular

	Valores normales	< 50 años	> 50 años
Hemoglobina	12-16 g/dL	16	15
Hematocrito	37-47%	41	44
Leucocitos	4.8-10.8 m.m.3	6.150	6.908
Plaquetas	130-400x 10/3	294.000	267.000
Glicemia	< 110 mg/dL	91	100
Colesterol T	< 200 mg/dL	214	216
HDL mg/dl	> 65 mg/dL	53.12	50.83
LDL mg/dl		136.57	108.31
Índice aerogénico	5	4.15	4.33
Triglicéridos mg/dl	< 150 mg/dl	134	167
Riesgo cardiovascular	Escala de Framingham		
5 años	1%	3%	7%
10 años	5%	8%	14%

metabólicas, incluyendo la parte cardiovascular¹⁶ y especialmente en aquellas mujeres que han sufrido menopausia quirúrgica o falla ovárica prematura (menopausia antes de los 40 años)¹⁷. Recientes estudios retrospectivos y de corte transversal han demostrado que la oleadas de calor pueden aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, las cuales pueden estar relacionadas con un aumento en el índice de masa corporal (IMC)¹⁸, aumento de la presión sanguínea¹⁹, calcificación de la aorta, disminución de la vasodilatación mediada por flujo a nivel endotelial²⁰ acompañada de alteraciones lipídicas²¹. Por otra parte, se sabe que las oleadas de calor se acompañan de alteraciones del sueño²² y de los estados de ánimo²³.

Al comparar el presente estudio con uno reciente, propuesto por Gagnacci, con 951 mujeres en Módena, Italia,²⁴ encontramos que la edad de la menopausia es mayor en el estudio italiano (de 53 años vs. 57 años), en parte debido a que la población europea es más longeva que la nuestra. En los antecedentes familiares llama la atención que la hipertensión es muy prevalente en nuestro medio frente al estudio europeo (89.5% vs. 16.9%) y nos debe llamar la atención para iniciar medidas que están establecidas en los programas de prevención y promoción, pero que son insuficientes. Las diferentes estadísticas de salud en nuestro medio infor-

man sobre el aumento de la diabetes y se confirma en este estudio al comparar con el italiano (82.2% vs. 2.5%). En los estilos de vida saludables en este grupo las mujeres son bebedoras de más de 3 copas por semana frente al estudio europeo (93.7% vs. 41.5%). Esta es la primera vez que se reporta esta diferencia, ya que la mujer asume actualmente algunos roles como los del hombre. Al contrario, nuestras mujeres son menos fumadoras que las europeas, como se confirma con los resultados del estudio (12.6% vs. 29.8%). En relación con el aumento de peso se confirma cómo la mujer aumenta de peso al aumentar la edad y al comparar con el estudio italiano el IMC están en la escala de sobrepeso (28.14 vs. 26.1) que se correlaciona con el perímetro abdominal mayor, como se demuestra en el presente estudio. En relación con la química sanguínea y perfil lipídico, se observa que la glicemia que se encuentra dentro de los límites de normalidades está más elevada que en el estudio europeo (100g/dL vs. 93.4 mg/dL) así como los triglicéridos (167 mg/dL vs. 104.6 mg/dL). Se registra una disminución en los niveles de colesterol total (216 mg/dL vs. 223.5 mg/dl) y HDL (HDL 50,83 mg/dL vs. 63.1 mg/dL) frente al estudio italiano. En este sentido es preocupante que en este grupo tengamos un aumento de los triglicéridos y una disminución de la HDL, elementos que ayudarían a la

formación de placa y explican en parte el aumento de la enfermedad cerebro vascular (ECV) en nuestro medio después de los 60 años.

Como se comentó en la introducción, es sabido que la enfermedad cardiovascular es la primera causa de mortalidad tanto en hombres como en mujeres²⁵. El riesgo cardiovascular aumenta con los antecedentes de enfermedad cardiovascular (hipertensión, infarto del miocardio), consumo excesivo de alcohol, cigarrillo, sobrepeso, obesidad, disminución de la HDL, aumento de la LDL > 100mg/dL, sedentarismo y dieta rica en grasas. Los datos obtenidos en este estudio evidencian que los antecedentes personales de hipertensión se encuentran en un 27%, el alcohol en 93%, la falta de ejercicio en 63%, disminución de la HDL en 50.3% y son factores de riesgo que aumentan después de los 50 años como se ha demostrado en otros estudios.^{6,13,15} El estudio de salud de las enfermeras (Nurses' Health Study)⁶ enroló mujeres por encima de 55 años seguidas a 10 años y reportó que la hipertensión se presentaba en el 25%, diabetes 4% y aumentó en los niveles de colesterol 11%, cifras muy similares en el presente estudio (hipertensión 26.9%, diabetes 3.4%, aumento de colesterol 10.8%).

En los datos del estudio, las mujeres que se encuentran por debajo de los 50 años mantienen unos parámetros dentro de los límites normales, después de los 50 años empiezan a presentar aumento de la tensión arterial media, perfil lipídico, índice aterogénico y, por lo tanto, un aumento del riesgo cardiovascular. Estudios previos demuestran que las oleadas de calor están relacionadas subclínicamente con índices de enfermedad cardiovascular²⁶ y algunas modificaciones metabólicas desfavorables como la obesidad²⁷. Se ha demostrado una correlación desfavorable entre los síntomas vasomotores con el índice colesterol/HDL (IA), y triglicéridos²⁸ así como la resistencia a la insulina²⁹. En estas condiciones ese estudio permite sugerir a las entidades de salud la aplicación de este tipo de encuesta que permite diagnosticar el riesgo cardiovascular después de la menopausia y aplicar los correctivos correspondientes, y en esa forma prevenir sus consecuencias como son el infarto miocárdico y la enfermedad cerebro-vascular. Al aplicar la

escala de Framingham 3 el riesgo cardiovascular a 5 años en mujeres menores de 50 años se encuentra moderadamente elevado en relación con el promedio esperado (3% a 5 años y 8% a 10 años) y aumenta después de los 50 años al doble (7% a los 5 años y 14% a los 10 años) superando las cifras del estudio italiano, donde el riesgo a 10 años es de 4.39%.

Durante la transición menopáusica la mayoría de las mujeres padecen una serie de síntomas que en general se han atribuido a la falta de estrógenos y que influyen en la calidad de vida en este periodo. Las oleadas de calor, sudoración y resequeidad vaginal han sido una de las características iniciales del síndrome climatérico³⁰. Se han utilizado diferentes escalas en su evaluación, como la escala Kupperman³¹ y Green 1 Cervantes,³² demostrando que las oleadas de calor, sudoración, resequeidad de piel y de vagina constituyen un grupo independiente de los otros síntomas típicos de esta etapa. Existen además otros marcadores de riesgo como la osteoporosis³³ y la enfermedad cardiovascular³⁰⁻³⁴. En un metanálisis reciente se halla que los síntomas vasomotores se encuentran en un 13.9% dos años antes de la menopausia, durante la premenopausia en un 55.7% y después de los 5 años en un 28.9%³⁵. Estos datos pueden variar de acuerdo con los diferentes países, estados socioeconómico, escolaridad, ocupación, raza y otras asociaciones demográficas.

La Red Latinoamericana de Investigación en el Climaterio (REDLINC), constituida por investigadores latinoamericanos, bajo la dirección del Dr. JE Blumel de Chile,³⁶ ha realizado estudios previos donde ha demostrado que la sintomatología vasomotora es más alta en Latinoamérica que en los países europeos y Norteamérica²². Por otra parte, el estudio SWAN (Womens's Health Across the Nation)³⁷ demostró que las mujeres afrodescendientes e hispanas tenían mayor sintomatología que las blancas. El incluir una clasificación sencilla y ágil de la sintomatología en climaterio como la MRS permite ver su comportamiento en el tiempo y su respuesta a la terapéutica.

Al comparar los resultados de un estudio multicéntrico latinoamericano en 8.373 mujeres en el climaterio³⁶, los de A. Monterrosa³⁸ en

una población afrodescendiente del Caribe colombiano y el presente estudio de 381 casos (tabla 8), se evidencia que síntomas como la depresión se encuentran en un rango promedio del 43% entre los tres estudios; la irritabilidad (62%), la astenia (68%), las oleadas de calor (70.4%) y las artralgias (72.9%) son más frecuentes en el estudio de afrodescendientes que en el estudio de Chile y en el de Bogotá. La taquicardia, la resequedad vaginal, los síntomas urinarios y la disminución de la libido son menores en el estudio chileno (promedio 27%), aumentan en el estudio de Bogotá (promedio 37,5%) y son aún mayores en el de la costa atlántica (43%). Estos datos nos permiten una visión clara de la sintomatología del climaterio, donde las oleadas de calor son un síntoma predominante, y observar que estos cambios vasomotores además de las molestias físicas hacen que la mujer presente en forma progresiva una disminución en la calidad de vida y aumento del riesgo cardiovascular³⁷. (ver tabla 7).

Un estudio europeo demuestra que las mujeres posmenopáusicas persisten con su sintomatología después de 3 a 5 años con un promedio del 60.6%³⁹. En un estudio reciente en 253 mujeres seguidas a 13 años se encuentra que el promedio de su sintomatología vasomotora dura cinco años después de la menopausia y algunas persisten hasta los 10 años en un 10 a 15%³³. Si bien la terapia hormonal es de uso corriente para aliviar la sintomatología vasomotora en nuestro medio, después del informe del

WHI y la promoción en los medios existe una disminución del uso de la terapia hormonal (TH) a 5.6%, como lo demuestra el presente estudio, a diferencia de los países europeos, donde el uso es del 70%⁴⁰.

En conclusión, este estudio demuestra unas características sociodemográficas propias de los hospitales de nivel II y III del Distrito Capital. Es claro que el síndrome climatérico cambia durante la pre y posmenopausia con un empeoramiento de dicha sintomatología y, por lo tanto, la calidad de vida. El riesgo cardiovascular aumenta con la edad y los exámenes paraclínicos confirman el aumento del perfil lipídico y el riesgo cardiovascular después de los 50 años. Los estilos de vida poco saludables empeoran su pronóstico. Se recomienda iniciar una campaña de concientización en este grupo desde los 40 años, para iniciar un programa preventivo de estilos de vida saludable y la propuesta de una terapia de soporte una vez aparezcan los primeros signos típicos del hipoestrogenismo.

Referencias

1. Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas* 1998;29:25-31.
2. Potthoff P, Heinemann LA, Schneider HP, Rosemeier HP, Hauser GA. The Menopause Rating Scale (MRS II): methodological standardization in the German population. *Zentralbl Gynakol* 2000;122:280-286.

Tabla 7.

Escala MRS Costa caribe ³⁸	Blumel	Monterrosa	Onatra
Depresión	42.2	44.1	44.73
Irritabilidad	49.7	62.0	44.85
Ansiedad	36.0	41.5	44.06
Astenia	48.5	68.8	41.84
Oleadas de calor	55.8	70.4	54.47
Taquicardia	23.1	37.5	40.52
Insomnio	40.9	47.2	47.63
Artralgias	47.8	72.9	51.84
R. vaginal	29.0	44.1	40.26
P. urinarios	27.5	47.8	39.57
Dis. libido	28.8	43.5	31.48

3. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847.
4. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian Aging: Mechanisms and Clinical Consequences. *Endocrine Reviews* 2009;30:465-493.
5. Berg J, Taylor D. Symptom experience of Filipino American midlife women. *Menopause* 1999;6:105-114.
6. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991;325:756-762.
7. The Writing Group for the PEPI trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: Results from the postmenopausal estrogen/progestin *Intervention Trial* 1996;276:1389-1396.
8. Sherwing BB. Estrogen effects on cognition in menopausal women. *Neurology* 1997;48:(Suppl)S121-S26.
9. J Botella Lusía. La edad crítica: climaterio y menopausia. Editorial Salvat. Madrid, España. 1990.
10. Palacios S. Climaterio y menopausia. Editorial Mirpal, Madrid. 1993:9-15.
11. Onatra W, Sánchez F, Mesa E, et al. Epidemiología de la menopausia en Colombia: Estudio Cooperativo. *Rev Col Obstet Ginecol* 1994;45:20-28.
12. Mosca L, Banka C, Benjamín E, et al. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *Circulation* 2007;115:1-2113.
13. Mendelson M. and Lobo R. Cardiovascular health and the menopause - an approach for gynaecologists: an overview. *Climacteric* 2006;9(Suppl 1):1-5.
14. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006;15:35-44.
15. Rosano GM, Vitale C. and Tulli A. Managing cardiovascular risk in menopausal women. *Climacteric* 2006;9(Suppl 1):19-27.
16. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife due to chronological ageing or to menopausal transition? *JACC* 2009;54:2366-2373.
17. Verhoeven MO, van der Mooren MJ, Teerlink T, et al. The influence of physiological and surgical menopause on coronary heart disease risk markers. *Menopause* 2009;16:37-49.
18. Thurson RC, Sowers MR, Sutton-Tyrrell K, et al. Abdominal adiposity and hot flashes among midlife women. *Menopause* 2008;15:429-434.
19. Geber IM, Sievert LL, Warren BA, et al. Hot flashes are associated with increased ambulatory systolic blood pressure. *Menopause* 2007;14:308-315.
20. Bechlioulis A, Kalantaridou SN, Naka KK, et al. Endothelial functions, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flashes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1199-1206.
21. Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, et al. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2008;51:1492-1498.
22. Blümel JE, Cano A, Onatra W, et al. A multinational study of sleep disorders during female mid-life. *Maturitas* 2012;4:359-366.
23. Gagnacci A, Volpe A, Arangino S, et al. Depression and anxiety in climacteric women: role of hormone replacement therapy. *Menopause* 1997;4:206-211.
24. Gagnacci A, Cannoletta F, Palma R, et al. Menopausal symptoms and risk factors for cardiovascular disease in post menopause. *Climacteric* 2012;15:157-162.
25. The practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Estrogen and Progestogen therapy in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2004;82(1):S70-S80.
26. Gast GC, Grobber DE, Pop VJ, et al. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2008;51:1492-1498.
27. Thurson RC, Sowers MR, Sutton-Tyrrell K, et al. Abdominal adiposity and hot flashes among midlife women. *Menopause* 2008;15:429-434.
28. Tuomikoski P, Mikkola TS, Hamalainen E, et al. Biochemical markers for cardiovascular disease in recently postmenopausal women with and without hot flashes. *Menopause* 2010;17:315-320.

29. Szmuiłowicz ED, Manson JE, Rossouw JE, et al. Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopause. *Menopause* 2011;18:603-610.
30. NIH. State of the Science Conference. Statement on management of menopause related symptoms. NIH. *Consensus State Sci Statements* 2005;22:1-38.
31. Schneider HP, Heinemann LA, Rosemeier HP, et al. The menopause rating scale (MRS): comparison with Kupperman index and quality-of-life scale SF-36. *Climacteric* 2000;3:50-58.
32. Palacios S, Ferrer -Barrientos J, Parrilla JJ, 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. *Medicina Clínica* 2004;122: 205-211.
33. Grandal CJ, Zheng Y, Crawford SL, et al. Presence of vasomotor symptoms is associated with lower bone mineral density: a longitudinal analysis. *Menopause* 2009;16:239-246.
34. Thruson RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose S, et al. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009;16:860-869.
35. Politi MC, Schleinitz MD, Col NF, et al. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008;61:323-329.
36. Blumel JE, Chedraui P, Onatra W, et al. A large multinational study of vasomotor symptom prevalence, duration, and impact on quality of life in middle-aged women. *Menopause* 2011;18:778-785.
37. Rodstrom K, Bengtsson C, Lissner L, et al. A longitudinal study of the treatment of hot flashes. *Menopause* 2002;9:156-161.
38. Monterrosa AC, Romero IP, Paternina AC. Manifestaciones músculo-articulares, y no las oleadas de calor, es el síntoma más prevalente en mujeres climáticas del Caribe colombiano. *Salud Uninorte* 2010;26:179-188.
39. Pérez JA, García FC, Palacios S, et al. Epidemiology of risk factors and symptoms associated with menopause in Spanish women. *Maturitas* 2009;62:30-36.
40. Fentiman IS, Allen D, Wheeler M, et al. The influence of premenopausal hormones on severity of climacteric symptoms and use of HRT. *Climacteric* 2006;9:135-45.

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

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

Resumen

Objetivos: Actualizar y ampliar el consenso previo de la North American Menopause Society (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.

^{A1} MD, NCMP. Sociedad Norteamericana de Menopausia, Cleveland, OH.

^{A2} 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.

^{A3} 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.

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

^{A5} MD. Jersey Shore University Medical Center, Neptune, NJ

^{A6} MD, NCMP. Universidad de Virginia Health Sciences Center, Charlottesville, VA. Consultor/Contratista: Pfizer, Depomed, Noven, Novogyne, Shionogi.

^{A7} PhD, FNP, FAANP, NCMP. Universidad de Tennessee Health Science Center College of Nursing, Memphis, TN.

^{A8} MD, NCMP. Escuela de Medicina de Harvard, Boston, MA.

^{A9} PhD. Universidad de Illinois, Chicago.

^{A10} 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.

^{A11} MD. Universidad del Sur de California, Los Angeles, CA.

^{A12} 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.

^{A13} MD, FACOG. Universidad de Arkansas para las Ciencias Médicas, Little Rock, AR. Consejo Asesor/Consultor: Bayer.

^{A14} DO, FACOG, FACP, NCMP. The Reading Hospital and Medical Center, Reading, PA.

^{A15} 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.

^{A16} PhD. Universidad de Massachusetts, Amherst, MA.

^{A17} MD. Escuela de Medicina de Harvard, Boston, MA.

^{A18} 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.

^{A19} 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.

Efectos adversos y seguridad

Se considera que bajas dosis vaginales de estrógeno tienen un perfil de riesgo menor en comparación con las dosis de TE sistémicos comúnmente utilizados, ya que producen niveles séricos muy bajos.

En general, los niveles séricos de estrógenos reportados con el uso de estrógenos vaginales en dosis bajas se encuentran por debajo de la media del nivel de mujeres posmenopáusicas.⁸⁹ Los niveles de estradiol reportados con el uso del anillo vaginal (liberación de aproximadamente 7,5 kg / d) oscilaron entre 5 pg / mL a 10 pg/mL.^{74, 90, 91} Los niveles séricos con el uso de la tableta vaginal de 10 kg estaban en el rango de 3 pg/mL a 11 pg/mL.⁹²⁻⁹⁴ El uso de 0,2 mg de crema de estradiol (200 kg) dio como resultado niveles séricos de 80 pg/mL.⁹⁵ La dosis de 0,3 mg de crema de estrógenos conjugados (EC) no produjo ningún cambio en los niveles en el suero.⁹⁶

Los ensayos de terapia hormonal se han vuelto más sensibles a los niveles más bajos a lo largo de los años, los estudios más viejos pueden no haber detectado pequeñas cambios.⁹⁷ Además, los EC contienen un número significativo de compuestos, algunos estrogénicos y otros antiestrogénicos. Los niveles plasmáticos de estradiol después del uso de la EC pueden no reflejar la actividad estrogénica actual. Todos los productos de dosis bajas de TE vaginales aprobados por el gobierno en los Estados Unidos y Canadá difieren ligeramente en su perfiles de eventos adversos. Sin embargo, la dosificación y los síntomas reportados difieren entre los productos analizados. Se han reportado

candidiasis vulvovaginal, sangrado vaginal, y dolor de pecho. La incidencia de la candidiasis vulvovaginal en mujeres posmenopáusicas está en gran parte sin estudiar, pero los estudios indican que las mujeres que experimentan la menopausia espontánea y utilizan TE vaginal pueden estar en mayor riesgo.^{98, 99} La revisión Cochrane de 2006 no encontró ningún informe de un aumento de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV),⁷⁹ pero los datos de las mujeres con alto riesgo de TEV son insuficientes. En algunos estudios de estrógenos vaginales se han reportado sangrado vaginal, dolor en los senos y náuseas. Estos síntomas están relacionados con la dosis y sugieren que esta era lo suficientemente grande como para dar lugar a la absorción sistémica notable. La principal preocupación con respecto al uso de cualquier TE en mujeres que tienen el útero intacto es el riesgo de carcinoma endometrial asociado con estrógeno sin oposición. A pesar de que la evidencia disponible sugiere que las dosis bajas de estrógenos vaginales son generalmente seguras para el endometrio, los datos a largo plazo son limitados. Un estudio de la seguridad endometrial de la tableta 10-Kg de estradiol vaginal se evaluó en 336 mujeres posmenopáusicas no histerectomizadas, después de 52 semanas de tratamiento.¹⁰⁰ Al final del estudio, no hubo evidencia de aumento de la proliferación endometrial o hiperplasia.

En otro estudio clínico de evaluación de la dosis de estradiol de 10-Kg por 52 semanas, hubo un caso de adenocarcinoma de endometrio estado II en una participante sin biopsia endometrial de base.

Los autores consideraron que era poco probable que se hubiera desarrollado y progresado a ese grado en ese espacio de tiempo.¹⁰¹ La revisión Cochrane 2006, reafirmada en el 2010, informó que no hubo diferencias significativas entre los métodos de administración en términos de espesor de endometrio o hiperplasia o en la proporción de mujeres con eventos adversos.⁷⁹ Por lo tanto, aunque se ha visto hiperplasia endometrial con los estrógenos vaginales en dosis bajas, es raro, y el uso concomitante de un progestágeno no ha sido indicado.⁹²

La preocupación por las mujeres en situación de riesgo de TEV o cáncer de mama es la absorción sistémica de estrógenos. La mayoría de los estudios de medición de estradiol sistémico en las usuarias de estrógenos vaginales fueron hechos antes del 2007.⁷ Desde entonces, estudios de estradiol circulante también han informado de un aumento en la circulación de estrógenos, pero la relevancia clínica de los pequeños aumentos sigue siendo poco clara. Podría ser un efecto promotor del crecimiento o un efecto apoptótico sobre el cáncer de mama, dependiendo de las circunstancias, y podría incluso haber un pequeño efecto benéfico sobre el hueso.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Pequeños estudios han sugerido que la administración vaginal de estradiol o de progesterona, en particular en el tercio superior de la vagina, puede resultar en un efecto de primer paso en el útero.¹⁰⁵⁻¹⁰⁹ Los estudios indican que la administración vaginal de hormonas da como resultado un efecto preferencial en el útero.

Síntomas de AVV son una queja común entre las mujeres sexualmente activas con cáncer de mama, particularmente aquellas en tratamientos endocrinos tales como inhibidores de la aromatasa o tamoxifeno. Cabe señalar que en las mujeres premenopáusicas, el tamoxifeno ejerce efectos antiestrogénicos en la vagina. En las mujeres posmenopáusicas, ejerce un débil efecto estrogénico sobre la vagina; pero algunas mujeres tratadas con tamoxifeno siguen experimentando síntomas de atrofia urogenital.¹¹⁰ Los inhibidores de la aromatasa (IA) actúan mediante el bloqueo del 95% de la síntesis de los estrógenos, resultando por lo general en niveles circulantes de estradiol de menos de 1 pg/mL.¹¹¹

Como era de esperar, a partir de estudios en mujeres por lo demás sanas, la administración vaginal de tabletas de estradiol de 25 µg causó un pequeño aumento en el estradiol sérico. En un estudio con mujeres que recibieron terapia IA¹¹² al día 14, el nivel de estradiol sérico promedio había aumentado de 0,82 pg/ml a 19,6 pg/ml. Aunque el incremento es pequeño, y los niveles se redujeron a menos de 10 pg/ml (mediana, G5 pg/ml) por el día 28, cualquier aumento por encima de los niveles de estradiol séricos basales puede tener un efecto sobre la eficacia de IA.

La seguridad del uso de TH en mujeres con cáncer de mama ha sido una preocupación constante. Un meta-análisis de TH sistémica informó de una notable diferencia en el riesgo de recurrencia de cáncer de mama encontrada en dos estudios aleatorizados y controlados (riesgo relativo [RR] 3.41, IC del 95%: 1.59 a 7.33) en comparación con el riesgo encontrado en ocho estudios observacionales (RR, 0.64, IC del 95%: 0.50 a 0.82)¹¹³ Incluso hay un menor número de informes acerca de la seguridad de los TE vaginales en las mujeres con cáncer de mama. En un estudio de casos y controles, las pacientes que recibieron tratamiento endocrino tales como inhibidores de la aromatasa y tamoxifeno para el cáncer de mama no mostraron aumento de la recurrencia con el uso local de estrógenos en comparación con no usuarias.¹¹⁴ El tratamiento con estrógeno vaginal por el anillo o tableta, sin embargo, dio lugar a elevados niveles circulantes de estrógeno inicialmente en esta población de sobrevivientes de cáncer de mama, aunque los niveles elevados no parecían ser sostenidos.¹¹⁵ Se ha observado un aumento inicial en los niveles de estrógenos sistémicos durante las primeras semanas de uso de TE vaginal, con niveles disminuyendo después de un mes.⁹⁵ Debido a que la eficacia de los inhibidores de la aromatasa se basa en su capacidad para reducir el estrógeno a niveles inferiores de los que normalmente se observan en las mujeres posmenopáusicas, incluso los pequeños aumentos en los niveles circulantes de estrógeno vistos con terapias de estrógenos vaginales en dosis bajas pueden hacer que la terapia AI sea menos eficaz.

Se ha informado que sobrevivientes de cáncer de mama con la terapia adyuvante con inhibidores de la aromatasa y, en menor grado, el tamoxifeno, han aumentado los reportes de dispareunia.^{47,48,51} Debido al efecto de síntomas moderados o graves de AVV en la calidad de vida, las pacientes con cáncer de mama que no responden a las terapias no hormonales pueden querer discutir los riesgos y beneficios de las dosis bajas de TE vaginal en consulta con el oncólogo. En algunos casos, un curso corto de TE vaginal a dosis bajas puede ser todo lo que se requiere para permitir la reanudación de la actividad sexual. La actividad sexual regular o la estimulación vaginal pueden prevenir la recurrencia de los síntomas y signos de atrofia. El manejo de AVV en mujeres que han recibido tratamiento para cánceres no hormono-dependientes es similar al de las mujeres sin antecedentes de cáncer. Para las mujeres tratadas con radiación pélvica, la TE vaginal en dosis bajas puede estar indicada después del tratamiento para estimular la regeneración epitelial, promover la curación, y mejorar la elasticidad y la lubricación vaginal. El uso de dilatadores vaginales con o sin derivación para terapia física de piso pélvico puede ser útil en este contexto.

Tipos de estrógeno vaginal. Productos de estrógenos vaginales han sido aprobados por el gobierno para su uso en los Estados Unidos y Canadá para el tratamiento de AVV sintomático y vaginitis atrófica. Las dosis más bajas de los estudiados y aprobados se prefieren en la mayoría de los casos de AVV. Un producto de estrógeno vaginal es un anillo de acetato de estradiol (Femring) que suministra una dosis sistémica de estrógenos. Este producto está aprobado para el tratamiento de los síntomas vasomotores, además de la AVV. Femring no debe confundirse con Estring, que ofrece una dosis baja de estrógeno y está indicado solo para AVV.

El tratamiento con cremas con estrógeno o comprimidos puede ser individualizado. Cuando se alcanza una respuesta terapéutica, típicamente después de dos semanas de uso diario, la frecuencia de uso puede ser a menudo reducida. Un programa de mantenimiento de dos a tres dosis por semana es común, pero la dosis debe ajustarse a la dosis y la frecuencia más baja de

estrógeno vaginal que proporciona el efecto deseado. No están disponibles datos de ensayos controlados aleatorios para la crema vaginal que contiene estradiol. Aunque la eficacia es similar para los productos disponibles, las cremas pueden ofrecer comodidad y confort más inmediato a la vulva, aunque algunas usuarias lo consideran un poco desordenado. Con el uso de la crema de estrógeno, el usuario tiene la responsabilidad de la preparación de la dosis, debido a que la cantidad de crema insertada no está en una unidad de dosificación pre envasada. Se recomienda la administración menos de 12 horas antes de la actividad coital para prevenir la absorción de estrógeno por la pareja sexual. Aunque dos dosis de la tableta vaginal mostraron ser efectivas cuando se usan como se recomienda, la dosis más baja (10 Kg) se prefiere y es actualmente la única dosis disponible en Estados Unidos y Canadá.^{68, 69,74 -76,78,101} Después de dos semanas de dosificación diaria, la mujer puede utilizar el estándar de mantenimiento de dosis de dos veces por semana o con menor frecuencia si prefiere.

El anillo vaginal de estradiol de liberación sostenida proporciona hasta 90 días de tratamiento continuo, una característica que atrae a muchas mujeres. El alivio eficaz de los síntomas de atrofia urogenital, incluyendo dispareunia, disuria, e incontinencia de urgencia, ha sido documentado sistemáticamente en ensayos aleatorizados y controlados con la administración de estrógenos sistémicos.^{66,67,70-74} El anillo de estradiol puede cambiar de posición o desplazarse con movimientos intestinales, maniobras de valsalva, duchas vaginales o relaciones sexuales vaginales. Se recomienda a las usuarias del anillo vaginal quitar y reemplazar sus propios anillos vaginales a menos que el malestar o destreza limitada dificulte tal autocuidado. El anillo puede permanecer en la vagina durante la actividad coital, aunque hay opiniones encontradas sobre el uso de tampones con el anillo. No hay datos que sugieran una reacción alérgica a la silicona del producto. Si hay estenosis significativa de la vagina, el uso regular de dilatadores vaginales en un enfoque gradual después de la iniciación de una crema o tableta de estrógenos puede ser necesario antes de que un anillo de estrógenos pueda ser inser-

tado. No existen datos que sugieran alguna ventaja para el uso inicial de estrógenos tanto sistémicos como locales vaginales en los casos de atrofia severa. En los casos de AVV complicados por otras condiciones, incluyendo problemas de la relación, o la remisión de la persona/pareja a un sexoterapeuta, puede ser muy benéfico.¹²³

Duración de la terapia y seguimiento. La mejoría de los síntomas de la AVV por lo general se produce a las pocas semanas de haber comenzado la TE¹²⁴ vaginal; sin embargo, algunas mujeres pueden necesitar el uso vaginal de estrógenos durante 12 semanas para obtener el máximo beneficio. Los síntomas de la AVV que no responden a los estrógenos pueden ser por una dermatitis/dermatosis no diagnosticada, vulvodinia, o vaginismo, por lo que el fracaso de tratamiento garantiza posterior evaluación. Un examen vaginal de repetición completa, incluyendo la prueba de Q-tip para vestibulodinia si no lo ha hecho, está indicado para determinar la fuente de la incomodidad. Para las mujeres con AVV, se mantendrán dosis bajas de TE vaginal durante el tiempo que están estresadas por sus síntomas sin la intervención del estrógeno. No hay ensayos clínicos con datos de seguridad que se extienden más allá de 12 meses, pero no se ha establecido límite de tiempo para la duración de la terapia.

El progestágeno generalmente no se indica cuando una dosis baja de estrógenos vaginales se usa para AVV durante un año o menos. La revisión Cochrane del 2006 concluyó que los datos disponibles no pueden responder la pregunta de si las mujeres necesitan progestágeno para contrarrestar posibles efectos adversos en el endometrio por la absorción vaginal de estrógenos.⁷⁹ Otros han concluido que el uso de un progestágeno concomitante no está indicado.⁹² Si una mujer está en alto riesgo de cáncer endometrial (por ejemplo, obesidad) o está utilizando una dosis de TE vaginal mayor que la normalmente recomendada, puede ser considerada la vigilancia mediante ecografía transvaginal anual o el retiro del progestágeno. Debido a que la hemorragia uterina es generalmente un signo de la proliferación endometrial, cualquier manchado o sangrado del útero requiere una

evaluación completa, que puede incluir una ecografía transvaginal y/o biopsia del endometrio. Los datos son insuficientes para recomendar vigilancia endometrial anual en mujeres asintomáticas que reciben TE vaginal.^{79,125,126}

Potenciales contraindicaciones de la TE vaginal. Aunque la mayoría de las mujeres sintomáticas son candidatas para TE vaginal, existen contraindicaciones. La TE vaginal no es apropiada para mujeres posmenopáusicas con diagnóstico de sangrado vaginal/uterino sin diagnóstico y es controvertido en mujeres con neoplasias dependientes de estrógeno (por ejemplo, de mama, de endometrio). El manejo conjunto de la mujer con el oncólogo puede ser considerado en el caso de neoplasia dependiente de estrógenos. El papel de las dosis bajas de TE vaginal en las mujeres con alto riesgo de trombosis no se ha estudiado.

Ospemifeno

El ospemifeno es el único SERM aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento de dispareunia moderada a severa. Es un SERM con efectos únicos vaginales. Dos estudios de 12 semanas de duración mostraron mejoría en IMV, pH vaginal, y la mayoría de los síntomas molestos de la sequedad vaginal con el uso diario, oral, de 60 mg de ospemifeno.^{127,128} Estudios de extensión de seguridad y eficacia de 52 semanas mostraron mejorías sostenidas en examen visual de la vagina sin casos de TEV, hiperplasia endometrial, o carcinoma en este pequeño grupo (n = 180) con edades entre 46 y 79 años.¹²⁹ Los síntomas vasomotores fueron el efecto adverso más frecuente, con tasas del 2% en el grupo placebo y 7,2% en el grupo que recibió 60 mg de ospemifeno.

La información de prescripción para ospemifeno contiene precauciones similares a las listadas para los estrógenos y otros SERM, como la clase de etiquetado para el riesgo de TEV.¹³⁰ Con respecto al cáncer, se indica que el ospemifeno no se debe utilizar en las mujeres con cáncer de mama o en alto riesgo de este cáncer debido a que la droga no se ha estudiado adecuadamente en ese grupo. Sin embargo, el ospemifeno ha demostrado actividad antiestro-

génica en modelos preclínicos de cáncer de mama.¹³¹ Faltan datos en las mujeres con o en riesgo de cáncer de mama.

Terapias en investigación y genéricas

El raloxifeno es un SERM que parece no tener efecto estrógeno-agonista sobre la vagina.¹³²⁻¹³⁵ Dos ensayos aleatorizados y controlados demostraron un uso seguro con estrógenos vaginales,^{135, 136} pero no con los estrógenos sistémicos debido a pequeños aumentos en hiperplasia endometrial.¹³⁷ El tamoxifeno ejerce un efecto estrógeno-agonista en el útero y la vagina, pero no está bajo consideración como una terapia para AVV.^{124, 128} Un efecto adverso del tamoxifeno, relacionado con la calidad de vida, es que molesta o empeora la secreción vaginal.¹³⁸

Lasofoxifeno

En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, el lasofoxifeno produce mejoras significativas en el pH vaginal y en el IMV a los seis meses, en comparación con el placebo, mientras que no se ha encontrado que el raloxifeno mejore pH vaginal o el IMV.¹⁴⁰ En un ensayo separado se encontró que el lasofoxifeno reduce sustancialmente la incidencia de cáncer de mama (RR, 0.21, IC 95%, 0.08-0.55).¹⁴¹ Un ensayo de seis meses, aleatorizado y controlado, de 387 mujeres posmenopáusicas con AVV, reportó una reducción de los síntomas asociados con el coito.¹⁴² A pesar de que varios ensayos sugieren que el lasofoxifeno mejora la AVV, un desarrollo clínico en los Estados Unidos está en espera.

Bazedoxifeno-estrógenos conjugados

La combinación de bazedoxifeno (BZA) y la EC ha sido designada como un complejo estrógeno selectivo de tejido (TSEC). Los efectos vaginales de BZA/EC se evaluaron en dos grandes ensayos clínicos en los que BZA 20 mg/EC (0.45 mg o 0.625 mg) demostraron mejorías significativas de las medidas de AVV, con tasas de hiperplasia endometrial similar al placebo.

En el primer ensayo se encontró que dos dosis de BZA (10 mg / día o 20 mg / d) combinado con dos dosis de la EC (0.45 mg / día o 0.625 mg / d) mejoraron el IMV en comparación con placebo.¹⁴³ En el segundo ensayo de 12 semanas en mujeres posmenopáusicas con AVV moderada a grave, BZA 20 mg con el EC (0.625 mg/día y 0.45 mg/d) mejoró significativamente el IMV. BZA combinado con la dosis más alta de la EC (0.625 mg/día) mejoró el pH vaginal y los síntomas más molestos. Ambas dosis de EC (0.625 mg/día y 0.45 mg/d) en combinación con BZA mejoraron la sequedad vaginal. BZA solo no tiene efectos vaginales positivos.¹⁴⁴

DHEA intravaginal

La dehidroepiandrosterona (DHEA) es un derivado de andrógenos que se encuentra disponible en Canadá solo por prescripción y disponible en los Estados Unidos sin receta médica como un suplemento dietario. Se ha evaluado intravaginal para la eficacia en el tratamiento de AVV y se cree que ejercen su efecto a través de los receptores de andrógenos y estrógenos.¹⁴⁵ Un ensayo de 12 semanas mostró mejoras en el IMV vaginal y el pH a dos dosis, 3.25 mg y 13 mg, una vez al día. También mejoró significativamente los síntomas más molestos.¹⁴⁶ Hay más investigación en curso.

Testosterona

Se utilizó crema de testosterona en el pasado para el tratamiento de liquen escleroso vulvar, pero una revisión Cochrane encontró que no es mejor que placebo.¹⁴⁷ La testosterona se ha utilizado con crema de estrógeno por algunos médicos en el tratamiento de vestibulodinia provocada, pero los datos clínicos son insuficientes. Una prueba piloto de cuatro semanas de 20 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama encontró que la testosterona vaginal (150 Kg y 300 Kg) mejoró la dispareunia, la sequedad vaginal y el índice de maduración vaginal sin aumentar el estradiol; los niveles promedios de testosterona aumentaron de 15.5 ng/dl a 21.5 ng/dl ($p = 0.02$).¹⁴⁸ Los datos de los ensayos clínicos existentes son insuficientes para recomendar el uso de la testosterona vaginal

para el AVV en este momento. Se necesitan estudios más grandes y de más duración para evaluar la seguridad y eficacia de testosterona tópica.¹⁴⁹

Educación activa

Se carece de datos sobre el valor de la educación de manera proactiva a las mujeres sobre los posibles cambios vaginales que pueden ocurrir en un estado de bajos estrógenos. Muchas mujeres sexualmente activas no son conscientes del efecto que estos cambios pueden tener en la vagina, en ausencia de la actividad sexual. Debido a que los cambios ocurren gradualmente y a menudo sin síntomas en las mujeres sexualmente abstinentes, pueden estar muy angustiadas cuando intentan más tarde las relaciones sexuales que son muy incómodas, o incluso imposibles, debido a la AVV progresiva y la estenosis vaginal. Los médicos deben discutir el concepto de preservar la función sexual en las mujeres posmenopáusicas. Las mujeres con una pareja sexual deben ser informadas de que la actividad/relaciones sexuales regulares u otra estimulación vaginal ayudan a mantener la salud vaginal y aumentan la probabilidad de que la actividad sexual se mantendrá confortable en el futuro. Para las mujeres sin pareja sexual, se puede dar información sobre el uso de dilatadores vaginales y vibradores como un medio de mantener la función vaginal. Las mujeres posmenopáusicas pueden beneficiarse de la utilización de lubricantes con la actividad sexual y el uso regular de cremas hidratantes vaginales. A pesar de que es probable que el uso regular de dosis bajas de TE vaginal evitarán signos y síntomas de AVV, datos de ensayos clínicos están disponibles para el tratamiento, aunque para la prevención no.

Conclusiones y recomendaciones

- Las terapias de primera línea para las mujeres con síntomas de AVV incluyen lubricantes no hormonales durante el coito y, si está indicado, uso regular de cremas hidratantes vaginales de acción prolongada. [Nivel A]

- Para las mujeres sintomáticas con AVV moderada a severa y para aquellas con AVV leves que no responden a lubricantes y humectantes, la terapia de estrógenos por vía vaginal en dosis bajas o sistémicas sigue siendo la terapéutica estándar. Se prefiere estrógenos vaginales en dosis bajas cuando AVV es el único síntoma de la menopausia. [Nivel A]
- Ospemifeno es otra opción para la dispareunia. [Nivel A]
- Para las mujeres con antecedentes de cáncer de mama o de endometrio, el manejo depende de la preferencia y la necesidad de la mujer, entendiendo los riesgos potenciales, y la consulta con su oncólogo. [Nivel C]
- La terapia de estrógeno conlleva un efecto de riesgo de clase para TEV. Estrógeno vaginal en bajas dosis puede llevar un riesgo muy bajo, pero no ha habido ningún informe de un mayor riesgo en el estrógeno vaginal en ensayos clínicos. Los datos en mujeres de alto riesgo son escasos. [Nivel C]
- Un progestágeno generalmente no se indica cuando es administrada una dosis baja de estrógeno vaginal para AVV sintomática. No están disponibles los datos sobre la seguridad endometrial para el uso prolongado mayor de un año. [Nivel B]
- Si una mujer tiene un alto riesgo de cáncer de endometrio o está utilizando una mayor dosis de TE vaginal, se puede considerar una ecografía transvaginal o la terapia con progestágenos intermitente. Los datos son insuficientes para recomendar vigilancia endometrial anual de rutina en mujeres asintomáticas que reciben TE vaginal. [Nivel C]
- El manchado o sangrado en una mujer posmenopáusica que tiene el útero intacto requiere una evaluación completa que puede incluir la ecografía transvaginal y/o biopsia endometrial. [Nivel A]
- En las mujeres tratadas por cáncer no dependiente de hormonas, el manejo de la

AVV es similar al de las mujeres sin una historia de cáncer. [Nivel B]

- TE vaginal u ospemifeno, con vigilancia clínica adecuada, se pueden continuar, siempre y cuando los síntomas molestos estén presentes. [Nivel C]
- Se recomienda la educación preventiva en la salud vaginal para las mujeres posmenopáusicas. [Nivel C]

Conflicto de interés

No hay conflicto de intereses.

Referencias

- Lee JS, Ettinger B, Stanczyk FZ, et al. Comparison of methods to measure low serum estradiol levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3791-3797.
- Schmidt G, Andersson SB, Nordle O, Johansson CJ, Gunnarsson PO. Release of 17-beta-oestradiol from a vaginal ring in postmenopausal women: pharmacokinetic evaluation. *Gynecol Obstet Invest* 1994;38:253-260.
- Naessen T, Rodriguez-Macias K. Endometrial thickness and uterine diameter not affected by ultralow doses of 17beta-estradiol in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:944-947.
- Santen RJ, Pinkerton JV, Conaway M, et al. Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: preliminary results. *Menopause* 2002;9:179-187.
- Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, Mazzeo M. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2002;99:556-562.
- Eugster-Hausmann M, Waitzinger J, Lehnick D. Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 microg 17beta-estradiol vaginal tablets. *Climacteric* 2010;13:219-227.
- Rigg LA, Hermann H, Yen SS. Absorption of estrogens from vaginal creams. *N Engl J Med* 1978;298:195-197.
- Handa VL, Bachus KE, Johnston WW, Robboy SJ, Hammond CB. Vaginal administration of low-dose conjugated estrogens: systemic absorption and effects on the endometrium. *Obstet Gynecol* 1994;84:215-218.
- Stanczyk FZ, Lee JS, Santen RJ. Standardization of steroid hormone assays: why, how, and when? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1713-1719.
- Fischer G, Bradford J. Vulvovaginal candidiasis in postmenopausal women: the role of hormone replacement therapy. *J Low Genit Tract Dis* 2011;15:263-267.
- Dennerstein GJ, Ellis DH. Oestrogen, glycogen and vaginal candidiasis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41:326-328.
- Ulrich LS, Naessen T, Elia D, Goldstein JA, Eugster-Hausmann M. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 microg in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:228-237.
- Simon J, Nachtigall L, Gut R, Lang E, Archer DF, Utian W. Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet. *Obstet Gynecol* 2008;112:1053-1060.
- Obiorah I, Jordan VC. 2012 NAMS/Pfizer/VWulf H. Utian Endowed Lecture. Scientific rationale for postmenopause delay in the use of conjugated equine estrogens among postmenopausal women that causes reduction in breast cancer incidence and mortality. *Menopause* 2013;20:372-382.
- Mastaglia SR, Bagur A, Royer M, Yankelevich D, Sayegh F, Oliveri B. Effect of endogenous estradiol levels on bone resorption and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a prospective study. *Climacteric* 2009;12:49-58.
- Bagur A, Oliveri B, Mautalen C, et al. Low levels of endogenous estradiol protect bone mineral density in young postmenopausal women. *Climacteric* 2004;7:181-188.
- Cicinelli E, Di Naro E, De Ziegler D, et al. Placement of the vaginal 17beta-estradiol tablets in the inner or outer one third of the vagina affects the preferential delivery of 17beta-estradiol toward the uterus or periurethral areas, thereby modifying efficacy and endometrial safety. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:55-58.
- Tourgeman DE, Boostanfar R, Chang L, Lu J, Stanczyk FZ, Paulson RJ. Is there evidence for preferential delivery of ovarian estradiol to the endometrium? *Fertil Steril* 2001;75:1156-1158.

107. Fanchin R, De Ziegler D, Bergeron C, Righini C, Torrisi C, Frydman R. Transvaginal administration of progesterone. *Obstet Gynecol* 1997;90: 396-401.
108. Ross D, Cooper AJ, Pryse-Davies J, Bergeron C, Whitehead MI. Randomized, double-blind, dose-ranging study of endometrial effects of a vaginal progesterone gel in estrogen-treated postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:937-941.
109. De Ziegler D, Bulletti C, De Monstier B, Ja`askela`inen AS. The first uterine pass effect. *Ann N Y Acad Sci* 1997;828:291-299.
110. Winneker RC, Harris HA. Progress and prospects in treating postmenopausal vaginal atrophy. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:129-132.
111. Biglia N, Peano E, Sgandurra P, et al. Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:404-412.
112. Kendall A, Dowsett M, Folkerd E, Smith I. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006;17:584-587.
113. ColNF, Kim JA, Chlebowski RT. Menopausal hormone therapy after breast cancer: a meta-analysis and critical appraisal of the evidence. *Breast Cancer Res* 2005;7:R535-R540.
114. Le Ray I, Dell`Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L, Suissa S. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:603-609.
115. Wills S, Ravipati A, Venuturumilli P, et al. Effects of vaginal estrogens on serum estradiol levels in postmenopausal breast cancer survivors and women at risk of breast cancer taking an aromatase inhibitor or a selective estrogen receptor modulator. *J Oncol Pract* 2012;8:144-148.
116. Estrace cream [package insert]. Rockaway, NJ: Warner Chilcott, LLC, 2011.
117. Premarin vaginal cream [package insert]. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals, 2012.
118. Estragyn vaginal cream [product monograph]. Concord, Ontario, Canada: Triton Pharma Inc, 2010.
119. Estring [package insert]. New York: Pharmacia & Upjohn Co, 2008.
120. Femring [package insert]. Rockaway, NJ: Warner Chilcott Inc, 2005.
121. Vagifem [package insert]. Princeton, NJ: Novo Nordisk Inc, 2012.
122. Bachmann G, Bouchard C, Hoppe D, et al. Efficacy and safety of lowdose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally. *Menopause* 2009;16:719-727.
123. American Association of Sexuality Educators, Counselors and Therapists (AASECT) www.aasect.org.
124. Simon J, Nachtigall L, Ulrich LG, Eugster-Hausmann M, Gut R. Endometrial safety of ultra-low-dose estradiol vaginal tablets. *Obstet Gynecol* 2010;116:876-883.
125. Johnston SL, Farrell SA, Bouchard C, et al; SOGC Joint Committee-Clinical Practice Gynaecology and Urogynaecology. The detection and management of vaginal atrophy. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:503-515.
126. American College of Obstetricians and Gynecologists Women`s Health Care Physicians. Genitourinary tract changes. *Obstet Gynecol* 2004; 104(suppl 4):56S-61S.
127. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA; Ospemifene Study Group. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause* 2013;20:623-630.
128. Bachmann GA, Komi JO; Ospemifene Study Group. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause* 2010;17:480-486.
129. Simon JA, Lin VH, Radovich C, Bachmann GA; The Ospemifene Study Group. One-year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus. *Menopause* 2013;20:418-427.
130. Osphena [package insert]. Florham Park, NJ: Shionogi Inc, 2013.
131. Wurz GT, Soe LH, Degregorio MW. Ospemifene, vulvovaginal atrophy, and breast cancer [published online ahead of print January 15, 2013]. *Maturitas* doi 10.1016/j.maturitas.2012.12.002.

132. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al.; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2727-2741. Erratum in: *JAMA*. 2007;298(9):973; *JAMA*. 2006;296(24):2926.
133. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2742-2751. Erratum in: *JAMA*. 298(9):973.
134. Davies GC, Huster WJ, Lu Y, Plouffe L, Lakshmanan M. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol* 1999;93:558-565.
135. Parsons A, Merritt D, Rosen A, Heath H 3rd, Siddhanti S, Plouffe L Jr; Study Group on the Effects of Raloxifene HCl With Low-Dose Premarin Vaginal Cream. Effect of raloxifene on the response to conjugated estrogen vaginal cream or nonhormonal moisturizers in postmenopausal vaginal atrophy. *Obstet Gynecol* 2003;101:346-352.
136. Pinkerton JV, Shifren JL, La Valleur J, Rosen A, Roesinger M, Siddhanti S. Influence of raloxifene on the efficacy of an estradiol-releasing ring for treating vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2003;10:45-52.
137. Stovall DW, Utian QWH, Gass ML, et al. The effects of combined raloxifene and oral estrogen on vasomotor symptoms and endometrial safety. *Menopause* 2007;14(3 pt 1):510-517.
138. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-1388.
139. Chollet JA. Update on alternative therapies for vulvovaginal atrophy. *Patient Preference Adherence* 2011;5:533-536.
140. Portman D, Moffett A, Kerber I, Drosman S, Somayaji V, Lee A. Vaginal effects of lasofoxifene and raloxifene: preliminary evidence suggests lasofoxifene, but not raloxifene, improves indices of vaginal health [abstract]. *Menopause* 2004;11:675. Abstract P-87.
141. LaCroix AZ, Powles T, Osborne CK, et al.; PEARL Investigators. Breast cancer incidence in the randomized PEARL trial of lasofoxifene in postmenopausal osteoporotic women. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1706-1715.
142. Bachmann G, Gass M, Kagan R, Moffett A, Barcomb L, Symons J. Lasofoxifene (LASO), a next generation selective estrogen response modulator (SERM) improves dyspareunia in postmenopausal women with vaginal atrophy (VA) [abstract]. *Menopause* 2005;12:238. *Menopause*, Vol. 20, No. 9, 2013 901 NAMS POSITION STATEMENT
143. Lobo RA, Pinkerton JV, Gass ML, et al. Evaluation of bazedoxifene/ conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil Steril* 2009;92:1025-1038.
144. Kagan R, Williams RS, Pan K, Mirkin S, Pickar JH. A randomized, placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/ conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2010;17:281-289. 145. Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause* 2009;16:907-922.
146. Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. High internal consistency and efficacy of intravaginal DHEA for vaginal atrophy. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:524-532.
147. Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;7:CD008240.
148. Witherby S, Johnson J, Demers L, et al. Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study. *Oncologist* 2011;16:424-431.
149. Nappi RE, Davis SR. The use of hormone therapy for the maintenance of urogynecological and sexual health post WHI. *Climacteric* 2012;15:267-274.

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

Edad de la menopausia en fumadoras y no fumadoras

Habits in relation to reproductive events among Japanese women: Findings of the Japanese Nurses' Health Study. Prev Med. Aug 9, 2013. [Epub ahead of print]

MIYAZAKI Y, HAYASHI K, MIZUNUMA H, ET AL. SMOKING

Nivel de evidencia: II-3

Resumen. Este análisis de datos del estudio Japanese Nurses' Health Study confirma estudios previos y metanálisis publicados en *Menopause* en el 2012 concluyendo que el cigarrillo está asociado con menopausia más temprana. En este estudio, no solamente fue corriente fumar antes de la menopausia asociada con menopausia temprana, sino que también se asoció en una manera dosis dependiente. En las exfumadoras, sin embargo, una historia de fumar antes de la menopausia no fue asociada significativamente con el inicio de la menopausia.

Comentario. El estudio de Salud de Enfermeras japonesas es una investigación de cohorte de 49.914 enfermeras de Japón de 25 años y mayores.¹ Se comenzó en 2001 con un estudio de referencia, seguido mediante cuestionarios bienales. Miyazaki y colegas añaden al creciente cuerpo de literatura lo que sugiere que el consumo corriente de cigarrillo es un factor de riesgo antes de la menopausia.^{2,3} Un meta-análisis de 2012 realizado por Sun y sus colegas sugieren que las fumadoras experimentan un período menstrual aproximadamente 13 meses antes de lo que ocurre con las no fumadoras.⁴

El gran tamaño de la población en el estudio de Miyazaki permitió el análisis dosis-respues-

ta, señalando que las más fumadoras tienen más probabilidades de experimentar una menopausia temprana que las que fuman menos cigarrillos por día.

Las que habían dejado de fumar y lo hicieron completamente no tienen una menopausia más temprana.

No está claro por qué fumar podría tener este efecto sobre la menopausia. Hay numerosas teorías, más allá del alcance de este análisis, pero la mayoría sugieren mecanismos que culminan en la pérdida de los folículos ováricos, un proceso que previamente se pensaba que es irreversible. El estudio de Miyazaki, lo que sugiere es que las ex fumadoras no tienen una menopausia más temprana; pone en duda la idea de que este es un proceso irreversible.

Estos datos sugieren una importante oportunidad de salud pública: Por promover el abandono del tabaquismo, la menopausia puede ser pospuesta, haciendo con ello una diferencia en los problemas de salud que enfrentan las pacientes con menopausia temprana, incluyendo la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis. Incluso reducir el número de cigarrillos por día parece ser un beneficio.

Por último, Miyazaki examinó la tasa de cesación de fumar entre las participantes emba-

razadas. Él encontró que el 61.9% de las fumadoras actuales dejan de fumar durante el embarazo. Afirma que esto es más probablemente producido «porque las mujeres son conscientes de y se preocupan por los efectos del tabaco en el feto y la maternidad». Se sugiere que tal vez esta alta tasa de abandono también puede ser debido a su contacto con un proveedor médico que analizó los riesgos con las participantes y las animó a dejar de fumar. Tal vez podríamos tener un éxito similar con nuestras mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas.

Cynthia B. Evans, MD, FACOG, NCMP
Associate Professor-Clinical
Department of Obstetrics and Gynecology
Ohio State University College of Medicine
Columbus, OH.

Referencias

1. Hayashi K, Mizunuma H, Fujita T, et al. Design of the Japan Nurses' Health Study: a prospective occupational cohort study of women's health in Japan. *Ind Health* 2007;45(5):679-686.
2. Parente RC, Faerstein E, Celeste RA, Werneck GL. The relationship between smoking and age at the menopause: a systematic review. *Maturitas* 2008;61(4):287-298.
3. Hayatbakhsh MR, Clavarino A, Williams GM, Sina M, Najman JM. Cigarette smoking and age of menopause: a large prospective study. *Maturitas* 2012;72(4):346-352.
4. Sun L, Tan L, Yang, F, et al. Meta-analysis suggests that smoking is associated with an increased risk of early natural menopause. *Menopause* 2012;19(2):126-132.

Carcinoma ductal in situ: lo que llamamos importa

Impact of ductal carcinoma in situ terminology on patient treatment preferences. JAMA Intern Med. August 26, 2013. [Epub ahead of print]tras

Evitar la palabra «cáncer» induce a las mujeres a elección de manejo no invasivo

ZB OMER, HWANG ES, ESSERMAN LJ, HOWE R, OZZANNE EM.

Resumen. En su famoso enunciado, Juliet preguntó: «¿Qué hay en un nombre?» Muchos de mis pacientes no distinguen entre cáncer preinvasivo y el cáncer invasivo y juzgan mal las implicaciones clínicas del término «carcinoma ductal in situ (DCIS)». Los investigadores especularon que describiendo DCIS sin utilizar el término «Cáncer» hace que las mujeres se sientan más cómodas, optando por métodos no invasivos sobre la cirugía.

Un total de 394 mujeres sanas sin antecedentes de cáncer de mama se presentan con tres viñetas en las cuales el carcinoma ductal in situ fue descrito con los términos «cáncer de mama no invasivo», «lesión de mama», o «células anormales» las (opciones de tratamiento y la probabilidad de desarrollar cáncer de mama, cáncer invasivo o la muerte eran idénticos). Las mujeres entonces eligieron entre cirugía, medicamentos o vigilancia activa como las opciones de tratamiento.

En general, la medicación o la vigilancia activa fueron seleccionadas con más frecuencia que la cirugía. Cuando se utilizó el término «El cáncer no invasivo», el 53% de las participantes eligieron el tratamiento conservador. Al contrario, cuando los términos «lesión de la mama» o «células anormales» se utilizaron, 66% y 69% de los participantes, respectivamente, decidieron manejo no quirúrgico.

Comentario. El carcinoma ductal in situ es una malignidad preinvasiva de la mama que es diagnosticada en más de 50.000 mujeres estadounidenses anualmente y a menudo se trata con tumorectomía y la radioterapia o mastectomía. Sin embargo, debido a que DCIS no

conduce necesariamente a enfermedad clínica en la vida de un paciente, la conducta expectante puede ser una opción razonable. En consonancia con reciente recomendación del Instituto Nacional del Cáncer,¹ estos resultados sugieren que cuando las descripciones de DCIS no implican el término «cáncer», una gran mayoría de las mujeres eligen tratamientos no quirúrgicos. Los autores señalan que la población de estudio fue muy educada, con ingresos superiores a la media, lo que limita la generalización. Sin embargo, los resultados ilustran que la forma en que se describen las condiciones médicas puede tener un efecto de gran alcance en las percepciones y posteriores elecciones de nuestros pacientes, lo que lleva a algunas mujeres a la cirugía innecesaria.

- ¿Qué hay en un nombre? Para DCIS, piense dos veces antes de decir «cáncer».

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

Referencias

1. Esserman LJ, Thompson IM, Reid B. Overdiagnosis and overtreatment in cancer. An opportunity for improvement. *JAMA* 2013;310(8):797-798.

Originally published in Journal Watch Women's Health at <http://womens-health.jwatch.org/> September 3, 2013. Reprinted with permission.

Relación entre la ingesta diaria y la edad de menopausia

Consumption of low-fat dairy products may delay natural menopause. J Nutr. 2013;143(10):1642-1650.

La dieta diaria baja en grasa está asociada con demora en la menopausia natural

CARWILE JL, WILLET WC, MICHELS KB.

Nivel de evidencia II-3

Resumen. En este análisis de datos del estudio Nurses' Health Study de la edad de la menopausia natural y el consumo de productos lácteos, los investigadores encontraron una asociación significativa entre el consumo de productos lácteos bajos en grasa y un modesto retraso en la edad de la menopausia natural. Más tarde la menopausia natural se ha asociado con ciertos riesgos de salud, incluyendo cáncer de mama y cáncer de endometrio. Los investigadores señalan que hormonas y factores de crecimiento en los productos lácteos pueden ser los responsables de la demora.

Comentario. Si los hábitos alimentarios y los ingredientes dietéticos individuales afectan el envejecimiento reproductivo es una cuestión relevante. En las sociedades occidentales, el consumo de azúcares refinados y grasas saturadas ha aumentado considerablemente a expensas de consumo de frutas y verduras. Este patrón de dieta se asocia con estrés oxidativo postprandial, inflamación, y el aumento de resistencia a la insulina, todos los cuales son clave para numerosos procesos de la enfermedad y podrían acelerar el envejecimiento. Sin embargo, las investigaciones del efecto de la dieta en la edad de la menopausia o sobre los marcadores de envejecimiento del eje hipotálamo-hipófisis-ovario son escasos, y los datos son inconsistentes.¹⁻³

Los resultados del estudio actual de la investigación de la relación entre el consumo de lácteos y la edad de la menopausia parecen contribuir a la controversia.

El hallazgo principal es un retraso significativo (alrededor 3,6 meses) en la edad de aparición

de la menopausia en mujeres menores de 51 años que consumieron más de tres porciones por día de lácteos bajos en grasa en comparación con cero a una porción por día. No hubo efecto de la ingesta de lácteos altos en grasa en el tiempo de la menopausia.

Esto contrasta con estudios previos; sin embargo, se concluyó que un mayor consumo de leche baja en grasa aumentaba el riesgo de infertilidad anovulatoria en mujeres premenopáusicas, mientras las dietas altas en grasas eran benéficas.⁴

En otros primates no humanos que consumen una dieta basada en proteína de leche se redujo la reserva ovárica en comparación con los que consumían una dieta basada en proteínas de plantas, siendo todos los otros macronutrientes equivalentes.⁵

Con respecto a los posibles mecanismos de retraso de la menopausia, los autores del estudio actual sugieren que las mayores cantidades de sulfato de estrona en la leche descremada pueden haber resultado en un aumento de las concentraciones plasmáticas de estradiol y el prolongado sangrado menstrual. Esta hipótesis es intrigante, pero sigue siendo especulativa sin medidas de estrógeno en la leche y en el plasma. Los investigadores también consideraron la posibilidad de que con frecuencia el consumo de lácteos bajos en grasa representa un patrón de dieta que está asociado con una mejor salud reproductiva en general. Una explicación no tenida en cuenta es la posibilidad de que el consumo de lácteos altos en grasa puede ser indicativo de un patrón de dieta que resulta en aumento del riesgo cardiovascular.

Muchas de las variables informadas anteriormente que influyen en la edad de la menopausia

se consideran en este estudio (es decir, la edad de la menarquía, edad al primer nacimiento, la paridad, la actividad, el índice de masa corporal, el uso de anticonceptivos, el tabaquismo y el estado civil).

Sin embargo, los factores de riesgo cardiovascular (por ejemplo, los lípidos del plasma, la presión arterial, la resistencia a la insulina) no se informaron. Estos pueden haber sido informativos porque los marcadores de riesgo cardiovascular se ha reportado que se asocian con menopausia a edad temprana.⁶ Resultados dispares entre estudios de los efectos dietéticos en edad de la menopausia son probablemente debidos, al menos en parte, a la incapacidad de los datos de corte transversal para capturar la efectos de los hábitos alimentarios para toda la vida. Además, la edad en el último ciclo menstrual representa el efecto acumulativo de estilo de vida y los factores genéticos en la edad en que cesa la menstruación y no proporciona una imagen de la trayectoria del envejecimiento reproductivo. Además, la importancia clínica de unos pocos meses de sangrado prolongado tampoco es clara, ya que no necesariamente representa el mantenimiento de «la función ovárica normal».

Por ejemplo, el endometrio es exquisitamente sensible a los estrógenos circulantes, y el sangrado menstrual puede ocurrir en mujeres con solo unos pocos folículos ováricos restantes.⁷

Además, el número de folículos ováricos disminuye rápidamente después de la edad de 37 años, y la reserva ovárica, tal como se mide por la hormona antimülleriana (AMH), puede caer por debajo del nivel de detección, a los 5 años antes del último período menstrual.⁸

Por lo tanto, las investigaciones longitudinales utilizando medidas repetidas de envejecimiento reproductivo (por ejemplo, AMH, los recuentos de folículos antrales) y patrones dietéticos, así como experimentos controlados en animales son necesarios, para mejorar la comprensión en esta área.

Susan E. Appt, DVM
Assistant Professor of Comparative Medicine
Wake Forest School of Medicine
Winston Salem, NC

Referencias

1. Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, Shimizu H. Total and monounsaturated fat intake and serum estrogen concentrations in premenopausal Japanese women. *Nutr Cancer* 2000;38(1):37-39.
2. Nagel G, Altenburg HP, Nieters A, Boffetta P, Linseisen J. Reproductive and dietary determinants of the age at menopause in EPIC-Heidelberg. *Maturitas* 2005;52(3-4):337-347.
3. Dorjgochoo T, Kallianpur A, Gao YT, et al. Dietary and lifestyle predictors of age at natural menopause and reproductive span in the Shanghai Women's Health Study. *Menopause* 2008;15(5):924-933.
4. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner B, Willett WC. A prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility. *Hum Reprod* 2007;22(5):1340-1347.
5. Appt SE, Chen H, Goode AK, et al. The effect of diet and cardiovascular risk on ovarian aging in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Menopause* 2010;17(4):741-748.
6. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, et al. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(10):1976-1983.
7. Ethun KF, Cline JM, Appt SE. Endocrine profile of an ovariectomized cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) with a supernumerary ovary. *Comp Med* 2011;61(5):462-466.
8. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, et al. Anti-müllerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):3478-3483.

Diferentes progestinas: contraceptivos orales combinados y trombosis venosa

Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network metaanalysis. BMJ. September 12, 2013. [Epub ahead of print]

Píldoras conteniendo levonorgestrel parecen menos probable de asociarse a TEV que aquellas con gestodene, desogestrel, o drospirenone.

STEGEMAN BH, DE BASTOS M, ROSENDAAL FR, ET AL.

Resumen. Los anticonceptivos orales combinados (AO) han evolucionado durante las últimas décadas, en términos de la dosis del compuesto de estrógeno y progestina.

Ahora, los investigadores han llevado a cabo un meta-análisis de 26 estudios para proporcionar una visión general de la formulación de AO y el riesgo de trombosis venosa (TEV).

Las mujeres que usan anticonceptivos orales combinados se enfrentaron a un estimado de riesgo de 1 en 1000 de riesgo para TEV cada año, 3 a 4 veces del muy bajo riesgo de TEV que enfrentan las mujeres que no utilizan anticoncepción hormonal. Las píldoras combinadas que contienen levonorgestrel tienen el riesgo más bajo para TEV, mientras que las píldoras que contienen gestodeno, desogestrel, acetato de ciproterona, y drospirenona tienen de un 50% a 80% más alto riesgo de TEV que las píldoras de levonorgestrel.

Además, las dosis modernas de etinilestradiol (<50 g) se asociaron con un menor riesgo de VT.

Comentarios. A pesar de los riesgos relativos que se presentan, en este estudio no se ajustaron para la duración del uso de la píldora, la obesidad o el consumo de tabaco; se refuerzan el bajo riesgo absoluto de trombosis venosa con el uso de cualquier anticonceptivo oral, y la idea de que la mejor píldora para un paciente dada es la que ella quiere tomar. El riesgo bajo en las mujeres con AO, para cáncer de ovario y de endometrio, y de haber sido asociado con una menor mortalidad

por cualquier causa comparado con el no uso de anticonceptivos y la asociación del embarazo con un mayor riesgo de TEV que el uso de AO (las primeras 6 semanas después del parto son asociadas con riesgo de trombosis venosa 22 a 84 veces mayor que en las mujeres no embarazadas).¹ Dicho esto, los que quieren minimizar su riesgo de TEV así como embarazos no deseados son probablemente mejor servidos por la anticoncepción intrauterina o subdérmica.

Eleanor Bimla Schwarz, MD, MS
 Director, Women's Health Services Research Unit
 Associate Professor of Medicine,
 Epidemiology, and Obstetrics, Gynecology
 and Reproductive Sciences
 University of Pittsburgh
 Pittsburgh, PA

Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention. Update to CDC's U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010: Revised Recommendations for the Use of Contraceptive Methods During the Postpartum Period. www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwr.html/mm6026a3.htm Updated July 8, 2011. Accessed September 23, 2013.
Originally published in Journal Watch Women's Health at <http://womens-health.jwatch.org/> September 12, 2013. Reprinted with permission.

Artículos escogidos por el editor de «*Menopause*» –Septiembre 2013–

- **HADINE JOFFE, MD, MSC, DAVID P. WHITE, MD, SYBIL L. CRAWFORD, PHD, KRISTIN E. MCCURNIN, BS, NICOLE ECONOMOU, BA, STEPHANIE CONNORS, BS, AND JANET E. HALL, MD.**

Adverse effects of induced hot flashes on objectively recorded and subjectively reported sleep: results of a gonadotropin-releasing hormone agonist experimental protocol.

Efectos adversos de fogajes inducidos, reportados objetivamente y registrados subjetivamente en el sueño: resultados de un protocolo experimental con agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas.

- **NANCY FUGATE WOODS, PHD, RN, FAAN, AND ELLEN SULLIVAN MITCHELL, PHD.**

Consequences of incontinence for women during the menopausal transi-

tion and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study.

Consecuencias de la incontinencia urinaria en mujeres durante la transición menopáusica y posmenopausia temprana: observaciones del estudio the Seattle Midlife Women's Health Study.

- **BRUFISKY, MD, PHD, SHANNON PUHALLA, MD, AND SARAH L. BERGA, MD.**

Does lifetime exposure to hormones predict pretreatment cognitive function in women before adjuvant therapy for breast cancer?

¿El tiempo de duración de exposición a las hormonas predice la función cognitiva en mujeres antes de la terapia coadyuvante para cáncer de mama?

Este boletín electrónico publicado por la NAMS analiza un importante artículo publicado recientemente

Resultados durante y después de la suspensión de la TH: una mirada amplia de los datos del WHI

MENOPAUSAL HORMONE THERAPY AND HEALTH OUTCOMES DURING THE INTERVENTION AND EXTENDED POSTSTOPPING PHASES OF THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE RANDOMIZED TRIALS. JAMA. 2013;310(13):1353-1368.

Diferencias entre la iniciación de la terapia en mujeres menopáusicas jóvenes y Viejas y entre TE y TEP son aclaradas

MANSON JE, CHLEBOWSKI RT, STEFANICK ML, ET AL.

Nivel de evidencia: I

Son bien conocidos por los miembros NAM los resúmenes de hallazgos anteriores de los brazos de estrógenos equinos conjugados EEC y acetato de medroxiprogesterona (AMP) y EEC solos suministrados por vía oral del estudio Women's Health Initiative (WHI) un estudio randomizado y controlado con placebo el cual reclutó a mujeres entre 50 y 79 años. Ahora, los investigadores han publicado un análisis de los resultados para los dos ensayos basados en largos seguimientos (mediana de 13 años) acumulativo con estratificación por edad. Entre las mujeres randomizadas asignadas al azar a EEC más acetato de medroxiprogesterona versus placebo, se observaron, durante la fase de intervención, elevaciones pequeñas en el riesgo pero estadísticamente significativo de cáncer de mama invasivo (RR, 1.24), accidente cerebrovascular (1.37), embolia pulmonar (1.98), así como reducciones en el riesgo de cáncer colorrectal (0.62), fractura de cadera (0.67), y diabetes -(0.81). Con la excepción del cáncer de mama, el riesgo alterado de estos resultados se atenuó durante la fase posterior a la intervención. Entre las mujeres asignadas al azar a EEC frente a placebo se observaron, durante la fase de intervención, elevaciones pequeñas pero estadísticamente significativas en el riesgo de accidente cerebrovascular (1.35), así como reducciones estadísticamente signifi-

cativas en la fractura de cadera (0.67) y la diabetes (0.86), con el riesgo de estos resultados nuevamente atenuándose durante la fase posintervención.

En conjunto, la aleatorización para EEC se asoció con un riesgo significativamente menor de cáncer invasivo de mama (0.79).

Ni EEC + AMP ni EEC solos impactaron de manera significativa en la mortalidad por todas las causas durante o después de la fase de intervención. Las mujeres mayores de 50 a 59 años aleatorizadas a EEC solos tuvieron resultados significativamente más favorables para todas las causas de mortalidad y menos infartos de miocardio.

Comentario 1. El tratamiento hormonal sustitutivo (TH) sigue siendo el más eficaz para síntomas vasomotores, que son experimentados por más del 50% de las mujeres menopáusicas, con síntomas molestos que ocurren más probablemente en mujeres a finales de la perimenopausia y en la menopausia reciente. La duración media de estos molestos síntomas es mayor de 10 años¹.

Estas observaciones a largo plazo en relación con las participantes en los Ensayos de TH del WHI nos recuerdan que la relación beneficio-riesgo de la terapia hormonal (TH) para la menopausia es más favorable cuando estos se inician en las mujeres menopáusicas más jóvenes

en lugar de las más mayores, y para estrógenos solos en comparación con la terapia estrógeno-progestina.

Andrew M. Kaunitz, MD, NCMP
Profesor y Director Asociado Departamento de
Obstetricia y Ginecología
Universidad de Florida Colegio de Medicina -
Jacksonville
Jacksonville, FL
NAMS Miembro de la Junta

Referencias

1. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duración de los sofocos de la menopausia y el riesgo asociado a factores. *Obstet Gynecol* 2011;117(5):1095-1104. El comentario del Dr. Kaunitz es una adaptación de un resumen que será publicado en el *Journal Watch Women's Health*.

Comentario 2. Aplaudimos a los autores de la publicación de estudio del WHI por la extensa actualización y la revisión tanto del brazo WHI EEC + MPA como del brazo del estudio del WHI EEC. Ahora que estos datos están disponibles, sería un momento excelente para hacer una revisión externa de variadas disciplinas clínicas para examinar los mismos detalles de los estudios que todavía están en duda, incluyendo el análisis de subgrupos. Por ejemplo, en el estudio EEC solos más del 80% de las participantes tenían histerectomía antes de los 49 años y la mitad se la realizaron antes de la edad de 40 años. Los datos para este grupo deben estar disponibles y analizarse por años desde la última menstruación. Esta información podría ofrecer apoyo adicional a la hipótesis de temporización. Las mujeres en el grupo de EEC solos actualmente colocado en la cohorte de 50 a 59 incluyen 83% de quienes fueron histerectomizadas antes de los 49 años. Un total de 39.8% de estas mujeres se fueron a la menopausia antes de los 40 años. Por lo tanto, estas últimas participantes estaban 10 o más años más allá de su último período. Analizando los resultados por años desde la última menstruación y no por grupo de edad podría fortalecer la hipótesis de temporización.

Del mismo modo, el estudio de EEC solos fue suspendido por el aumento en eventos tromboóticos cerebrovasculares.

Sin embargo, el 53% de estas mujeres eran hipertensas al inicio del estudio. Sería informativo separar este grupo para comparar el 47% de mujeres normotensas con la mujeres hipertensas en cuanto a los riesgos de peligro de las enfermedades cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares. Esto es particularmente convincente dado que la hipertensión es una contraindicación relativa para la terapia de estrógeno por vía oral. Esto nos lleva a otra cuestión. Estudios de población grandes como estos son de gran valor desde un punto de vista de la salud pública global. Sin embargo, no se aplican a los individuos. De hecho, es un subanálisis que el clínico tiene que aplicar a cada paciente individual cuando evalúa el riesgo-beneficio.

La mujer con un alto riesgo para la pérdida el hueso puede no ser la misma mujer en riesgo para enfermedad cardiovascular. Este mismo concepto de revisión de subanálisis deberían aplicarse a la visión general de los resultados y los resultados de EEC- solos no se deben combinar con los resultados de EEC + AMP.

Son estudios separados con diferentes poblaciones con distintos grupos de placebo y deben ser analizados por sus variados resultados. Quizás las conclusiones generales para la terapia serían muy diferentes y más directamente aplicables a individualizar el tratamiento si este subanálisis fuera extensamente realizado y abierto a una revisión clínica más amplia.

Aquellos de nosotros que cuidan de la mujer menopáusica agradecemos a los autores por la publicación de estos hallazgos. Es útil reconocer que a mayor edad la mujer menopáusica está en riesgo con la terapia hormonal.

Es igualmente alentador y debería ser destacado que la mujer menopáusica más joven está a más bajo riesgo con la terapia de estrógenos, e incluso cuando el riesgo de la paciente tratada es mayor que la de placebo, las razones de riesgo son muy pequeñas. Quizás deberíamos estar haciendo hincapié en que 9.900 mujeres por cada 10.000 tenían casi 7 años de una salud excepcional.

Lila E. Nachtigall, MD, NCMF
Profesor de Obstetricia y Ginecología
Escuela de Medicina de NYU
Nueva York, NY
Ex Presidente NAMS, 2000.

Comentario 3. El reporte de Mason y col. en JAMA nos da una exhaustiva visión de intervención y seguimiento posintervención (13 años en total) del WHI^{1,2} y nos ayuda a poner en contexto, para médicos y pacientes, las diferencias de los hallazgos entre los estrógenos solos (TE) y estrógenos combinados con progestágeno (TEP) y que la edad hace la diferencia en el riesgo y resultados cuando se está tomando TH.

Los hallazgos son presentados por edad, por TE o TEP, y por tiempo desde la menopausia, lo cual hace el análisis detallado mucho más práctico para determinar el riesgo individual.

- La terapia hormonal permanece como una opción razonable para mujeres posmenopáusicas sintomáticas que quieren un alivio a corto plazo de sus fogajes, pero no debe ser usada para prevenir enfermedades crónicas en mujeres a ninguna edad, que en conjunto, los riesgos incluyendo la enfermedad cardíaca y cáncer de mama sobrepasan los beneficios a no ser que se usen para aliviar los síntomas menopáusicos moderados y severos.
- Las mujeres por debajo de los 60 años tienen los mayores beneficios y los menores riesgos.
- La TEP tiene más riesgos que la TE, principalmente debido al aumento del riesgo de cáncer de mama y demencia en mujeres mayores de 65 años de edad.
- La TEP y TE aumentan el riesgo de ACV, eventos tromboembólicos venosos, cálculos biliares e incontinencia urinaria.
- Ambos disminuyen el riesgo de fracturas, diabetes y fogajes con mejoría de calidad de vida relacionada con la salud.
- Las mujeres con TE tienen un riesgo reducido de cáncer de mama y aquellas por debajo de la edad de los 60 años tienen una pequeña pero significativa reducción

de todas las causas de mortalidad y de infarto de miocardio.

- Las mujeres menopáusicas sintomáticas de edades entre 50 y 54 años tenían «una sustancial reducción de los síntomas» cuando recibían tratamiento en ambos brazos del WHI comparados con el placebo.
- Las mujeres de 70 a 79 años de edad quienes tenían síntomas vasomotores de base en tratamiento en ambos brazos, tenían alto riesgo de ECV comparados con mujeres recibiendo placebo, mientras las mujeres más jóvenes no.

Combinación TEP: Para 100 000 mujeres en TEP, Edades 50 a 59: 12 eventos adversos (EAs) más que el placebo. Edades 60 a 69: 22 EAs más. Edades 70 a 79: 38 EAs más.

Los estrógenos solos fueron más seguros: TE para 100 000 mujeres en TE, Edades 50 a 59: disminución de 19 EAs. Edades 60 a 69: disminución de 1 EAs. Edades de 70 a 79: aumento de 51 EAs. La terapia a corto plazo permanece útil para mujeres con molestos fogajes, particularmente antes de los 65 años de edad, con más beneficios vistos en usuarias de TE (mujeres histerectomizadas).

El uso de TEP o TE debe individualizarse basado la relación individual de riesgo-beneficio; tiempo de menopausia y grado de sintomatología.

A pesar de los beneficios, el uso a largo plazo de TEP para prevención de enfermedades crónicas no se justifica.

Nosotros toleramos menos el riesgo cuando se usa la medicina para prevenir la enfermedad que para el tratamiento de problemas. Sin embargo, para algunas mujeres la mejoría de la calidad de vida puede compensar los riesgos, particularmente en la mujeres más jóvenes y sanas.

Los productos transdérmico y progesterona micronizada pueden disminuir el riesgo comparados con los productos probados en el WHI (EEC 0.625 mg / AMP 2.5 mg). Debe tenerse cuidado en mujeres mayores con síntomas menopáusicos persistentes, en las que se encontró un riesgo aumentado de enfermedad cardíaca.

Para mujeres que no son candidatas a terapia hormonal, las opciones de tratamiento no hormonal puede ser útil. La FDA justamente ha aprobado 7.5 mg de paroxitina para tratamiento de los fogajes.

En estudios grandes randomizados doble ciegos se ha encontrado que otros SSRI's tales como escitalopram, SSNRs como desvenlafaxina y venlafaxina, y gabapentin alivian los fogajes en frecuencia e intensidad más que el placebo.

JoAnn V. Pinkerton, MD, NCMF
Professor of Obstetrics and Gynecology
Director Midlife Health University of
Virginia Health Center Charlottesville,
VA Past NAMS President, 2008

Referencias

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333.
2. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(14):1701-1712.

Comentario 4. Como muchos de Uds. yo gasto mucho tiempo y energía en el seguimiento de hallazgos y terapia hormonal en menopausia y aplicándolos lo mejor posible a mis habilidades para pacientes y practicantes.

Una de las frustraciones inherentes a estos esfuerzos, en la década anterior, ha sido tratar de estandarizar estos hallazgos de múltiples reportes de diversos resultados del WHI. Algunos reportes incluyeron riesgos absolutos y estratificación por edad y años desde la menopausia, mientras otros no. En algunos casos, como los datos evolucionaron, el riesgo relativo o significancia de un hallazgo particular cambió de publicación en publicación.

Eso ha mostrado cierto grado de disonancia en conferencistas en un mismo evento mostrando datos o valores diferentes, o inconsistencia en los reportes que hacen difícil sacar conclusiones consistentes para el asesoramiento clínico.

Hoy es un nuevo día. Este reporte del WHI por Manson y col. finalmente da una sumatoria clínica de los hallazgos del WHI con una presentación consolidada, consistente y coherente de los resultados de los ensayos clínicos del WHI, extendiéndose desde el reporte inicial, a través de 13 años de seguimiento acumulativos. Para nuestro beneficio —y el de aquellos que nos miran como guías— este reporte literalmente nos pone a todos en la misma página (o mejor páginas- el informe principal tiene 16 páginas de largo con densas tablas que se ven mejor con una lupa que con mis gafas de lectura; el suplemento, que es indudablemente complementario contiene otras 21 páginas).

Esta no es una lectura rápida, pero el tiempo de revisar el reporte línea por línea es indudablemente un tiempo bien invertido. Entonces Ud. puede ir alrededor del trabajo, ir más adelante: actualizar sus diapositivas en Power Point.

¿Qué debemos aprender de nuevo? Estos son unos de los puntos para mí más destacados:

- El riesgo de cáncer invasivo de mama con ECC+AMP permanece elevado durante la posintervención y el seguimiento acumulativo comparado con el grupo placebo. Esto tiene importantes implicaciones clínicas para la monitorización y el seguimiento del paciente.
- El riesgo de cáncer invasivo de mama con EEC solos fue significativamente menor en el seguimiento acumulativo (el total de fase combinadas). Esto es intrigante y lleva a preguntas como ¿Qué tan largo puede ser este beneficio inesperado de los EEC? ¿Puede persistir?
- Mientras el cáncer endometrial no aumentó ni disminuyó en el reporte inicial del 2002 del WHI, en el seguimiento acumulativo hubo un 33% de reducción en cáncer endometrial. Esta es una noticia tranquilizadora para mujeres que toman la misma fórmula hormonal como la estudiada en el WHI.

- Es de notar la persistente reducción del 19% del riesgo de fractura de cadera en el grupo de EEC + AMP durante el seguimiento acumulativo. De nuevo este es un beneficio anticipado de la terapia combinada, como efecto positivo de la TH en el hueso, que se espera disminuya rápidamente después de la suspensión.
- Un componente particular de ayuda es el detalle del riesgo absoluto y beneficios para las mujeres entre los 50 y 59 años de edad por 100 000 mujeres-años de tratamiento con EEC + AMP versus CEE solos. Estos números permiten una presentación consistente para mujeres que están considerando tomar TH y para los clínicos que la prescriben (se debería generar una nueva página de información al paciente por la NAMS).
- El perfil de seguridad divergente entre la terapia combinada y los EEC solos se confirma. Esto refuerza nuestra resolución de establecer modos adicionales de seguridad de protección endometrial.
- Mientras la reducción global del riesgo en mujeres más jóvenes (50 a 59 años de edad) se destaca, especialmente en aquellas con terapia de EEC solos, el papel primario de la TH para el alivio de los síntomas más que para la prevención continúa siendo enfatizado. Al final del día, este reporte provee un resumen muy necesitado de la experiencia del WHI al momento. Como en el pasado, sin embargo, seamos conscientes de que esta actualización puede no ser el fin de la historia de la TH.

Cynthia A. Stuenkel, MD, NCMP
Clinical Professor of Medicine
School of Medicine
University of California, San Diego
La Jolla, CA Past NAMS President, 2009.

Tamizaje de DMO para prevenir fracturas

Mineral density screening and prediction of hip and major osteoporotic fracture. JAMA. 2013;310(12):1256-1262.

Tamizaje repetido puede no ser necesario en adultos con osteoporosis no tratada

BERRY SD, SAMELSON EJ, PENCINA MJ, ET AL. REPEAT BONE

Nivel de evidencia: II-3

Resumen. ¿Los cambios en la densidad mineral ósea (DOM) después de 4 años ayudarán a mejorar la predicción de riesgo de fractura más allá de la DMO basal? Para responder a esta pregunta, este estudio de cohorte de 310 hombres y 492 mujeres (edad media, 74,8 años) basado en la población del estudio de la Osteoporosis de Framingham, utiliza dos medidas de DMO del cuello femoral tomadas de 1987 a 1999.

El cambio promedio de DMO fue -0.6% por año; 76 de los participantes tuvieron una fractura de cadera incidente y 113 de los participantes experimentaron una fractura osteoporótica importante.

Sin embargo, una segunda medida de la DMO después de 4 años, no mejoró significativamente el riesgo de fractura osteoporótica de la cadera.

Solo el 3,9% fueron reclasificados como de alto riesgo, y el número reclasificado como de bajo riesgo se redujo en un 2,2%. Por lo tanto, una medida de repetición dentro de 4 años puede no ser necesaria en los adultos de esta edad no tratados para la osteoporosis.

Comentario. Este estudio se suma al creciente cuerpo de la literatura que duda de la utilidad de las pruebas de detección de DMO repetitivas. Los pacientes con alto riesgo en la primera proyección fueron igualmente de alto riesgo en el segundo examen, y los de bajo riesgo se mantuvieron así. Los resultados de otro reciente estudio¹ sugieren que en el tamizaje de FRAX y DMO puede perderse hasta un 10% de las mujeres con fracturas vertebrales silentes o

que se beneficiarían de tratamiento. Otro estudio sugiere que entre las mujeres con T-score mejor que -1.5, menos del 10% pasarían a osteoporosis dentro de 15 años.² Los resultados de estudios como el presente, junto con el informe actual, sugieren que un corto intervalo de tamizaje en mujeres con DMO normal, mas osteopenia leve (BMD > -1,5) no es probable que modifique la práctica clínica.² El tamizaje repetido de corto intervalo de tiempo de detección, por lo tanto, no puede ser tan útil como se presumía inicialmente.

Desafortunadamente, la detección por DMI y la evaluación por FRAX no identifican todos los pacientes con la osteoporosis. Ciertamente, un tamizaje con DMO rutinario no debería ocurrir con más frecuencia que cada 2 a 5 años; de hecho, este artículo sugiere que una sola medida de DMO en una población mayor puede ser capaz de predecir por sí sola.

Actualmente, un algoritmo de tamizaje ideal para osteoporosis es deficiente. Es de vital importancia, por lo tanto, que los médicos sean cuidadosos en la detección para el tratamiento de la osteoporosis, usando las actuales directrices. Mientras tanto, estudios adicionales son necesarios para ayudar a identificar qué individuos tienen más probabilidades de transición en un intervalo de tiempo corto de ser de alto riesgo y, por lo tanto, pueden beneficiarse de una prueba de detección con intervalo más corto.

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

Peter F. Schnatz, DO, FACOG, FACP, NCMP
Professor of Ob/Gyn and Internal Medicine
Jefferson Medical College of Thomas Jefferson
Associate
Chair and Residency Program Director
The Reading Hospital and Medical Center
Reading, PA

Referencias

1. Greenspan SL, Perera S, Nace D, et al. FRAX or fiction: determining optimal strategies for treatment of osteoporosis in residents in long-term care facilities. *J Am Geriatric Soc* 2012;60(4):684-690.
2. Gourlay ML, Fine JP, Preisser JS, et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women. *N Engl J Med* 2012;366(3):225-233.

El ejercicio puede disminuir el riesgo de ECV en mujeres posmenopáusicas

A case-control study examining the effects of active versus sedentary lifestyles on measures of body iron burden and oxidative stress in postmenopausal women. Biol Res Nurs. September 19, 2013. [Epubahead of print].

El ejercicio mejora la capacidad antioxidante y disminuye la carga de hierro corporal

BARTFAY W, BARTFAY E.

Nivel de evidencia: II-2

Resumen. Este estudio de casos y controles apareados por edad examina los efectos de estilos de vida activa (n 25) y sedentaria (25) en mujeres entre 55 y 65 años de edad. Los resultados fueron mediciones de carga de hierro corporal (hierro sérico total, saturación de transferrina, y niveles séricos de transferrina; actividad de glutatión peroxidasa; y estrés oxidativo cuantificado por 4 hidroxil nonenal malondialdehído, y hexanal).

En las mujeres sedentarias las medidas de carga de hierro corporal y estrés oxidativo fueron significativamente mayores, mientras la actividad de la glutatión peroxidasa de las células rojas fue mayor en las mujeres activas. El ejercicio disminuyó el riesgo de desarrollar ECV en mujeres posmenopáusicas al mejorar la capacidad antioxidante y disminuyendo la carga de hierro corporal.

La mayoría de los estudios han sido realizados en mujeres jóvenes y revelaron niveles de hierro y ferritina más bajos en las participantes que hacían ejercicio.

La disminución en la carga oxidativa en la capacidad reductiva y el glutatión ha mostrado ser derivada concomitante del ejercicio.

Sorprendentemente, aunque la pérdida de sangre y hierro paran con la menopausia, los efectos del aumento de las reservas de hierro en la menopausia han sido investigados poco. Este estudio nos ilumina en algunos de los efectos metabólicos del aumento de hierro y ferritina y el aumento potencial del estrés oxidativo con la menopausia. Los hallazgos indican que los efectos

del aumento de hierro y el estrés oxidativo con la menopausia se pueden mitigar con el ejercicio. Los análisis de sangre contribuyen, pero no pueden contestar todas nuestras preguntas acerca de este importante tópico en la menopausia.

Un estudio reciente del SWAN, por Kim y sus colegas,¹ presenta un análisis longitudinal de 5 años de premenopausia y la transición menopáusica.

Las mujeres mostraron un aumento similar de hierro y estrés oxidativo con la menopausia, lo que los investigadores correlacionaron con aumento de la resistencia a la insulina. Ellos postularon que el aumento del hierro y el estrés oxidativo resultó en resistencia a la insulina.

Una hipótesis alterna podría ser que con la disminución de estrógenos, el músculo esquelético se atrofia; y si recordamos que ese músculo es el más grande reservorio de receptores de estrógenos en el cuerpo de la mujer, la pérdida de estimulación estrogénica está asociada con la disminución del volumen y la función muscular.

Debido a que el peso corporal magro determina las necesidades calóricas diarias para la estabilidad del peso corporal, la pérdida de músculo en la menopausia hace que se gane peso más fácilmente.

Con el aumento de la relación testosterona-estrógenos de la menopausia, la ganancia de peso es más propensa a obesidad central.

La figura como reloj de arena de la mujer con menstruaciones se convierte en una figura de manzana en la menopausia. La obesidad central se asocia con aumento de productos de inflamación

tales como la interleukina-1, interleukina-6, el factor de necrosis tumoral y esteatosis hepática.

El hígado graso se asocia con aumento de hierro y ferritina circulante.

Los hallazgos reportados por Bartfay y sus colegas apoyan la hipótesis alternativa y llevan a la creencia del potencial del ejercicio para prevenir el avance de los cambios en el estilo de vida sedentario de la menopausia.

Richard H. Nachtigall, MD
Professor of Medicine
New York University, School of Medicine New
York, NY

Referencia

1. Kim C, Nan B, Kong S, Harlow S. Changes in iron measures over menopause and association with insulin resistance. *J Womens Health (Larchmt)* 2012;21(8):872-877.

Diabetes y mortalidad en mujeres del WHI

All-cause, cardiovascular, and cancer mortality rates in postmenopausal white, black, hispanic, and asian women with and without diabetes in the United States; the Women's Health Initiative, 1993-2009. Am J Epidemiol. September 17, 2013. [Epub ahead of print].

El resultado de mortalidad no difiere por subgrupo racial cuando se estratifica el estatus diabético

MA Y, HEBERT JR, BALASUBRAMANIAN R, ET AL.

Nivel de evidencia: II-3

Resumen. Usando los datos del Women's Health Initiative (WHI), los investigadores compararon las tasas de mortalidad por todas las causas y cáncer en mujeres posmenopáusicas, blancas, negras, hispanas y asiáticas con y sin diabetes.

De 158 833 participantes, el 84.1% fueron blancas, 9.2 % fueron negras, 4.1% fueron hispanas y 2.6% fueron asiáticas. Dentro de los subgrupos raciales las mujeres con diabetes tenían alrededor de 2 a 3 veces mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, cardiovascular y cáncer que aquellas sin diabetes, aunque los riesgos relativos para resultados de mortalidad no fueron significativamente diferentes entre los grupos raciales.

Comentario. La epidemia de diabetes está sobre nosotros, con las anormalidades metabólicas asociadas con aumento de la mortalidad por cualquier causa y cualquier número de morbilidades, incluyendo las enfermedades cardiovasculares, la demencia, y varios tipos de cáncer.

Detrás de este estado de la enfermedad en la mayoría de los pacientes está el metabolismo asociado con resistencia a la insulina.

Durante la última década, la diabetes ha sido clasificada como una enfermedad coronaria de riesgo equivalente, que pone a todas las personas afectadas en una clasificación de alto riesgo, que los califica para terapias agresivas para alcanzar

metas más estrictas de la terapia. Los datos existentes indican que el riesgo asociado con la diabetes para las mujeres es mayor que para los hombres y que las diferencias raciales y étnicas están en juego, con riesgos más altos en los negros y los hispanos que en los blancos y los asiáticos. Este nuevo dato del WHI arroja luz por primera vez en el tema de mortalidad en las mujeres posmenopáusicas.

Aunque todas las mujeres posmenopáusicas con diabetes deben ser informadas de su alta morbilidad y la tasa de mortalidad, los autores correctamente concluyen que los médicos deben dedicar energías terapéuticas para la prevención de la diabetes tipo 2 mucho antes en la vida. Afortunadamente, ahora es mucho más fácil para los proveedores de predecir cuáles mujeres están en mayor riesgo de desarrollar diabetes. La lista de alerta incluye características del síndrome metabólico (aumento de tamaño de la cintura, hipertensión, dislipidemia y disglucemia, especialmente hipertrigliceridemia), una historia familiar de diabetes y una historia personal de síndrome de ovario poliquístico o una multitud de problemas gestacionales (incluyendo hipertensión, albuminuria, disglucemia, diabetes, preeclampsia, eclampsia, bebés pequeños o grandes –para la edad– gestacional y parto prematuro). Un biomarcador muy simple son unos triglicéridos anormales y de una relación de lipoproteína de alta densidad/colesterol (> 3,5), con la salvedad de que los afroamericanos resistentes a la insulina (incluyendo adolescentes) pueden no tener relaciones altas.

Ahora muchos datos incluso sugieren que las mujeres y los hombres nacidos de madres que tenían temas relacionados con el embarazo también están en mayor riesgo de diabetes y sus consecuencias.

Thomas Dayspring, MD, FACP, FNLA, NCMP
Clinical Assistant Professor of Medicine
Rutgers University Biomedical and Health Sciences
New Jersey Medical School
Director of CV Education
Foundation for Health Improvement and
Technology
Richmond, VA

Para riesgo cardiovascular, no todas las formulaciones de estrógenos orales son iguales

Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. JAMA Intern Med. September 30, 2013. [Epub ahead of print].

El estradiol oral fue más seguro que los estrógenos equinos conjugados

SMITH NL, BLONDON M, WIGGINS KL, ET AL.

Resumen. Aunque muchos estudios han comparado los riesgos cardiovasculares en las usuarias de terapia hormonal y las no usuarias, pocos datos estudian la seguridad comparativa de diferentes formulaciones de estrógenos orales.

Los investigadores condujeron un estudio de casos controles de mujeres posmenopáusicas tomando estradiol oral (E2) o estrógenos equinos conjugados (EEC) del 2003 al 2009. Los casos tenían tromboembolismo venoso incidente (TEV), infarto del miocardio (IM) o ACV isquémico; los controles no tenían historia de esos eventos cardiovasculares. En un subgrupo de los controles se determinó la relación entre el potencial basal de trombina y la sensibilidad de la proteína c activada (nPACsr), una medición que predice el riesgo de TEV en el grupo de uso de estrógenos y fue determinado en un grupo control.

Un total de 68, 67 y 49 casos de TEV incidente IM y ACV se identificaron durante el periodo del estudio. Más del 90% de las participantes fueron blancas la edad media que varía de 63 a 68. En el análisis ajustado para factores de confusión como índice de masa corporal y estatus de fumadora, el uso de EEC fue asociado con mayor riesgo de TEV (OR, 2.1; $p = 0.045$) e IM (OR, 1.9, no estadísticamente significativa) pero no con ACV. Entre los controles, nPACsr fue mayor en las usuarias de EEC ($p < 0.001$) sugiriendo una mayor tendencia a la coagulación.

Comentario. Aunque todos los estrógenos orales pueden llevar a un alto riesgo de tromboembolismo venoso comparados con los estrógenos transdérmicos,¹ muchas usuarias de

terapia hormonal menopáusica prefieren las formulaciones orales por su conveniencia (y por la duda acerca de la adherencia de los parches).

El estradiol y los estrógenos equinos conjugados pueden parecer comparables con respecto a la eficacia para síntomas menopáusicos, pero un mes de terapia de tabletas 1 mg de E2 cuesta US\$4.00 en algunas farmacias de cadena mientras que el EEC de 0.626 mg cuesta US\$84.92 92 (<http://www.goodrx.com/>). Por lo tanto, para mujeres posmenopáusicas que optan por el uso de formulaciones de estrógenos orales, el E2 es escogido ampliamente por la perspectiva del costo y la seguridad cardiovascular.

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

Referencia

1. Committee on Gynecological Practice. Postmenopausal estrogen therapy: Route of administration and risk of venous thromboembolism. *Obstet Gynecol.* 2013; 121(4):887-890.

Originally published in Journal Watch Women's Health at <http://womens-health.jwatch.org/> October 11, 2013. Reprinted with permission.

Artículos escogidos por el editor jefe de *Menopause* en octubre del 2013

- **MARIE-HÉLENE SAVARD, PHD, JOSEE SAVARD, PHD, AUDE CAPLETTE-GINGRAS, PHD, HANS IVERS, PHD, AND CELYNE BASTIEN, PHD.**

Relationship between objectively recorded hot flashes and sleep disturbances among breast cancer patients: investigating hot flash characteristics other than frequency.

Relación entre los calores registrados objetivamente y alteraciones del sueño en pacientes con cáncer de mama: la investigación de las características de sofocos diferente a la frecuencia.

- **JOSE T. DROST, MD, YVONNE T. VANDER SCHOUW, PHD, GERRIE-CORM. HERBER-GAST, PHD, AND ANGELA H.E.M. MAAS, MD, PHD.**

More vasomotor symptoms in menopause among women with a history of hypertensive pregnancy diseases compared with women with normotensive pregnancies.

Más síntomas vasomotores en la menopausia entre las mujeres con antecedentes de enfermedad hipertensiva en el embarazo en comparación con las mujeres con embarazos normotensos.

- **LINDA DENISE FERNANDES MOREIRA, PHD, FERNANDA CERVEIRA ABUANA OSORIO FRONZA, MS, RODRIGO NOLASCO DOS SANTOS, MS, LUZIMAR RAIMUNDO TEIXEIRA, PHD, LUIS FERNANDO MARTINS KRUEL, PHD, AND MARISE LAZARETTI-CASTRO, PHD.**

High-intensity aquatic exercises (HydrOS) improve physical function and reduce falls among postmenopausal women.

Ejercicios acuáticos de alta intensidad (HydrOS) mejoran la función física y reducen las caídas entre mujeres posmenopáusicas.

NAMS: Perlas prácticas

Duración extendida del uso de Terapia Hormonal Menopáusica (TH), octubre 2013

Andrew M. Kaunitz, MD, NCMP (University of Florida College of Medicine-Jacksonville, Department of Obstetrics & Gynecology, Jacksonville, FL)

El uso de TH sistémica para tratar los síntomas vasomotores (SVM). Los SVM moderados a severos representan la indicación más común para TH de combinación sistémica de estrógeno y progestina (TEP), o solo con estrógeno (TE) la TH representa el tratamiento más eficaz para SVM.¹ Algunas recomendaciones de los expertos respecto a la duración del uso de TH han advertido que «sigue siendo prudente mantener la duración de la TH de corto tratamiento o que la TH «puede servir un papel útil en el manejo de los síntomas a corto plazo».^{2,3}

Sin embargo, los SVM persisten durante más tiempo de lo que muchos han asumido. Por ejemplo, el estudio Penn Ovarian Aging Study se llevó a cabo específicamente para estimar la duración de los SVM moderados a severos y se encontró que la mediana de la duración de estos síntomas fue de 10,2 años. En este interesante estudio de cohorte, la duración media de los SVM que se iniciaron cerca de la entrada a la transición menopáusica fue mayor de 11,57 años.⁴ En una población de mujeres posmenopáusicas mayores (edad y años desde la menopausia 67 y 19 años de media, respectivamente), el 11,8% reportaron sofocos «clínicamente significativos» y «más de la mitad de estas mujeres que se quejaban de los sofocos importantes al inicio del estudio siguieron denunciando persistentemente síntomas molestos después de 3 años».⁵ Estas observaciones ponen de relieve que en muchas mujeres, a corto plazo (3-5 años), el uso de TH no será suficiente para controlar esos molestos SVM.

Uso de TH sistémica para prevenir osteoporosis. Dosis estándar (por ejemplo, los estrógenos equinos conjugados 0.625 mg, estradiol micronizado 1,0 mg o 0,05 mg de estradiol transdérmico) de la TH previenen la osteoporosis, con una de muchas formulaciones de TH

aprobadas para la prevención de esta condición. Datos de los ensayos con asignación al azar del estudio Women's Health Initiative (WHI) han aclarado asimismo que esta dosis de TH también evita fracturas.¹

Dosis muy bajas de TE pueden mantener o mejorar la densidad mineral ósea (DMO). El uso de parche de 0.14 mg de estradiol semanal se asocia con niveles séricos de estradiol que permanecen en el rango de la menopausia.⁶

En las mujeres de edad promedio de 66 años con el útero intacto, el uso de este parche de estrógenos de dosis ultrabaja durante dos años sin progestina no se ha encontrado que aumente el riesgo de hiperplasia de endometrio.⁶ Sin embargo, el uso de este parche no parece aumentar la incidencia de proliferación endometrial.⁷ En consecuencia, el monitoreo periódico del endometrio puede ser apropiado en mujeres que usan el parche de estradiol 0.14 mg a largo plazo.

El etiquetado del paquete para el parche de estradiol 0.14 recomienda que las mujeres que tienen útero reciban un progestágeno durante 14 días cada 6 a 12 meses.⁸

A pesar de que ofrecer orientación a los pacientes con respecto a la duración de la terapia hormonal representa un tema rodeado por la polémica, los médicos a menudo se encuentran con este problema en la práctica. Como se señala en la Declaración de posición de NAMS 2012 sobre la terapia hormonal (TH), determinar la duración óptima de la TH es un reto tanto para los médicos como para los pacientes. Esta perla práctica se refiere a situaciones clínicas para las que la TH a largo plazo podría ser apropiada y proporciona orientación práctica sobre las opciones terapéuticas prudentes para las mujeres que utilizan prórroga de uso de TH.

Aunque el parche de estradiol de dosis ultrabaja está aprobado para prevenir la osteoporosis, esta formulación no mostró reducir los SVM en la población de estudio en gran parte asintomática (mujeres de 60 a 80 años de edad)⁹ y no es aprobada para el tratamiento de SVM. En otro estudio, sin embargo, el parche de dosis ultrabaja alivió los SVM.¹⁰ No están disponibles datos que evalúan los riesgos de fracturas osteoporóticas en mujeres que utilizan la dosis ultrabaja de estradiol.

El uso de TH para prevenir la osteoporosis es apropiado para las mujeres que tienen otras indicaciones para TH, tales como SVM. Para las mujeres que utilizan TH, que ya no experimentan SVM, el uso a largo plazo de la TH para la prevención de osteoporosis generalmente no se recomienda, aunque se puede considerar para una mujer con alto riesgo de fractura cuando los tratamientos alternativos no son tolerados. El paquete etiquetado de la FDA para la terapia hormonal sistémica indica: «Cuando se prescribe únicamente para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, la terapia solo se debe considerar para mujeres con un riesgo significativo de osteoporosis y los medicamentos no estrogénicos deben ser considerados cuidadosamente».¹¹ La Declaración de posición de TH de la NAMS 2012 indica:

«Siempre que la mujer sea muy consciente de los beneficios y riesgos potenciales y tenga supervisión clínica, el uso extendido de TEP con la dosis efectiva más baja es aceptable en algunas circunstancias, incluyendo:

1. Para la mujer en que se han determinado que los beneficios del alivio de síntomas de la menopausia son mayores que los riesgos, sobre todo después de fallar un intento de suspender la TEP, y 2. Para las mujeres con alto riesgo de fractura para quienes las terapias alternativas no son apropiadas o causan efectos adversos inaceptables. «Como se detalla más arriba, la dosis de TH más baja que se utiliza para tratar los SVM puede prevenir la pérdida de densidad mineral ósea. En consecuencia, los médicos que prescriben la TH con la única indicación de prevención de la osteoporosis deben utilizar dosis más bajas que la dosis normal de TH.

Del mismo modo, los médicos que recetan TH para prevenir la osteoporosis deben recono-

cer que dado el riesgo elevado de cáncer de mama con la TEP, el uso prolongado de TH para prevenir la osteoporosis es más adecuado en mujeres de alto riesgo, seleccionadas poshisterectomía, que en mujeres con el útero intacto.

Los médicos también deben ser conscientes de que, a diferencia de los bisfosfonatos, la pérdida de la DMO se produce rápidamente después de que las mujeres interrumpen la TH y agentes alternativos para mantener la DMO deben ser reconsiderados.¹²

Por último, los médicos también deben ser conscientes de que la mayoría de las guías clínicas para la osteoporosis no recomiendan tratamiento bajo prescripción médica para la prevención. Asegurar una ingesta adecuada de vitamina D y calcio representa medidas preventivas. La terapia con receta está indicada para el diagnóstico de la osteoporosis (por DXA o por antecedentes de fractura) o aquellas con alto riesgo de fractura, tal como se determina por el FRAX *score*.¹²

El uso de duración extendida de TH sistémica: Las preocupaciones de seguridad.

El cáncer de mama y la mortalidad por el aumento de cáncer de mama con más de 3 a 5 años de uso de TEP, y el riesgo elevado de accidente cerebrovascular persisten durante toda la duración de la terapia.¹ En consecuencia, las mujeres con el útero intacto que decidan ampliar la duración del uso de TEP más allá de 5 años para el control de SVM o la protección contra la osteoporosis a cambio de ser candidamente asesoradas acerca de estas preocupaciones. No se observó ninguna elevación en el riesgo de cáncer de mama en el brazo TE del ensayo clínico aleatorizado del WHI (duración media de uso de estrógenos equinos conjugados [CE] 7,1 años). Cuando el uso de TE (en gran medida CEE) se extendió más allá de 15 años, en el estudio observacional en Nurse's Health Study, se observó un aumento del riesgo de cáncer de mama. En el estudio Observacional del Millón de Mujeres (One Million Women Study), entre usuarias actuales de las formulaciones de solo estrógeno (la mayoría de los cuales eran estradiol), hubo poco o ningún aumento en el riesgo de cáncer de mama si su uso comenzó 5

años o más después de la menopausia, pero el riesgo fue mayor en las mujeres que comenzaron la TE en los 5 años posteriores a la menopausia. No ha sido determinado si la variación entre estos resultados y el brazo de TE del WHI refleja diferencias en el momento de la iniciación de la TE, el tipo de TE, la población de estudio, el aumento de la vigilancia mamográfica de mujeres que utilizan TH, u otros factores no controlados en un estudio observacional no ha sido determinado.¹

Entre las mujeres que inician la TH en el momento de la menopausia, el uso a largo plazo no parece aumentar el riesgo de la enfermedad cardíaca coronaria (ECC), aunque el seguimiento en los ensayos clínicos no se ha extendido más allá de 7 años de TEP, y la mediana edad puede traer aumentos en riesgos cardiovasculares basales.¹ Sin embargo, mujeres que a sus 70 años inician TE oral o TEP, en particular aquellas con SVM, experimentan un aumento del riesgo de ECC,¹³ lo que subraya la necesidad de cautela y la individualización en esta población de pacientes. La TH oral aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y accidente cerebrovascular.

La edad también representa un factor de riesgo independiente de estos dos resultados. En contraste con la TE oral, la TH transdérmica no parece aumentar el riesgo de TEV en los estudios observacionales, pero faltan pruebas de ensayos aleatorios.¹⁴⁻¹⁹

Asimismo, un estudio observacional sugiere que una dosis baja (< 0,05 mg de estradiol) de estradiol transdérmico no parece aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular,²⁰ pero los datos de los ensayos randomizados de nuevo no están disponibles. La TH transdérmica puede tener ventajas de seguridad sobre los TE orales en usuarias a largo plazo. Sin embargo, los niveles endógenos elevados de estrógenos se han asociado con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres mayores de 65.²¹

La interrupción de TH sistémica. Los SVM pueden reaparecer en aproximadamente la mitad de las mujeres que interrumpen la TH. La probabilidad de experimentar posteriormente SVM no parece diferir si la dosis de TH es gradual o

abruptamente discontinuada.¹ Algunas usuarias de TH, particularmente aquellas que experimentaron graves SVM anteriormente, pueden ser reacias a reducir la dosis o interrumpir la TH. En mi experiencia clínica, muchas mujeres que se resisten a dejar la TH pueden ser receptivas a cambiar a una dosis menor, sobre todo si tienen un entendimiento con su médico de que serán capaces de retomar su dosis original (o superior) de TH si se repiten los molestos SVM. La evaluación individualizada de los beneficios y riesgos, y la toma de decisiones compartidas de la TH juegan un papel importante en el manejo de estos pacientes. A medida que la dosis de TH disminuye o la TH sistémica se interrumpe, los síntomas de atrofia genital pueden llegar a ser más prominentes y, a falta de indicaciones para TH sistémica (SVM molestos o prevención de la osteoporosis), se abordan mejor con TE vaginal.

Uso prolongado de estrógeno vaginal.

Aunque dosis bajas de TE local vaginal no se han estudiado en los ensayos clínicos por más de un año, se piensa que llevan significativamente a menos riesgos que la TH sistémica.

Varios estudios han confirmado que los niveles séricos de estrógenos en mujeres que utilizando dosis bajas de TE vaginal permanecen en el rango posmenopáusico. Además de tratar la sequedad vaginal y la dispareunia, baja dosis vaginal de estrógeno también puede mejorar la vejiga hiperactiva y reducir la incidencia de infecciones recurrentes de las vías urinarias.^{22,23} En contraste con la SVM, la atrofia genital no tratada puede seguir avanzando cuando la mujer envejece, requiriendo a veces el uso prolongado de TE vaginal. Los ensayos de registro de la TE vaginal no han encontrado un elevado riesgo de hiperplasia de endometrio, y el uso rutinario de progestina para evitar proliferación endometrial en mujeres con el útero intacto con TE vaginal por lo general no es recomendado.¹ Sin embargo, estos estudios han sido demasiado cortos para garantizar la seguridad endometrial a largo plazo. Se debe aconsejar a todas las mujeres posmenopáusicas que reciben TE vaginal, que reporten cualquier sangrado vaginal, el cual debe ser evaluado cuidadosamente.

Resumen

TH sistémica. A pesar de ofrecer orientación a las mujeres con respecto a la duración de la TH, esta se mantiene controvertida; los médicos que atienden a las mujeres menopáusicas encuentran sistemáticamente esta decisión en la práctica.

Dado que el uso prolongado de TEP aumenta el riesgo de cáncer de mama, la relación beneficio-riesgo de un uso prolongado es menos favorable que para la TE. En las mujeres que buscan prórroga de uso de TEP, lo más adecuado son las conversaciones periódicas entre el médico y la mujer en relación con el riesgo elevado de cáncer de mama asociado con el uso a largo plazo de la TEP es lo más adecuado. Aunque las mujeres de 70 años o más de edad que inician la TH oral experimentan un riesgo elevado de enfermedad coronaria, los datos de ensayos aleatorios no se ocupan de las enfermedades del corazón o de otros riesgos en las mujeres⁴ que comienzan TH en el momento de la menopausia y continúan su uso durante décadas. En las mujeres mayores con TH de una duración prolongada, el estrógeno transdérmico puede ser más seguro con respecto al riesgo de TEV y accidente cerebrovascular.

TE vaginal. El uso prolongado de dosis bajas de TE vaginal puede ser necesario tratar los síntomas de atrofia vulvovaginal (AVV) ya que, a diferencia de los síntomas vasomotores, los síntomas de AVV a menudo empeoran con el tiempo desde la menopausia. Las mujeres que usan a largo plazo dosis baja de TE, deben ser advertidas de reportar cualquier sangrado vaginal y este debe ser evaluado cuidadosamente.

Referencias

1. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257-271.
2. Nelson HD. Postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: clinical applications. *JAMA* 2004;291:1621-1625.
3. Hulley SB, Grady D. The WHI estrogen-alone trial-do things look any better? *JAMA* 2004;291:1769-1771.
4. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duration of menopausal hot flushes and associated risk factors. *Obstet Gynecol* 2011;117:1095-1104.
5. Huang AJ, Grady D, Jacoby VL, Blackwell TL, Bauer DC, Sawaya GF. Persistent hot flushes in older postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2008;168:840-846.
6. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, Vittinghoff E, Grady D. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:443-451.
7. Johnson SR, Ettinger B, Macer JL, Ensrud KE, Quan J, Grady D. Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol. *Obstet Gynecol* 2005;105:779-787.
8. Menostar Prescribing Information. Wayne, NJ: Bayer, 2007.
9. Diem S, Grady D, Quan J, Vittinghoff E, Wallace R, Hanes V, Ensrud K. Effects of ultralowdose transdermal estradiol on postmenopausal symptoms in women aged 60 to 80 years. *Menopause* 2006;13:130-138.
10. Bachmann GA, Schaeffers M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17 beta estradiol dose for relief of hot flushes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:771-779.
11. Premarin Prescribing Information. Philadelphia, PA: Pfizer, 2012.
12. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2013.
13. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;4:297:1465-1477.
14. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340-345.
15. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. and The Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to

- use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012. Sep 10. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04919.x. [Epub ahead of print]
16. Roach RE, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *J Thromb Haemost* 2012;Nov 8. doi: 10.1111/jth.12060. [Epub ahead of print]
 17. Renoux C, Dell’Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010; May;8(5):979-986. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03839.x. Epub 2010 Mar 4.
 18. Laliberté F, Dea K, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, Lefebvre P. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause* 2011;18:1052-1059.
 19. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Estrogen and thromboembolism risk study group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428-432.
 20. Renoux C, Dell’Aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340: c2519. doi: 10.1136/bmj.c2519.
 21. Lee JS, Yaffe K, Lui LY, Cauley J, Taylor B, Browner W, Cummings S. Study of osteoporotic fractures group. Prospective study of endogenous circulating estradiol and risk of stroke in older women. *Arch Neurol* 2010;67:195-201.
 22. Nelken RS, Ozel BZ, Leegant AR, Felix JC, Mishell DR. Randomized trial of estradiol vaginal ring versus oral oxybutynin for the treatment of overactive bladder. *Menopause* 2001;18:962-966.
 23. Eriksen BC. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999;80:1072-1079.

Conflicto de intereses

El Dr. Kaunitz sirve como consultor para Bayer and Teva (contraception only). Dr. Kaunitz’s Institution recibe fondos para investigación de Bayer (contraception), Endoceutics (vulvovaginal atrophy), Noven (nonhormonal management of vasomotor symptoms) y Teva (contraception).

Estas Perlas Prácticas –*Practice Pearl*–, da información práctica de tópicos controvertidos y de interés clínico. Esta no es una posición oficial de la The North American Menopause Society (NAMS). Los médicos deben tomar siempre en consideración el paciente individualmente junto con los nuevos datos publicados después de la publicación de esta posición el 1 de octubre de 2013.

Antidepresivos para los fogajes y dificultades sexuales anteriores

DALLAS. Mejoras modestas en la función sexual y el sueño con el estradiol y el antidepresivo venlafaxina (Effexor XR, Pfizer) son algunas de las conclusiones secundarias del estudio recientemente publicado MsFLASH 3.

«Acabamos de ver pequeñas mejoras, pero eso es tranquilizador», dijo el investigador principal, Andrea LaCroix, PhD, del Centro de Excelencia en Salud de la Mujer de la Universidad de California, San Diego.

Dr. LaCroix señaló que ve un «cambio de paradigma» en las nuevas opciones que se han abierto para el tratamiento de los síntomas menopáusicos.

Los resultados fueron presentados en la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS).

Se encontró que la eficacia de estradiol, venlafaxina y escitalopram en el tratamiento de los síntomas vasomotores fue similar en el MsFLASH 3 y un análisis agrupado de los estudios anteriores de MsFLASH, según lo informado por Medscape Medical News. Esto significa que es probable que las decisiones de tratamiento se realicen sobre la base de otros detalles, tales como efectos sobre el sueño y la función sexual.

En el estudio recién publicado MsFLASH 3, «no hay medicina que realmente se destaque como el claro ganador en el sueño. Para la función sexual, hay pequeños beneficios en el deseo con el estrógeno, y la venlafaxina se asoció con una disminución del dolor, pero aumentó la interferencia con el orgasmo», dijo el Dr. LaCroix.

El mesilato de paroxetina en dosis bajas (Brisdelle, Noven Terapéutica) —el inhibidor de la recaptación de serotonina, que fue aprobado recientemente por la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. para el tratamiento de los síntomas vasomotores— es otra opción. En un estudio separado presentado aquí en NAMS, se encontró que no causa ningún aumento de peso o cambios negativos en la función sexual.

«Estos datos deberían tranquilizar a las mujeres y a los médicos que consideren el uso de paroxetina en dosis bajas para tratar los sofocos menopáusicos molestos», dijo el investigador Andrew Kaunitz, MD, de la Universidad de Florida, College of Medicine, en Jacksonville.

«Con base en la experiencia con la administración de dosis más altas de los ISRS, la preocupación con respecto a la posibilidad de aumento de peso y los efectos secundarios sexuales con estos agentes es legítima», dijo a Medscape Medical News.

El ensayo aleatorio doble ciego controlado con placebo MsFLASH 3 comparó por 8 semanas una baja dosis oral de 17 -beta- estradiol 0.5 mg/día (n = 60) con venlafaxina 75 mg/día de liberación prolongada (n = 54) y placebo (n = 95).

Es maravilloso tener algo más para las mujeres que no pueden o no quieren tomar la terapia hormonal.

No hubo diferencias significativas entre los tres grupos en los cambios en la puntuación del Índice de Función Sexual Femenino compuesto (FSFI) o Female Sexual Distress Scale, informó Susan Reed, MD, de la Universidad de Washington, Escuela de Medicina en Seattle.

Sin embargo, en el dominio de deseo de la FSFI, el estradiol era mejor que la venlafaxina (P = 0.04). Y en el dominio de la anorgasmia, venlafaxina fue mejor que el estradiol (P = 0.04).

Venlafaxina también era ligeramente mejor que el estradiol sobre la reducción del dolor (P = 0.04) y sequedad vaginal (P = 0.006).

Ambos medicamentos mostraron mejoras modestas pero significativas en el sueño, con una disminución del insomnio y aumento de la calidad del sueño. Sin embargo, «a pesar del hallazgo estadísticamente significativo, la diferencia absoluta fue pequeña», dijo el Dr. Reed.

El estudio de las dosis bajas del mesilato de paroxetina (7.5 mg/día) analizó la seguridad

común y los datos de eficacia de casi 1.200 pacientes. Los investigadores midieron la función sexual con la Arizona Sexual Experiences Scale y la subescala de sexualidad The Hot Flash Related Daily Interference Scale.

No hubo «ningún cambio clínicamente significativo o estadísticamente significativo desde el inicio» en el peso o la función sexual durante 24 semanas, informó la Dra. Kaunitz.

«Las observaciones basadas en el uso a largo plazo de esta formulación –el primer agente no hormonal aprobado para el tratamiento de los sofocos– pueden estar disponibles en el futuro», dijo a Medscape Medical News.

«Es maravilloso tener algo más para las mujeres que no pueden o no quieren tomar la terapia hormonal», dijo Margery Gass, MD, director ejecutivo de la NAMS.

«Siempre tenemos que adaptar el tratamiento a las prioridades de la mujer y sus necesida-

des personales», dijo a Medscape Medical News. El atractivo de los antidepresivos es que sus efectos son diferentes de terapias hormonales, agregó.

«Algunos ayudan a la depresión, otros ayudan al dolor crónico. Hay un montón de cosas que suceden en el cerebro que pueden beneficiarse de algunos de estos productos, y ningún producto es perfecto para todas las mujeres», señaló el Dr. Gass.

El estudio MsFLASH fue apoyado por los Institutos Nacionales de Salud. Los investigadores del MsFLASH y el Dr. Gass no han revelado conflicto de intereses financieros pertinentes. El Dr. Kaunitz informa que su institución recibió el apoyo de Noven Pharmaceuticals para participar en el ensayo.

Presentado el 10 y 11 de octubre de 2013 en la reunión anual en la North American Menopause Society.

El cambio de los disparadores del microbioma vaginal alivia la atrofia

DALLAS. La atrofia vulvovaginal posmenopáusica se asocia con cambios relacionados con la edad en el microbioma vaginal, con un cambio de las cepas *Lactobacillus* dominadas en la premenopausia a un predominio de organismos anaerobios, muestra una investigación reciente.

«Todavía no hemos identificado las intervenciones específicas, pero estamos interesado en la búsqueda de opciones personalizadas de los probióticos y prebióticos para una mujer dada», dijo el investigador principal, Rebecca Brotman, PhD, del Instituto de Ciencias del Genoma de la Universidad de Maryland, en Baltimore.

«Hemos estado recomendando probióticos o prebióticos para mejorar la salud vaginal durante casi 30 años», dijo Gregor Reid, PhD, del Canadian Research and Development Centre for Probiotics, el Lawson Health Research Institute, y el Schulich School of Medicine at the University of Western Ontario in London, Ontario, Canadá.

Yo estoy de acuerdo 100% con las conclusiones de este trabajo. Es agradable ver la confirmación del trabajo que publicamos en el 2011, con una microbiota aberrante asociada con algunos casos de atrofia vulvovaginal», dijo el Dr. Reid a Medscape Medical News (PLOS One, 2011;6:e26602).

El Dr. Brotman presentó los resultados del estudio aquí en la Reunión Anual de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) 2013. Se publicaron en internet el 30 de septiembre en *Menopause*.

En el estudio participaron 90 mujeres seleccionadas aleatoriamente de un estudio grande prospectivo de evaluación de virus del papiloma humano en la perimenopausia (J Baja Genit Tracto Dis, 2013;17:38-47).

La cohorte del subestudio se dividió en partes iguales entre mujeres pre, peri y posmenopáusicas.

Se examinaron muestras vaginales en la visita inicial, en un análisis transversal. Además, una encuesta basada en entrevistas y el examen pélvico al inicio del estudio evaluaron los síntomas y la atrofia vaginal, incluyendo signos de palidez vaginal, sequedad, rugosidad, escaldado de tejido, friabilidad y petequias.

Las 87 mujeres de las que se dispone de datos completos se agruparon en 6 tipos de estado de la comunidad bacteriana previamente descritos (CST) sobre la base de su microbiota dominante. Hay cuatro tipos de *Lactobacillus* dominantes: *crispatus Lactobacillus* (CST I), *Lactobacillus gasseri* (CST II), *Iners Lactobacillus* (CST III) y *Lactobacillus jensenii* (CST IV). Un quinto CST se caracterizó por una menor proporción de *Lactobacillus* y una mayor proporción de los organismos anaeróbicos.

Esta última CST se dividió en 2 grupos. CST IV-A, que se caracteriza por la presencia de *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Prevotella*, y *Streptococcus*; y CST y IV-B, que se caracterizan por una mayor proporción de *Atopobium* y *Megasphaera*.

El estudio encontró que «no hubo asociación significativa entre la etapa de la menopausia y el tipo de estado de la comunidad bacteriana y la atrofia y el tipo de estado de la comunidad bacteriana», informó el Dr. Brotman.

Aunque *Lactobacillus* dominó la microbiota vaginal en cada etapa de la transición a la menopausia, los niveles del organismo fueron significativamente más bajos en las mujeres posmenopáusicas que en las mujeres pre o perimenopáusicas (54% vs. 83%), dijo.

En las mujeres posmenopáusicas, el 29% fueron clasificadas como CST IV-A, 25% fueron clasificadas como CST I (dominó el *L crispatus*), y 18% fueron clasificadas como CST III (dominó el *L Iners*). En contraste, el 46% de las mujeres premenopáusicas fueron dominadas por *L crispatus* (CST I), y el 38% de las

mujeres perimenopáusicas fueron dominados por *L Iners* (CST III).

En comparación con las mujeres sin atrofia, las probabilidades de que el microbioma vaginal de las mujeres con leve atrofia sea clasificado como moderado CST IV-A fueron 25 veces mayores que las probabilidades de ser clasificados como CST I, explicó. La mayor abundancia de *Anaerococcus*, *Peptoniphilus* y *Prevotella* «podría estar jugando un papel putativo en la presentación clínica de la atrofia vulvovaginal».

Además, la transición a la CST IV-A puede comenzar con las mujeres perimenopáusicas que a menudo están dominadas por *L Iners*, dijo. «*L Iners* no es su lactobacilo típico. Hay algunas cepas que no son tan protectoras y son menos eficientes en el mantenimiento de un microambiente estable».

Aunque la pérdida de *Lactobacillus* se asocia con atrofia, «si hemos sido capaces de resembrar con *Lactobacillus*, no sé cuál sería el efecto independiente», dijo. «No soy médico, pero mi sospecha es que podría ser útil para los casos leves a moderados, pero no para los casos más graves. Una de las cosas que hemos venido defendiendo es lo que llamamos la selección racional de los probióticos —un enfoque personalizado para mantener el microbioma es que ambas especies temporal y específico— porque sabemos que el microbioma vaginal no es estable en el tiempo. Es muy dinámico».

El trabajo previo del Dr. Reid ha mostrado una transición de una microbiota dominada por lactobacilos —en las mujeres posmenopáusicas, con «una correlación inversa entre la proporción de *Lactobacillus* y sequedad».

«Parece incomprendible que la gestión de los problemas extremadamente comunes en la salud de la mujer haya cambiado poco en 30 años, y la calidad de vida adversa de tantas mujeres parece poco importante para una parte de la investigación médica, la regulación y las comunidades farmacéuticas», dijo a Medscape Medical News. «Parece que se necesita una revolución para cambiar las cosas, a partir de la financiación de este tipo de investigación para realizar nuevas intervenciones disponibles».

Este estudio fue financiado por becas del Instituto Nacional de Salud. El Dr. Brotmanno ha revelado conflicto de intereses financieros pertinentes. El Dr. Reid señala que él formó, pero desde entonces ha vendido, una empresa de suplementos basados en Lactobacillus probados para prevenir las infecciones del tracto urinario y la vaginosis bacteriana que están aprobados para su uso oral en América del Norte y en otros lugares, y para uso vaginal en Croacia, y que recibe subvenciones para actividades educativas de Wyeth- Ayerst Canada.

Presentado el 10 de octubre de 2013 en la Reunión Anual de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) 2013.

Una combo-terapia sostiene la mejoría de la densidad ósea

Baltimore. De acuerdo con un nuevo estudio presentado en la Reunión Anual de la American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 2013, hay una mejoría en la densidad mineral ósea (DMO) como resultado de una combinación de agentes de osteoporosis, el antirresortivo denosumab (Prolia, Amgen) con el agente anabólico teriparatide (Forteo, Lilly) con tratamientos sostenido por 2 años.

Los resultados de un año con la combinación de las dos terapias se reportaron en la reunión de la ASBMR hace un año y mostraron que el combo dio un mejor resultado en la DMO que con cada uno de los agentes individualmente; estos hallazgos se publicaron después en *The Lancet*.

«La administración de teriparatide y denosumab aumentó la DMO en una manera clínicamente significativa y más de lo que había sido reportado con cualquiera de los agentes aprobados actualmente» dijo el líder de los autores Benjamin Z. Leder, MD un endocrinólogo de Massachusetts General Hospital, in Boston.

La moderadora Ángela M. Cheung, D, PhD, profesora de medicina de la Universidad de Toronto, Ontario, dijo que los nuevos datos sugieren un intrigante enfoque terapéutico para osteoporosis. «Los hallazgos son de alto interés en el mundo de la osteoporosis porque el estudio muestra que la combinación de teriparatide y denosumab puede aumentar la DMO de la columna y la cadera mejor que cualquiera de los agentes individualmente», observó.

Para denosumab, el riesgo de reducción de fractura es proporcional a la ganancia de DMO, y aunque no tenemos datos de fracturas, se esperan ganancias mayores de DMO que se puedan trasladar a mayor eficiencia de la reducción de fracturas, agregó.

El combo puede ser una importante acción terapéutica

El Dr. Leder explicó que las medicaciones de osteoporosis actuales aumentan modestamente

la DMO y reducen pero no eliminan el riesgo de fractura. Intentos para mejorar la eficacia del tratamiento combinando un agente anabólico tal como el teriparatide con un bisfosfonato han sido exitosos.

El teriparatide es un análogo de la hormona paratiroidea recombinante aprobada en los EUA hace 10 años para el tratamiento de la osteoporosis en hombres y en mujeres posmenopáusicas; recientemente fue aprobada para el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en hombres y mujeres.

El denosumab, un activador del receptor del ligando inhibidor del factor nuclear-K (RANK) que se da subcutáneamente cada seis meses, está aprobado por la Food and Drugs Administration (FDA) para el tratamiento de la pérdida ósea en hombres y mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, quienes están en alto riesgo de fractura, como también en hombres con cáncer de próstata y mujeres con cáncer de mama quienes están en riesgo de fractura por su tratamiento.

En el estudio, el Dr. Leder y sus colegas randomizaron a 100 mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura (de entre 51 y 91 años) que no habían utilizado los bifosfonatos orales en los últimos 6 meses o alguna vez habían tomado bisfosfonatos parenterales o para recibir teriparatida (20 mg sc al día) o denosumab (60 mg sc cada 6 meses) o para recibir ambos tratamientos durante 24 meses.

Entre las 83 mujeres que completaron todas las visitas de estudio, mayores mejoras se observaron en postero-anterior (PA) DMO evaluada por absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) en el grupo de combinación (12.7%) a los 24 meses que en cualquiera de los grupos teniendo teriparatida (9.5%, $p < 0.001$) o denosumab (8.3%, $p < 0.001$) por sí sola.

El grupo de tratamiento combinado también mostró aumento de la DMO del cuello femoral de 6.4% comparado con 2.8% en el grupo de

teriparatide ($p= 0.002$) y 4.1% en el grupo de denosumab ($p= 0.028$).

La DMO de la cadera total aumentó un 6.1% en el grupo de combinación, en comparación con 2.0% en el grupo de teriparatida ($P < 0.001$) y el 3.2% en el grupo de denosumab ($P < 0.001$).

Considerando que los cambios en la columna vertebral y el cuello femoral fueron similares entre los grupos denosumab –por sí solo y teriparatida– solo, denosumab se asoció con un aumento significativamente mayor en la DMO de cadera total que la teriparatida ($P = 0.005$).

La supresión de actividad de osteoblastos fue significativamente mayor en el grupo de denosumab que en el grupo de combinación en el primer año; sin embargo, las diferencias se atenuaron en el segundo año.

«El combinado de teriparatida y denosumab puede llegar a ser una opción de tratamiento importante para los pacientes que están en riesgo especialmente alto de fractura», dijo el Dr. Leder.

Se necesitan más datos para determinar el mejor enfoque.

Sin embargo, dijo que se necesitan estudios adicionales para determinar el enfoque óptimo para la terapia de combinación: «en concreto, 24 meses de terapia combinada sería superior a los 12 meses de tratamiento combinado seguido de 12 meses de tratamiento antirresortivo solo».

Y en un *poster* separado, él y sus colegas describen los efectos de la terapia de combinación sobre los parámetros de hueso cortical.

La densidad ósea total y el grosor cortical de la tibia se incrementaron más con la combinación en comparación con cualquiera de los fármacos solos. La investigación también mostró que la coadministración de denosumab fue eficaz en la lucha contra los cambios inducidos por teriparatida en la densidad y la porosidad cortical.

El Dr. Leder ha informado de relaciones con Amgen, Lilly, y Merck. El Dr. Cheung ha informado de relaciones con Amgen, Lilly, y Merck.

Presentado el 5 de octubre de 2013 en la Reunión Anual de la Sociedad Americana de Investigación Ósea y Mineral (ASBMR) 2013.

Denosumab para osteoporosis muestra beneficios a 8 años

Un estudio de extensión con la droga antirresortiva para osteoporosis, denosumab (Prolia, Amgen) que la terapia continua incrementando la masa mineral ósea (DMO) y reduce el riesgo de fractura en mujeres por más de 8 años de acuerdo a la presentación en la American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), en la reunión anual del 2013.

Sin embargo, el autor principal de uno de los estudios, Serge Ferrari, MD, del Hospital Universitario de Ginebra, Suiza, dijo que una posible limitación de un estudio de este tipo de extensión, es que solo las personas sanas se mantienen a largo plazo. Sin embargo, él cree que los resultados siguen siendo impresionantes.

También observó que “El tratamiento a largo plazo con denosumab demostró una mayor reducción del riesgo de fractura no vertebral a través del tiempo, a pesar del hecho de que las mujeres del estudio se hicieron más viejas y no fueron excluidas por tener una fractura previa durante el juicio”.

Por otra parte señaló la importancia de los resultados, dado que la Food and Drug Administration de EE.UU. no recomienda el tratamiento con la terapia con bifosfonatos por más de cinco años, debido a la falta de evidencia sobre los beneficios adicionales de la prevención de fractura más allá de ese período.

Comentaristas externos dijeron que el efecto de “cohorte sana” era una desventaja potencial de estos nuevos hallazgos, así como el hecho de que no hubo grupo de control en la fase de extensión del estudio. No obstante, se acordó que los resultados son notables.

Cuatro años de terapia denosumab disminuye las fracturas en todos los grupos

El estudio “Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM)”, fue un ensayo internacional, aleatorizado, controlado con placebo de 7,868 mujeres de 60 a 90 años de edad con una puntuación T de la DMO inferior a -2,5, pero no

inferior a -4,0 en la columna lumbar o cadera total que fueron asignados a denosumab, 60 mg cada seis meses o con placebo durante tres años. Al final de este, aproximadamente el 70% de los participantes originales continuó en el estudio de seguimiento, con aquellos en el grupo de placebo cruzando todos a la terapia con denosumab. La fase de extensión del ensayo está programada para continuar por siete años para una duración total de diez años.

Al presentar los resultados de siete años en la reunión ASBMR, el Dr. Ferrari describe la tasa de fracturas no vertebrales que mostraron una interesante disminución en el año cuarto año de tratamiento en el grupo a largo plazo (n = 2343) que habían recibido el tratamiento con denosumab sobre la totalidad de siete años, así como en el grupo cruzado (n = 2207), que habían recibido el placebo para los 3 primeros años antes de cruzar al tratamiento con denosumab en el año cuarto año.

Entre las que recibieron el tratamiento activo para la totalidad de siete años, la tasa de fracturas no vertebrales se redujo de 1,98 por 100 pacientes-año; en los primeros tres años a 1,43; en el cuarto año (P = 0,096); y la tasa se mantuvo en 1.45 durante el cuarto al séptimo años (P = 0,01).

En el grupo de “crossover”, la tasa de fractura fue de 2,20 durante el cuarto a sexto año del estudio (así por sus primeros tres años de tratamiento con denosumab tras cruce de placebo), mostrando una disminución significativa en el siete años de tratamiento (cuatro años de tratamiento con denosumab) a 1,03 (P = 0,004).

Cuando se combinaron los grupos a largo plazo del tratamiento con el grupo placebo cruzado, encontraron una tasa de fractura combinada de 2.08 en los años 1 a 3 de la terapia de denosumab (si eso fue año 1 a 3 para el grupo activo o del cuarto al sexto año del estudio para el grupo de cruce), y la tasa de fractura combinado disminuyó a 1,27 en el 4 año de tratamiento con denosumab (P = 0,002).

El doctor Ferrari señaló que estas reducciones no se habían observado en los ensayos anteriores, pero podría haber varias explicaciones.

“En primer lugar, este es el mayor estudio de observación a largo plazo después de un ensayo controlado aleatorio en la osteoporosis”, dijo a Medscape Medical News.

“En segundo lugar, las diferencias en el mecanismo de acción entre el denosumab y otras drogas, en particular los bisfosfonatos, podrían ser responsables de estos resultados, como se muestra también por el continuo aumento en la DMO de cadera, con denosumab pero no con bifosfonatos.”

“Así como el aumento de la DMO visto con denosumab, también hubo una reducción sostenida en la resorción ósea y una disminución en la porosidad cortical, así como ganancias en la masa ósea y el aumento de la fuerza cortical/trabecular con el tratamiento activo”.

“El denosumab ha demostrado claros beneficios de la terapia prolongada”.

Resultados a ocho años muestran un aumento de la DMO y beneficio continuado

También informaron en la reunión ASBMR en un cartel de última hora los resultados de 8 años de FREEDOM, que incluyeron 1.382 personas en el grupo a largo plazo de denosumab, que hasta ahora han recibido un total acumulado de ocho años de tratamiento, y 1.296 pacientes en el grupo que se cruzó con el placebo .

El grupo con tratamiento a largo plazo mostró aumentos de la DMO de 18,5% en la columna lumbar y un 8,2% en cadera total, en comparación con la línea de base; y el brazo cruzado mostró incremento de la DMO de 13,8 % en la columna lumbar y un 4,8% en el total de la cadera ($P < 0,05$ para ambos grupos en comparación con el FREEDOM y las líneas de base de extensión).

Cada dosis de denosumab fue seguida por una rápida reducción del telopéptido C-terminal (CTX) en el suero, atenuando hacia el final del periodo de dosificación, como es característico con el fármaco.

Las tasas de incidencia de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales eran bajas en toda la extensión. La incidencia de fracturas de cade-

ra durante el octavo año era de 0,2 % para el grupo de denosumab a largo plazo y menos de 0,1 % para el grupo de cruce.

“El denosumab para el tratamiento de hasta ocho años se asoció con una reducción persistente de recambio óseo, los continuos aumentos en la DMO, y baja incidencia de fracturas”, anotaron los autores.

Efecto en la cohorte sana sin grupo control, pero con resultados todavía más impresionantes

Ángela M. Cheung, MD, PhD, profesor de medicina y director del programa de la osteoporosis en la Universidad de Toronto, Ontario, dijo que las mejoras en la DMO de la cadera y la disminución de la porosidad del hueso cortical probablemente explican el riesgo de fractura reducida después de cuatro años de tratamiento con denosumab, según lo informado por el Dr. Ferrari, pero ella insistió en que una serie de limitaciones importantes deben tenerse en cuenta.

“Una de las principales limitaciones es que no existe un grupo de control”, dijo a Medscape Medical News. “Además, podemos estar viendo un efecto de -cohorte sana-, como los que están en mayor riesgo de fracturas pueden haber abandonado la extensión a largo plazo.”

Ian Reid, MD, un distinguido profesor de medicina en la Universidad de Auckland, Nueva Zelanda, que fue co-autor en el estudio original de tres años del FREEDOM, dijo que el efecto decohorte sana es una posible explicación de las mejoras, pero probablemente no cuentan toda la historia.

“Los resultados actuales del estudio FREEDOM son sorprendentes”, dijo a Medscape Medical News. “Es posible que la disminución continua de las tasas de fractura se relacione con los pacientes más enfermos que abandonan, pero los datos presentados en la reunión no sugería eso”.

“Creo que esto es poco probable que sea toda la explicación, ya que los aumentos en la densidad ósea, que acompañaron a las disminuciones en las tasas de fractura, son mucho mayores de lo que hemos visto con los bifosfonatos”, explicó.

Por ejemplo, los datos a largo plazo sobre el zoledronato se extiende a nueve años, que también fueron presentados en la reunión ASBMR no mostraron mejoras progresivas similares en la densidad ósea o disminuciones en las tasas de fractura, lanzando dudas sobre el papel de una cohorte sana, observó.

“Por lo tanto, el denosumab parece ejercer efectos superiores en el largo plazo en comparación con los bifosfonatos, aunque en los estudios originales de tres años eran ampliamente comparables”, dijo el Dr. Reid.

“Sin embargo, porque no hay verdadero grupo de control y el estudio ya no es ciego

algunas personas se muestran escépticas de estos hallazgos.”

El doctor Ferrari reveló relaciones con Amgen, Bioibérica, GlaxoSmithKline, Lilly y Novartis. Él dijo que era uno de los coautores del estudio FREEDOM de tres años y que es un investigador permanente de Amgen. El doctor Cheung tiene relaciones con Amgen, Lilly y Merck.

Este estudio fue presentado el 5 de octubre 2013, en la reunión anual de la American Society for Bone and Mineral Research, 2013.

CONGRESOS

CONGRESOS DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

BREAST CANCER: TREATMENT AND MANAGEMENT

28 DE NOVIEMBRE DE 2013

LONDON, REINO UNIDO

**17TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON AIDS AND SEXUALLY
TRANSMITTED INFECTIONS IN AFRICA ICASA 2013**

DEL 07 AL 11 DE DICIEMBRE DE 2013

CAPE TOWN, SUDÁFRICA

**IV CURSO DE GINECOLOGÍA INFANTO JUVENIL:
SALUD VULVO VAGINAL EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA**

10 DE DICIEMBRE DE 2013

BILBAO, ESPAÑA

2013 PELVIC ANATOMY AND GYNECOLOGIC SURGERY SYMPOSIUM (PAGS)

DEL 12 AL 14 DE DICIEMBRE DE 2013

LAS VEGAS, ESTADOS UNIDOS

19TH ANNUAL CONFERENCE ON CHALLENGES IN GYNECOLOGY 2013

DEL 20 AL 21 DE DICIEMBRE DE 2013

NEW YORK, ESTADOS UNIDOS

BRITISH FERTILITY SOCIETY ANNUAL MEETING BFS 2014

DEL 08 AL 09 DE ENERO DE 2014

SHEFFIELD, REINO UNIDO

6TH BREAST & GYNECOLOGICAL INTERNATIONAL CANCER CONFERENCE BGICC 2014

DEL 09 AL 10 DE ENERO DE 2014

EL CAIRO, EGIPTO

MATERNAL-FETAL IMAGING 2014

DEL 24 AL 26 DE ENERO DE 2014

SAN ANTONIO, ESTADOS UNIDOS

EXCLUSIVELY BREAST ULTRASOUND 2014

DEL 25 AL 26 DE ENERO DE 2014

SAN ANTONIO, ESTADOS UNIDOS

16TH CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR SEXUAL MEDICINE (ESSM)

DEL 29 DE ENERO AL 01 DE FEBRERO DE 2014

ESTAMBUL, TURQUÍA

11TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON GnRH

DEL 09 AL 11 DE FEBRERO DE 2014

SALZBURG, AUSTRIA

**SAMEM 14, 14º ENCUENTRO NACIONAL DE SALUD Y MEDICINA DE LA MUJER
DEL 19 AL 21 DE FEBRERO DE 2014
MADRID, ESPAÑA**

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

**THE THIRD INTERNATIONAL MEETING ON CARDIAC PROBLEMS IN PREGNANCY
DEL 20 AL 23 DE FEBRERO DE 2014
VENICE, ITALIA**

**3RD ASIA-PACIFIC BREAST CANCER SUMMIT
DEL 22 AL 23 DE FEBRERO DE 2014
SINGAPORE, SINGAPUR**

**CONGRESO DE CIRUGÍA ENDOSCÓPICA Y ONCOLÓGICA
DEL 06 AL 08 DE MARZO DE 2014
ALMERÍA, ESPAÑA**

**I CONGRESO DE INNOVACIONES EN TRATAMIENTOS
INTEGRADOS EN ONCOLOGÍA
DEL 21 AL 22 DE MARZO DE 2014
CIUDAD DE PANAMÁ, PANAMÁ**

**UPDATE IN NEONATAL CARE
DEL 21 AL 23 DE MARZO DE 2014
VIENNA , AUSTRIA**

**I ENCUENTRO SUDAMERICANO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO
DEL 31 DE MARZO AL 02 DE ABRIL DE 2014
SANTIAGO DE CHILE, CHILE**

**12TH WORLD CONGRESS ON ENDOMETRIOSIS
DEL 30 DE ABRIL AL 03 DE MAYO DE 2014
SAO PAULO, BRASIL**

CONGRESOS DE ENDOCRINOLOGÍA Y MENOPAUSIA

**INTENSIVE MANAGEMENT DIABETES BOOT CAMP FOR PRIMARY CARE
DEL 28 AL 30 DE NOVIEMBRE DE 2013
ORLANDO , ESTADOS UNIDOS**

**THE 3RD ENEA WORKSHOP: HYPOPITUITARISM
DEL 01 AL 03 DE DICIEMBRE DE 2013
TEL AVIV, ISRAEL**

**XX CONGRESO BRASILEIRO DE NUTRIÇÃO PARENTERAL Y ENTERAL
DEL 01 AL 04 DE DICIEMBRE DE 2013
RECIFE. PERNAMBUCO, BRASIL**

**I JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN SOPORTE METABÓLICO
Y NUTRICIONAL DEL PACIENTE CRÍTICO
DEL 09 AL 10 DE DICIEMBRE DE 2013
MADRID, ESPAÑA**

**2ND INTERNATIONAL CONFERENCE ON NUTRITION AND GROWTH
DEL 30 DE ENERO AL 01 DE FEBRERO DE 2014
BARCELONA, ESPAÑA**

**7TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON ADVANCED TECHNOLOGIES
& TREATMENTS FOR DIABETES ATTD 2014
DEL 05 AL 08 DE FEBRERO DE 2014
VIENA, AUSTRIA**

**11TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON GnRH
DEL 09 AL 11 DE FEBRERO DE 2014
SALZBURG, AUSTRIA**

**EXCELLENCE IN DIABETES 2014
DEL 28 DE FEBRERO AL 02 DE MARZO DE 2014
DOHA, QATAR**

**CONGRESO COLOMBIANO DE MENOPAUSIA
MARZO 2015
CARTAGENA COLOMBIA**

**CODHy -THE 3RD LATIN AMERICA CONGRESS ON CONTROVERSIES
TO CONSENSUS IN DIABETES, OBESITY AND HYPERTENSION
DEL 13 AL 16 DE MARZO DE 2014
PANAMA CITY, PANAMÁ**

**10A JORNADA DE L'ASSOCIACIÓ CATALANA DE DIABETIS
14 DE MARZO DE 2014
LLEIDA, ESPAÑA**

**PRIMER CONGRESO DE LA ASOCIACION COLOMBIANA
DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA Y REPRODUCTIVA-ACEGYR
14 Y 15 NOVIEMBRE 2014
CALI COLOMBIA**

Índice de artículos volumen 19

	Pág.	Núm.
EDITORIALES		
Tamizaje con mamografía	7	1
Los próximos Congresos Internacionales de Menopausia	90	2
Futuro en medicina de «Stem Cell»	178	3
Menopausia, navidad, sobrepeso, grasas y hábitos alimenticios	268	4
ACTUALIDAD INMEDIATA		
Declaración posición de EMAS. Dieta y salud en la mujer de mediana edad y mayor	9	1
Manejo de la atrofia vulvovaginal sintomática: 2013. Declaración de posición de la North American Menopause Society. Parte I	208	3
Tratamiento con productos de Cranberry	222	3
Manejo de la atrofia vulvovaginal sintomática: 2013. Declaración de posición de la North American Menopause Society. Parte II	292	4
ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN		
Un estudio multinacional de desórdenes del sueño durante la mediana edad de la mujer	21	1
Diabetes tipo 2 y menopausia: un estudio multinacional	180	3
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	195	3
Evaluación del riesgo cardiovascular y calidad de vida en mujeres pre y posmenopáusicas de la consulta de climaterio de tres hospitales de Bogotá. Periodo del 2011-2012	280	4
INVESTIGACIÓN ORIGINAL		
Evaluación del síndrome andropáusico y riesgo cardiovascular en hombres de 40 a 70 años que consultaron al servicio de urología en tres instituciones hospitalarias de Bogotá, 2009	101	2
La menopausia podría estar comprometida en la patogénesis de los dolores osteomusculares de las mujeres de edad media	111	2
ENDOCRINOLOGÍA		
Vitamina D y sistema autoinmune	92	2
ARTÍCULOS DE REVISIÓN		
Infección urinaria recurrente en la mujer posmenopáusica	270	4
MENOPAUSIA AL DÍA		
El metabolismo de los sofocos	36	1
La ventana crítica de TH & enfermedad de Alzheimer	38	1
Buen estado físico en edad temprana en la vida se asocia con menos enfermedades crónicas en edad tardía	40	1
Mamografía: ¿El sobrediagnóstico cubrirá con su sombra la prevención de cáncer de mama avanzado?	42	1
Artículos escogidos por el Editor Jefe de “Menopause”	44	1
Riesgo de cáncer de mama antes y después de la Menopausia	45	1

	Pág.	Núm.
TH para prevención de condiciones crónicas	47	1
ECV y el efecto de la dieta	49	1
Tratamiento no médico de los síntomas menopáusicos para sobreviviento de cáncer de mama	51	1
Artículos escogidos por el editor jefe de “Menopause”	52	1
La aspirina no está asociada con cáncer de mama posmenopáusico	53	1
La nuliparidad no modifica el riesgo de cáncer de endometrio	55	1
Aspirina & TEV (Trombo Embolismo Venoso)	57	1
Extendiendo el poder del tamizaje con la citología vaginal	60	1
Artículos escogidos por el editor de la Revista “Menopause” Enero 2013	61	1
Modelando la edad de la menopausia	125	2
Dispositivo intrauterino de levonorgestrel vs. el tratamiento médico usual en la menorragia	127	2
Edad materna de la menopausia, HAM y número de folículos antrales	129	2
Tamizaje por mamografía en mujeres mayores: ¿anual o bianual?	131	2
Artículos escogidos por el editor Jefe de «Menopause» de febrero del 2013	132	2
TH y respuesta a la respuesta antidepressiva	133	2
PCR y riesgo de fractura	135	2
Historias personales de fracturas atípicas de fémur	137	2
Menopausia en portadoras de BRCA1/2	139	2
Nueva medicación oral para atrofia vulvar y vaginal	140	2
Artículos escogidos por el editor Jefe de «Menopause»	141	2
Detección de HPV en la menopausia	142	2
TH y resultados mamográficos	144	2
Sueño e hipertensión en el estudio Nurses’ Health Study	146	2
Andrógenos y distribución de grasa corporal después de la menopausia	147	2
En la histerectomía por indicaciones benignas, es mejor dejar los ovarios	150	2
Artículos escogidos por el editor jefe de «Menopause» abril 2013	151	2
Terapia cognitiva conductual para los síntomas menopáusicos	225	3
Efectos de dieta mediterránea sobre el desorden cognitivo	227	3
Severidad de incontinencia urinaria y calidad de vida (CDV)	229	3
Estrógenos y dolor articular en menopausia	230	3
Artículos escogidos por el editor jefe de «Menopause»	231	3
La TH no afecta la cognición en mujeres jóvenes del WHI	232	3
Resultado a largo plazo de la sacrocolpexia abdominal para prolapso	234	3
Anticonceptivos Orales (AOs) reducen el riesgo de tumores microsatélites endometriales inestables	236	3
Efectos de los cambios en el índice de masa corporal IMC estradiol y testosterona en relación con el riesgo de cáncer de mama	237	3
¿La terapia hormonal menopáusica está asociada a exceso de riesgo de cáncer de ovario?	239	3
Artículos escogidos por el editor de la revista «Menopause» en junio del 2013	240	3
¿No uso de TE asociada con muerte temprana en mujeres con histerectomía?	241	3
Factores sociales y de salud afectan la edad de la menopausia en el estudio SWAN. El estudio no encuentra diferencias raciales o étnicas	242	3
Efectos positivos y negativos de los estrógenos sobre la defensa urotelial	243	3
Gel de ácido hialurónico vaginal es efectivo para la resequedad vaginal	244	3
Lo que es viejo es nuevo otra vez: paroxetina para los sofocos	246	3
Artículos escogidos por el editor de «Menopause»	247	3
Edad de la menopausia en fumadoras y no fumadoras	303	4
Carcinoma ductal in situ: Lo que llamamos importa	305	4

	Pág.	Núm.
Relación entre la ingesta diaria y la edad de menopausia	306	4
Diferentes progestinas: contraceptivos orales combinados y trombosis venosa	308	4
Este boletín electrónico publicado por la NAMS analiza un importante artículo publicado recientemente. Resultados durante y después de la suspensión de la TH: una mirada amplia de los datos del WHI	310	4
Tamizaje de DMO para prevenir fracturas	315	4
El ejercicio puede disminuir el riesgo de ECV en mujeres postmenopáusicas	317	4
Diabetes y mortalidad en mujeres del WHI	319	4
Para riesgo cardiovascular, no todas las formulaciones de estrógenos orales son iguales. El estradiol oral fue más seguro que los estrógenos equinos conjugados	321	4
Artículos escogidos por el editor jefe de Menopause	322	4
PERLAS		
Las pruebas de Papanicolaou innecesarias en millones de mujeres en EE. UU.	62	1
Los bisfosfonatos: ¿Cuánto es suficiente?	65	1
Riesgo de cáncer de mama antes y después de la menopausia	67	1
Los sobrevivientes de cáncer de mama tienen una mayor incidencia de diabetes	68	1
¿Qué nos dice la hormona anti-mülleriana acerca de la función ovárica?	70	1
La menopausia, calidad de vida sin cambios con los suplementos de soya	71	1
Incontinencia urinaria y menopausia reaviva debate sobre la TH para la prevención de enfermedades crónicas	73	1
Cuatro estilos de vidas saludables bajan el riesgo de muerte, disminuyen la progresión de CAC	152	2
Calcio a 1000 mg/d es seguro, reduce las muertes al menos en mujeres	154	2
Efectos protectores de calcio se observaron en las mujeres únicamente	155	2
Mejor el calcio de los alimentos, pero los suplementos son buenos también	156	2
Inspección de cáncer cervical con vinagre reduce mortalidad	157	2
FDA dice No a los medicamentos no hormonales para el tratamiento de los fogajes	159	2
Tamoxifeno por 10 años tiene beneficios	160	2
Uliprista compite con levonorgestrel en anticoncepción de emergencia	162	2
Prevención química para mujeres en alto riesgo de cáncer de mama	163	2
Hiperplasia endometrial: permanecer hipervigilante para recurrencias	164	2
Restricciones recomendadas en EUA del ralenato de estroncio (protelos/osseor)	165	2
Embarazo en el síndrome de Turner conlleva alto riesgo de hipertensión	248	3
El tratamiento adecuado del hipotiroidismo ayuda al éxito de la fertilidad asistida	249	3
¿Cómo tratar la infección vaginal persistente por hongos debido a especies distintas de candida albicans?	251	3
Revisión sistemática de la incidencia y prevalencia de las verrugas genitales	255	3
Discusión de tratamiento con drospirenona para los fogajes	256	3
El sexo mejora con el tratamiento de la atrofia vaginal. Hallazgo de una encuesta	257	3
NAMS, Perlas prácticas: Duración extendida del uso de Terapia Hormonal Menopáusica (TH)	323	4
Antidepresivos para los fogajes y dificultades sexuales anteriores	328	4
El cambio de los disparadores del microbioma vaginal alivia la atrofia	330	4
Una combo-terapia sostiene la mejoría de la densidad ósea	332	4
Denosumab para osteoporosis muestra beneficios a 8 años	334	4
NOTICIAS RELACIONADAS CON LA ASOCIACIÓN		
Homenaje al profesor Francisco Pardo Vargas	75	1

Índice de autores

	Pág.	Núm.		Pág.	Núm.	
A Bleyer	42	1		Edward Mezones-Holguín	21, 111	1, 2
A Gallus	57	1		Edwin Soto	111	2
A Gao	40	1		EJ Samelson	315	4
A Kirby	57	1		EK Amankwah	236	3
A Mente	49	1		Eliana Ojeda	21, 111	1, 2
A Eskin Bernard	67	1		EM Ozzanne	305	4
A Monterrosa-Castro	180	3		Emma Belzares	111	2
Adriana Trujillo	195	3		Erele Tamer	9	1
AF Rositch	142	2		F Azizi	125	2
AJ Letter	227	3		F. Laribezcoa	180	3
Álvaro Monterrosa	21, 111	1, 2		Faustino R. Pérez-López K.	9	1
AM Magliocco	236	3		Feskanich D	146, 150	2
AM Maris	229	3		Fiorella Laribezcoa	21	1
Andrés Calle	21, 111, 180	1, 2, 3		Florence Tremollieresi	9	1
Andrew M. Kaunitz	208, 292	3, 4		FR Rosendaal	308	4
Antonio Cano	21	1		FR Tehrani	125	2
Arturo María Cecilia	195	3		Franklin J. Espitia De La Hoz	270	3
Ascanio Bencosme	21, 111, 180	1, 2, 3		GA Greendale	135	2
BH Stegeman	308	4		Germán Barón	21, 111, 180	1, 2, 3
BL Willis	40	1		GH de Bock	229	3
C Ananth	150	2		Gloria A. Bachmann	208, 292	3, 4
C Friedenreich	236	3		Gloria Richard-Davis	208, 292	3, 4
C Su	137	2		Goharimr	125	2
CA Richards	150	2		Gustavo Gómez Tabares	21, 90, 92	1, 2
Camilo Rueda Beltz	75	1			111, 178	3, 4
Carlos Sanjuanello	280	4			180, 268	
Clara Torres H.	195	3		H Brauner	243	3
CN Soares	225	3		H Gibbs	57	1
D Ari Brooks	67	2		H Hofstetter	29	1
D Braithwaite	129	2		H LI	244	3
D Leonard	40	1		H Mizunuma	303	4
D Malaspina	146	2		H Pattison	127	2
D Xavier	57	1		H Shao	38	1
D Mostajo	180	3		H. Sánchez	180	2
D Navarro	180	3		Herman Depypered	9	1
Daniel Flores	21, 111, 180	1, 2, 3		HG Welch	42	2
Daysi Navarro	111	2		HM Zyczynski	234	3
Desiree Mostajo	21, 111	1, 2		Hoover Canaval	195	3
DL Katz	241	3		Howard N. Hodis	208, 292	3, 4
DW Fonseca	101	2		HP Yang	239	3
E Haber	225	3		HS Oldenburg	51	1
E Visser	229	3		Hugo Sánchez	21	1
E. A. Bartfay	317	4		Humberto Izaguirre	111	2
E. Mezones-Holguín	180	2		Hwang ES	305	4
E. Ojeda	180	2		I Kinde	60	1
EB Gold	242	3		I Leng	232	3
EC Larsen	129	2		I Nygaard	234	3

	Pág.	Núm.		Pág.	Núm.
Irene Lambrinouidakia	9	1	L Middleton	127	2
Isaac Schiff	208, 292	3, 4	L. M. Bravo	180	3
Iuliana Ceasub C	9	1	LC Collins	53	1
J Chen	244	3	LF Defina	40	1
J Daniels	127	2	Lilian Orozco Santiago	270	4
J Gupta	127	2	LJ Esserman	305	4
J Kai	127	2	LM Chen	139	2
J Rush	133	2	Lucía Vega N.	101	2
J Simes	57	1	Luis Danckers	111	2
J. A. Hernández-Bueno	180	3	Luz M. Bravo	21	1
J. E. Blümel	180	3	Lynnette Leidy Sievert	208, 292	3, 4
JA Barentsen	229	3	M Beatle	139	2
JA Cauley	135	2	M Blondon	321	4
Jacinto Sánchez	280	3	M De Bastos	308	4
James H. Liu	208, 292	3, 4	M Dehghan	49	1
Jan L. Shifren	208, 292	3, 4	M Martino	180	3
JC Breitner	38	1	M Rae	237	3
JD. Berry	40	1	M Schoemaker	237	3
JE Gangwisch	146	2	M Solaymani-Dodaran	125	2
JE Manson	310	4	M Tohidi	125	2
JG Bentzen	129	2	M Toups	133	2
JH Dekker	229	3	M Van Beurden	51	1
JL Carwile	306	4	MA Espeland	232	3
JL Forman	129	2	Ma Y	319	4
JoAnn E. Manson	208, 292	3, 4	Mabel Martino	21	1
JoAnn V. Pinkerton	208, 292	3, 4	Margaret Reesf	9	1
Jorge Castellanos	280	3	Margery L.S. Gass	208, 280	3, 4
José A. Hernández-Bueno	21, 111	1, 2	María C. Zúñiga	21	1
JP Forman	146	1, 2	María Cecilia Cock	195	3
JP Schneider	137	2	María S. Vallejo	21, 111	1, 2
JR Hebert	319	4	María T. Espinoza	21, 111	1, 2
JR Joe Barber	68	1	María Teresa Ríos	280	4
Juan E. Blümel	21, 111	1, 2	Mark G. Martens	208, 292	3, 4
JW Eikelboom	57	1	Marla Shapiro	208, 292	3, 4
K Sutton-Tyrrell	36	1	Martha Cifuentes	92	2
K Hayashi	303	4	Mauricio Castellanos	195	3
K Kerlikowske	144	2	MC Zúñiga	180	3
K Mann	57	1	ME Jones	237	3
K. Portela-Buelvas	180	3	MI Silver	142	2
K. Tserotas	180	3	Michelle P. Warren	208, 292	3, 4
Karin Schenck-Gustafsson	9	1	Miriam Gómez A.	195	3
KB Michels	306	4	MJ Pencina,	315	4
Kerry Grens	71	1	ML Stefanick	310	4
KK Teo	49	1	MS Broder	150	2
KL Wiggins	321	4	MS Vallejo	180	3
Konstantinos Tserotas	21, 111	1, 2	MT Espinoza	180	3
L Brubaker	234	3	MT Ríos	101	2
L Geng	244	3	N Giordan	244	3

	Pág.	Núm.		Pág.	Núm.
NE Avis	242	3	S Witis	180	3
NL Ramos	243	3	SA Shumaker	232	3
NL Smith	321	4	SA Smith-Warner	53	1
Oscar Gómez	195	3	SD Berry	315	4
P Hartge	55	1	Selva Lima	21, 111	1, 2
P Lüthje	243	3	SF Duijts	51	1
P Ockelford	57	1	SG Ornstein	133	2
P Solow	137	2	Sheryl A. Kingsberg	208, 292	3, 4
P. Chedraui	180	3	Silvina Witis	21	1
Paola Gamboa,	280	4	Simoncinih Tommaso	9	1
Patricia León-León	111	2	SJ Schonfeld	55	1
Pauline M. Maki	208, 292	3, 4	SL Crawford	242	3
PE Gravitt	142	2	SM Green	225	3
Penny Allen	208, 292	3, 4	SR El Khoudary	36	1
Peter A. Friedman	65	1	T Diane	208, 292	3, 4
Peter Chedraui	21, 111	1, 2	TA Brighton	57	1
Peter F. Schnatz	208, 292	3, 4	Tsivgoulis G	227	3
Pfeiffer	55	1	Utian Wulf H.	208, 292	3, 4
PM Sarrel	241	3	V Vinante	241	3
PS Rosenberg	239	3	Viviana Palacios I.	101	2
Q Liao	244	3	VY Njike	241	3
R Balasubramanian	319	4	W Bartfay	317	4
R Díaz	57	1	W Hague	57	1
R Gray	127	2	W Zhu	131, 144	2
R Howe	305	4	WB Hinshaw	137	2
R Mister	57	1	WC Willett	306	4
RA Whitmer	38	1	WF Anderson	239	3
RA Hubbard	131, 144	2	WH Parker	150	2
RC Thurston	36	1	William Onatra	21, 101, 111	1, 2
RE McCabe	225	3		180, 280	3, 4
Richard A. Anderson	70	1	WT Lin	139	2
Roberto Gallo	195	2	X Song	244	3
Royer Monique	111	2	X Xia	150	2
RT Chlebowski	230, 310	3, 4	X Zhang	53	1
S Ishii	135	2	Y Cao	150	2
S Judd	227	3	Y Miyazaki	303	4
S Lima	180	3	Yvonne T. Van Der Schouwj	9	1
S Shen	146	2	Zully Benítez	21, 180	1, 3
S Zhang	150	2	ZB Omer	305	4
S Zou	150	2			

Índice de palabras clave

	Pág.	Núm.		Pág.	Núm.
América Latina.	180	3	Estilo de vida	9	1
Andrógenos	102	2	Estrógeno vaginal	208, 293	3, 4
Andropausia	102	2	Estrógenos	270	4
Antibióticos	270	4	Infección urinaria a repetición	270	4
Antígeno prostático	102	2	Insomnio	22	1
Arándano	270	4	Isoflavona	196	3
Atrofia vulvovaginal	208, 293	3, 4	Menopausia	22, 111, 180, 196, 208, 270, 293	1, 2 3, 4
Autoinmunidad	92	2	MRS	281	4
Calidad de sueño	22	1	Mujeres de edad mediana	9	1
Calidad de vida	111	2	Nutrición	9	1
Diabetes tipo 2	180	3	Ospemifeno	208, 293	3, 4
Dieta	9	1	Posmenopausia	281	4
Disfunción sexual eréctil	102	2	Presión sanguínea	180	3
Dispareunia	208, 293	3, 4	Resequedad vaginal	208, 293	3, 4
Dolor osteomuscular	111	2	Síntomas climatéricos	180	3
Edad mediana	22	1	Síntomas vasomotores	196	3
Enfermedad autoinmune	92	2	Trastornos del sueño	22	1
Envejecimiento	102	2	Vitamina D	92	2
Escala de Framingham	281	4			